

ILISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rapamune 1 mg/ml suukaudne lahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml sisaldab 1 mg siroliimust.

Üks 60 ml pudel sisaldab 60 mg siroliimust.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks ml sisaldab 20 mg etanooli ja 20 mg sojaõli.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Suukaudne lahus.

Kahvatukollane või kollane lahus

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Rapamune on näidustatud täiskasvanud patsientidel neerutransplantatsioonijärgse äratõukereaktsiooni profülaktikaks madala või mõõduka immunoloogilise riski korral. Esimese 2 kuni 3 kuu jooksul on Rapamunet soovitatav kasutada kombinatsioonis tsüklosporiini mikroemulsiooni ja kortikosteroididega. Säilitusravis võib Rapamune manustamist koos kortikosteroididega jätkata ainult sel juhul, kui tsüklosporiini mikroemulsiooni manustamine samal ajal järk-järgult lõpetatakse (vt lõigud 4.2 ja 5.1).

Rapamune on näidustatud kasutamiseks sporaadilise lümfangioliomüomatoosiga patsientide raviks, kellel on mõõduka raskusega kopsuhaigus või halvenev kopsufunktsioon (vt lõigud 4.2 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama sobiva kvalifikatsiooniga organsiirdamise spetsialist, kes peab ka pidevalt jälgima ravi kulgu.

Annustamine

Elundi äratõukereaktsiooni profülaktika

Ravi alustamine (2 kuni 3 kuu jooksul pärast siirdamist)

Rapamune tavaline annustamisskeem sellel perioodil on järgmine: manustada ühekordse küllastusannusena 6 mg suukaudselt esimesel võimalusel pärast siirdamist ning järgnevatel päevadel 2 mg üks kord ööpäevas, kuni ravitulemusandmete saamiseni (vt *Ravi jälgimine ja annuse kohandamine*). Seejärel tuleb Rapamune annust kohandada vastavalt patsiendile nii, et minimaalne (järgmise annuse manustamise eelne) kontsentratsioon veres oleks 4...12 ng/ml (kromatograafilise analüüsi tulemus). Ravi Rapamunega peab olema optimeeritud ja kohandatud steroidide ja tsüklosporiini mikroemulsiooni väheneva manustamisskeemiga. Tsüklosporiini soovitatav minimaalne kontsentratsioon on 2...3 kuu vältel pärast siirdamist 150...400 ng/ml (monoklonaalsel meetodil või mõne teise samaväärse tehnika abil saadud tulemus) (vt lõik 4.5).

Kõikumiste vähendamiseks tuleb Rapamunet võtta tsüklosporiini suhtes samal ajal, 4 tundi pärast tsüklosporiini annust, ja järjepidevalt kas koos söögiga või ilma (vt lõik 5.2).

Säilitusravi

Tsüklosporiini annust tuleb progresseeruvalt vähendada 4...8 nädala jooksul ning samal ajal Rapamune annust kohandada nii, et selle minimaalne kontsentratsioon veres oleks 12...20 ng/ml (kromatograafilisel meetodil, vt *Ravi jälgimine ja annuse kohandamine*). Rapamunet tuleb anda koos kortikosteroididega. Patsientidel, kellel tsüklosporiiniannuse vähendamine ei õnnestu või ei saa seda üldse ette võtta, ei tohi tsüklosporiini ja Rapamunet üheaegselt manustada kauem kui 3 kuud pärast siirdamist. Kui see on kliiniliselt võimalik, tuleb niisugustel patsientidel ravi Rapamunega lõpetada ja rakendada alternatiivset immunosupressiivset ravi.

Ravi jälgimine ja annuse kohandamine

Siroliimuse kontsentratsiooni täisveres tuleb hoolikalt jälgida järgmistes patsiendirühmades:

- 1) maksakahjustusega patsiendid;
- 2) patsiendid, kellele samaaegselt manustatakse CYP3A4 indutseerijaid või inhibiitoreid, samuti need patsiendid, kellel nimetatud ravimite manustamine on katkestatud (vt lõik 4.5);
- 3) patsiendid, kellel tsüklosporiini annust on märkimisväärselt vähendatud või on tsüklosporiinravi katkestatud. Just nimetatud patsiendirühmade puhul on kõige tõenäolisem, et vajatakse annuste muutmist.

Ravimikontsentratsiooni monitooring ei tohiks olla ainus alus siroliimuse annuse kohandamisel. Hoolikalt tuleb jälgida ka kliinilisi nähte/sümptomeid, koebiopsiate tulemusi ja laboratoorseid näitajaid.

Suuremal osal patsientidest, kes võtsid 2 mg Rapamunet 4 tundi pärast tsüklosporiini manustamist, oli siroliimuse minimaalne kontsentratsioon täisveres 4 ng/ml ja 12 ng/ml vahel (kromatograafilise analüüsi väärtused). Optimaalne ravi nõuab ravimi kontsentratsiooni pidevat jälgimist kõikide patsientide veres.

Rapamune annuse optimaalne kohandamine peaks põhinema enamal kui vaid ühekordselt minimaalsel tasemel, mis on mõõdetud rohkem kui 5 päeva möödumisel annuse eelmisest muutmisest.

Patsiendid võib viia üle Rapamune suukaudse lahuse kasutamiselt tableti ravimvormi kasutamisele sama arvu milligrammide alusel. Soovitatav on mõõta minimaalset kontsentratsiooni 1 või 2 nädala möödumisel ravimvormi või tabletitugevuse muutmisest, et veenduda ravimi minimaalse kontsentratsiooni püsimises soovituslikus sihtvahemikus.

Pärast tsüklosporiinravi katkestamist on soovitatav seada sihiks minimaalse kontsentratsiooni vahemik 12...20 ng/ml (kromatograafilise analüüsi tulemus). Tsüklosporiin inhibeerib siroliimuse metabolismi. Juhul, kui tsüklosporiini manustamine katkestatakse, väheneb kiirenenud metabolismi tõttu siroliimuse kontsentratsioon veres, mille tõttu tuleb siroliimuse annust suurendada. Keskmiselt peab siroliimuse annus olema 4 korda suurem, arvestades, et 2-kordne suurendamine on vajalik farmakokineetilise koostoime puudumise tõttu ning veel 2-kordne suurendamine selle tõttu, et saavutada suurem immunosupressiivsus tsüklosporiini puudumise tõttu. Aeg, mille vältel siroliimuse annust suurendada tuleb, peab olema vastavuses tsüklosporiini eliminatsioonikiirusega.

Kui säilitusravi ajal on ka edaspidi vaja annust kohandada (pärast tsüklosporiinravi katkestamist), toimub see enamikul patsientidel lihtsa arvutamise teel: Rapamune uus annus = praegune annus x (sihtmärk-kontsentratsioon/praegune kontsentratsioon). Lisaks uuele säilitusannusele tuleb arvutada välja ka küllastusannus, kui see on vajalik siroliimuse minimaalse kontsentratsiooni märkimisväärses suurendamiseks: Rapamune küllastusannus = 3 x (uus säilitusannus – praegune säilitusannus). Igapäevane Rapamune maksimaalne annus ei tohi ületada 40 mg. Kui arvatud igapäevane annus ületab 40 mg küllastusannuse lisandumise tõttu, tuleb küllastusannus manustada 2 päeva jooksul. Siroliimuse miinimumkontsentratsioon tuleb jälgida vähemalt 3...4 päeva pärast küllastusannus(t)e manustamist.

Soovitused siroliimuse 24 tunni miinimumkontsentratsioonide vahemike kohta põhinevad kromatograafilistel meetoditel. Siroliimuse kontsentratsioonide määramiseks täisveres on kasutatud mitmeid määramismeetodeid. Praegusel ajal määratakse kliinilises praktikas siroliimuse kontsentratsiooni täisveres nii kromatograafiliste kui ka immuunanalüüsi meetoditega. Nende erinevate meetoditega saadud kontsentratsiooni väärtused ei ole samaväärsed. Kõik selles ravimi omaduste kokkuvõttes toodud siroliimuse kontsentratsioonid on saadud kas kromatograafiliste meetoditega või viidud vastavusse kromatograafilise meetodi tulemustega. Igasugused annuse vahemiku reguleerimised tuleb teha vastavalt siroliimuse miinimumkontsentratsioonide määramiseks kasutatud meetodile. Kuna tulemused sõltuvad analüüsimeetodist ja laboratooriumist ning võivad ajas muutuda, peab annuse kohandamisel soovitud terapeutilise vahemiku saavutamiseks põhjalikult tundma konkreetset kohalikult kasutatavat analüüsimeetodit. Seetõttu peavad kohaliku laboratooriumi vastutavad esindajad pidevalt teavitama arste siroliimuse kontsentratsiooni määramiseks kasutatava kohaliku meetodi suutlikkusnäitajatest.

Sporaadilise liimfangioleiomiomatoosiga (S-LAM) patsiendid

S-LAM-iga patsientidel peab Rapamune algannus olema 2 mg ööpäevas. 10...20 päeva jooksul tuleb mõõta siroliimuse kontsentratsiooni täisveres ja kohandada annust nii, et kontsentratsioon jääks vahemikku 5...15 ng/ml.

Enamikul patsientidel saab annust kohandada lihtsa arvutamise teel: Rapamune uus annus = praegune annus x (sihtkontsentratsioon / praegune kontsentratsioon). Siroliimuse mittestabiilsetel kontsentratsioonidel põhineva Rapamune annuse sageda kohandamisega võib kaasneda üle- või alaannustamine, sest siroliimusel on pikk poolväärtusaeg. Pärast Rapamune säilitusannuse kohandamist peavad patsiendid uue säilitusannusega jätkama vähemalt 7...14 päeva, enne kui annust võib kontsentratsiooni jälgimise põhjal täiendavalt kohandada. Pärast stabiilse annuse saavutamist tuleb ravimi kontsentratsiooni jälgida vähemalt iga 3 kuu järel.

Kuna hetkel puuduvad andmed kontrolliga uuringutest, kus S-LAM-i ravi oleks kestnud kauem kui üks aasta, tuleb ravimi pikaajalisel kasutamisel ravist saadavat kasu uuesti hinnata.

Erirühmad

Mustanahalised patsiendid

On teataval määral informatsiooni selle kohta, et mustanahalised siiratud neeruga patsiendid (eelkõige afroameeriklased) vajavad suuremaid siroliimuse annuseid ja kontsentratsioone veres, et saavutada sama efektiivsus kui mitte-mustanahaliste puhul. Väheste usaldusväärse teabe tõttu ravimi ohutuse ja efektiivsuse kohta ei ole mustanahaliste patsientide jaoks selgeid erisoovitusi siroliimuse kasutamise eripärade kohta.

Eakad

Senised Rapamune suukaudse lahuse kliinilised uuringud ei ole haaranud piisavat hulka üle 65-aastaseid patsiente, et saaks öelda, kas eakad reageerivad ravile erinevalt võrreldes nooremate patsientidega (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Annuseid ei ole vaja kohandada (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel võib siroliimuse kliirens väheneda (vt lõik 5.2). Raske maksakahjustusega patsientidel on soovitatav vähendada Rapamune säilitusannust ligikaudu poole võrra.

On soovitatav, et maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel jälgitaks pidevalt siroliimuse miinimumkontsentratsiooni täisveres (vt *Ravi jälgimine ja annuse kohandamine*). Rapamune küllastusannust ei ole vaja muuta.

Raske maksakahjustusega patsientidel tuleb kontsentratsiooni jälgida iga 5 kuni 7 päeva järel, kuni 3 järjestikust miinimumtaset pärast annuse kohandamist või pärast küllastusannust on näidanud siroliimuse kontsentratsioonide stabiilsust, kuna pikenenud poolväärtusaja tõttu saavutatakse stabiilne kontsentratsioon hiljem.

Lapsed

Rapamune ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses kuni 18 aastat pole tõestatud. Praegu kättesaadavaid andmeid on kirjeldatud lõikudes 4.8, 5.1 ja 5.2, kuid annustamissoovitusi ei ole võimalik anda.

Manustamisviis

Rapamune on ainult suukaudseks manustamiseks.

Kõikumiste vähendamiseks tuleb Rapamunet võtta järjepidevalt kas koos söögiga või ilma.

Tuleb vältida greibimahla joomist (vt lõik 4.5).

Juhiseid ravimpreparaadi lahendamiseks enne manustamist vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Rapamune suukaudne lahus sisaldab sojaõli. Maapähkli või soja suhtes allergilised patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Rapamune mõju ei ole piisavalt uuritud kõrge immunoloogilise riskiastmega siiratud neeruga patsientidel, seepärast ei ole ravimi kasutamine sellel patsiendirühmal soovitatav (vt lõik 5.1).

Siiratud neeruga patsientidel, kellel siiriku funktsioneerimine on aeglane, võib siroliimus aeglustada neerufunktsiooni taastumist.

Ülitundlikkusreaktsioonid

Siroliimuse manustamisega on seostatud ülitundlikkusreaktsioone, sealhulgas anafülaktilisi ja anafülaksialaadseid reaktsioone, angioödeemi, eksofoliativset dermatiiti ja ülitundlikkusest põhjustatud vaskuliiti (vt lõik 4.8).

Samaaegne ravi

Immunosupressiivsed ained (ainult siiratud neeruga patsiendid)

Siroliimust on manustatud kliiniliste uuringute käigus samaaegselt järgmiste ainetega: takroliimus, tsüklosporiin, asatiopriin, mükofenolaatmofetiil, kortikosteroidid, tsütotoksilised antikehad. Siroliimust kombinatsioonis muude immunosupressiivsete ainetega ei ole lähemalt uuritud.

Rapamune ja tsüklosporiini koosmanustamisel tuleb jälgida neerufunktsiooni. Kui patsiendi vereseerumi kreatiniinitase on kõrgenenud, tuleb kaaluda immunosupressiivse ravi muutmist. Ettevaatlik tuleb olla ka kõikide teiste neerufunktsiooni kahjustada võivate ainete manustamisel.

Patsientidel, keda oli ravitud tsüklosporiini ja Rapamunega kauem kui 3 kuud, oli kreatiniinisaldus seerumis kõrgem ning arvutuslik glomerulaarfiltratsiooni tase väiksem võrreldes patsientidega, keda oli ravitud ainult tsüklosporiini ja platseebo või asatiopriiniga. Patsientidel, kelle puhul õnnestus tsüklosporiiniannust vähendada, esines vähem pahaloomulisuse juhte, kreatiniinisaldus oli seerumis

madalam ja arvutuslik glomerulaarfiltratsiooni tase kõrgem kui patsientidel, kes jätkasid tsüklosporiinravi. Jätkuvat tsüklosporiini ja Rapamune koosmanustamist ei saa soovitada kui säilitusravi.

Hilisemate kliiniliste uuringute andmete põhjal ei ole soovitatav kasutada Rapamunet, mükofenolaatmofetiili ja kortikosteroidide koos IL-2 retseptori antikeha (IL2R Ab) induktsiooniga pärast äsjast neeru siirdamist (vt lõik 5.1).

Soovitatav on perioodiliselt jälgida uriiniga erituva valgu hulka. Uuringus, milles hinnati üleminekut kaltsineuriini inhibiitoritelt Rapamune kasutamisele säilitavat ravi saavatel siiratud neeruga patsientidel, täheldati valgu uriiniga eritumise suurenemist 6 kuni 24 kuu möödumisel pärast üleminekut Rapamune kasutamisele (vt lõik 5.1). 2%-l uuringus osalenud patsientidest täheldati ka nefroosi (nefrootilise sündroomi) tekkimist (vt lõik 4.8). Avatud randomiseeritud uuringu andmete põhjal seostati üleminekut kaltsineuriini inhibiitorilt takroliimusele Rapamunele säilitusravi saavatel siiratud neeruga patsientidel ebasoodsa ohutusprofiiliga ning seetõttu pole ravi soovitatav (vt lõik 5.1).

Rapamune kasutamine koos kaltsineuriini inhibiitoriga võib suurendada kaltsineuriini inhibiitori poolt indutseeritud hemolüütilis-ureemilise sündroomi/trombootilise trombotsütopeenilise purpuri/trombootilise mikroangiopaatia (HUS/TTP/TMA) tekkeriski.

HGM-CoA reduktaasi inhibiitorid

Kliinilistele uuringutele tuginedes võib öelda, et HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite ja/või fibraatide manustamine koos Rapamunega osutus hästitalutavaks. Rapamune-ravi koos tsüklosporiin A-ga või ilma saavaid patsiente tuleb jälgida lipiididetaseme tõusu suhtes ning patsiente, kellele antakse HMG-CoA reduktaasi inhibiitorit ja/või fibraati, tuleb hoolega jälgida võimaliku rabadomüolüüsi ja teiste võimalike kõrvaltoimete suhtes, nagu on kirjeldatud nende ainete ravimi omaduste kokkuvõttes.

Tsütokroom P450 isoensüümid

Siroliimuse ja tugevate CYP3A4 inhibiitorite (näiteks ketokonasooli, vorikonasooli, itrakonasooli, telitromütsiini või klaritromütsiini) või CYP3A4 indutseerijate (näiteks rifampitsiini või rifabutiini) samaaegne manustamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Angioödeem

Rapamune ja angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorite koosmanustamisel on tekkinud angioneurootilise turse tüüpi reaktsioone. Angioödeemi võib potentseerida ka siroliimuse sisalduse suurenemine, mis võib olla tingitud nt koostoimest tugevate CYP3A4 inhibiitoritega (koos AKE inhibiitoritega või ilma) (vt lõik 4.5). Mõnedel juhtudel taandus angioödeem Rapamune-ravi lõpetamisel või annuse vähendamisel.

Siroliimuse samaaegsel kasutamisel AKE inhibiitoritega on siiratud neeruga patsientidel täheldatud biopsiaga kinnitust leidnud ägeda äratõukereaktsiooni sagenemist (vt lõik 5.1). Siroliimust samaaegselt AKE inhibiitoritega kasutavaid patsiente tuleb hoolikalt jälgida.

Vaktsineerimine

Immunosupressandid võivad mõjutada organismi vastust vaktsineerimisele. Immunosupressantidega (k.a Rapamune) ravi ajal võib vaktsineerimine olla vähem efektiivne. Rapamunega ravi ajal tuleks vältida elustekitajat sisaldavate vaktsiinide kasutamist.

Pahaloomulised kasvaja

Immunosupressioon võib põhjustada vastuvõtlikkuse suurenemist infektsioonidele ja lümfoomi ning teiste pahaloomuliste kasvajate teket, eriti nahas (vt lõik 4.8). Kõrgenenud nahavähi riski tõttu peavad patsiendid olema päikese- või ultravioletvalguse eest kaitstud vastava riituse ja kõrge kaitsefaktoriga päikesekreemiga.

Infektsioonid

Immuunsüsteemi liigne pärssimine võib suurendada vastuvõtlikkust infektsioonidele, kaasa arvatud oportunistlikud (bakteriaalsed, seen-, viirus- ja algloomadest põhjustatud) infektsioonid, fataalsed infektsioonid ja sepsis.

Siiratud neeruga patsientidel esinevate seisundite hulgas on BK-viirusega seotud nefropaatia ja JC-viirusega seotud progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia (PML). Need infektsioonid on sageli seotud suure üldise immunosupressiivse koormusega ning võivad viia tõsiste fataalsete seisunditeni, mida arst peab halvenenud neerufunktsiooni või neuroloogiliste sümptomitega immuunsupresseeritud patsientide diferentsiaaldiagnoosimisel arvesse võtma.

Siiratud neeruga patsientidel, kes ei ole võtnud antimikroobseid profülaktilisi ravimeid, on esinenud *Pneumocystis carinii*'st tingitud kopsupõletikku. Seetõttu tuleb esimese 12 siirdamisjärgse kuu jooksul manustada antimikroobseid profülaktilisi ravimeid, et ära hoida *Pneumocystis carinii*'st tingitud kopsupõletikku.

3 neerutrantsplantatsioonijärgse kuu jooksul on soovitatav tsütomegaloviiruse (CMV) profülaktika, eriti patsientidele, kellel on kõrgenenud risk CMV-infektsiooni suhtes.

Maksafunktsiooni kahjustus

Maksakahjustusega patsientidel on soovitatav siroliimuse miinimumkontsentratsiooni täisvere analüüsis hoolikalt jälgida. Raske maksakahjustusega patsientidel on kliirensi halvenemise tõttu soovitatav vähendada säilitusannust poole võrra (vt lõike 4.2 ja 5.2). Kuna neil patsientidel on poolväärtusaeg pikenenud, tuleb ravimi kontsentratsiooni pärast küllastusannust või annuse muutmist jälgida pika aja jooksul kuni kontsentratsioonide stabiliseerumiseni (vt lõike 4.2 ja 5.2).

Siiratud kopsu ja maksaga rühmad

Rapamune ohutust ja efektiivsust ei ole uuritud siiratud maksa või kopsuga patsientide immuunsupressiivses ravis, mistõttu neil juhtudel ei soovitata Rapamunet kasutada.

Kahes kliinilises uuringus *de novo* siiratud maksaga patsientidel täheldati siroliimuse kasutamisel koos tsüklosporiini või takroliimusega hepaatilise arteriaalse tromboosi riski tõusu, mis enamasti viis siiriku kaotuse või surmani.

Kliiniline uuring siiratud maksaga patsientidega, kes randomiseeriti üleminekuks kaltsineuriini inhibiitoritel põhinevalt raviskeemilt siroliimusel põhinevale raviskeemile või kaltsineuriini inhibiitoritel põhineva raviskeemiga jätkamiseks 6...144 kuu möödumisel maksa siirdamisest, ei näidanud ravi algul korrigeeritud glomerulaarfiltratsiooni kiiruse paremust 12 kuu pärast (vastavalt -4,45 ml/min ja -3,07 ml/min). Uuring ei näidanud ka siiriku kaotuse, puuduvate elulemuse andmete või surmajuhtude sageduse kokkuvõtlike andmete mittehalemust siroliimusele üle läinud rühmas võrreldes kaltsineuriini inhibiitoritega jätkanud rühmaga. Siroliimusele üle läinud rühmas oli suurem kui kaltsineuriini inhibiitoritega jätkanud rühmas, kuigi need sagedused ei olnud oluliselt erinevad. Uuringu katkestamise, üldise kõrvaltoimete (ja konkreetselt infektsioonide) tekkimise ning biopsiaga kinnitust leidnud ägeda maksasiiriku äratõuke sagedused 12 kuu pärast olid kõik siroliimusele üle läinud rühmas oluliselt suuremad kui kaltsineuriini inhibiitoritega jätkanud rühmas.

Siroliimuse kasutamisel *de novo* siiratud kopsuga patsientidel ühe immuunsupressiivse ravi komponendina on teatatud bronhi anastomoosi lahtituleku juhtudest, mis on enamasti lõppenud surmaga.

Süsteemsed toimed

Rapamunet kasutanud patsientidel on esinenud haavade halvemat või aeglasemat paranemist, sealhulgas lümfotseelet siiratud neeruga patsientidel ja haavade avanemist. Meditsiinilise kirjanduse

andmeil võib patsientidel kehamassiindeksiga üle 30 kg/m² olla haavade ebanormaalse paranemise risk suurem.

Rapamunet kasutanud patsientidel on esinenud ka vedelikukogumeid, sealhulgas perifeerset turset, lümfödeemi, pleuraefusiooni ja perikardi efusioone (sealhulgas hemodünaamiliselt olulisi efusioone lastel ja täiskasvanutel).

Rapamune kasutamisel täheldati kolesterooli- ja triglütseriidide sisalduse suurenemist seerumis, mis võib vajada ravi. Rapamunet võtnud patsiente tuleb jälgida hüperlipideemia osas, kasutades laboratoorseid teste. Kui hüperlipideemia esinemine on kindlaks tehtud, tuleb rakendada vastavaid meetmeid, nt dieeti, kehaliste harjutuste sooritamist ja lipiidide taset alandavaid ravimeid. Hüperlipideemiaga patsientide puhul tuleb enne immunosupressiivse ravi, k.a Rapamune-ravi alustamist kaaluda riski ja kasu vahekorda. Samamoodi tuleb hinnata riski ja kasu vahekorda Rapamunega ravi jätkamisel patsientidel, kellel on raskekujuline refraktaarne hüperlipideemia.

Etanool

Rapamune suukaudne lahus sisaldab kuni 2,5 mahuprotsenti etanooli (alkoholi). 6 mg küllastusannus sisaldab kuni 150 mg alkoholi, mis vastab 3 ml õllele või 1,25 ml veinile. See annus võib olla alkoholismiga patsientidele kahjulik ning seda tuleb arvesse võtta rasedate või imetavate naiste, laste ja riskirühmade puhul, nt maksahaiguse või epilepsiaga patsiendid.

Säilitavad annused 4 mg või vähem sisaldavad vähesel hulgal etanooli (100 mg või vähem), mis on tõenäoliselt liiga vähe, et kahjulik olla.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Siroliimust metaboliseerib ulatuslikult CYP3A4 isosüüm sooleseinas ja maksas. Siroliimus on ka substraat mitmeid ravimeid väljutava pumba – P-glükoproteiini (P-gp) jaoks peensooles. Seega ained, mis mõjutavad nimetatud proteiine, mõjutavad ka siroliimuse imendumist ja imendunud siroliimuse eliminatsiooni. CYP3A4 inhibiitorid (näiteks ketokonasool, vorikonasool, itrakonasool, telitromütsiin või klaritromütsiin) aeglustavad siroliimuse metabolismi ja suurendavad siroliimuse taset. CYP3A4 indutseerijad (näiteks rifampitsiin või rifabutiin) kiirendavad siroliimuse metabolismi ja põhjustavad siroliimuse kontsentratsiooni langust. Siroliimuse samaaegne manustamine tugevate CYP3A4 inhibiitorite või indutseerijatega ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).

Rifampitsiin (CYP3A4 indutseerija)

Rifampitsiini korduvad annused, mis manustati pärast Rapamune ühekordset 10 mg suukaudse lahuse annust, vähendasid siroliimuse kontsentratsioone täisveres. Rifampitsiin suurendas siroliimuse kliirensit ligikaudu 5,5 korda ning vähendas AUC ja C_{max} vastavalt ligikaudu 82% ning 71%. Siroliimuse ja rifampitsiini samaaegne kasutamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).

Ketokonasool (CYP3A4 inhibiitor)

Ketokonasooli korduvate annuste manustamine mõjutas oluliselt siroliimuse imendumiskiirust, imendunud kogust ning siroliimuse kontsentratsiooni Rapamune suukaudsest lahusest – see kajastus siroliimuse C_{max}, t_{max} ja AUC vastavalt 4,4-, 1,4- ja 10,9-kordse suurenemisena. Siroliimuse ja ketokonasooli samaaegne kasutamine pole soovitatav (vt lõik 4.4).

Vorikonasool (CYP3A4 inhibiitor)

Kui tervetele vabatahtlikele manustati samaaegselt siroliimusega (2 mg ühekordse annusena) suukaudselt mitme annusena vorikonasooli (400 mg iga 12 tunni järel ühe ööpäeva jooksul ning seejärel 100 mg iga 12 tunni järel 8 päeva jooksul), suurenes siroliimuse C_{max} keskmiselt 7 korda ning AUC keskmiselt 11 korda. Siroliimuse ja vorikonasooli samaaegne kasutamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).

Diltiaseem (CYP3A4 inhibiitor)

10 mg Rapamune suukaudse lahuse suukaudne manustamine koos 120 mg diltiaseemiga mõjutab siroliimuse biosaadavust oluliselt: siroliimuse C_{max} , t_{max} ja AUC suurenesid vastavalt 1,4, 1,3 ja 1,6 korda. Siroliimus ei muutnud diltiaseemi ega ka viimase metaboliitide desatsetüüldiltiaseemi ja desmetüüldiltiaseemi farmakokineetikat. Diltiaseemi manustamisel tuleb jälgida siroliimuse kontsentratsiooni veres ning vajadusel annust kohandada.

Verapamiil (CYP3A4 inhibiitor)

Verapamiili ja siroliimuse suukaudse lahuse korduval manustamisel hälbisid märkimisväärselt mõlema ravimi imendumiskiirus ja imenduv kogus. Siroliimuse kogu vere C_{max} suurenes 2,3 korda, t_{max} 1,1 korda ja AUC 2,2 korda. Plasmas määratud S(-) verapamiili C_{max} ja AUC suurenesid mõlemad 1,5 korda ning t_{max} vähenes 24%. Samaaegse ravi korral tuleb jälgida siroliimuse taset ning vajadusel vähendada mõlema ravimi annuseid.

Erütromütsiin (CYP3A4 inhibiitor)

Erütromütsiini ja siroliimuse suukaudse lahuse korduval manustamisel suurenesid märkimisväärselt mõlema ravimi imendumiskiirus ja imenduv kogus. Siroliimuse kogu vere C_{max} suurenes 4,4 korda, t_{max} 1,4 korda ja AUC 4,2 korda. Erütromütsiini C_{max} plasmas suurenes 1,6 korda, plasma t_{max} 1,3 korda ning plasma AUC 1,7 korda. Samaaegse ravi korral tuleb jälgida siroliimuse taset ning vajadusel vähendada mõlema ravimi annuseid.

Tsöklosporiin (CYP3A4 substraat)

Tsöklosporiin A (CsA) kiirendab oluliselt siroliimuse imendumist ning põhjustab imenduva koguse suurenemise. Kui samaaegselt siroliimusega (5 mg) manustati 300 mg tsüklosporiin A-d, suurenes siroliimuse AUC ligikaudu 183%; 5 mg siroliimuse manustamisel 2 tundi pärast tsüklosporiin A-d suurenes siroliimuse AUC umbes 141% ning 10 mg siroliimuse manustamisel 4 tundi pärast tsüklosporiin A-d suurenes AUC umbes 80%. Tsüklosporiin A toime peegeldus ka siroliimuse C_{max} ja t_{max} tõusus. Kui siroliimust manustati 2 tundi enne tsüklosporiin A-d, muutusi C_{max} ja AUC väärtustes ei täheldatud. Siroliimuse ühekordne annus ei mõjutanud tsüklosporiini (mikroemulsioon) farmakokineetikat, kui siroliimust manustati tervetele vabatahtlikele kas samaaegselt tsüklosporiiniga või 4-tunnise vahega. Soovitav on Rapamunet manustada 4 tundi pärast tsüklosporiini (mikroemulsioon).

Suukaudsed kontratseptiivid

Mingit kliiniliselt olulist farmakokineetilist koostoimet Rapamune suukaudse lahuse ja 0,3 mg norgestreeli/0,03 mg etinüülestradioli vahel ei esinenud. Ehkki suukaudse rasestumisvastase ravimi ühekordse annusega läbi viidud koostoimeuuringu tulemused viitasid farmakoloogilise koostoime puudumisele, ei välista need siiski Rapamune pikaajalise ravi korral teatud farmakokineetilisi muutusi, mis võiksid mõjutada suukaudsete kontratseptiivide efektiivsust.

Muud võimalikud koostoimed

CYP3A4 inhibiitorid võivad aeglustada siroliimuse metabolismi ja suurendada siroliimuse taset veres. Sellised inhibiitorid on teatud seentevastased ravimid (nt klotrimasool, flukonasool, itrakonasool, vorikonasool), teatud antibiootikumid (nt troleandomütsiin, telitromütsiin, klaritromütsiin), teatud proteaasi inhibiitorid (nt ritonaviir, indinaviir, botsepreviir, telapreviir), nikardipiin, bromokriptiin, tsimetidiin ja danasool.

CYP3A4 indutseerijad võivad kiirendada siroliimuse metabolismi ja vähendada selle kontsentratsiooni veres (nt lihtnaistepuna (*Hypericum perforatum*), antikongulsandid: karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin).

Ehkki siroliimus inhibeerib *in vitro* inimese maksa mikrosomaalseid tsütokroome P₄₅₀ CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ja CYP3A4/5, ei ole tõenäoline, et see inhibeeriks nimetatud isosüümide aktiivsust *in vivo*, kuna siroliimuse kontsentratsioonid, mis on vajalikud inhibeerimiseks, on märksa kõrgemad kui need kontsentratsioonid, mida on leitud patsientidel, kes võtavad Rapamune raviannuseid. Ained, mis inhibeerivad P-glükoproteiine, võivad põhjustada siroliimuse ekskretsiooni vähenemist soolerakkudest ning seega suurendada siroliimuse kontsentratsiooni veres.

Greibimahl mõjutab CYP3A4 poolt vahendatavat metabolismi ning seega tuleb greibimahla vältida.

Farmakokineetilisi koostoimeid võib esineda ka seedetraktile prokineetilise toimega ravimitega, näiteks tsisapriidi ja metoklopramiidiga.

Ühtegi kliiniliselt olulist farmakokineetilist koostoimet siroliimuse ja järgmiste ainete vahel ei ole täheldatud: atsükloviir, atorvastatiin, digoksiin, glibenklamiid, metüülprednisoloon, nifedipiin, prednisoloon ja trimetoprim/sulfametoksasool.

Lapsed

Koostoime uuringuid on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestuda võivad naised

Rapamune-ravi ajal ja 12 nädalat pärast ravi tuleb kasutada efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.5).

Rasedus

Siroliimuse kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada. Rapamunet ei tohi kasutada raseduse ajal, kui see ei ole hädavajalik. Rapamune-ravi ajal ja 12 nädalat pärast ravi lõpetamist tuleb kasutada efektiivset rasestumisvastast meetodit.

Imetamine

Pärast radioaktiivselt märgistatud siroliimuse manustamist rottidele eritus see lakteerivate rottide rinnapiima. Ei ole siiski teada, kas siroliimus eritub inimese rinnapiima. Rinnaga toitmine tuleb ravi ajaks Rapamunega katkestada, kuna siroliimusel võib olla kõrvaltoimeid imetatavale väikelapsele.

Fertiilsus

Mõnel Rapamunega ravitud patsiendil on täheldatud sperma parameetrite halvenemist. Need mõjud on enamikul juhtudel pärast ravi katkestamist Rapamunega möödunud (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Rapamune teadaolevalt ei mõjuta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud.

4.8 Kõrvaltoimed

Neerutransplantatsioonijärgse elundi äratõukereaktsiooni profülaktikas täheldatud kõrvaltoimed

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimeteks (esines > 10% patsientidest) olid trombotsütopeenia, aneemia, palavik, hüpertensioon, hüpokaleemia, hüpofosfateemia, kuseteede infektsioon,

hüperkolesteroleemia, hüperglükeemia, hüpertriglütserideemia, kõhuvalu, lümfotseele, perifeerne turse, artralgia, akne, kõhulahtisus, valu, kõhukinnisus, iiveldus, peavalu, vere kreatiniinisalduse suurenemine ja laktaatdehüdrogenaasi (LDH) sisalduse suurenemise veres.

Iga kõrvaltoime esinemissagedus võib siroliimuse minimaalse taseme tőustes suurened.

Järgmine kõrvaltoimete loetelu põhineb kliinilistest uuringutest ja turustamisjärgsetest kogemustest saadud andmetel.

Kõrvaltoimed on toodud organsüsteemi klassides esinemissageduste kaupa (patsientide arv, kellel kõrvaltoime eeldatavalt tekib), kasutades järgmist liigitust: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Enamik patsientidest sai immunosupressiivset ravi, mis hõlmab Rapamune manustamist kombinatsioonis teiste immunosupressiivsete ainetega.

Organsüsteemi klass	Väga sage ($\geq 1/10$)	Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)	Harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$)	Sagedus teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
Infektsioonid ja infestatsioonid	pneumoonia, seen-, viirus- ja bakteriaalsed nakkused, <i>Herpes simplex</i> , kuseteede nakkus	sepsis, põelonefriit, tsütomegalovii ruskus, <i>Herpes zoster</i> , mida põhjustab <i>varicella zoster</i> 'i viirus	<i>Clostridium difficile</i> enterokoliit, mükobakteri aalne nakkus (sh tuberkuloos), Epstein-Barri viirusnakkus		
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sh tsüstid ja polüübid)		mittemelanoomne nahavähk*	lümfoom*, pahaloomuline melanoom*, siirdamisjärgne lümfoproliferatiivne häire		neuroendokriinne nahakartsinoom*

Organsüsteemi klass	Väga sage (≥ 1/10)	Sage (≥ 1/100 kuni < 1/10)	Aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100)	Harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000)	Sagedus teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
Vere- ja lümfisüsteemi häired	trombotsütopeenia, aneemia, leukopeenia	hemolüütiline ureemiline sündroom, neutropeenia	pantsütopeenia, trombootiline trombotsütopeeniline purpur		
Immuunsüsteemi häired		ülitundlikkusreaktsioonid (sh angioödeem, anafülaktiline ja anafülaktoidne reaktsioon)			
Ainevahetus- ja toitumishäired	hüpokaleemia, hüpfosfateemia, hüperlipideemia (sh hüperkolesteroleemia), hüperglükeemia, hüpertriglütserideemia, melliitdiabeet				
Närvisüsteemi häired	peavalu				pöörduv posterioorne entsefalopaatia sündroom
Südame häired	tahhükardia	perikardi efusioon			
Vaskulaarsed häired	lümfotseele, hüpertensioon	veenitromboos (sh süvaveenitromboos)	lümfödeem		
Respiratoosed, rindkere ja mediastiinumi häired		kopsuemboolia, pneumoniit*, pleuraefusioon, epistaksis	kopsuverejooks	alveolaarne proteinoos	
Seedetrakti häired	kõhuvalu, kõhulahtisus, kõhukinnisus, iiveldus	pankreatiit, stomatiit, astsiit			

Organsüsteemi klass	Väga sage (≥ 1/10)	Sage (≥ 1/100 kuni < 1/10)	Aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100)	Harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000)	Sagedus teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
Maksa- ja sapiteede häired	kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüside tulemustes (sh aspartaatamino-transferaasi jaalaniinamino-transferaasi aktiivsuse tõus)		maksapuudulikkus*		
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	nahalööve, akne		eksfoliativne dermatiit	allergiline vaskuliit	
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	artralgia	osteonekroos			
Neerude ja kuseteede häired	proteинуuria		nefrootiline sündroom (vt lõik 4.4), fokaalsegmentaalne glomeruloskleroos*		
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	menstruaaltsükli häired (sh amenorröa ja menorraagia)	munasarjatsüstid			
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	turse, perifeerne turse, palavik, valu, haava paranemise häired*				
Uuringud	laktaatdehüdrgenaasi sisaldus veres suurenenud, kreatiniinisaldus veres suurenenud				

* Vt lõiku allpool.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Immunosupressioon suurendab lümfoomi ja teiste pahaloomuliste haiguste (eriti nahalokalisatsiooniga) tekkeriski (vt lõik 4.4).

Immunosupressantidega, sealhulgas Rapamunega ravitud patsientidel on esinenud BK-viirusega seotud nefropaatiat, samuti JC-viirusega seotud progresseeruvat multifokaalset leukoentsefalopaatiat (PML).

On andmeid hepatotoksilisuse kohta, mille risk võib suureneda siroliimuse minimaalse kontsentratsiooni tõusuga. Harva on teatatud letaalse lõpuga maksanekroosist siroliimuse minimaalse kontsentratsiooni suurenemise tingimustes.

Immunosupressiivseid aineid, k.a Rapamune, tarvitavatel patsientidel on esinenud ebaselge infektsioosse etioloogiaga interstitsiaalse kopsuhaiguse juhte (pneumoniit, harvaesinev oblitereeriv bronhioliit organiseeruva pneumooniaga (BOOP) ja kopsufibroos), mõned neist on lõppenud letaalselt. Mõnel juhul on interstitsiaalne kopsuhaigus lahenenud pärast Rapamune-ravi katkestamist või annuse vähendamist. Risk võib suureneda seoses siroliimuse minimaalse kontsentratsiooni tõusuga.

On teatatud haava väärparanemisest pärast siirdamisoperatsiooni, sealhulgas fastsia dehistsentsist, haavasongast ja anastomoosi (nt haavade, vaskulaarse, hingamisteede, ureteraalse, biliaarse anastomoosi) rebendist.

Mõnel Rapamunega ravitud patsiendil on täheldatud sperma parameetrite halvenemist. Need mõjud on enamikul juhtudel pärast ravi katkestamist Rapamunega möödunud (vt lõik 5.3).

Patsientidel, kellel siiriku funktsioneerimine on aeglane, võib siroliimus aeglustada neerufunktsiooni taastumist.

Rapamune kasutamine koos kaltsineuriini inhibiitoriga võib suurendada kaltsineuriini inhibiitori poolt indutseeritud hemolüütilis-ureemilise sündroomi/trombootilise trombotsütopeenilise purpuri/trombootilise mikroangiopaatia (HUS/TTP/TMA) tekkeriski.

On esinenud fokaal-segmentaalset glomeruloskleroosi.

Rapamunet kasutavatel patsientidel on esinenud vedeliku kogunemist, sealhulgas perifeerseid turseid, lümfödeemi, pleuraefusiooni ja perikardi efusioone (sealhulgas hemodünaamiliselt olulisi efusioone lastel ja täiskasvanutel).

Ühes uuringus, milles hinnatakse kaltsineuriini inhibiitoritelt siroliimusele (sihtmärk-kontsentratsioon 12...20 ng/ml) ümberlülitumise ohutust ja efektiivsust neerutrantsplantaadiga patsientide säilitusravis, katkestati uuringusse kaasamine patsientide alarühmas (n=90), kelle glomerulaarfiltratsiooni algväärtus oli alla 40 ml/min (vt lõik 5.1). Nimetatud siroliimus-ravi korral esines rohkem raskeid kõrvaltoimeid, sealhulgas pneumooniat, ägedat äratõukereaktsiooni, siiriku kaotust ja surma (n=60, keskmine aeg pärast transplantaatsiooni 36 kuud).

Teatatud on munasarja tsüstidest ja menstruaaltsükli häiretest (sealhulgas amenorröa ja menorraagia). Munasarja tsüstide sümptomitega patsiendid tuleb suunata täiendavatele uuringutele. Munasarja tsüstide esinemine võib olla suurem menopausieelses eas naistel võrreldes menopausijärgses eas naistega. Mõnedel juhtudel on munasarja tsüstid ja kirjeldatud mentruaaltsükli häired taandunud Rapamune ravi lõpetamisel.

Lapsed

Laste ega noorukitega (vanuses alla 18 aasta) ei ole läbi viidud kontrolliga kliinilisi uuringuid, milles toimunud annustamine oleks võrreldav praegu Rapamune kasutamiseks täiskasvanutel näidustatud annustega.

Ohutust hinnati kontrolliga kliinilises uuringus, milles osalesid alla 18 aasta vanused siiratud neeruga patsiendid, kellele eeldati olevat kõrge immunoloogiline risk, sest neil oli olnud üks või mitu ägedat allotransplantaadi äratõuke episoodi ja/või oli hetkel neerubiopsiaga kindlaks määratud krooniline allotransplantaadi nefropaatia (vt lõik 5.1). Rapamune kasutamist koos kaltsineuriini inhibiitoritega ja kortikosteroididega seostati neerufunktsiooni halvenemise, seerumi ebanormaalse lipiidide taseme (sealhulgas seerumi triglütseriidide ja kolesteroolitaseme suurenemine) ja kuseteede infektsioonide riski suurenemisega. Uuritud raviskeem (Rapamune jätkuv kasutamine koos kaltsineuriini inhibiitoriga) ei ole näidustatud täiskasvanud ega pediaatrilistele patsientidele (vt lõik 4.1).

Teises uuringus, milles osales 274 siiratud neeruga patsienti vanuses 20 aastat ja nooremad, oli eesmärk hinnata kortikosteroidi kasutamise järjestikuse lõpetamise (alates kuue kuu möödumisest siirdamisest) ohutust immunosupressantide raviskeemis, mida alustati siirdamisel ja millesse kuulus täisannuses immunosupressioon koos Rapamunega ja kaltsineuriini inhibiitoriga ning ravi alustamine basiliksimabiga, ning 19 patsiendil (6,9%) neist tekkis siirdamisjärgne lümfoproliferatiivne häire. 89 patsiendist, kes olid enne siirdamist Epstein-Barri viiruse (EBV) suhtes -seronegatiivsed, tekkis 13-l (15,6%) siirdamisjärgne lümfoproliferatiivne häire. Kõik patsiendid, kellel tekkis siirdamisjärgne lümfoproliferatiivne häire, olid alla 18 aasta vanused.

Rapamunet ei soovitata kasutada lastel ja noorukitel piisavate kogemuste puudumise tõttu (vt lõik 4.2).

S-LAM-iga patsientidel täheldatud kõrvaltoimed

Ohutust hinnati kontrolliga uuringus, kuhu kaasati 89 LAM-iga patsienti, kellest 81 patsiendil oli S-LAM ja 42 said ravi Rapamunega (vt lõik 5.1). S-LAM-iga patsientidel täheldatud kõrvaltoimed olid kooskõlas neerutrantsplaatatsioonijärgse elundi äratõukereaktsiooni profülaktika näidustusel kasutatava ravimi teadaoleva ohutusprofiiliga; lisaks täheldati kõrvaltoimena kehakaalu langust, millest teatati uuringus Rapamune korral suurema esinemissagedusega kui platseebo kasutamisel (sage, 9,5% vs. sage, 2,6%).

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi kaudu, mis on loetletud V lisas, kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise kohta on vähe andmeid. Ühel patsiendil esines pärast 150 mg Rapamune allaneelamist aatriaalse fibrillatsiooni episood. Üleannustamise korral võivad esineda kõik kõrvaltoimed, mis on kirjeldatud lõigus 4.8. Kõikidel üleannustamise juhtudel tuleb rakendada üldiseid toetavaid meetmeid. Tuginedes Rapamune halvale lahustuvusele vees ja heale võimele seonduda erütrotsüütide ja plasmavalkudega, võib arvata, et Rapamune ei ole arvestataval määral dialüüsitav.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunosupressandid, selektiivsed immunosupressandid, ATC-kood: L04AA10.

Siroliimus inhibeerib enamiku stiimulite poolt esilekutsutava T-raku aktivatsiooni, blokeerides nii kaltsiumist sõltuvat kui ka kaltsiumist mittesõltuvat rakusisest signaalkaskaadi. Uuringud näitasid, et siroliimuse toimet vahendab mehhanism, mis erineb tsüklosporiini, takroliimuse ja teiste immunosupressiivsete ainete puhul leitud. Eksperimentaalsed andmed lubavad oletada, et siroliimus seondub spetsiifilise tsütosoolse proteiiniga FKPB-12 ja et tekkiv FKPB-12-siroliimuse kompleks inhibeerib rakutsükli progressiooni kõige olulisemalt mõjutava kinaasi (imetajate rapamütsiinimärklaua mTOR) aktiveerumist. Nimetatud kinaasi, mTOR'i inhibitsioon põhjustab mitmete spetsiifiliste signaaliedastusprotsesside blokeerumise. Tulemuseks on lümfotsüütide aktivatsiooni inhibeerimine ning immunosupressioon.

Loomkatsed on näidanud, et siroliimus mõjutab otseselt T- ja B-raku aktivatsiooni immuunvahendatud reaktsioonide mahasurumisel nagu näiteks võõrkoe äratõukamine.

LAM hõlmab kopsukoe infiltratsiooni silelihasrakkudele sarnaste rakkudega, mis kannavad tuberoosse skleroosi kompleksi (TSC) geeni inaktiveerivaid mutatsioone (LAM-rakud). TSC-geeni

funktsioonikadu aktiveerib mTOR-i signaaliülekanne, millega kaasneb rakkude vohamine ja lümfangiogeensete kasvufaktorite vabanemine. Siiratus püsib aktiveeritud mTOR-i ülekanne ja seeläbi ka LAM-rakkude vohamist.

Kliinilised uuringud

Elundi äratõukereaktsiooni profülaktika

Madala ja mõõduka immunoloogilise riskiga patsientidel uuriti tsüklosporiini eliminatsiooni – Rapamune säilitusravi III faasi uuringus, mis hõlmas patsiente, kellele oli siiratud surnud või elava doonori neer. Lisaks kaasati uuringurühma korduvsiirdamise läbi teinud patsiendid, kelle eelmine siiratud organ funktsioneeris vähemalt 6 kuud. Tsüklosporiini manustamist ei vähendatud patsientidel, kellel esines Banff'i skaala järgi 3. astme akuutseid äratõukeepisoode, kes olid dialüüsist sõltuvad, ning kelle seerumi kreatiniinitase oli suurem kui 400 µmol/L, samuti nendel, kelle neerufunktsioon oli tsüklosporiiniannuse vähendamiseks ebapiisav. Siiriku äratõuke kõrge immunoloogilise riskiga patsiente tsüklosporiini elimineerimise – Rapamune säilitusravi uuringutesse praktiliselt ei kaasatud ning neile ei ole nimetatud ravi soovitatav.

Siiratud organi ja patsiendi elulemus 12, 24 ja 36 kuu möödumisel oli mõlemas rühmas ühesugune. 48 kuu möödumisel oli siiratud organi elulemuses statistiliselt oluline erinevus Rapamune kasuks selle kasutamisel tsüklosporiini eliminatsiooni järgses rühmas, võrreldes Rapamune kasutamisega tsüklosporiiniga ravitavas rühmas (kaasa ja välja arvatud järelkontrollilt kadunud patsiendid). Ajavahemikul randomiseerimisest kuni 12 kuu möödumiseni oli esimese biopsiaga tõendatud äratõuke määr tsüklosporiini eliminatsiooni rühmas oluliselt kõrgem kui tsüklosporiini säilitava ravi rühmas (vastavalt 9,8% ja 4,2%). Pärast seda ei olnud nende kahe rühma vahel enam olulisi erinevusi.

Pärast tsüklosporiini eliminatsiooni Rapamunet saanud patsientidel oli keskmine arvutuslik glomeerulite filtratsioonikiirus 12, 24, 36, 48 ja 60 kuu möödumisel oluliselt kõrgem kui Rapamunet koos tsüklosporiiniga raviks saanud rühmas. Lähtudes alates 36 kuu möödumisest ja hiljem saadud andmete analüüsist, mis näitas üha kasvavaid erinevusi siiratud organi elulemuses ja neerufunktsioonis, samuti oluliselt väiksemat vererõhku tsüklosporiini eliminatsiooni rühmas, otsustati Rapamunet koos tsüklosporiiniga saanud uuringus osalejate rühmas ravi katkestada. 60 kuu möödumisel oli muude kui naha pahaloomuliste kasvajate sagedus oluliselt kõrgem rühmas, milles jätkati tsüklosporiini kasutamist, võrreldes rühmaga, millel oli tsüklosporiini kasutamine katkestatud (vastavalt 8,4% ja 3,8%). Naha kartsinoomi puhul pikenes oluliselt esmase ilmneniseni kulunud mediaanaeg.

Kaltsineuriini inhibiitoritelt Rapamunele ülemineku ohutust ja efektiivsust siiratud neeruga säilitavat ravi saanud patsientidel (6...120 kuud pärast siirdamist) hinnati randomiseeritud mitmekeskuselises kontrolliga uuringus, milles osalejad olid jagatud kihtidesse glomeerulite filtratsioonikiiruse järgi uuringu algul (20...40 ml/min ja rohkem kui 40 ml/min). Samaaegselt kasutatud immunosuppressantide hulka kuulusid mükofenolaatmofetiil, asatiopriin ja kortikosteroidid. Patsientide kaasamine kihti, milles arvutuslik glomeerulite filtratsioonikiirus uuringu algul oli vähem kui 40 ml/min, katkestati ohutuslaste nähtude tasakaalustamatuse tõttu (vt lõik 4.8).

Patsiendivalimis, kelle arvestuslik glomerulaarfiltratsioon uuringu algul oli rohkem kui 40 ml/min, neerude funktsioon üldiselt ei paranenud. Ägeda äratõuke, siiratud organi kaotamise ja suremuse määrad olid 1 ja 2 aasta möödumisel ühesugused. Raviga kaasnenud kõrvaltoimeid esines sagedamini esimese 6 kuu jooksul pärast üleminekut Rapamune kasutamisele. Patsiendivalimis, kelle arvestuslik glomerulaarfiltratsioon uuringu algul oli rohkem kui 40 ml/min, olid 24 kuu möödumisel uriini valgusisalduse ja kreatiniini keskmised ja mediaansuhted Rapamunele üle läinud rühmas oluliselt kõrgemad kui kaltsineuriini inhibiitoritega ravi jätkanud rühmas (vt lõik 4.4). Tekkis ka nefroosi (nefrootilist sündroomi) (vt lõik 4.8).

2 aasta möödumisel oli naha mittemelanoomsete pahaloomuliste kasvajate määr Rapamunele üle läinud rühmas oluliselt madalam kui kaltsineuriini inhibiitoritega jätkanud rühmas (1,8% ja 6,9%). Uuringu alarühmas, kus patsientide glomeerulite filtratsioonikiirus uuringu algul oli rohkem kui

40 ml/min ja valgu eritumine uriiniga normaalne, oli arvutuslik glomeerulite filtratsioonikiirus 1 ja 2 aasta möödumisel suurem Rapamunele üle läinud patsientidel kui samasuguses alarühmas, milles jätkati ravi kaltsineuriini inhibiitoritega. Ägeda äratõuke, siiratud organi kaotamise ja suremuse määrad olid sarnased, kuid selle alarühma Rapamunega ravitud osas suurenes valgu eritumine uriiniga.

Avatud randomiseeritud võrdlevas mitmekeskuselises uuringus, kus siiratud neeruga patsiendid läksid 3...5 kuud pärast siirdamist üle takroliimusele või jätkasid takroliimuse kasutamist, ei täheldatud 2 aasta möödudes neerude talitluses olulist erinevust. Siroliimusele üle läinud rühmas esines võrreldes takroliimust kasutanud rühmaga rohkem kõrvaltoimeid (99,2% vs. 91,1%; $p = 0,002^*$) ja kõrvaltoimetest tingitud ravi katkestamisi (26,7% vs. 4,1%; $p < 0,001^*$). Biopsiaga kinnitust leidnud ägedaid äratõukereaktsioone esines 2 aasta jooksul siroliimust kasutanud patsiendirühmas ($p = 0,020^*$) rohkem (11; 8,4%) kui takroliimust kasutanud patsiendirühmas (2; 1,6%). Enamik äratõukereaktsioone olid siroliimust kasutanud rühmas kerged (8 juhul 9-st [89%] oli tegemist T-rakkudest tingitud ägeda äratõukereaktsiooniga, 2 juhul 4-st [50%] antikehadest tingitud ägeda äratõukereaktsiooniga). Patsiente, kellel oli sama biopsia korral nii antikehadest kui ka T-rakkudest tingitud äratõukereaktsioon, võeti kummaski kategoorias ühe korra arvesse. Osal siroliimusele üle läinud patsientidest ilmnis varem mitteesinevad *diabetes mellitus*, mille korral sai patsient pärast randomiseerimist üle 30 päeva või vähemalt 25 päeva jooksul pidevalt (vahet pidamata) mis tahes diabeediravi ning vere paastuglukoos oli ≥ 126 mg/dl või söömisjärgne ≥ 200 mg/dl (18,3% vs. 5,6%; $p = 0,025^*$). Siroliimust kasutanud rühmas täheldati lamerakk-kartsinoomi madalamat esinemissagedust (0% vs. 4,9%). *Märkus: p-väärtused ei ole kontrollitud mitme testimisega.

Kahes mitmekeskuselises kliinilises uuringus olid siroliimuse, mükofenolaatmofetiili, kortikosteroidide ja IL-2 retseptori antagonistiga ravitud *de novo* siiratud neeruga patsientidel oluliselt suuremad ägedad äratõukemäärad ja arvuliselt suurem suremus kui patsientidel, keda raviti kaltsineuriini inhibiitori, mükofenolaatmofetiili, kortikosteroidide ja IL-2 retseptori antagonistiga (vt lõik 4.4). *De novo* siroliimusega ilma kaltsineuriini inhibiitorita ravirühmades neeru funktsioon parem ei olnud. Ühes uuringus kasutati daklitsumabi lühendatud annustamisskeemi.

Ramipriili randomiseeritud hindamisel võrreldes platseeboga proteiinuuria ennetamisel siiratud neeruga patsientidel, kes oli toodud üle ravilt kaltsineuriini inhibiitoritega siroliimuse kasutamisele, täheldati 52. nädalaks erinevust biopsiaga kinnitust leidnud ägeda äratõukereaktsiooniga patsientide arvus [vastavalt 13 (9,5%) vs. 5 (3,2%); $p = 0,073$]. Patsientidel, kellel alustati ravi 10 mg ramipriiliga, oli biopsiaga kinnitust leidnud ägeda äratõukereaktsiooni sagedus suurem (15%) kui patsientidel, kellel alustati ravi 5 mg ramipriiliga (5%). Enamik äratõukeid tekkis esimese kuue kuu jooksul pärast ületoomist ja olid raskusastmelt kerged; siiriku kaotamist uuringu jooksul ei esinenud (vt lõik 4.4).

Sporaadilise lümfangioliomüomatoosiga (S-LAM) patsiendid

Rapamune ohutust ja efektiivsust S-LAM-i ravis hinnati randomiseeritud topeltpimedas mitmekeskuselises kontrolliga uuringus. Selles uuringus võrreldi TSC-LAM või S-LAM-iga patsientidel Rapamune (kohandatud annuses 5...15 ng/ml) platseeboga 12-kuulisel raviperioodil, millele järgnes 12-kuuline jälgimisperiood. Kaheksakümmend üheksa (89) patsienti kaasati uuringusse, mis viidi läbi 13 uuringukeskuses Ameerika Ühendriikides, Kanadas ja Jaapanis; neist 81 olid S-LAM-iga patsiendid; nendest S-LAM-iga patsientidest 39 patsienti randomiseeriti platseeborühma ja 42 patsienti Rapamune-rühma. Peamine kaasamiskriteerium oli bronhilõõgasti manustamise järgne forsseeritud ekspiratoorne sekundimaht (FEV1), mis oli algvisiidil $\leq 70\%$ eeldatavast normist. Uuringusse kaasatud S-LAM-iga patsientidel oli mõõdukalt kaugelearenenud kopsuhaigus ning FEV1 algväärtus oli eeldatava normiga võrreldes $49,2 \pm 13,6\%$ (keskmine \pm standardhälve). Esmane tulemusnäitaja oli rühmadevaheline erinevus FEV1 muutumiskiiruses (tõus). Raviperioodil oli S-LAM-iga patsientidel FEV1 tõusu keskmine \pm standardhälve platseeborühmas -12 ± 2 ml kuus ja Rapamune-rühmas $0,3 \pm 2$ ml kuus ($p < 0,001$). Absoluutne rühmadevaheline erinevus raviperioodil täheldatud FEV1 keskmises muutuses oli 152 ml ehk ligikaudu 11% uuringuse kaasamise aegsest keskmisest FEV1 väärtusest.

Platseeborühmaga võrreldes paranesid siroliimuserühmas algvisiidi ja 12. kuu näitajate võrdlusel nii forsseeritud vitaalkaptsiteet (vastavalt -12 ± 3 vs. 7 ± 3 ml kuus; $p < 0,001$), seerumi vaskulaarse

endoteeli kasvufaktor D (VEGF-D; vastavalt $-8,6 \pm 15,2$ vs. $-85,3 \pm 14,2$ pg/ml kuus; $p = 0,001$) kui ka elukvaliteet (elukvaliteedi visuaalse analoogskaala [*Visual Analogue Scale – Quality of Life*, VAS-QOL] skoor: vastavalt $-0,3 \pm 0,2$ vs. $0,4 \pm 0,2$ kuus; $p = 0,022$) ning funktsionaalne toimetulek (vastavalt $-0,009 \pm 0,005$ vs. $0,004 \pm 0,004$ kuus; $p = 0,044$) S-LAM-iga patsientidel. Mainitud ajaperioodil ei esinenud rühmadevahelisi olulisi erinevusi S-LAM-iga patsientidel järgmistes näitajates: funktsionaalne residuaalkapatsiteet, 6-minuti käimistesti tulemus, kopsude süsinikmonooksiidi difusioonikapatsiteet ja üldise heaolu skoor.

Lapsed

Rapamune kasutamist hinnati 36-kuulises kontrolliga kliinilises uuringus, milles osalesid alla 18 aasta vanused siiratud neeruga patsiendid, kellel eeldati olevat kõrge immunoloogiline risk, sest neil oli olnud üks või mitu ägedat allotransplantaadi äratõuke episoodi ja/või oli hetkel neerubiopsiaga kindlaks määratud krooniline allotransplantaadi nefropaatia. Uuringus osalejatele kavatseti manustada Rapamunet (siroliimuse sihtkontsentratsioonides 5 kuni 15 ng/ml) koos kaltsineuriini inhibiitoriga ja kortikosteroididega või kasutada neil kaltsineuriini inhibiitoril põhinevat immuunsupressiooni ilma Rapamuneta. Rapamune rühma tulemused ei olnud kontrollrühmaga võrreldes paremad, lähtudes biopsia põhjal kinnitust leidnud esmakordse ägeda äratõukereaktsiooni tekkimisest, siiriku kaotamistest või surmajuhtumitest. Igas rühmas esines üks surmajuhtum. Rapamune kasutamist koos kaltsineuriini inhibiitoritega ja kortikosteroididega seostati neerufunktsiooni halvenemise, seerumi ebanormaalse lipiidide taseme (sealhulgas seerumi triglütseriidide ja kolesteroolitaseme suurenemine) ja kuseteede infektsioonide riski suurenemisega (vt lõik 4.8).

Pediaatrilises kliinilises siirdamisuurings oli Rapamune täisannuse manustamisel lastele ja noorukitele lisaks kaltsineuriini inhibiitorite täisannusele koos basiliksiimabi ja kortikosteroididega siirdamisjärgse lümfoproliferatiivse häire esinemissagedus vastuvõetamatult suur (vt lõik 4.8).

Venooklusiivse maksahaiguse retrospektiivsel uurimisel patsientidel, kellele tehti müeloablatiivne tüvirakkude transplantatsioon, kasutades tsüklofosfamidi ja kogu keha kiiritust, täheldati Rapamunega ravitud patsientidel venooklusiivse maksahaiguse tekke sagenemist, eriti metotreksaadi samaaegsel kasutamisel.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Suukaudne lahus

Rapamune suukaudse lahuse manustamise järel imendub siroliimus kiiresti, kusjuures ühekordseid annuseid saavatel tervetel inimestel saabus maksimaalne kontsentratsioon 1 tund pärast manustamist ja korduvaid annuseid saavatel stabiilse siiratud neeruga patsientidel 2 tundi pärast manustamist. Siroliimuse süsteemne bioaadavus kombinatsioonis samaaegselt manustatava tsüklosporiiniga (Sandimmun'iga) on ligikaudu 14%. Korduval manustamisel suureneb siroliimuse keskmine kontsentratsioon veres 3-kordseks. Stabiilse siiratud neeruga patsientidel oli pärast korduva suukaudse annuse manustamist ravimi terminaalne poolväärtusaeg 62 ± 16 tundi. Efektiivne poolväärtusaeg on siiski lühem ning keskmised tasakaalukontsentratsioonid saavutati 5 kuni 7 päeva pärast. Vere/plasma suhte (B/P) arvuline väärtus 36 näitab, et siroliimus seondub ulatuslikult vere vormelementidega.

Siroliimus kujutab endast substraati nii tsütokroom P450 3A4 (CYP3A4) kui ka P-glükoproteiini jaoks. Siroliimus metaboliseerub ulatuslikult O-demetülatsiooni ja/või hüdroksülatsiooni teel. Täisveres on identifitseeritavad 7 peamist metaboliiti, kaasa arvatud hüdroksüül-, demetüül- ja hüdroksüdemetüülmetaboliit. Inimese täisveres on siroliimus peamine komponent ning annab 90% immunosupressiivsest aktiivsusest. Pärast radioaktiivselt [^{14}C] märgistatud siroliimuse ühekordse annuse manustamist tervetele vabatahtlikele eritus suurem osa sellest (91,1%) väljaheitega ja väga väike osa (2,2%) uriiniga.

Rapamune kliinilised uuringud ei hõlmanud piisavat arvu eakaid (vanus üle 65 aasta) patsiente, et välja selgitada, kas nende reaktsioon Rapamunele erineb nooremate patsientide omast. Andmed siroliimuse minimaalse kontsentratsiooni kohta 35 siiratud neeruga patsiendi veres, kelle vanus ületas

65 aastat, olid sarnased vastavate andmetega täiskasvanute rühmas (n=822), kelle vanus oli 18 kuni 65 aastat.

Dialüüsitavaatel pediaatrilistel patsientidel (glomerulaarfiltratsiooni taseme vähenemisega 30% kuni 50%), kes jaotati vanuserühmadesse 5 kuni 11 aastat ja 12 kuni 18 aastat, oli keskmine kaalukohandatud CL/F suurem noorematel lastel (580 ml/h/kg), võrreldes vanemate laste (450 ml/h/kg) ja täiskasvanutega (287 ml/h/kg). Ühe vanuserühma piires oli individuaalne varieeruvus suur.

Siroliimuse kontsentratsioonid mõõdeti siiratud neeruga pediaatrilistel patsientidel läbi viidud kontrolliga kontsentratsiooniga uuringus, kus patsientidele manustati ka tsüklosporiini ja kortikosteroide. Minimaalse kontsentratsiooni sihttasemeks võeti 10...20 ng/ml. Püsikontsentratsiooni tingimustes manustati 8-le 6...11-aastasele lapsele keskmised annused (\pm standardhälve) $1,75 \pm 0,71$ mg ööpäevas ($0,064 \pm 0,018$ mg/kg, $1,65 \pm 0,43$ mg/m²) ning 14 noorukile vanuses 12...18 aastat keskmised annused (\pm standardhälve) $2,79 \pm 1,25$ mg ööpäevas ($0,053 \pm 0,0150$ mg/kg, $1,86 \pm 0,61$ mg/m²). Väiksematel lastel oli kehakaalu suhtes normaliseeritud kliirens/biosaadavus suurem (214 ml/h/kg) kui noorukitel (136 ml/h/kg). Need andmed näitavad, et väiksemad lapsed võivad vajada sama sihtkontsentratsiooni saavutamiseks suuremaid kehakaalu suhtes kohandatud annuseid kui noorukid ja täiskasvanud. Lastele annustamise erisoovituste väljatöötamise vajaduse kinnitamiseks on vaja siiski rohkem andmeid.

Võrreldes tervete inimestega, oli kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel (A või B Child-Pugh'i klassifikatsiooni järgi) siroliimuse AUC ja $t_{1/2}$ keskmised väärtused suurenenud vastavalt 61% ja 43% võrra ning CL/F oli vähenenud 33% võrra. Raske maksakahjustusega patsientidel (C Child-Pugh'i klassifikatsiooni järgi) suurenesid siroliimuse AUC ja $t_{1/2}$ keskmised väärtused vastavalt 210% ja 170% võrra ja CL/F vähenes 67% võrra, võrreldes tervete uuringus osalejatega. Raskekujulise maksakahjustusega patsientidel täheldatud pikemate poolväärtusaegade tõttu stabiliseeruvad kontsentratsioonid hiljem.

Farmakokineetilised/farmakodünaamilised seosed

Siroliimuse farmakokineetilised andmed olid sarnased erinevates patsiendirühmades, kelle neerufunktsioon varieerus alates normaalsest kuni funktsiooni puudumiseni (dialüüsipatsiendid).

Lümfangiioleiomüomatoos (LAM)

LAM-i põdevate patsientidega läbi viidud kliinilises uuringus oli siroliimuse mediaanne minimaalne kontsentratsioon täisveres pärast siroliimuse tablettide 3-nädalast manustamist annuses 2 mg ööpäevas 6,8 ng/ml (kvartiilhaare 4,6...9,0 ng/ml; n = 37). Kontsentratsiooni regulatsiooni (sihtkontsentratsioon 5...15 ng/ml) korral oli siroliimuse mediaanne kontsentratsioon 12-kuulise ravi lõpus 6,8 ng/ml (kvartiilhaare 5,9...8,9 ng/ml; n = 37).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Järgnevalt toodud kõrvaltoimed ei ilmnud kliinilistes uuringutes, kuid tekkisid loomkatsetes raviannustele sarnaste annuste manustamisel loomadele ning need võivad olla kliinilisel kasutamisel olulised: kõhunäärme saarekeste rakkude vakuolisatsioon, testikulaarne tubulaar degeneratsioon, gastrointestinaalsed haavandid, luumurrud ja kallused, hepaatiline vereloome ja pulmonaarne fosfolipidoos.

Siroliimuse ei olnud mutageenne *in vitro* bakteriaalse pöördmutatsiooni uuringus, hiina hamstri munasarjaku kromosoomaberratsiooni uuringus, hiire lümfoomiraku mutatsiooni uuringus ega *in vivo* hiire mikronukleuse uuringus.

Kantserogeensusuuringud, mis viidi läbi hiirtel ja rottidel, näitasid suurenenud lümfoomide esinemissagedust (isased ja emased hiired), hepatotsellulaarsete adenoomide ja kartsinoomide (isased hiired) ning granulotsütaarse leukeemia (emased hiired) teket. Immunosupressiivsete ainete

pikaajalisel kasutamisel võib teadaolevalt sekundaarselt tekkida pahaloomulisi kasvajaid (lümfoom), mida patsientidel on harva esinenud. Hiirtel suurenenud krooniliste nahahaavandite teke võib olla seotud immunosupressiivsete ainete pikaajalise kasutamisega. Vastavalt rottidega tehtud katsete tulemustele on testikulaarsete interstitsiaalrakkudest lähtunud adenoomide teke tõenäoliselt seotud luteiniseeriva hormooni tasemega; nimetatud seos sõltub konkreetsest liigist ning selle kliiniline tähtsus on piiratud.

Reproduktsoonitoksilisuse uuringutes täheldati fertiilsuse vähenemist isastel rottidel. 13 nädalat väldanud uuring näitas rottide spermatoosidide arvu vähenemist spermas, mis oli osaliselt pöörduv. Uuringutes rottide ja ahvidega ilmnis testiste kaalu vähenemist ja/või histoloogilisi kahjustusi (nt esines tubulaarset atroofiat ja hiidrakulisust). Rottidel põhjustas siroliimus embrüo/fetaaltoksilisust, mis avaldus suurenenud suremuses ja vähenenud lootekaalus (seotud skeleti luustumise aeglustumisega) (vt lõik 4.6).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Polüsorbaat 80 (E433)

Fosaal 50 PG (fosfaatidüülkoliin, propüleenglükool, mono- ja diglütseriidid, etanool, soja rasvhapped ja askorbüülpalmitaat).

6.2 Sobimatus

Rapamunet ei tohi lahjendada greibimahla ega ühegi teise vedelikuga, va vesi või apelsinimahla (vt lõik 6.6).

Rapamune suukaudne lahus sisaldab polüsorbaat 80-t, mis tõstab di-(2-etiülheksüül)ftalaadi (DEHP) eraldumise taset polüvinüülkloriidist (PVC). Rapamune suukaudse lahuse manustamisel on oluline vastavalt juhendile juua ravim ära viivitusega, kui lahjendamisel ja/või manustamisel kasutatakse plastikanumat (vt lõik 6.6).

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

Avatud pudelit võib kasutada 30 päeva.

24 tundi doseerimissüstlas (toatemperatuuril, kuid mitte üle 25 °C).

Pärast lahjendamist (vt lõik 6.6.) tuleb preparaati kasutada kohe.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Hoida originaalpudelis, valguse eest kaitstult.

Kui vajalik, võib patsient hoida pudeleid toatemperatuuril kuni 25 °C juures lühikese aja vältel (24 tundi).

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Pakend sisaldab: üht (merevaikkollasest klaasist) pudelit 60 ml Rapamune lahusega, üht süstlaadapterit, 30 (merevaikkollast propüleenist) doseerimissüstalt ja üht süstla kandekotti.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Kasutamise- ja käsitlemisjuhend:

Rapamune ettekirjutatud koguse välja tõmbamiseks pudelist tuleb kasutada doseerimissüstalt. Õige kogus Rapamunit tuleb seejärel lasta süstlast välja klaasist või plastikust anumasse, milles on vähemalt 60 ml vett või apelsinimahla. Teisi vedelikke, greibimahla kaasa arvatud, lahjendamiseks kasutada ei tohi. Lahust tuleb hästi segada ja see korraga ära juua. Edasi täita mahuti uuesti vee või apelsinimahlaga (minimaalselt 120 ml), hästi segada ja korraga ära juua.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/01/171/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 13. märts 2001
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 13. märts 2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rapamune 0,5 mg kaetud tabletid

Rapamune 1 mg kaetud tabletid

Rapamune 2 mg kaetud tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Rapamune 0,5 mg kaetud tabletid

Üks kaetud tablett sisaldab 0,5 mg siroliimust.

Rapamune 1 mg kaetud tabletid

Üks kaetud tablett sisaldab 1 mg siroliimust.

Rapamune 2 mg kaetud tabletid

Üks kaetud tablett sisaldab 2 mg siroliimust.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Rapamune 0,5 mg kaetud tabletid

Üks tablett sisaldab 86,4 mg laktoosmonohüdraati ja 215,7 mg sahharoosi.

Rapamune 1 mg kaetud tabletid

Üks tablett sisaldab 86,4 mg laktoosmonohüdraati ja 215,8 mg sahharoosi.

Rapamune 2 mg kaetud tabletid

Üks tablett sisaldab 86,4 mg laktoosmonohüdraati ja 214,4 mg sahharoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kaetud tablett (tablett).

Rapamune 0,5 mg kaetud tabletid

Helepruun kolmnurgakujuline kaetud tablett, ühel poolel märke "RAPAMUNE 0,5 mg".

Rapamune 1 mg kaetud tabletid

Valge kolmnurgakujuline kaetud tablett, ühel poolel märke "RAPAMUNE 1 mg".

Rapamune 2 mg kaetud tabletid

Kollakasbeež kolmnurgakujuline kaetud tablett, ühel poolel märke "RAPAMUNE 2 mg".

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Rapamune on näidustatud täiskasvanud patsientidel neerutrantsplantaatsioonijärgse äratõukereaktsiooni profülaktikaks madala või mõõduka immunoloogilise riski korral. Esimese 2 kuni 3 kuu jooksul on Rapamunet soovitatav kasutada kombinatsioonis tsüklosporiini mikroemulsiooni ja kortikosteroididega. Säilitusravis võib Rapamune manustamist koos kortikosteroididega jätkata ainult sel juhul, kui tsüklosporiini mikroemulsiooni manustamine samal ajal järk-järgult lõpetatakse (vt lõigud 4.2 ja 5.1).

Rapamune on näidustatud kasutamiseks sporaadilise lümfangioliomüomatoosiga patsientide raviks, kellel on mõõduka raskusega kopsuhaigus või halvenev kopsufunktsioon (vt lõigud 4.2 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama sobiva kvalifikatsiooniga organsiirdamise spetsialist, kes peab ka pidevalt jälgima ravi kulgu.

Annustamine

Elundi äratõukereaktsiooni profülaktika

Ravi alustamine (2 kuni 3 kuu jooksul pärast siirdamist)

Rapamune tavaline annustamisskeem sellel perioodil on järgmine: manustada ühekordse küllastusannusena 6 mg suukaudselt esimesel võimalusel pärast siirdamist ning järgnevatel päevadel 2 mg üks kord ööpäevas, kuni ravitulemusandmete saamiseni (vt *Ravi jälgimine ja annuse kohandamine*). Seejärel tuleb Rapamune annust kohandada vastavalt patsiendile nii, et minimaalne (järgmise annuse manustamise eelne) kontsentratsioon veres oleks 4...12 ng/ml (kromatograafilise analüüsi tulemus). Ravi Rapamunega peab olema optimeeritud ja kohandatud steroidide ja tsüklosporiini mikroemulsiooni väheneva manustamisskeemiga. Tsüklosporiini soovitatav minimaalne kontsentratsioon on 2...3 kuu vältel pärast siirdamist 150...400 ng/ml (monoklonaalsel meetodil või mõne teise samaväärsel tehnika abil saadud tulemus) (vt lõik 4.5).

Kõikumiste vähendamiseks tuleb Rapamunet võtta tsüklosporiini suhtes samal ajal, 4 tundi pärast tsüklosporiini annust, ja järjepidevalt kas koos söögiga või ilma (vt lõik 5.2).

Säilitusravi

Tsüklosporiini annust tuleb progresseeruvalt vähendada 4...8 nädala jooksul ning samal ajal Rapamune annust kohandada nii, et selle minimaalne kontsentratsioon veres oleks 12...20 ng/ml (kromatograafilisel meetodil, vt *Ravi jälgimine ja annuse kohandamine*). Rapamunet tuleb anda koos kortikosteroididega. Patsientidel, kellel tsüklosporiiniannuse vähendamine ei õnnestu või ei saa seda üldse ette võtta, ei tohi tsüklosporiini ja Rapamunet üheaegselt manustada kauem kui 3 kuud pärast siirdamist. Kui see on kliiniliselt võimalik, tuleb niisugustel patsientidel ravi Rapamunega lõpetada ja rakendada alternatiivset immunosupressiivset ravi.

Ravi jälgimine ja annuse kohandamine

Siroliimuse kontsentratsiooni täisveres tuleb hoolikalt jälgida järgmistes patsiendirühmades:

- 1) maksakahjustusega patsiendid;
- 2) patsiendid, kellele samaaegselt manustatakse CYP3A4 indutseerijaid või inhibiitoreid, samuti need patsiendid, kellel nimetatud ravimite manustamine on katkestatud (vt lõik 4.5);
- 3) patsiendid, kellel tsüklosporiini annust on märkimisväärselt vähendatud või on tsüklosporiinravi katkestatud. Just nimetatud patsiendirühmade puhul on kõige tõenäolisem, et vajatakse annuste muutmist.

Ravimikontsentratsiooni monitooring ei tohiks olla ainus alus siroliimuse annuse kohandamisel. Hoolikalt tuleb jälgida ka kliinilisi nähte/sümptomeid, koebiopsiate tulemusi ja laboratoorseid näitajaid.

Suuremal osal patsientidest, kes võtsid 2 mg Rapamunet 4 tundi pärast tsüklosporiini manustamist, oli siroliimuse minimaalne kontsentratsioon täisveres 4 ng/ml ja 12 ng/ml vahel (kromatograafilise analüüsi väärtused). Optimaalne ravi nõuab ravimi kontsentratsiooni pidevat jälgimist kõikide patsientide veres.

Rapamune annuse optimaalne kohandamine peaks põhinema enamal kui vaid ühekordselt minimaalsel tasemel, mis on mõõdetud rohkem kui 5 päeva möödumisel annuse eelmisest muutmisest.

Patsiendid võib viia üle Rapamune suukaudse lahuse kasutamisel tableti ravimvormi kasutamisele sama arvu milligrammide alusel. Soovitav on mõõta minimaalset kontsentratsiooni 1 või 2 nädala möödumisel ravimvormi või tabletitugevuse muutmisest, et veenduda ravimi minimaalse kontsentratsiooni püsimises soovituslikus sihtvahemikus.

Pärast tsüklosporiinravi katkestamist on soovitatav seada sihiks minimaalse kontsentratsiooni vahemik 12...20 ng/ml (kromatograafilise analüüsi tulemus). Tsüklosporiin inhibeerib siroliimuse metabolismi. Juhul, kui tsüklosporiini manustamine katkestatakse, väheneb kiirenenud metabolismi tõttu siroliimuse kontsentratsioon veres, mille tõttu tuleb siroliimuse annust suurendada. Keskmiselt peab siroliimuse annus olema 4 korda suurem, arvestades, et 2-kordne suurendamine on vajalik farmakokineetilise koostoime puudumise tõttu ning veel 2-kordne suurendamine selle tõttu, et saavutada suurem immunosupressiivsus tsüklosporiini puudumise tõttu. Aeg, mille vältel siroliimuse annust suurendada tuleb, peab olema vastavuses tsüklosporiini eliminatsioonikiirusega.

Kui säilitusravi ajal on ka edaspidi vaja annust kohandada (pärast tsüklosporiinravi katkestamist), toimub see enamikul patsientidel lihtsa arvutamise teel: Rapamune uus annus = praegune annus x (sihtmärk-kontsentratsioon/praegune kontsentratsioon). Lisaks uuele säilitusannusele tuleb arvutada välja ka küllastusannus, kui see on vajalik siroliimuse minimaalse kontsentratsiooni märkimisväärseks suurendamiseks: Rapamune küllastusannus = 3 x (uus säilitusannus – praegune säilitusannus). Igapäevane Rapamune maksimaalne annus ei tohi ületada 40 mg. Kui arvatud igapäevane annus ületab 40 mg küllastusannuse lisandumise tõttu, tuleb küllastusannus manustada 2 päeva jooksul. Siroliimuse miinimumkontsentratsioon tuleb jälgida vähemalt 3...4 päeva pärast küllastusannus(t)e manustamist.

Soovitused siroliimuse 24 tunni miinimumkontsentratsioonide vahemike kohta põhinevad kromatograafilistel meetoditel. Siroliimuse kontsentratsioonide määramiseks täisveres on kasutatud mitmeid määramismeetodeid. Praegusel ajal määratakse kliinilises praktikas siroliimuse kontsentratsiooni täisveres nii kromatograafiliste kui ka immuunanalüüsi meetoditega. Nende erinevate meetoditega saadud kontsentratsiooni väärtused ei ole samaväärsed. Kõik selles ravimi omaduste kokkuvõttes toodud siroliimuse kontsentratsioonid on saadud kas kromatograafiliste meetoditega või viidud vastavusse kromatograafilise meetodi tulemustega. Igasugused annuse vahemiku reguleerimised tuleb teha vastavalt siroliimuse miinimumkontsentratsioonide määramiseks kasutatud meetodile. Kuna tulemused sõltuvad analüüsimeetodist ja laboratooriumist ning võivad ajas muutuda, peab annuse kohandamisel soovitud terapeutilise vahemiku saavutamiseks põhjalikult tundma konkreetset kohalikult kasutatavat analüüsimeetodit. Seetõttu peavad kohaliku laboratooriumi vastutavad esindajad pidevalt teavitama arste siroliimuse kontsentratsiooni määramiseks kasutatava kohaliku meetodi suutlikkusnäitajatest.

Sporaadilise lümfangioleiomiomatoosiga (S-LAM) patsiendid

S-LAM-iga patsientidel peab Rapamune algannus olema 2 mg ööpäevas. 10...20 päeva jooksul tuleb mõõta siroliimuse kontsentratsiooni täisveres ja kohandada annust nii, et kontsentratsioon jääks vahemikku 5...15 ng/ml.

Enamikul patsientidel saab annust kohandada lihtsa arvutamise teel: Rapamune uus annus = praegune annus x (sihtkontsentratsioon / praegune kontsentratsioon). Siroliimuse mittestabiilsetel kontsentratsioonidel põhineva Rapamune annuse sageda kohandamisega võib kaasneda üle- või alaannustamine, sest siroliimusel on pikk poolväärtusaeg. Pärast Rapamune säilitusannuse kohandamist peavad patsiendid uue säilitusannusega jätkama vähemalt 7...14 päeva, enne kui annust võib kontsentratsiooni jälgimise põhjal täiendavalt kohandada. Pärast stabiilse annuse saavutamist tuleb ravimi kontsentratsiooni jälgida vähemalt iga 3 kuu järel.

Kuna hetkel puuduvad andmed kontrolliga uuringutest, kus S-LAM-i ravi oleks kestnud kauem kui üks aasta, tuleb ravimi pikaajalisel kasutamisel ravist saadavat kasu uuesti hinnata.

Erirühmad

Mustanahalised patsiendid

On teataval määral informatsiooni selle kohta, et mustanahalised siiratud neeruga patsiendid (eelkõige afroameeriklased) vajavad suuremaid siroliimuse annuseid ja kontsentratsioone veres, et saavutada sama efektiivsus kui mitte-mustanahaliste puhul. Vähese usaldusväärse teabe tõttu ravimi ohutuse ja efektiivsuse kohta ei ole mustanahaliste patsientide jaoks selgeid erisoovitusi siroliimuse kasutamise eripärade kohta.

Eakad

Senised Rapamune suukaudse lahuse kliinilised uuringud ei ole haaranud piisavat hulka üle 65-aastaseid patsiente, et saaks öelda, kas eakad reageerivad ravile erinevalt võrreldes nooremate patsientidega (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Annuseid ei ole vaja kohandada (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel võib siroliimuse kliirens väheneda (vt lõik 5.2). Raske maksakahjustusega patsientidel on soovitatav vähendada Rapamune säilitusannust ligikaudu poole võrra.

On soovitatav, et maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel jälgitaks pidevalt siroliimuse miinimumkontsentratsiooni täisveres (vt *Ravi jälgimine ja annuse kohandamine*). Rapamune küllastusannust ei ole vaja muuta.

Raske maksakahjustusega patsientidel tuleb kontsentratsiooni jälgida iga 5 kuni 7 päeva järel, kuni 3 järjestikust miinimumtasest pärast annuse kohandamist või pärast küllastusannust on näidanud siroliimuse kontsentratsioonide stabiilsust, kuna pikenenud poolväärtusaja tõttu saavutatakse stabiilne kontsentratsioon hiljem.

Lapsed

Rapamune ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses kuni 18 aastat pole tõestatud.

Praegu kättesaadavaid andmeid on kirjeldatud lõikudes 4.8, 5.1 ja 5.2, kuid annustamissoovitusi ei ole võimalik anda.

Manustamisviis

Rapamune on ainult suukaudseks manustamiseks.

Purustatud, katki näritud või osadeks murtud tablettide biosaadavust ei ole kindlaks määratud ning seepärast ei saa seda soovitada.

Kõikumiste vähendamiseks tuleb Rapamunet võtta järjepidevalt kas koos söögiga või ilma.

Tuleb vältida greibimahla joomist (vt lõik 4.5).

1 mg tableti või muude tugevuste asemel ei tohi kasutada mitut 0,5 mg tabletti (vt lõik 5.2).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Rapamune mõju ei ole piisavalt uuritud kõrge immunoloogilise riskiastmega siiratud neeruga patsientidel, seepärast ei ole ravimi kasutamine sellel patsiendirühmal soovitatav (vt lõik 5.1).

Siiratud neeruga patsientidel, kellel siiriku funktsioneerimine on aeglane, võib siroliimus aeglustada neerufunktsiooni taastumist.

Ülitundlikkusreaktsioonid

Siroliimuse manustamisega on seostatud ülitundlikkusreaktsioone, sealhulgas anafülaktilisi ja anafülaksialaadseid reaktsioone, angioödeemi, ekfoliatiivset dermatiiti ja ülitundlikkusest põhjustatud vaskuliiti (vt lõik 4.8).

Samaaegne ravi

Immunosupressiivsed ained (ainult siiratud neeruga patsiendid)

Siroliimust on manustatud kliiniliste uuringute käigus samaaegselt järgmiste ainetega: takroliimus, tsüklosporiin, asatiopriin, mükofenolaatmofetiil, kortikosteroidid, tsütotoksilised antikehad. Siroliimust kombinatsioonis muude immunosupressiivsete ainetega ei ole lähemalt uuritud.

Rapamune ja tsüklosporiini koosmanustamisel tuleb jälgida neerufunktsiooni. Kui patsiendi vereseerumi kreatiniinitase on kõrgenenud, tuleb kaaluda immunosupressiivse ravi muutmist. Ettevaatlik tuleb olla ka kõikide teiste neerufunktsiooni kahjustada võivate ainete manustamisel.

Patsientidel, keda oli ravitud tsüklosporiini ja Rapamunega kauem kui 3 kuud, oli kreatiniinisaldus seerumis kõrgem ning arvutuslik glomerulaarfiltratsiooni tase väiksem võrreldes patsientidega, keda oli ravitud ainult tsüklosporiini ja platseebo või asatiopriiniga. Patsientidel, kelle puhul õnnestus tsüklosporiiniannust vähendada, esines vähem pahaloomulisuse juhte, kreatiniinisaldus oli seerumis madalam ja arvutuslik glomerulaarfiltratsiooni tase kõrgem kui patsientidel, kes jätkasid tsüklosporiiniravi. Jätkuvat tsüklosporiini ja Rapamune koosmanustamist ei saa soovitada kui säilitusravi.

Hilisemate kliiniliste uuringute andmete põhjal ei ole soovitatav kasutada Rapamunet, mükofenolaatmofetiili ja kortikosteroidide koos IL-2 retseptori antikeha (IL2R Ab) induktsiooniga pärast äsjast neeru siirdamist (vt lõik 5.1).

Soovitatav on perioodiliselt jälgida uriiniga erituva valgu hulka. Uuringus, milles hinnati üleminekut kaltsineuriini inhibiitoritelt Rapamune kasutamisele säilitavat ravi saavatel siiratud neeruga patsientidel, täheldati valgu uriiniga eritumise suurenemist 6 kuni 24 kuu möödumisel pärast üleminekut Rapamune kasutamisele (vt lõik 5.1). 2%-l uuringus osalenud patsientidest täheldati ka nefroosi (nefrootilise sündroomi) tekkimist (vt lõik 4.8). Avatud randomiseeritud uuringu andmete põhjal seostati üleminekut kaltsineuriini inhibiitorilt takroliimusele Rapamunele säilitusravi saavatel siiratud neeruga patsientidel ebasoodsa ohutusprofiiliga ning seetõttu pole ravi soovitatav (vt lõik 5.1).

Rapamune kasutamine koos kaltsineuriini inhibiitoriga võib suurendada kaltsineuriini inhibiitori poolt indutseeritud hemolüütilis-ureemilise sündroomi/trombootilise trombotsütopeenilise purpuri/trombootilise mikroangiopaatia (HUS/TTP/TMA) tekkeriski.

HGM-CoA reduktaasi inhibiitorid

Kliinilistele uuringutele tuginedes võib öelda, et HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite ja/või fibraatide manustamine koos Rapamunega osutus hästitalutavaks. Rapamune-ravi koos tsüklosporiin A-ga või ilma saavaid patsiente tuleb jälgida lipiididetaseme tõusu suhtes ning patsiente, kellele antakse HMG-CoA reduktaasi inhibiitorit ja/või fibraati, tuleb hoolega jälgida võimaliku rabdomüolüüsi ja teiste võimalike kõrvaltoimete suhtes, nagu on kirjeldatud nende ainete ravimi omaduste kokkuvõttes.

Tsütokroom P450 isoensüümid

Siroliimuse ja tugevate CYP3A4 inhibiitorite (näiteks ketokonasooli, vorikonasooli, itrakonasooli, telitromütsiini või klaritromütsiini) või CYP3A4 indutseerijate (näiteks rifampitsiini või rifabutiini) samaaegne manustamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Angioödeem

Rapamune ja angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorite koosmanustamisel on tekkinud angioneurootilise turse tüüpi reaktsioone. Angioödeemi võib potentseerida ka siroliimuse sisalduse suurenemine, mis võib olla tingitud nt koostoimest tugevate CYP3A4 inhibiitoritega (koos AKE inhibiitoritega või ilma) (vt lõik 4.5). Mõnedel juhtudel taandus angioödeem Rapamune-ravi lõpetamisel või annuse vähendamisel.

Siroliimuse samaaegsel kasutamisel AKE inhibiitoritega on siiratud neeruga patsientidel täheldatud biopsiaga kinnitust leidnud ägeda äratõukereaktsiooni sagenemist (vt lõik 5.1). Siroliimust samaaegselt AKE inhibiitoritega kasutavaid patsiente tuleb hoolikalt jälgida.

Vaktsineerimine

Immunosupressandid võivad mõjutada organismi vastust vaktsineerimisele. Immunosupressantidega (k.a Rapamune) ravi ajal võib vaktsineerimine olla vähem efektiivne. Rapamunega ravi ajal tuleks vältida elustekitajat sisaldavate vaktsiinide kasutamist.

Pahaloomulised kasvaja

Immunosupressioon võib põhjustada vastuvõtlikkuse suurenemist infektsioonidele ja lümfoomi ning teiste pahaloomuliste kasvajate teket, eriti nahas (vt lõik 4.8). Kõrgenenud nahavähi riski tõttu peavad patsiendid olema päikese- või ultravioletvalguse eest kaitstud vastava riie ja kõrge kaitsefaktoriga päikesekreemiga.

Infektsioonid

Immuunsüsteemi liigne pärssimine võib suurendada vastuvõtlikkust infektsioonidele, kaasa arvatud oportunistlikud (bakteriaalsed, seen-, viirus- ja algloomadest põhjustatud) infektsioonid, fataalsed infektsioonid ja sepsis.

Siiratud neeruga patsientidel esinevate seisundite hulgas on BK-viirusega seotud nefropaatia ja JC-viirusega seotud progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia (PML). Need infektsioonid on sageli seotud suure üldise immunosupressiivse koormusega ning võivad viia tõsiste fataalsete seisunditeni, mida arst peab halvenenud neerufunktsiooni või neuroloogiliste sümptomitega immuunsupresseeritud patsientide diferentsiaaldiagnoosimisel arvesse võtma.

Siiratud neeruga patsientidel, kes ei ole võtnud antimikroobseid profülaktilisi ravimeid, on esinenud *Pneumocystis carinii*'st tingitud kopsupõletikku. Seetõttu tuleb esimese 12 siirdamisjärgse kuu jooksul manustada antimikroobseid profülaktilisi ravimeid, et ära hoida *Pneumocystis carinii*'st tingitud kopsupõletikku.

3 neerutransplantatsioonijärgse kuu jooksul on soovitatav tsütomegaloviiruse (CMV) profülaktika, eriti patsientidele, kellel on kõrgenenud risk CMV-infektsiooni suhtes.

Maksafunktsiooni kahjustus

Maksakahjustusega patsientidel on soovitatav siroliimuse miinimumkontsentratsiooni täisvere analüüsis hoolikalt jälgida. Raske maksakahjustusega patsientidel on kliirensi halvenemise tõttu soovitatav vähendada säilitusannust poole võrra (vt lõike 4.2 ja 5.2). Kuna neil patsientidel on poolväärtusaeg pikenenud, tuleb ravimi kontsentratsiooni pärast küllastusannust või annuse muutmist jälgida pika aja jooksul kuni kontsentratsioonide stabiliseerumiseni (vt lõike 4.2 ja 5.2).

Siiratud kopsu ja maksaga rühmad

Rapamune ohutust ja efektiivsust ei ole uuritud siiratud maksa või kopsuga patsientide immunosupressiivses ravis, mistõttu neil juhtudel ei soovitata Rapamunet kasutada.

Kahes kliinilises uuringus *de novo* siiratud maksaga patsientidel täheldati siroliimuse kasutamisel koos tsüklosporiini või takroliimusega hepaatilise arteriaalse tromboosi riski tõusu, mis enamasti viis siiriku kaotuse või surmani.

Kliiniline uuring siiratud maksaga patsientidega, kes randomiseeriti üleminekuks kaltsineuriini inhibiitoritel põhinevalt raviskeemilt siroliimusel põhinevale raviskeemile või kaltsineuriini inhibiitoritel põhineva raviskeemiga jätkamiseks 6...144 kuu möödumisel maksa siirdamisest, ei näidanud ravi algul korrigeeritud glomerulaarfiltratsiooni kiiruse paremust 12 kuu pärast (vastavalt -4,45 ml/min ja -3,07 ml/min). Uuring ei näidanud ka siiriku kaotuse, puuduvate elulemuse andmete või surmajuhtude sageduse kokkuvõtlike andmete mittehaldumust siroliimusele üle läinud rühmas võrreldes kaltsineuriini inhibiitoritega jätkanud rühmaga. Siroliimusele üle läinud rühmas oli suurem kui kaltsineuriini inhibiitoritega jätkanud rühmas, kuigi need sagedused ei olnud oluliselt erinevad. Uuringu katkestamise, üldise kõrvaltoimete (ja konkreetselt infektsioonide) tekkimise ning biopsiaga kinnitust leidnud ägeda maksasiiriku äratõuke sagedused 12 kuu pärast olid kõik siroliimusele üle läinud rühmas oluliselt suuremad kui kaltsineuriini inhibiitoritega jätkanud rühmas.

Siroliimuse kasutamisel *de novo* siiratud kopsuga patsientidel ühe immunosupressiivse ravi komponendina on teatatud bronhi anastomoosi lahtituleku juhtudest, mis on enamasti lõppenud surmaga.

Süsteemsed toimed

Rapamunet kasutanud patsientidel on esinenud haavade halvemat või aeglasemat paranemist, sealhulgas lümfotseet siiratud neeruga patsientidel ja haavade avanemist. Meditsiinilise kirjanduse andmeil võib patsientidel kehamassiindeksiga üle 30 kg/m² olla haavade ebanormaalse paranemise risk suurem.

Rapamunet kasutanud patsientidel on esinenud ka vedelikukogumeid, sealhulgas perifeerset turset, lümfödeemi, pleuraefusiooni ja perikardi efusioone (sealhulgas hemodünaamiliselt olulisi efusioone lastel ja täiskasvanutel).

Rapamune kasutamisel täheldati kolesterooli- ja triglütseriidide sisalduse suurenemist seerumis, mis võib vajada ravi. Rapamunet võtnud patsiente tuleb jälgida hüperlipideemia osas, kasutades laboratoorseid teste. Kui hüperlipideemia esinemine on kindlaks tehtud, tuleb rakendada vastavaid meetmeid, nt dieeti, kehaliste harjutuste sooritamist ja lipiidide taset alandavaid ravimeid. Hüperlipideemiaga patsientide puhul tuleb enne immunosupressiivse ravi, k.a Rapamune-ravi alustamist kaaluda riski ja kasu vahekorda. Samamoodi tuleb hinnata riski ja kasu vahekorda Rapamunega ravi jätkamisel patsientidel, kellel on raskekujuline refraktaarne hüperlipideemia.

Laktoos ja sahharoos

Sahharoos

Patsiendid, kellel esineb harvaesinev pärilik fruktoositalumatus, glükoosi-galaktoosi malabsorptsioon või sahharoosi-isomaltaasi puudulikkus, ei tohi seda ravimit võtta.

Laktoos

Patsiendid, kellel esineb harvaesinev pärilik galaktoosi talumatus, laktaasipuudulikkus või glükoosi-galaktoosi malabsorptsioon, ei tohi seda ravimit võtta.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Siroliimust metaboliseerib ulatuslikult CYP3A4 isosüüm sooleseinas ja maksas. Siroliimus on ka substraat mitmeid ravimeid väljutava pumba – P-glükoproteiini (P-gp) jaoks peensooles. Seega ained, mis mõjutavad nimetatud proteiine, mõjutavad ka siroliimuse imendumist ja imendunud siroliimuse eliminatsiooni. CYP3A4 inhibiitorid (näiteks ketokonasool, vorikonasool, itrakonasool, telitromütsiin või klaritromütsiin) aeglustavad siroliimuse metabolismi ja suurendavad siroliimuse taset. CYP3A4 indutseerijad (näiteks rifampitsiin või rifabutiin) kiirendavad siroliimuse metabolismi ja põhjustavad siroliimuse kontsentratsiooni langust. Siroliimuse samaaegne manustamine tugevate CYP3A4 inhibiitorite või indutseerijatega ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).

Rifampitsiin (CYP3A4 indutseerija)

Rifampitsiini korduvad annused, mis manustati pärast Rapamune ühekordset 10 mg suukaudse lahuse annust, vähendasid siroliimuse kontsentratsioone täisveres. Rifampitsiin suurendas siroliimuse kliirensit ligikaudu 5,5 korda ning vähendas AUC ja C_{max} vastavalt ligikaudu 82% ning 71%. Siroliimuse ja rifampitsiini samaaegne kasutamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).

Ketokonasool (CYP3A4 inhibiitor)

Ketokonasooli korduvate annuste manustamine mõjutas oluliselt siroliimuse imendumiskiirust, imendunud kogust ning siroliimuse kontsentratsiooni Rapamune suukaudsest lahusest – see kajastus siroliimuse C_{max} , t_{max} ja AUC vastavalt 4,4-, 1,4- ja 10,9-kordse suurenemisena. Siroliimuse ja ketokonasooli samaaegne kasutamine pole soovitatav (vt lõik 4.4).

Vorikonasool (CYP3A4 inhibiitor)

Kui tervetele vabatahtlikele manustati samaaegselt siroliimusega (2 mg ühekordse annusena) suukaudselt mitme annusena vorikonasooli (400 mg iga 12 tunni järel ühe ööpäeva jooksul ning seejärel 100 mg iga 12 tunni järel 8 päeva jooksul), suurenes siroliimuse C_{max} keskmiselt 7 korda ning AUC keskmiselt 11 korda. Siroliimuse ja vorikonasooli samaaegne kasutamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).

Diltiaseem (CYP3A4 inhibiitor)

10 mg Rapamune suukaudse lahuse suukaudne manustamine koos 120 mg diltiaseemiga mõjutas siroliimuse biosaadavust oluliselt: siroliimuse C_{max} , t_{max} ja AUC suurenesid vastavalt 1,4, 1,3 ja 1,6 korda. Siroliimus ei muutnud diltiaseemi ega ka viimase metaboliitide desatsetüüldiltiaseemi ja desmetüüldiltiaseemi farmakokineetikat. Diltiaseemi manustamisel tuleb jälgida siroliimuse kontsentratsiooni veres ning vajadusel annust kohandada.

Verapamiil (CYP3A4 inhibiitor)

Verapamiili ja siroliimuse suukaudse lahuse korduval manustamisel hälbisid märkimisväärselt mõlema ravimi imendumiskiirus ja imenduv kogus. Siroliimuse kogu vere C_{max} suurenes 2,3 korda, t_{max} 1,1 korda ja AUC 2,2 korda. Plasmas määratud S(-) verapamiili C_{max} ja AUC suurenesid mõlemad 1,5 korda ning t_{max} vähenes 24%. Samaaegse ravi korral tuleb jälgida siroliimuse taset ning vajadusel vähendada mõlema ravimi annuseid.

Erütromütsiin (CYP3A4 inhibiitor)

Erütromütsiini ja siroliimuse suukaudse lahuse korduval manustamisel suurenesid märkimisväärselt mõlema ravimi imendumiskiirus ja imenduv kogus. Siroliimuse kogu vere C_{max} suurenes 4,4 korda, t_{max} 1,4 korda ja AUC 4,2 korda. Erütromütsiini C_{max} plasmas suurenes 1,6 korda, plasma t_{max} 1,3 korda ning plasma AUC 1,7 korda. Samaaegse ravi korral tuleb jälgida siroliimuse taset ning vajadusel vähendada mõlema ravimi annuseid.

Tsüklosporiin (CYP3A4 substraat)

Tsüklosporiin A (CsA) kiirendab oluliselt siroliimuse imendumist ning põhjustab imenduva koguse suurenemise. Kui samaaegselt siroliimusega (5 mg) manustati 300 mg tsüklosporiin A-d, suurenes siroliimuse AUC ligikaudu 183%; 5 mg siroliimuse manustamisel 2 tundi pärast tsüklosporiin A-d suurenes siroliimuse AUC umbes 141% ning 10 mg siroliimuse manustamisel 4 tundi pärast tsüklosporiin A-d suurenes AUC umbes 80%. Tsüklosporiin A toime peegeldus ka siroliimuse C_{max} ja t_{max} tõusus. Kui siroliimust manustati 2 tundi enne tsüklosporiin A-d, muutusi C_{max} ja AUC väärtustes ei täheldatud. Siroliimuse ühekordne annus ei mõjutanud tsüklosporiini (mikroemulsioon) farmakokineetikat, kui siroliimust manustati tervetele vabatahtlikele kas samaaegselt tsüklosporiiniga või 4-tunnise vahega. Soovitav on Rapamunet manustada 4 tundi pärast tsüklosporiini (mikroemulsioon).

Suukaudsed kontratseptiivid

Mingit kliiniliselt olulist farmakokineetilist koostoimet Rapamune suukaudse lahuse ja 0,3 mg norgestreeli/0,03 mg etinüülestradiooli vahel ei esinenud. Ehkki suukaudse rasestumisvastase ravimi ühekordse annusega läbi viidud koostoimeuuringu tulemused viitasid farmakoloogilise koostoime puudumisele, ei välista need siiski Rapamune pikaajalise ravi korral teatud farmakokineetilisi muutusi, mis võiksid mõjutada suukaudsete kontratseptiivide efektiivsust.

Muud võimalikud koostoimed

CYP3A4 inhibiitorid võivad aeglustada siroliimuse metabolismi ja suurendada siroliimuse taset veres. Sellised inhibiitorid on teatud seentevastased ravimid (nt klotrimasool, flukonasool, itrakonasool, vorikonasool), teatud antibiootikumid (nt troleandomütsiin, telitromütsiin, klaritromütsiin), teatud proteaasi inhibiitorid (nt ritonaviir, indinaviir, botsepreviir, telapreviir), nikardipiin, bromokriptiin, tsimetidiin ja danasool.

CYP3A4 indutseerijad võivad kiirendada siroliimuse metabolismi ja vähendada selle kontsentratsiooni veres (nt lihtnaistepuna (*Hypericum perforatum*), antikonvulsandid: karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin).

Ehkki siroliimuse inhibeerib *in vitro* inimese maksa mikrosomaalseid tsütokrome P₄₅₀ CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ja CYP3A4/5, ei ole tõenäoline, et see inhibeeriks nimetatud isosüümide aktiivsust *in vivo*, kuna siroliimuse kontsentratsioonid, mis on vajalikud inhibeerimiseks, on märksa kõrgemad kui need kontsentratsioonid, mida on leitud patsientidel, kes võtavad Rapamune raviannuseid. Ained, mis inhibeerivad P-glükoproteiine, võivad põhjustada siroliimuse ekskretsiooni vähenemist soolerakkudest ning seega suurendada siroliimuse kontsentratsiooni veres.

Greibimahl mõjutab CYP3A4 poolt vahendatavat metabolismi ning seega tuleb greibimahla vältida.

Farmakokineetilisi koostoimeid võib esineda ka seedetraktile prokineetilise toimega ravimitega, näiteks tsisapriidi ja metoklopramiidiga.

Ühtegi kliiniliselt olulist farmakokineetilist koostoimet siroliimuse ja järgmiste ainete vahel ei ole täheldatud: atsükloviir, atorvastatiin, digoksiin, glibenklamiid, metüülprednisoloon, nifedipiin, prednisoloon ja trimetoprim/sulfametoksasool.

Lapsed

Koostoime uuringuid on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestuda võivad naised

Rapamune-ravi ajal ja 12 nädalat pärast ravi tuleb kasutada efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.5).

Rasedus

Siroliimuse kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada. Rapamunet ei tohi kasutada raseduse ajal, kui see ei ole hädavajalik. Rapamune-ravi ajal ja 12 nädalat pärast ravi lõpetamist tuleb kasutada efektiivset rasestumisvastast meetodit.

Imetamine

Pärast radioaktiivselt märgistatud siroliimuse manustamist rottidele eritus see lakteerivate rottide rinnapiima. Ei ole siiski teada, kas siroliimuse eritub inimese rinnapiima. Rinnaga toitmine tuleb ravi ajaks Rapamunega katkestada, kuna siroliimusel võib olla kõrvaltoimeid imetatavale väikelapsele.

Fertiilsus

Mõnel Rapamunega ravitud patsiendil on täheldatud sperma parameetrite halvenemist. Need mõjud on enamikul juhtudel pärast ravi katkestamist Rapamunega möödunud (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Rapamune teadaolevalt ei mõjuta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud.

4.8 Kõrvaltoimed

Neerutransplantatsioonijärgse elundi äratõukereaktsiooni profülaktikas täheldatud kõrvaltoimed

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimeteks (esines > 10% patsientidest) olid trombotsütopeenia, aneemia, palavik, hüpertensioon, hüpokaleemia, hüpofosfateemia, kuseteede infektsioon, hüperkolesteroleemia, hüperglükeemia, hüpertriglütserideemia, kõhuvalu, lümfotseele, perifeerne turse, artralgia, akne, kõhulahtisus, valu, kõhukinnisus, iiveldus, peavalu, vere kreatiniinisalduse suurenemine ja laktaatdehüdrogenaasi (LDH) sisalduse suurenemine veres.

Iga kõrvaltoime esinemissagedus võib siroliimuse minimaalse taseme tõiustes suurened.

Järgmine kõrvaltoimete loetelu põhineb kliinilistest uuringutest ja turustamisjärgsetest kogemustest saadud andmetel.

Kõrvaltoimed on toodud organsüsteemi klassides esinemissageduste kaupa (patsientide arv, kellel kõrvaltoime eeldatavalt tekib), kasutades järgmist liigitust: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Enamik patsientidest sai immunosupressiivset ravi, mis hõlmab Rapamune manustamist kombinatsioonis teiste immunosupressiivsete ainetega.

Organsüsteemi klass	Väga sage (≥ 1/10)	Sage (≥ 1/100 kuni < 1/10)	Aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100)	Harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000)	Sagedus teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
Infektsioonid ja infestatsioonid	pneumoonia, seen-, viirus- ja bakteriaalsed nakkused, <i>Herpes simplex</i> , kuseteede nakkus	sepsis, põelonefriit, tsütomegalovii rusnakkus, <i>Herpes zoster</i> , mida põhjustab <i>varicella zoster</i> 'i viirus	<i>Clostridium difficile</i> enterokoliit, mükobakteriaalne nakkus (sh tuberkuloos), Epstein-Barri viirusnakkus		
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sh tsüstid ja polüübid)		mittemelanoomne nahavähk*	lümfoom*, pahaloomuline melanoom*, siirdamisjärgne lümfoproliferatiivne häire		neuroendokriinne nahakartsinoom*
Vere- ja lümfisüsteemi häired	trombotsütopeenia, aneemia, leukopeenia	hemolüütiline ureemiline sündroom, neutropeenia	pantsütopeenia, trombootiline trombotsütopeeniline purpur		
Immuunsüsteemi häired		ülitundlikkusreaktsioonid (sh angioödem, anafülaktiline ja anafülaktoidne reaktsioon)			
Ainevahetuse- ja toitumishäired	hüpokaleemia, hüpopofateemia, hüperlipideemia (sh hüperkolesteroleemia), hüperglükeemia, hüpertriglütserideemia, melliitdiabeet				
Närvisüsteemi häired	peavalu				pöörduv posterioorne entsefalopaatia sündroom

Organsüsteemi klass	Väga sage (≥ 1/10)	Sage (≥ 1/100 kuni < 1/10)	Aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100)	Harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000)	Sagedus teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
Südame häired	tahhükardia	perikardi efusioon			
Vaskulaarsed häired	lümfotseele, hüpertensioon	veenitromboos (sh süvaveenitromboos)	lümfödeem		
Respiratoosed, rindkere ja mediastiinumi häired		kopsuemboolia, pneumoniit*, pleuraefusioon, epistaksis	kopsuverejooks	alveolaarne proteinoos	
Seedetrakti häired	kõhuvalu, kõhulahtisus, kõhukinnisus, iiveldus	pankreatiit, stomatiit, astsiit			
Maksa- ja sapiteede häired	kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüside tulemustes (sh aspartaatamino-transferaasi jaalaniinamino-transferaasi aktiivsuse tõus)		maksapuudulikkus*		
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	nahalööve, akne		eksfoliativne dermatiit	allergiline vaskuliit	
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	artralgia	osteonekroos			
Neerude ja kuseteede häired	proteinuuria		nefrootiline sündroom (vt lõik 4.4), fokaalsegmentaalne glomeruloskleroos*		
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	menstruaaltsükli häired (sh amenorröa ja menorraagia)	munasarjatsüstid			
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	turse, perifeerne turse, palavik, valu, haava paranemise häired*				

Organsüsteemi klass	Väga sage (≥ 1/10)	Sage (≥ 1/100 kuni < 1/10)	Aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100)	Harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000)	Sagedus teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
Uuringud	laktaatdehüdrogen aasi sisaldus veres suurenenud, kreatiniinisaldus veres suurenenud				

* Vt lõiku allpool.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Immunosupressioon suurendab lümfoomi ja teiste pahaloomuliste haiguste (eriti nahalokalisatsiooniga) tekkeriski (vt lõik 4.4).

Immunosupressantidega, sealhulgas Rapamunega ravitud patsientidel on esinenud BK-viirusega seotud nefropaatiat, samuti JC-viirusega seotud progresseeruvat multifokaalset leukoentsefalopaatiat (PML).

On andmeid hepatotoksilisuse kohta, mille risk võib suureneada siroliimuse minimaalse kontsentratsiooni tõusuga. Harva on teatatud letaalse lõpuga maksanekroosist siroliimuse minimaalse kontsentratsiooni suurenemise tingimustes.

Immunosupressiivseid aineid, k.a Rapamune, tarvitavatel patsientidel on esinenud ebaselge infektsioosse etioloogiaga interstitsiaalse kopsuhaiguse juhte (pneumoniit, harvaesinev oblitereeriv bronhioliit organiseeruva pneumooniaga (BOOP) ja kopsufibroos), mõned neist on lõppenud letaalselt. Mõnel juhul on interstitsiaalne kopsuhaigus lahenenud pärast Rapamune-ravi katkestamist või annuse vähendamist. Risk võib suureneada seoses siroliimuse minimaalse kontsentratsiooni tõusuga.

On teatatud haava väärparanemisest pärast siirdamisoperatsiooni, sealhulgas fastsia dehistsentsist, haavasongast ja anastomoosi (nt haavade, vaskulaarse, hingamisteede, ureteraalse, biliaarse anastomoosi) rebendist.

Mõnel Rapamunega ravitud patsiendil on täheldatud sperma parameetrite halvenemist. Need mõjud on enamikul juhtudel pärast ravi katkestamist Rapamunega möödunud (vt lõik 5.3).

Patsientidel, kellel siiriku funktsioneerimine on aeglane, võib siroliimuse aeglustada neerufunktsiooni taastumist.

Rapamune kasutamine koos kaltsineuriini inhibiitoriga võib suurendada kaltsineuriini inhibiitori poolt indutseeritud hemolüütilis-ureemilise sündroomi/trombootilise trombotsütopeenilise purpuri/trombootilise mikroangiopaatiat (HUS/TTP/TMA) tekkeriski.

On esinenud fokaal-segmentaalset glomeruloskleroosi.

Rapamunet kasutavatel patsientidel on esinenud vedeliku kogunemist, sealhulgas perifeerseid turseid, lümfödeemi, pleuraefusiooni ja perikardi efusioone (sealhulgas hemodünaamiliselt olulisi efusioone lastel ja täiskasvanutel).

Ühes uuringus, milles hinnatakse kaltsineuriini inhibiitoritelt siroliimusele (sihtmärk-kontsentratsioon 12...20 ng/ml) ümberlülitumise ohutust ja efektiivsust neerutrapiantadiga patsientide säilitusravis, katkestati uuringusse kaasamine patsientide alarühmas (n=90), kelle glomerulaarfiltratsiooni

algväärtus oli alla 40 ml/min (vt lõik 5.1). Nimetatud siroliimus-ravi korral esines rohkem raskeid kõrvaltoimeid, sealhulgas pneumooniat, ägedat äratõukereaktsiooni, siiriku kaotust ja surma (n=60, keskmine aeg pärast transplantatsiooni 36 kuud).

Teatatud on munasarja tsüstidest ja menstruaaltsükli häiretest (sealhulgas amenorröa ja menorraagia). Munasarja tsüstide sümptomitega patsiendid tuleb suunata täiendavatele uuringutele. Munasarja tsüstide esinemine võib olla suurem menopausieelses eas naistel võrreldes menopausijärgses eas naistega. Mõnedel juhtudel on munasarja tsüstid ja kirjeldatud menstruaaltsükli häired taandunud Rapamune ravi lõpetamisel.

Lapsed

Laste ega noorukitega (vanuses alla 18 aasta) ei ole läbi viidud kontrolliga kliinilisi uuringuid, milles toimunud annustamine oleks võrreldav praegu Rapamune kasutamiseks täiskasvanutel näidustatud annustega.

Ohutust hinnati kontrolliga kliinilises uuringus, milles osalesid alla 18 aasta vanused siiratud neeruga patsiendid, kellel eeldati olevat kõrge immunoloogiline risk, sest neil oli olnud üks või mitu ägedat allotransplantaadi äratõuke episoodi ja/või oli hetkel neerubiopsiaga kindlaks määratud krooniline allotransplantaadi nefropaatia (vt lõik 5.1). Rapamune kasutamist koos kaltsineuriini inhibiitoritega ja kortikosteroididega seostati neerufunktsiooni halvenemise, seerumi ebanormaalse lipiidide taseme (sealhulgas seerumi triglütseriidide ja kolesteroolitaseme suurenemine) ja kuseteede infektsioonide riski suurenemisega. Uuritud raviskeem (Rapamune jätkuv kasutamine koos kaltsineuriini inhibiitoriga) ei ole näidustatud täiskasvanud ega pediaatrilistele patsientidele (vt lõik 4.1).

Teises uuringus, milles osales 274 siiratud neeruga patsienti vanuses 20 aastat ja nooremad, oli eesmärk hinnata kortikosteroidi kasutamise järjestikuse lõpetamise (alates kuue kuu möödumisest siirdamisest) ohutust immunosupressantide raviskeemis, mida alustati siirdamisel ja millesse kuulus täisannuses immunosupressioon koos Rapamunega ja kaltsineuriini inhibiitoriga ning ravi alustamine basiliksimumabiga, ning 19 patsiendil (6,9%) neist tekkis siirdamisjärgne lümfoproliferatiivne häire. 89 patsiendist, kes olid enne siirdamist Epstein-Barri viiruse (EBV) suhtes seronegatiivsed, tekkis 13-1 (15,6%) siirdamisjärgne lümfoproliferatiivne häire. Kõik patsiendid, kellel tekkis siirdamisjärgne lümfoproliferatiivne häire, olid alla 18 aasta vanused.

Rapamune ei soovitata kasutada lastel ja noorukitel piisavate kogemuste puudumise tõttu (vt lõik 4.2).

S-LAM-iga patsientidel täheldatud kõrvaltoimed

Ohutust hinnati kontrolliga uuringus, kuhu kaasati 89 LAM-iga patsienti, kellest 81 patsiendil oli S-LAM ja 42 said ravi Rapamunega (vt lõik 5.1). S-LAM-iga patsientidel täheldatud kõrvaltoimed olid kooskõlas neerutransplantatsioonijärgse elundi äratõukereaktsiooni profülaktika näidustusel kasutatava ravimi teadaoleva ohutusprofiiliga; lisaks täheldati kõrvaltoimena kehakaalu langust, millest teatati uuringus Rapamune korral suurema esinemissagedusega kui platseebo kasutamisel (sage, 9,5% vs. sage, 2,6%).

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi kaudu, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise kohta on vähe andmeid. Ühel patsiendil esines pärast 150 mg Rapamune allaneelamist atriaalse fibrillatsiooni episood. Üleannustamise korral võivad esineda kõik kõrvaltoimed, mis on kirjeldatud lõigus 4.8. Kõikidel üleannustamise juhtudel tuleb rakendada üldiseid toetavaid meetmeid. Tuginedes Rapamune halvale lahustuvusele vees ja heale võimele seonduda erütrotsüütide ja plasmavalkudega, võib arvata, et Rapamune ei ole arvestataval määral dialüüsitav.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunosupressandid, selektiivsed immunosupressandid, ATC-kood: L04AA10.

Siroliimus inhibeerib enamiku stiimulite poolt esilekutsutava T-raku aktivatsiooni, blokeerides nii kaltsiumist sõltuvat kui ka kaltsiumist mittesõltuvat rakusisest signaalkaskaadi. Uuringud näitasid, et siroliimuse toimet vahendab mehhanism, mis erineb tsüklosporiini, takroliimuse ja teiste immunosupressiivsete ainete puhul leitud. Eksperimentaalsed andmed lubavad oletada, et siroliimus seondub spetsiifilise tsütosoolse proteiiniga FKPB-12 ja et tekkiv FKPB-12-siroliimuse kompleks inhibeerib rakutsükli progressiooni kõige olulisemalt mõjutava kinaasi (imetajate rapamütsiinimärklaua mTOR) aktiveerumist. Nimetatud kinaasi, mTOR'i inhibitsioon põhjustab mitmete spetsiifiliste signaaliedastusprotsesside blokeerumise. Tulemuseks on lümfotsüütide aktivatsiooni inhibeerimine ning immunosupressioon.

Loomkatsed on näidanud, et siroliimus mõjutab otseselt T- ja B-raku aktivatsiooni immuunvahendatud reaktsioonide mahasurumisel nagu näiteks võõrkoe äratõukamine.

LAM hõlmab kopsukoe infiltratsiooni silelihasrakkudele sarnaste rakkudega, mis kannavad tuberoosse skleroosi kompleksi (TSC) geeni inaktiveerivaid mutatsioone (LAM-rakud). TSC-geeni funktsioonikadu aktiveerib mTOR-i signaaliülekande, millega kaasneb rakkude vohamine ja lümfangiogeensete kasvufaktorite vabanemine. Siroliimus pärsib aktiveeritud mTOR-i ülekannet ja seeläbi ka LAM-rakkude vohamist.

Kliinilised uuringud

Elundi äratõukereaktsiooni profülaktika

Madala ja mõõduka immunoloogilise riskiga patsientidel uuriti tsüklosporiini eliminatsiooni – Rapamune säilitusravi III faasi uuringus, mis hõlmas patsiente, kellele oli siiratud surnud või elava doonori neer. Lisaks kaasati uuringurühma korduvsirdamise läbi teinud patsiendid, kelle eelmine siiratud organ funktsioneeris vähemalt 6 kuud. Tsüklosporiini manustamist ei vähendatud patsientidel, kellel esines Banff'i skaala järgi 3. astme akuutseid äratõukeepisoode, kes olid dialüüsist sõltuvad, ning kelle seerumi kreatiniinitase oli suurem kui 400 µmol/L, samuti nendel, kelle neerufunktsioon oli tsüklosporiinannuse vähendamiseks ebapiisav. Siiriku äratõuke kõrge immunoloogilise riskiga patsiente tsüklosporiini elimineerimise – Rapamune säilitusravi uuringutesse praktiliselt ei kaasatud ning neile ei ole nimetatud ravi soovitatav.

Siiratud organi ja patsiendi elulemus 12, 24 ja 36 kuu möödumisel oli mõlemas rühmas ühesugune. 48 kuu möödumisel oli siiratud organi elulemuses statistiliselt oluline erinevus Rapamune kasuks selle kasutamisel tsüklosporiini eliminatsiooni järgses rühmas, võrreldes Rapamune kasutamisega tsüklosporiiniga ravitavas rühmas (kaasa ja välja arvatud järelkontrollilt kadunud patsiendid). Ajavahemikul randomiseerimisest kuni 12 kuu möödumiseni oli esimese biopsiaga tõendatud äratõuke määr tsüklosporiini eliminatsiooni rühmas oluliselt kõrgem kui tsüklosporiini säilitava ravi rühmas (vastavalt 9,8% ja 4,2%). Pärast seda ei olnud nende kahe rühma vahel enam olulisi erinevusi.

Pärast tsüklosporiini eliminatsiooni Rapamunet saanud patsientidel oli keskmine arvutuslik glomeerulite filtratsioonikiirus 12, 24, 36, 48 ja 60 kuu möödumisel oluliselt kõrgem kui Rapamunet koos tsüklosporiiniga raviks saanud rühmas. Lähtudes alates 36 kuu möödumisest ja hiljem saadud andmete analüüsist, mis näitas üha kasvavaid erinevusi siiratud organi elulemuses ja neerufunktsioonis, samuti oluliselt väiksemat vererõhku tsüklosporiini eliminatsiooni rühmas, otsustati Rapamunet koos tsüklosporiiniga saanud uuringus osalejate rühmas ravi katkestada. 60 kuu möödumisel oli muude kui naha pahaloomuliste kasvajate sagedus oluliselt kõrgem rühmas, milles

jätkati tsüklosporiini kasutamist, võrreldes rühmaga, millel oli tsüklosporiini kasutamine katkestatud (vastavalt 8,4% ja 3,8%). Naha kartsinoomi puhul pikenes oluliselt esmase ilmnemiseni kulunud mediaanaeg.

Kaltsineuriini inhibiitoritelt Rapamunele ülemineku ohutust ja efektiivsust siiratud neeruga säilitavat ravi saanud patsientidel (6...120 kuud pärast siirdamist) hinnati randomiseeritud mitmekesuselises kontrolliga uuringus, milles osalejad olid jagatud kihtidesse glomeerulite filtratsioonikiiruse järgi uuringu algul (20...40 ml/min ja rohkem kui 40 ml/min). Samaaegselt kasutatud immunosuppressantide hulka kuulusid mükofenolaatmofetiil, asatiopriin ja kortikosteroidid. Patsientide kaasamine kihti, milles arvutuslik glomeerulite filtratsioonikiirus uuringu algul oli vähem kui 40 ml/min, katkestati ohutusalaste nähtude tasakaalustamatuse tõttu (vt lõik 4.8).

Patsiendivalimis, kelle arvestuslik glomerulaarfiltratsioon uuringu algul oli rohkem kui 40 ml/min, neerude funktsioon üldiselt ei paranenud. Ägeda äratõuke, siiratud organi kaotamise ja suremuse määrad olid 1 ja 2 aasta möödumisel ühesugused. Raviga kaasnenud kõrvaltoimeid esines sagedamini esimese 6 kuu jooksul pärast üleminekut Rapamune kasutamisele. Patsiendivalimis, kelle arvestuslik glomerulaarfiltratsioon uuringu algul oli rohkem kui 40 ml/min, olid 24 kuu möödumisel uriini valgusisalduse ja kreatiniini keskmised ja mediaansuhted Rapamunele üle läinud rühmas oluliselt kõrgemad kui kaltsineuriini inhibiitoritega ravi jätkanud rühmas (vt lõik 4.4). Tekkis ka nefroosi (nefrootilist sündroomi) (vt lõik 4.8).

2 aasta möödumisel oli naha mittemelanoomsete pahaloomuliste kasvajate määr Rapamunele üle läinud rühmas oluliselt madalam kui kaltsineuriini inhibiitoritega jätkanud rühmas (1,8% ja 6,9%). Uuringu alarühmas, kus patsientide glomeerulite filtratsioonikiirus uuringu algul oli rohkem kui 40 ml/min ja valgu eritumine uriiniga normaalne, oli arvutuslik glomeerulite filtratsioonikiirus 1 ja 2 aasta möödumisel suurem Rapamunele üle läinud patsientidel kui samasuguses alarühmas, milles jätkati ravi kaltsineuriini inhibiitoritega. Ägeda äratõuke, siiratud organi kaotamise ja suremuse määrad olid sarnased, kuid selle alarühma Rapamunega ravitud osas suurenes valgu eritumine uriiniga.

Avatud randomiseeritud võrdlevas mitmekesuselises uuringus, kus siiratud neeruga patsiendid läksid 3...5 kuud pärast siirdamist üle takroliimusele siroliimusele või jätkasid takroliimuse kasutamist, ei täheldatud 2 aasta möödudes neerude talitluses olulist erinevust. Siroliimusele üle läinud rühmas esines võrreldes takroliimust kasutanud rühmaga rohkem kõrvaltoimeid (99,2% vs. 91,1%; $p = 0,002^*$) ja kõrvaltoimetest tingitud ravi katkestamisi (26,7% vs. 4,1%; $p < 0,001^*$). Biopsiaga kinnitust leidnud ägedaid äratõukereaktsioone esines 2 aasta jooksul siroliimust kasutanud patsiendirühmas ($p = 0,020^*$) rohkem (11; 8,4%) kui takroliimust kasutanud patsiendirühmas (2; 1,6%). Enamik äratõukereaktsioone olid siroliimust kasutanud rühmas kerged (8 juhul 9-st [89%] oli tegemist T-rakkudest tingitud ägeda äratõukereaktsiooniga, 2 juhul 4-st [50%] antikehadest tingitud ägeda äratõukereaktsiooniga). Patsiente, kellel oli sama biopsia korral nii antikehadest kui ka T-rakkudest tingitud äratõukereaktsioon, võeti kummaski kategoorias ühe korra arvesse. Osal siroliimusele üle läinud patsientidest ilmses varem mitteesinevad *diabetes mellitus*, mille korral sai patsient pärast randomiseerimist üle 30 päeva või vähemalt 25 päeva jooksul pidevalt (vahet pidamata) mis tahes diabeediravi ning vere paastuglukoos oli ≥ 126 mg/dl või söömisjärgne ≥ 200 mg/dl (18,3% vs. 5,6%; $p = 0,025^*$). Siroliimust kasutanud rühmas täheldati lamerakk-kartsinoomi madalamat esinemissagedust (0% vs. 4,9%). *Märkus: p-väärtused ei ole kontrollitud mitme testimisega.

Kahes mitmekesuselises kliinilises uuringus olid siroliimuse, mükofenolaatmofetiili, kortikosteroidide ja IL-2 retseptori antagonistiga ravitud *de novo* siiratud neeruga patsientidel oluliselt suuremad ägedad äratõukemäärad ja arvuliselt suurem suremus kui patsientidel, keda raviti kaltsineuriini inhibiitori, mükofenolaatmofetiili, kortikosteroidide ja IL-2 retseptori antagonistiga (vt lõik 4.4). *De novo* siroliimusega ilma kaltsineuriini inhibiitorita ravirühmade neeru funktsioon parem ei olnud. Ühes uuringus kasutati daklitsumabi lühendatud annustamisskeemi.

Ramipriili randomiseeritud hindamisel võrreldes platseeboga proteiinuuria ennetamisel siiratud neeruga patsientidel, kes oli toodud üle ravilt kaltsineuriini inhibiitoritega siroliimuse kasutamisele, täheldati 52. nädalaks erinevust biopsiaga kinnitust leidnud ägeda äratõukereaktsiooniga patsientide arvus [vastavalt 13 (9,5%) vs. 5 (3,2%); $p = 0,073$]. Patsientidel, kellel alustati ravi 10 mg ramipriiliga,

oli biopsiaga kinnitust leidnud ägeda äratõukereaktsiooni sagedus suurem (15%) kui patsientidel, kellel alustati ravi 5 mg ramipriiliga (5%). Enamik äratõukeid tekkis esimese kuue kuu jooksul pärast ületoomist ja olid raskusastmelt kerged; siiriku kaotamist uuringu jooksul ei esinenud (vt lõik 4.4).

Sporaadilise lümfangioleiomiomatoosiga (S-LAM) patsiendid

Rapamune ohutust ja efektiivsust S-LAM-i ravis hinnati randomiseeritud topeltpimedas mitmekeskuselises kontrolliga uuringus. Selles uuringus võrreldi TSC-LAM või S-LAM-iga patsientidel Rapamunet (kohandatud annuses 5...15 ng/ml) platseeboga 12-kuulisel raviperioodil, millele järgnes 12-kuuline jälgimisperiood. Kaheksakümmend üheksa (89) patsienti kaasati uuringusse, mis viidi läbi 13 uuringukeskuses Ameerika Ühendriikides, Kanadas ja Jaapanis; neist 81 olid S-LAM-iga patsiendid; nendest S-LAM-iga patsientidest 39 patsienti randomiseeriti platseeborühma ja 42 patsienti Rapamune-rühma. Peamine kaasamiskriteerium oli bronhilõõgasti manustamise järgne forsseeritud ekspiratoorne sekundimaht (FEV1), mis oli algvisiidil $\leq 70\%$ eeldatavast normist. Uuringusse kaasatud S-LAM-iga patsientidel oli mõõdukalt kaugelarenenud kopsuhaigus ning FEV1 algväärtus oli eeldatava normiga võrreldes $49,2 \pm 13,6\%$ (keskmine \pm standardhälve). Esmane tulemusnäitaja oli rühmadevaheline erinevus FEV1 muutumiskiiruses (tõus). Raviperioodil oli S-LAM-iga patsientidel FEV1 tõusu keskmine \pm standardhälve platseeborühmas -12 ± 2 ml kuus ja Rapamune-rühmas $0,3 \pm 2$ ml kuus ($p < 0,001$). Absoluutne rühmadevaheline erinevus raviperioodil täheldatud FEV1 keskmises muutuses oli 152 ml ehk ligikaudu 11% uuringuse kaasamise aegsest keskmisest FEV1 väärtusest.

Platseeborühmaga võrreldes paranesid siroliimuserühmas algvisiidi ja 12. kuu näitajate võrdlusel nii forsseeritud vitaalkapatsiteet (vastavalt -12 ± 3 vs. 7 ± 3 ml kuus; $p < 0,001$), seerumi vaskulaarse endoteeli kasvufaktor D (VEGF-D; vastavalt $-8,6 \pm 15,2$ vs. $-85,3 \pm 14,2$ pg/ml kuus; $p = 0,001$) kui ka elukvaliteet (elukvaliteedi visuaalse analoogskaala [Visual Analogue Scale – Quality of Life, VAS-QOL] skoor: vastavalt $-0,3 \pm 0,2$ vs. $0,4 \pm 0,2$ kuus; $p = 0,022$) ning funktsionaalne toimetulek (vastavalt $-0,009 \pm 0,005$ vs. $0,004 \pm 0,004$ kuus; $p = 0,044$) S-LAM-iga patsientidel. Mainitud ajaperioodil ei esinenud rühmadevahelisi olulisi erinevusi S-LAM-iga patsientidel järgmistes näitajates: funktsionaalne residuaalkapatsiteet, 6-minuti käimistesti tulemus, kopsude süsinikmonooksiidi difusioonikapatsiteet ja üldise heaolu skoor.

Lapsed

Rapamune kasutamist hinnati 36-kuulises kontrolliga kliinilises uuringus, milles osalesid alla 18 aasta vanused siiratud neeruga patsiendid, kellel eeldati olevat kõrge immunoloogiline risk, sest neil oli olnud üks või mitu ägedat allotransplantaadi äratõuke episoodi ja/või oli hetkel neerubiopsiaga kindlaks määratud krooniline allotransplantaadi nefropaatia. Uuringus osalejatele kavatseti manustada Rapamunet (siroliimuse sihtkontsentratsioonides 5 kuni 15 ng/ml) koos kaltsineuriini inhibiitoriga ja kortikosteroididega või kasutada neil kaltsineuriini inhibiitoril põhinevat immuunsupressiooni ilma Rapamuneta. Rapamune rühma tulemused ei olnud kontrollrühmaga võrreldes paremad, lähtudes biopsia põhjal kinnitust leidnud esmakordse ägeda äratõukereaktsiooni tekkimisest, siiriku kaotamistest või surmajuhtumitest. Igas rühmas esines üks surmajuhtum. Rapamune kasutamist koos kaltsineuriini inhibiitoritega ja kortikosteroididega seostati neerufunktsiooni halvenemise, seerumi ebanormaalse lipiidide taseme (sealhulgas seerumi triglütseriidide ja kolesteroolitaseme suurenemine) ja kuseteede infektsioonide riski suurenemisega (vt lõik 4.8).

Pediaatrilises kliinilises siirdamisuurings oli Rapamune täisannuse manustamisel lastele ja noorukitele lisaks kaltsineuriini inhibiitorite täisannusele koos basiliksiimabi ja kortikosteroididega siirdamisjärgse lümfoproliferatiivse häire esinemissagedus vastuvõetamatult suur (vt lõik 4.8).

Venooklusiivse maksahaiguse retrospektiivsel uurimisel patsientidel, kellele tehti müeloablatiivne tüvirakkude transplantatsioon, kasutades tsüklofosfamiidi ja kogu keha kiiritust, täheldati Rapamunega ravitud patsientidel venooklusiivse maksahaiguse tekke sagedust, eriti metotreksaadi samaaegsel kasutamisel.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Suurem osa üldisest farmakokineetilisest informatsioonist on kirjeldatud Rapamune suukaudse lahuse põhjal. Informatsioon, mis on otseselt seotud tablettidega, kirjeldatakse eraldi lõigus *Suukaudsed tabletid*.

Suukaudne lahus

Rapamune suukaudse lahuse manustamise järel imendub siroliimus kiiresti, kusjuures ühekordseid annuseid saavatel tervetel inimestel saabus maksimaalne kontsentratsioon 1 tund pärast manustamist ja korduvaid annuseid saavatel stabiilse siiratud neeruga patsientidel 2 tundi pärast manustamist. Siroliimuse süsteemne bioaadavus kombinatsioonis samaaegselt manustatava tsüklosporiiniga (Sandimmun'iga) on ligikaudu 14%. Korduval manustamisel suureneb siroliimuse keskmine kontsentratsioon veres 3-kordseks. Stabiilse siiratud neeruga patsientidel oli pärast korduva suukaudse annuse manustamist ravimi terminaalne poolväärtusaeg 62 ± 16 tundi. Efektive poolväärtusaeg on siiski lühem ning keskmised tasakaalukontsentratsioonid saavutati 5 kuni 7 päeva pärast. Vere/plasma suhte (B/P) arvuline väärtus 36 näitab, et siroliimus seondub ulatuslikult vere vormelementidega.

Siroliimus kujutab endast substraati nii tsütokroom P450 3A4 (CYP3A4) kui ka P-glükoproteiini jaoks. Siroliimus metaboliseerub ulatuslikult O-demetülatsiooni ja/või hüdroksülatsiooni teel. Täisveres on identifitseeritavad 7 peamist metaboliiti, kaasa arvatud hüdroksüül-, demetüül- ja hüdroksüdemetüülmetaboliit. Inimese täisveres on siroliimus peamine komponent ning annab 90% immunosupressiivsest aktiivsusest. Pärast radioaktiivselt [^{14}C] märgistatud siroliimuse ühekordse annuse manustamist tervetele vabatahtlikele eritus suurem osa sellest (91,1%) väljaheitega ja väga väike osa (2,2%) uriiniga.

Rapamune kliinilised uuringud ei hõlmanud piisavat arvu eakaid (vanus üle 65 aasta) patsiente, et välja selgitada, kas nende reaktsioon Rapamunele erineb nooremate patsientide omast. Andmed siroliimuse minimaalse kontsentratsiooni kohta 35 siiratud neeruga patsiendi veres, kelle vanus ületas 65 aastat, olid sarnased vastavate andmetega täiskasvanute rühmas (n=822), kelle vanus oli 18 kuni 65 aastat.

Dialüüsitavatel pediaatrilistel patsientidel (glomerulaarfiltratsiooni taseme vähenemisega 30% kuni 50%), kes jaotati vanuserühmadesse 5 kuni 11 aastat ja 12 kuni 18 aastat, oli keskmine kaalukohandatud CL/F suurem noorematel lastel (580 ml/h/kg), võrreldes vanemate laste (450 ml/h/kg) ja täiskasvanutega (287 ml/h/kg). Ühe vanuserühma piires oli individuaalne varieeruvus suur.

Siroliimuse kontsentratsioone mõõdeti siiratud neeruga pediaatrilistel patsientidel läbi viidud kontrolliga kontsentratsiooniga uuringus, kus patsientidele manustati ka tsüklosporiini ja kortikosteroide. Minimaalse kontsentratsiooni sihttasemeks võeti 10...20 ng/ml. Püsikontsentratsiooni tingimustes manustati 8-le 6...11-aastasele lapsele keskmised annused (\pm standardhälve) $1,75 \pm 0,71$ mg ööpäevas ($0,064 \pm 0,018$ mg/kg, $1,65 \pm 0,43$ mg/m²) ning 14 noorukile vanuses 12...18 aastat keskmised annused (\pm standardhälve) $2,79 \pm 1,25$ mg ööpäevas ($0,053 \pm 0,0150$ mg/kg, $1,86 \pm 0,61$ mg/m²). Väiksematel lastel oli kehakaalu suhtes normaliseeritud kliirens/bioaadavus suurem (214 ml/h/kg) kui noorukitel (136 ml/h/kg). Need andmed näitavad, et väiksemad lapsed võivad vajada sama sihtkontsentratsiooni saavutamiseks suuremaid kehakaalu suhtes kohandatud annuseid kui noorukid ja täiskasvanud. Laste kohta annustamise erisoovituste väljatöötamise vajaduse kinnitamiseks on vaja siiski rohkem andmeid.

Võrreldes tervete inimestega, oli kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel (A või B Child-Pugh'i klassifikatsiooni järgi) siroliimuse AUC ja $t_{1/2}$ keskmised väärtused suurenenud vastavalt 61% ja 43% võrra ning CL/F oli vähenenud 33% võrra. Raske maksakahjustusega patsientidel (C Child-Pugh'i klassifikatsiooni järgi) suurenesid siroliimuse AUC ja $t_{1/2}$ keskmised väärtused vastavalt 210% ja 170% võrra ja CL/F vähenes 67% võrra, võrreldes tervete uuringus osalejatega. Raskekujulise maksakahjustusega patsientidel täheldatud pikemate poolväärtusaegade tõttu stabiliseeruvad kontsentratsioonid hiljem.

Farmakokineetilised/farmakodünaamilised seosed

Siroliimuse farmakokineetilised andmed olid sarnased erinevates patsiendirühmades, kelle neerufunktsioon varieerus alates normaalsest kuni funktsiooni puudumiseni (dialüüsipatsiendid).

Suukaudsed tabletid

0,5 mg tablett ei ole C_{max} võrdlemise alusel 1 mg, 2 mg ja 5 mg tablettidega täielikult bioekvivalentne. Seega ei tohi muu tugevusega tablettide asendamiseks kasutada mitut 0,5 mg tabletti.

Pärast ühekordse siroliimuse tablettivormi manustamist on tervetel inimestel biosaadavus 27% kõrgem kui suukaudse lahuse puhul. Siroliimuse maksimaalne kontsentratsioon veres (C_{max}) langes 35% võrra ja selle saabumise aeg (t_{max}) pikenes 82% võrra. Püsival manustamisel on siiratud neeruga patsientidel erinevus biosaadavuses vähem märgatav ning terapeutiline ekvivalents on tõestatud 477 patsiendiga tehtud randomiseeritud uuringu käigus. Kui lülitada ümber patsiente suukaudselt lahuselt tablettidele, tuleb manustada samasugust annust ning kontrollida siroliimuse keskmist minimaalset kontsentratsiooni veres 1...2 nädalat hiljem, et kindlustada ravimi kontsentratsiooni püsimine veres soovitatud vahemikus. Samuti on soovitatav kontrollida kontsentratsiooni veres tableti tugevuste vahetamisel.

Vastavalt 24-l tervel vabatahtlikul läbi viidud uuringu tulemusele, kellele manustati Rapamune tablette koos rasvase toiduga, suurenes maksimaalne kontsentratsioon veres (C_{max}) 65% võrra, selle saabumise aeg (t_{max}) pikenes 32% võrra ja AUC suurenes 23% võrra. Muutlikkuse vähendamiseks on soovitatav võtta Rapamune tablette kas toiduga või ilma toiduta. Greibimahla ei tohi kasutada, kuna see toimib CYP3A4-vahendatud metabolismile.

Rapamune 5 mg tablettide ühekordse annuse manustamisel tervetele inimestele oli siroliimuse verekontsentratsioon proportsionaalne annusega vahemikus 5...40 mg.

Rapamune kliinilistes uuringutes ei osalenud piisavalt üle 65 aasta vanuseid patsiente, et oleks võimalik määrata kindlaks, kas nende ravivastus erineb nooremate patsientide omast. Rapamune tablettide manustamisel 12 siiratud neeruga patsiendile vanuses üle 65 aasta saadi 18- kuni 65-aastaste täiskasvanud patsientidega sarnaseid tulemusi (n=167).

Ravi algus (2...3 kuu jooksul alates siirdamisest): Enamikul patsientidest, kel Rapamune tabletravi küllastusannusena kasutati 6 mg ning säilitusannusena 2 mg ööpäevas, saavutati kiiresti siroliimuse keskmise minimaalse kontsentratsiooni tasakaal täisveres soovitatava kontsentratsioonivahemiku ulatuses (4...12 ng/ml, kromatograafilise analüüsi). Siroliimuse farmakokineetilised parameetrid, mis on saadud kliinilistes uuringutes 13 siiratud neeruga patsiendil 1 ja 3 kuud pärast neeru siirdamist, kes võtsid tsüklosporiini mikroemulsiooni (4 tundi enne Rapamune tablette) ja kortikosteroidi, millele järgnes 2 mg Rapamune igapäevane annus (tablettidena), olid järgmised: $C_{min,ss}$ 7,39±2,18 ng/ml, $C_{max,ss}$ 15,0±4,9 ng/ml, $t_{max,ss}$ 3,46±2,40 tundi, $AUC_{\tau,ss}$ 230±67 ng.h/ml, CL/F/WT 139±63 ml/h/kg (parameetrid on arvatud LC-MS/MS analüüside alusel). Vastavad tulemused suukaudse lahuse puhul samas kliinilises uuringus olid järgmised: $C_{min,ss}$ 5,40±2,50 ng/ml, $C_{max,ss}$ 14,4±5,3 ng/ml, $t_{max,ss}$ 2,12±0,84 tundi, $AUC_{\tau,ss}$ 194±78 ng.h/ml, CL/F/W 173±50 ml/h/kg. Siroliimuse keskmine minimaalne kontsentratsioon täisveres (arvatud LC-MS/MS proovide alusel) oli olulises korrelatsioonis $AUC_{\tau,ss}$ -ga ($r^2=0,85$).

Patsientide monitooringu perioodil, mil kaasnes ravi tsüklosporiiniga, olid keskmine (10. ja 90. protsentiil) minimaalne kontsentratsioon (kromatograafilise analüüsi väärtused) ja ravimi päevaannus vastavalt 8,6 ± 3,0 ng/ml (5,0...13 ng/ml) ja 2,1 ± 0,70 mg (1,5...2,7 mg) (vt lõik 4.2).

Säilitusravi: Tsüklosporiinravi lõpetamise järgse ajavahemiku 3...12. kuul olid keskmine (10. ja 90. protsentiil) minimaalne kontsentratsioon (kromatograafilise analüüsi väärtused) ja ravimi päevaannus vastavalt 19 ± 4,1 ng/ml (14...24 ng/ml) ja 8,2±4,2 mg (3,6...13,6 mg) (vt lõik 4.2). Seega oli siroliimuse annus ligikaudu 4 korda suurem, et kindlustada tsüklosporiini ärajätmisest põhjustatud

raviefekti langus, mis tekib farmakokineetilise koostoime puudumisest tsüklosporiiniga (2-kordne tõus) ning tsüklosporiini puudumisest tingitud suurenevast immuunsupressiivse toime vajadusest (2-kordne tõus).

Lümfangioleiomiomatoos (LAM)

LAM-i põdevate patsientidega läbi viidud kliinilises uuringus oli siroliimuse mediaanne minimaalne kontsentratsioon täisveres pärast siroliimuse tablettide 3-nädalast manustamist annuses 2 mg ööpäevas 6,8 ng/ml (kvartiilhaare 4,6...9,0 ng/ml; n = 37). Kontsentratsiooni regulatsiooni (sihtkontsentratsioon 5...15 ng/ml) korral oli siroliimuse mediaanne kontsentratsioon 12-kuulise ravi lõpus 6,8 ng/ml (kvartiilhaare 5,9...8,9 ng/ml; n = 37).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Järgnevalt toodud kõrvaltoimed ei ilmnud kliinilistes uuringutes, kuid tekkisid loomkatsetes raviannuste sarnaste annuste manustamisel loomadele ning need võivad olla kliinilisel kasutamisel olulised: kõhunäärme saarekeste rakkude vakuolitsatsioon, testikulaarne tubulaar degeneratsioon, gastrointestinaalsed haavandid, luumurrud ja kallused, hepaatiline vereloome ja pulmonaarne fosfolipidoos.

Siroliimus ei olnud mutageenne *in vitro* bakteriaalse pöördmutatsiooni uuringus, hiina hamstri munasarjaku kromosoomaberratsiooni uuringus, hiire lümfoomiraku mutatsiooni uuringus ega *in vivo* hiire mikronukleuse uuringus.

Kantserogeensusuuringud, mis viidi läbi hiirtel ja rottidel, näitasid suurenenud lümfoomide esinemissagedust (isased ja emased hiired), hepatotsellulaarsete adenoomide ja kartsinoomide (isased hiired) ning granulotsütaarse leukeemia (emased hiired) teket. Immunosupressiivsete ainete pikaajalisel kasutamisel võib teadaolevalt sekundaarselt tekkida pahaloomulisi kasvujaid (lümfoom), mida patsientidel on harva esinenud. Hiirtel suurenenud krooniliste nahahaavandite teke võib olla seotud immunosupressiivsete ainete pikaajalise kasutamisega. Vastavalt rottidega tehtud katsete tulemustele on testikulaarsete interstitsiaalrakkudest lähtunud adenoomide teke tõenäoliselt seotud luteiniseeriva hormooni tasemega; nimetatud seos sõltub konkreetsest liigist ning selle kliiniline tähtsus on piiratud.

Reproduktsioonitoksilisuse uuringutes täheldati fertiilsuse vähenemist isastel rottidel. 13 nädalat väldanud uuring näitas rottide spermatooside arvu vähenemist spermas, mis oli osaliselt pöörduv. Uuringutes rottide ja ahvidega ilmnis testiste kaalu vähenemist ja/või histoloogilisi kahjustusi (nt esines tubulaarset atroofiat ja hiidrakulisust). Rottidel põhjustas siroliimus embrüo/fetaaltoksilisust, mis avaldus suurenenud suremuses ja vähenenud lootekaalus (seotud skeleti luustumise aeglustumisega) (vt lõik 4.6).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Laktoosmonohüdraat
Makrogool
Magneesiumstearaat
Talk

Tableti kate:

Rapamune 0,5 mg kaetud tabletid
Makrogool

Glütserüülmonooleaat
Farmatseutiline glasuur (šellak)
Kaltsiumsulfaat
Mikrokristalliline tselluloos
Sahharoos
Titaandioksiid
Kollane raudoksiid (E172)
Pruun raudoksiid (E172)
Poloksameer 188
Alfatokoferool
Povidoon
Karnaubavaha
Trükivärv (šellak, punane raudoksiid, propüleenglükool, ammooniumhüdroksoid, simetikoon)

Rapamune 1 mg kaetud tabletid

Makrogool
Glütserüülmonooleaat
Farmatseutiline glasuur (šellak)
Kaltsiumsulfaat
Mikrokristalliline tselluloos
Sahharoos
Titaandioksiid
Poloksameer 188
Alfatokoferool
Povidoon
Karnaubavaha
Trükivärv (šellak, punane raudoksiid, propüleenglükool, ammooniumhüdroksoid, simetikoon)

Rapamune 2 mg kaetud tabletid

Makrogool
Glütserüülmonooleaat
Farmatseutiline glasuur (šellak)
Kaltsiumsulfaat
Mikrokristalliline tselluloos
Sahharoos
Titaandioksiid
Kollane raudoksiid (E172)
Pruun raudoksiid (E172)
Poloksameer 188
Alfatokoferool
Povidoon
Karnaubavaha
Trükivärv (šellak, punane raudoksiid, propüleenglükool, ammooniumhüdroksoid, simetikoon)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

Rapamune 0,5 mg kaetud tabletid

2 aastat

Rapamune 1 mg kaetud tabletid

3 aastat

Rapamune 2 mg kaetud tabletid
3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Hoida blister karbis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Läbipaistvad polüvinüülkloriid (PVC)/ polüetüleen(PE)/ polüklorotriflوروetüleen (Aclar) alumiinium blistrid, pakendis 30 või 100 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Rapamune 0,5 mg kaetud tabletid
EU/1/01/171/013-14

Rapamune 1 mg kaetud tabletid
EU/1/01/171/007-8

Rapamune 2 mg kaetud tabletid
EU/1/01/171/009-010

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 13. märts 2001
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 13. märts 2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

Rapamune 1 mg/ml suukaudne lahus:

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane Havant
Hants PO9 2NG
Ühendkuningriik

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

Rapamune 0,5 mg kaetud tabletid, Rapamune 1 mg kaetud tabletid, Rapamune 2 mg kaetud tabletid:

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

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Saksamaa

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

60 ml KARBI TEKST (PAKEND SISALDAB SÜSTLAID/PUDELIT)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rapamune 1 mg/ml suukaudne lahus
siroliimus

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks ml Rapamunet sisaldab 1 mg siroliimust.
Üks 60 ml Rapamune pudel sisaldab 60 mg siroliimust.

3. ABIAINED

Abiained: etanool, soja rasvhapped. Lisateavet lugege pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Suukaudne lahus

1 pudel
30 annustamissüstalt
1 süstlaadapter
1 kaasaskantav karp

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Hoida originaalpudelis, valguse eest kaitstult.

Avatud pudel tuleb ära kasutada 30 päeva jooksul.
Kasutada 24 tunni jooksul pärast doseerimissüstla täitmist.
Preparaat tuleb kohe pärast lahjendamist ära kasutada.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME-MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/01/171/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Rapamune 1 mg/ml

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**60 ml PUDELI VAHEPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Rapamune 1 mg/ml suukaudne lahus
siroliimus

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks ml Rapamunet sisaldab 1 mg siroliimust.
Üks 60 ml Rapamune pudel sisaldab 60 mg siroliimust.

3. ABIAINED

Abiained: etanool, soja rasvhapped. Lisateavet lugege pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Suukaudne lahus
60 ml pudel

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Hoida originaalpudelis, valguse eest kaitstult.

Avatud pudel tuleb ära kasutada 30 päeva jooksul.
Kasutada 24 tunni jooksul pärast doseerimissüstla täitmist.
Preparaat tuleb kohe pärast lahendamist ära kasutada.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/01/171/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**60 ml PUDELI ETIKETT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Rapamune 1 mg/ml suukaudne lahus
siroliimus

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks ml Rapamunet sisaldab 1 mg siroliimust.
Üks 60 ml Rapamune pudel sisaldab 60 mg siroliimust.

3. ABIAINED

Abiained: etanool, soja rasvhapped. Lisateavet lugege pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

60 ml suukaudne lahus

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

Avamiskuupäev

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Hoida originaalpudelis, valguse eest kaitstult.

Avatud pudel tuleb ära kasutada 30 päeva jooksul.
Kasutada 24 tunni jooksul pärast doseerimissüstla täitmist.

Preparaat tuleb kohe pärast lahendamist ära kasutada.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/01/171/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP – PAKENDI SUURUS 30 VÕI 100 TABLETTI

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rapamune 0,5 mg kaetud tabletid
siroliimus

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks kaetud tablett sisaldab 0,5 mg siroliimust.

3. ABIAINED

Abiained: laktoosmonohüdraat, sahharoos. Lisateavet lugege pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 kaetud tabletti
100 kaetud tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Mitte purustada, katki närida ega osadeks murda.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.
Hoida blister karbis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Rapamune 0,5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rapamune 0,5 mg tabletid
siroliimus

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Pfizer Europe MA EEIG

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP – PAKENDI SUURUS 30 VÕI 100 TABLETTI

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rapamune 1 mg kaetud tabletid
siroliimus

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks kaetud tablett sisaldab 1 mg siroliimust.

3. ABIAINED

Abiained: laktoosmonohüdraat, sahharoos. Lisateavet lugege pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 kaetud tabletti
100 kaetud tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Mitte purustada, katki närida ega osadeks murda.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.
Hoida blister karbis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Rapamune 1 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rapamune 1 mg tabletid
siroliimus

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Pfizer Europe MA EEIG

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP – PAKENDI SUURUS 30 VÕI 100 TABLETTI

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rapamune 2 mg kaetud tabletid
siroliimus

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks kaetud tablett sisaldab 2 mg siroliimust.

3. ABIAINED

Abiained: laktoosmonohüdraat, sahharoos. Lisateavet lugege pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 kaetud tabletti
100 kaetud tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Mitte purustada, katki närida ega osadeks murda.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.
Hoida blister karbis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Rapamune 2 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rapamune 2 mg tabletid
siroliimus

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Pfizer Europe MA EEIG

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Rapamune 1 mg/ml suukaudne lahus siroliimus

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Rapamune ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Rapamune kasutamist
3. Kuidas Rapamunet kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Rapamunet säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Rapamune ja milleks seda kasutatakse

Rapamune sisaldab toimeainena siroliimust, mis kuulub selliste ravimite rühma nagu immunosuppressandid. Ravim aitab kontrollida teie organismi immuunsüsteemi pärast seda, kui teile on tehtud neerusiirdamine.

Rapamunet kasutatakse täiskasvanutel profülaktiliselt, hoidmaks ära siiratud neeru äratõuget teie organismi poolt. Tavaliselt kasutatakse seda koos teiste immunosuppressantidega – kortikosteroididega ja alguses (esimesed 2 kuni 3 kuud) tsüklosporiiniga.

Rapamunet kasutatakse ka sporaadilise lümfangioleiomyomatoosiga (S-LAM) patsientide raviks, kellel on mõõduka raskusega kopsuhaigus või halvenev kopsufunktsioon. S-LAM on harvaesinev progresseeruv kopsuhaigus, mida esineb eeskätt fertiilses eas naistel. S-LAM-i kõige sagedasem sümptom on hingeldus.

2. Mida on vaja teada enne Rapamune kasutamist

Ärge võtke Rapamunet:

- kui olete siroliimuse või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui te olete allergiline maapähklite või soja suhtes.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Rapamune kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga:

- kui teil on ükskõik missuguseid probleeme maksaga või teil on olnud haigusi, mis võisid kahjustada maksa. Palun rääkige sellest oma arstile, kuna sellest olenevalt tuleb määrata teile sobivaim Rapamune annus ja teha täiendavaid vereproove;
- Rapamune, nagu teisedki immunosupressiivsed ravimid, võib vähendada organismi vastupanuvõimet infektsioonidele, samuti suurendada riski lümfoidsete kudede ja naha pahaloomuliste kasvajate tekkimiseks;

- kui teie kehamassiindeks on suurem kui 30 kg/m², võib teil suureneda haavade ebanormaalse paranemise risk;
- kui teil loetakse olevat suur neeru äratõukerisk, näiteks kui olete siiratud elundi varem kaotanud.

Ravi ajal Rapamunega võtab arst vereproove kontrollimaks Rapamune taset teie veres. Samuti teeb arst teile ravi ajal Rapamunega analüüse neerude funktsiooni, vererasvade (kolesterool ja/või triglütseriidid) sisalduse ja võimalik, et ka maksa funktsiooni kontrollimiseks.

Kuna nahavähi risk on suurenenud, tuleb vältida päikesevalguse ja ultraviolettkiirguse toimet, kattes nahka vajaduse korral rõivastega ja kasutades kõrge filtriga päikesekaitsevahendit.

Lapsed ja noorukid

Rapamune kasutamise kohta lastel ja alla 18 aasta vanustel noorukitel on vähe kogemusi. Rapamunet ei soovitata sellel rühmal kasutada.

Muud ravimid ja Rapamune

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Mõned ravimid võivad muuta Rapamune toimet ja tingida Rapamune annuse kohandamise.

Informeerige oma arsti või apteekrit eelkõige järgmiste ravimite kasutamisest:

- muud immunosupressandid;
- antibiootikumid või seenevastased ravimid, mida kasutatakse infektsioonide ravimisel, nt klaritromütsiin, erütromütsiin, telitromütsiin, troleandomütsiin, rifabutiin, klotrimasool, flukonasool ja itrakonasoool. Rapamunet ei ole soovitatav võtta koos rifampitsiini, ketokonasooli või vorikonasooliga;
- ükskõik millised kõrgvererõhu vastased ravimid või südameravimid, kaasa arvatud nikardipiin, verapamiil ja diltiaseem;
- epilepsiavastased ravimid, kaasa arvatud karbamasepiin, fenobarbitaal ja fenütoiin;
- ravimid, mida kasutatakse haavandite või teiste seedetrakti häirete raviks, näiteks tsisapriid, tsimetidiin ja metoklopramiid;
- bromokriptiin (kasutatakse Parkinsoni tõve ja mitmete hormonaalsete häirete raviks), danasool (kasutatakse günekoloogiliste häirete raviks) või proteaasi inhibiitorid (nt mida kasutatakse HIV-infektsiooni ja C-hepatiidi ravimisel, nagu ritonaviir, indinaviir, botsepreviir ja telapreviir);
- lihtnaistepuna (*Hypericum perforatum*) sisaldavad preparaadid.

Rapamune kasutamise ajal tuleb vältida elusvaktsiinide kasutamist. Enne vaktsineerimist teatage oma arstile või apteekrile, et te kasutate Rapamunet.

Ravi Rapamunega võib suurendada kolesterooli ja triglütseriidide (vererasvade) taset veres, mis omakorda võib vajada ravi. Selliseid ravimeid, nagu statiinid ja fibraadid, mida kasutatakse kolesterooli ja triglütseriidide sisalduse suurenemise puhul, on seostatud ka suurenenud rabdomüolüüsi (vöötlihaskoe lagunemise) tekke riskiga. Informeerige oma arsti, kui te kasutate mõnda ravimit vere rasvasisalduse alandamiseks.

Rapamune samaaegne kasutamine angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitoritega (liik vererõhku alandavaid ravimeid) võib tekitada allergilisi reaktsioone. Palun teatage arstile, kui te kasutate neid ravimeid.

Rapamune koos toidu ja joogiga

Rapamunet tuleb võtta järjekindlalt kas söögiga või ilma selleta. Kui eelistate võtta Rapamunet koos söögiga, peaksite võtma seda alati koos söögiga. Kui eelistate võtta Rapamunet ilma söögita, peaksite seda alati võtma ilma söögita. Toit võib mõjutada ravimi imendumist vereringesse ning ravimi järjepidev võtmine hoiab Rapamune tasemed veres stabiilsemad.

Rapamunet ei tohi võtta koos greibimahlaga.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Rapamunet ei tohi kasutada raseduse ajal, kui see ei ole hädavajalik. Rapamunega ravimise ajal ja 12 nädala jooksul pärast ravikuuri lõppu tuleb kasutada efektiivset rasestumisvastast meetodit. Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Ei ole teada, kas Rapamune eritub ka rinnapiimaga või mitte. Patsiendid, kes võtavad Rapamunet, peavad rinnaga toitmise katkestama.

Rapamune kasutamisega on seostatud seemnerakkude arvu vähenemist, mis pärast ravi katkestamist tavaliselt taastub normaalse tasemeni.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ehkki ei ole tõenäoline, et Rapamunega ravi võiks kahjustada teie võimet juhtida autot, palun konsulteerige kahtluste puhul oma arstiga.

Rapamune sisaldab etanooli (alkoholi)

Rapamune sisaldab kuni 2,5 mahuprotsenti etanooli (alkoholi). 6 mg algannus sisaldab kuni 150 mg alkoholi, mis vastab 3 ml õllele või 1,25 ml veinile. See alkoholikogus võib olla kahjulik alkoholismiga patsientidele ning rasedatele või imetavatele naistele, lastele ja riskirühmadele, nt maksahaiguse või epilepsiaga patsientidele. Alkohol võib muuta või tugevdada teiste ravimite toimet.

Säilitavad annused 4 mg või vähem sisaldavad vähesel hulgal etanooli (100 mg või vähem), mis on tõenäoliselt liiga vähe, et kahjulik olla.

3. Kuidas Rapamunet kasutada

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Teie arst otsustab, kui suure annuse Rapamunet te täpselt peate võtma ja kui sageli. Järgige täpselt arsti juhiseid ning ärge kunagi muutke ise annust.

Rapamune on ainult suukaudseks kasutamiseks. Teatage arstile, kui teil on raskusi suukaudse lahuse võtmisega.

Rapamunet tuleb võtta järjepidevalt, kas koos söögiga või ilma.

Neerusiirdamine

Teie arst annab teile niipea kui võimalik pärast neeru siirdamist algannuse 6 mg. Seejärel peate võtma iga päev Rapamunet 2 mg, kuni teie arst ei ole teisiti määranud. Teile antavat annust tuleb reguleerida sõltuvalt Rapamune kontsentratsioonist teie veres. Arst peab seetõttu võtma teilt vereproove, et seda mõõta.

Kui te võtate ka tsüklosporiini, peab vahe Rapamune võtmisega olema 4 tundi.

Rapamunet on soovitatav kasutada algul koos tsüklosporiini ja kortikosteroididega. 3 kuu pärast võib arst kas Rapamune või tsüklosporiini ära jätta, sest neid ravimeid ei ole soovitatav kauem koos võtta.

Sporaadiline lümfangioleiomyomatoos (S-LAM)

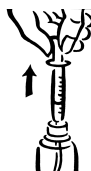
Peate võtma iga päev Rapamunet 2 mg, kui teie arst ei ole teisiti määranud. Teie annust tuleb kohandada sõltuvalt Rapamune kontsentratsioonist teie veres. Rapamune kontsentratsiooni mõõtmiseks teie veres peab arst tegema vereanalüüsi.

Juhised Rapamune lahjendamiseks

1. Pigistage pudelikorgil olevaid lapatseid ja eemaldage turvakork pudelilt keerates. Viige süstlaadapter pudelisse, kuni see on samal tasemel pudeli ülemise äärega. Ärge proovige eemaldada süstlaadapterit pudelist, kui see on kord juba sinna sisse viidud.



2. Asetage adapteri avasse annustamissüstal, mille kolb on täielikult alla vajutatud.



3. Tõmmake ettevaatlikult süstlasse täpselt niisugune kogus Rapamune suukaudset lahust, nagu on ette kirjutatud teie arsti poolt. Tõmmake süstla kolbi õrnalt, kuni kolvil oleva musta joone alumine osa on ühel joonel süstla vastava märgiga, seejuures peab pudel jääma lahuse väljatõmbamise ajaks püstiasendisse. Kui süstlas tekivad mullid, siis tuleb Rapamune lahus uuesti pudelisse tagasi tühjendada ja kogu süstlasse tõmbamise protseduuri uuesti korrata.



4. Rapamune suukaudset lahust võidakse soovitada võtta teatud kindlal kellaajal. Kui on vajalik ravimit kaasas kanda, täitke süstal vastava märgini ja asetage kork kindlalt süstlale – kork peab klõpsuga õigele kohale asetuma. Seejärel asetage korgistatud süstal kaasasolevasse kandekarpi. Kui ravim on süstlas, võib seda säilitada toatemperatuuril (mis ei ületa 25°C) või külmkapis ning see tuleb ära tarvitada 24 tunni jooksul.



5. Süstal tuleb tühjendada klaasist või plastikust anumasse, milles on vähemalt 60 ml vett või apelsinimahla. Saadud lahust tuleb ühe minuti vältel korralikult segada ja kohe ära juua. Seejärel tuleb klaas uuesti täita vähemalt 120 ml vee või apelsinimahlaga, korralikult segada ja samuti kohe ära juua. Ühtegi teist vedelikku, greibimahl kaasa arvatud, ei tohi lahjendamiseks kasutada. Süstalt ja selle korki võib kasutada ainult ühe korra ning seejärel tuleb need minema visata.



Külmkapis võib lahusepudelisse tekkida kerge hägusus. Kui nii juhtub, siis lihtsalt hoidke Rapamune suukaudset lahust toatemperatuuril ja loksutage õrnalt. Selline hägusus ei muuda Rapamune kvaliteeti.

Kui te võtate Rapamunet rohkem kui ette nähtud

Kui te olete ravimit võtnud rohkem kui vaja, tuleb sellest teatada arstile või kohe minna lähima haigla esmaabiosakonda. Igal juhul võtke kaasa etiketiga ravimipudel, isegi kui see on tühi.

Kui te unustate Rapamunet võtta

Kui te unustasite Rapamunet võtta, tehke seda kohe, kui see teile meelde tuleb, kuid mitte siis, kui järgmise tsüklosporiini annuseni on jäänud ainult 4 tundi. Seejärel jätkake ravimi võtmist nagu tavaliselt. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata, ja võtke alati Rapamunet ja tsüklosporiini ajaliselt 4 tunni võrra teineteisest lahus. Kui te jätate Rapamune annuse üldse võtmata, siis peate sellest teatama oma arstile.

Kui te lõpetate Rapamune võtmise

Ravimi võtmist ei tohi katkestada, välja arvatud, kui seda ütleb teie arst, sest ravimi võtmise lõpetamisel riskite transplantaadi kaotusega.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Allergilised reaktsioonid

Kui teil tekib turse näo-, keele- ja/või kurgupiirkonnas (suuõõne tagumises osas) ja/või hingamisraskused (angioödeem) või nahaseisund, mille korral nahk koorub (eksfoliatiiivdermatiit), **pöörduge kohe arsti poole**. Need võivad olla tõsise allergilise reaktsiooni sümptomid.

Neerukahjustus koos punaliblede vähesusega (trombotsütopeeniline purpur/hemolüütilis-ureemiline sündroom)

Kui Rapamunet võetakse koos ravimitega, mis kuuluvad kaltsineuriini inhibiitorite hulka (tsüklosporiin või takroliimus), võib suurenda risk trombotsüütide ja punaste vereliblede arvu vähenemisest tingitud neerukahjustuse tekkeks koos lööbega või ilma selleta (trombotsütopeeniline purpur/hemolüütilis-ureemiline sündroom). Kui teil tekivad verevalumid või lööve, muutused uriinis või muutused käitumises või muud tõsised, ebatavalised või pikaajalised sümptomid, pöörduge arsti poole.

Infektsioonid

Rapamune nõrgendab organismi kaitsemehhanisme. Seetõttu ei suuda teie keha infektsioonidega nii hästi võidelda kui tavaliselt. Seega võib teil tekkida Rapamune kasutamise ajal tavalisest rohkem naha, suu, mao ja soolte, kopsude ning kuseteede nakkusi (vt loetelu allpool). Kui teil tekivad tõsised, ebatavalised või pikaajalised sümptomid, pöörduge arsti poole.

Kõrvaltoimete esinemissagedus

Väga sage: võib esineda enam kui ühel inimesel 10-st

- vedeliku kogunemine neeru ümbruses
- tursed kehal, sh jalgadel ja kätel
- valu
- palavik
- peavalu
- kõrgenenud vererõhk
- kõhuvalu, kõhulahtisus, kõhukinnisus, iiveldus
- punaliblede arvu vähenemine, trombotsüütide arvu vähenemine
- vererasvade (kolesterool ja/või triglütseriidid) taseme tõus, veresuhkru taseme tõus, verekaaliumivaegus, vere fosforivaegus, vere laktaatdehüdrogenaasi taseme tõus, vere kreatiniinitaseme tõus
- liigesevalu
- akne
- kuseteede infektsioon
- kopsupõletik ja muud bakter-, viirus- ja seennakkused
- veres nakkustega võitlevate rakkude (valgeliblede) vähesus
- suhkurtõbi
- kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsides tulemustes, maksaensüümide ASAT-i ja/või ALAT-i taseme tõus
- nahalööve
- uriini valgusisalduse suurenemine
- menstruaaltsükli häired (sh menstruatsiooni puudumine, ebaregulaarne või suure veritsusega menstruatsioon)
- haavade aeglane paranemine (sh haavandikooriku või õmblusjoone eemaldumine)
- südametegevuse kiirenemine
- üldine kalduvus vedeliku kogunemiseks mitmesugustesse kudedesse

Sage: võib esineda kuni ühel inimesel 10-st

- infektsioonid (sh eluohtlikud infektsioonid)
- trombid jalgades
- trombid kopsudes
- suuhaavandid
- vedeliku kogunemine kõhuõõnde
- neerukahjustus trombotsüütide ja punaliblede arvu vähenemisega, koos lööbega või ilma (hemolüütilis-ureemiline sündroom)
- neutrofiilide (teatud tüüpi valgelibled) vähesus
- luukahjustus
- põletikud, mis võivad tekitada kopsukahjustuse, vedeliku kogunemine kopsude ümber
- ninaverejooksud
- nahavähk
- neeruinfektsioon
- munasarja tsüstid
- vedelikukogum südamepaunas, mis võib mõnel juhul halvendada südame võimet verd pumbata
- kõhunäärmpõletik
- allergilised reaktsioonid
- võõtohatis
- tsütomegaloviirusnakkus

Aeg-ajalt: võib esineda kuni ühel inimesel 100-st

- lümfikoe vähk (lümfoom/siirdamisjärgne lümfoproliferatiivne häire), vere puna- ja valgeliblede ja trombotsüütide tasemete üheaegne vähenemine
- kopsuverejooks
- valgu sisaldumine uriinis, vahetevahel raskekujuline ja koos selliste kõrvaltoimetega nagu turse
- neerude armistumine, mis võib halvendada neerude funktsiooni
- ebakorrapärasest lümfiringlusest tingitud vedelikupeetus kudedes
- trombotsüütide arvu vähenemine veres, koos lööbega või ilma (trombotsütopeeniline purpur)
- rasked allergilised reaktsioonid, mis võivad põhjustada naha koorumist
- tuberkuloos
- Epsteini-Barri viirusnakkus
- *Clostridium difficile*'ga seotud nakkuslik kõhulahtisus
- raske maksakahjustus

Harv: võib esineda kuni ühel inimesel 1000-st

- valkude ladestumine kopsusompudesse, mis võib takistada hingamist
- rasked allergilised reaktsioonid, mis võivad mõjutada veresooni (vt eespool lõiku allergiliste reaktsioonide kohta)

Teadmata: sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel

- pöörduv posterioorne entsefalopaatia sündroom, tõsine närvisüsteemi sündroom, millel on järgmised sümptomid: peavalu, iiveldus, oksendamine, segasusseisund, krampid ning nägemise kaotus. Pidage nõu oma arstiga, kui teil ilmnevad kõik need sümptomid samaaegselt.

S-LAM-iga patsientidel on avaldunud sarnaseid kõrvaltoimeid nagu siiratud neeruga patsientidel, kuid lisaks on neil täheldatud kehakaalu langust, mida võib esineda kuni ühel inimesel 10-st.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada **riikliku teavitussüsteemi kaudu, mis on loetletud V lisas**, kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Rapamunet säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil pärast "EXP". Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Hoida Rapamune suukaudne lahus originaalpudelis, valguse eest kaitstult.

Avatud pudelit tuleb hoida külmikus ning kasutada ära 30 päeva jooksul. Vajadusel võib pudelit hoida lühikese aja vältel toatemperatuuril kuni 25 °C, kuid mitte enam kui 24 tundi.

Rapamune suukaudse lahusega täidetud doseerimissüstalt tuleb hoida toatemperatuuril, kuid mitte üle 25 °C, mitte kauem kui 24 tundi.

Pärast doseerimissüstla sisu lahjendamist vee või apelsinimahlagaga tuleb preparaat kohe ära juua.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Rapamune sisaldab

Toimeaine on siroliimus. Üks milliliiter Rapamune suukaudset lahust sisaldab 1 mg siroliimust.

Teised abiained on:

Polüsorbaat 80 (E433) ja fosaal 50 PG (fosfaatidüülkoliin, propüleenglükool, mono- ja diglütseriidid, etanool, soja rasvhapped ja askorbüülpalmitaat).

Kuidas Rapamune välja näeb ja pakendi sisu

Rapamune suukaudne lahus on kahvatukollane või kollane lahus, mida turustatakse 60 ml pudelis.

Iga pakend sisaldab: üht (merevaikkollasest klaasist) pudelit 60 ml Rapamune lahusega, üht süstlaadaperit, 30 (merevaikkollast plastist) doseerimissüstalt ja üht süstla kandekotti.

Müügiloa hoidja ja tootja

Müügiloa hoidja:

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

Tootja:

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane Havant
Hants PO9 2NG
Ühendkuningriik

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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
БългарияТел+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

Ελλάδα

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

España

Pfizer, S.L.
Télf:+34914909900

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf
Tel: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská Republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu/>.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Rapamune 0,5 mg kaetud tabletid

Rapamune 1 mg kaetud tabletid

Rapamune 2 mg kaetud tabletid

siroliimus

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Rapamune ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Rapamune kasutamist
3. Kuidas Rapamunet kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Rapamunet säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Rapamune ja milleks seda kasutatakse

Rapamune sisaldab toimeainena siroliimust, mis kuulub selliste ravimite rühma nagu immunosupressandid. Ravim aitab kontrollida teie organismi immuunsüsteemi pärast seda, kui teile on tehtud neerusiirdamine.

Rapamunet kasutatakse täiskasvanutel profülaktiliselt, hoidmaks ära siiratud neeru äratõuget teie organismi poolt. Tavaliselt kasutatakse seda koos teiste immunosupressantidega – kortikosteroididega ja alguses (esimesed 2 kuni 3 kuud) tsüklosporiiniga.

Rapamunet kasutatakse ka sporaadilise lümfangioliomüomatoosiga (S-LAM) patsientide raviks, kellel on mõõduka raskusega kopsuhaigus või halvenev kopsufunktsioon. S-LAM on harvaesinev progresseeruv kopsuhaigus, mida esineb eeskätt fertiilses eas naistel. S-LAM-i kõige sagedasem sümptom on hingeldus.

2. Mida on vaja teada enne Rapamune kasutamist

Ärge võtke Rapamunet

- kui olete siroliimuse või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Rapamune kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga:

- kui teil on ükskõik missuguseid probleeme maksaga või teil on olnud haigusi, mis võisid kahjustada maksa. Palun rääkige sellest oma arstile, kuna sellest olenevalt tuleb määrata teile sobivaim Rapamune annus ja teha täiendavaid vereproove;

- Rapamune, nagu teisedki immunosupressiivsed ravimid, võib vähendada organismi vastupanuvõimet infektsioonidele, samuti suurendada riski lümfoidsete kudede ja naha pahaloomuliste kasvajate tekkimiseks;
- kui teie kehamassiindeks on suurem kui 30 kg/m², võib teil suureneda haavade ebanormaalse paranemise risk;
- kui teil loetakse olevat suur neeru äratõukerisk, näiteks kui olete siiratud elundi varem kaotanud.

Ravi ajal Rapamunega võtab arst vereproove kontrollimaks Rapamune taset teie veres. Samuti teeb arst teile ravi ajal Rapamunega analüüse neerude funktsiooni, vererasvade (kolesterool ja/või triglütseriidid) sisalduse ja võimalik, et ka maksa funktsiooni kontrollimiseks.

Kuna nahavähi risk on suurenenud, tuleb vältida päikesevalguse ja ultraviolettkiirguse toimet, kattes nahka vajaduse korral rõivastega ja kasutades kõrge filtriga päikesekaitsevahendit.

Lapsed ja noorukid

Rapamune kasutamise kohta lastel ja alla 18 aasta vanustel noorukitel on vähe kogemusi. Rapamunet ei soovitata sellel rühmal kasutada.

Muud ravimid ja Rapamune

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Mõned ravimid võivad muuta Rapamune toimet ja tingida Rapamune annuse kohandamise. Informeerige oma arsti või apteekrit eelkõige järgmiste ravimite kasutamisest:

- muud immunosupressandid;
- antibiootikumid või seenevastased ravimid, mida kasutatakse infektsioonide ravimisel, nt klaritromütsiin, erütromütsiin, telitromütsiin, troleandomütsiin, rifabutiin, klotrimasool, flukonasool ja itrakonasool. Rapamunet ei ole soovitatav võtta koos rifampitsiini, ketokonasooli või vorikonasooliga;
- ükskõik millised kõrgvererõhu vastased ravimid või südameravimid, kaasa arvatud nikardipiin, verapamiil ja diltiaseem;
- epilepsiavastased ravimid, kaasa arvatud karbamasepiin, fenobarbitaal ja fenütoiin;
- ravimid, mida kasutatakse haavandite või teiste seedetrakti häirete raviks, näiteks tsisapriid, tsimetidiin ja metoklopramiid;
- bromokriptiin (kasutatakse Parkinsoni tõve ja mitmete hormonaalsete häirete raviks), danasool (kasutatakse günekoloogiliste häirete raviks) või proteaasi inhibiitorid (nt mida kasutatakse HIV-infektsiooni või C-hepatiidi ravimisel, nagu ritonaviir, indinaviir, botsepreviir ja telapreviir);
- lihtnaistepuna (*Hypericum perforatum*) sisaldavad preparaadid.

Rapamune kasutamise ajal tuleb vältida elusvaktsiinide kasutamist. Enne vaksineerimist teatage oma arstile või apteekrile, et te kasutate Rapamunet.

Ravi Rapamunega võib suurendada kolesterooli ja triglütseriidide (vererasvade) taset veres, mis omakorda võib vajada ravi. Selliseid ravimeid, nagu statiinid ja fibraadid, mida kasutatakse kolesterooli ja triglütseriidide sisalduse suurenemise puhul, on seostatud ka suurenenud rabdomüolüüsi (vöötlihaskoe lagunemise) tekke riskiga. Informeerige oma arsti, kui te kasutate mõnda ravimit vere rasvasisalduse alandamiseks.

Rapamune samaaegne kasutamine angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitoritega (liik vererõhku alandavaid ravimeid) võib tekitada allergilisi reaktsioone. Palun teatage arstile, kui te kasutate neid ravimeid.

Rapamune koos toidu ja joogiga

Rapamunet tuleb võtta järjekindlalt kas söögiga või ilma selleta. Kui eelistate võtta Rapamunet koos söögiga, peaksite võtma seda alati koos söögiga. Kui eelistate võtta Rapamunet ilma söögita, peaksite seda alati võtma ilma söögita. Toit võib mõjutada ravimi imendumist vereringesse ning ravimi järjepidev võtmine hoiab Rapamune tasemed veres stabiilsemad.

Rapamunet ei tohi võtta koos greibimahlaga.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Rapamunet ei tohi kasutada raseduse ajal, kui see ei ole hädavajalik. Rapamunega ravimise ajal ja 12 nädala jooksul pärast ravikuuri lõppu tuleb kasutada efektiivset rasestumisvastast meetodit. Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Ei ole teada, kas Rapamune eritub ka rinnapiimaga või mitte. Patsiendid, kes võtavad Rapamunet, peavad rinnaga toitmise katkestama.

Rapamune kasutamise on seostatud seemnerakkude arvu vähenemist, mis pärast ravi katkestamist tavaliselt taastub normaalse tasemeni.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ehkki ei ole tõenäoline, et Rapamunega ravi võiks kahjustada teie võimet juhtida autot, palun konsulteerige kahtluste puhul oma arstiga.

Rapamune sisaldab laktoosi ja sahharoosi

Rapamune sisaldab 86,4 mg laktoosi ja kuni 215,8 mg sahharoosi. Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

3. Kuidas Rapamunet kasutada

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Teie arst otsustab, kui suure annuse Rapamunet te täpselt peate võtma ja kui sageli. Järgige täpselt arsti juhiseid ning ärge kunagi muutke ise annust.

Rapamune on ainult suukaudseks kasutamiseks. Ärge purustage tablette, ärge närige neid katki ega jagage osadeks. Teatage arstile, kui teil on raskusi tableti võtmisega.

1 mg ja 2 mg tablettide asemel ei tohi kasutada mitut 0,5 mg tabletti, sest eri tugevused ei ole otseselt omavahel asendatavad.

Rapamunet tuleb võtta järjekindlalt, kas koos söögiga või ilma.

Neerusiirdamine

Teie arst annab teile niipea kui võimalik pärast neeru siirdamist algannuse 6 mg. Seejärel peate võtma iga päev Rapamunet 2 mg, kuni teie arst ei ole teisiti määranud. Teile antavat annust tuleb reguleerida sõltuvalt Rapamune kontsentratsioonist teie veres. Arst peab seetõttu võtma teilt vereproove, et seda mõõta.

Kui te võtate ka tsüklosporiini, peab vahe Rapamune võtmisega olema 4 tundi.

Rapamunet on soovitatav kasutada algul koos tsüklosporiini ja kortikosteroididega. 3 kuu pärast võib arst kas Rapamune või tsüklosporiini ära jätta, sest neid ravimeid ei ole soovitatav kauem koos võtta.

Sporaadiline lümfangioleiomyomatoos (S-LAM)

Peate võtma iga päev Rapamunet 2 mg, kuni teie arst ei ole teisiti määranud. Teie annust tuleb kohandada sõltuvalt Rapamune kontsentratsioonist teie veres. Rapamune kontsentratsiooni mõõtmiseks teie veres peab arst tegema vereanalüüse.

Kui te võtate Rapamunet rohkem kui ette nähtud

Kui te olete ravimit võtnud rohkem kui vaja, tuleb sellest teatada arstile või niipea kui võimalik minna lähima haigla esmaabiosakonda. Igal juhul võtke kaasa etiketiga blister, isegi kui see on tühi.

Kui te unustate Rapamunet võtta

Kui te unustasite Rapamunet võtta, tehke seda kohe, kui see teile meelde tuleb, kuid mitte siis, kui järgmise tsüklosporiini annuseni on jäänud ainult 4 tundi. Seejärel jätkake ravimi võtmist nagu tavaliselt. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata, ja võtke alati Rapamunet ja tsüklosporiini ajaliselt 4 tunni võrra teineteisest lahus. Kui te jätate Rapamune annuse üldse võtmata, siis peate sellest teatama oma arstile.

Kui te lõpetate Rapamune võtmise

Ravimi võtmist ei tohi katkestada, välja arvatud, kui seda ütleb teie arst, sest ravimi võtmise lõpetamisel riskite transplantaadi kaotusega.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Allergilised reaktsioonid

Kui teil tekib turse näo-, keele- ja/või kurgupiirkonnas (suuõõne tagumises osas) ja/või hingamisraskused (angioödeem) või nahaseisund, mille korral nahk koorub (eksfoliativdermatiit), **pöörduge kohe arsti poole**. Need võivad olla tõsise allergilise reaktsiooni sümptomid.

Neerukahjustus koos punaliblede vähesusega (trombotsütopeeniline purpur/hemolüütilis-ureemiline sündroom)

Kui Rapamunet võetakse koos ravimitega, mis kuuluvad kaltsineuriini inhibiitorite hulka (tsüklosporiin või takroliimus), võib suurened risk trombotsüütide ja punaste vereliblede arvu vähenemisest tingitud neerukahjustuse tekkeks koos lööbega või ilma selleta (trombotsütopeeniline purpur/hemolüütilis-ureemiline sündroom). Kui teil tekivad verevalumid või lööve, muutused uriinis või muutused käitumises või muud tõsised, ebataavalised või pikaajalised sümptomid, pöörduge arsti poole.

Infektsioonid

Rapamune nõrgendab organismi kaitsemehhanisme. Seetõttu ei suuda teie keha infektsioonidega nii hästi võidelda kui tavaliselt. Seega võib teil tekkida Rapamune kasutamise ajal tavalisest rohkem naha, suu, mao ja soolte, kopsude ning kuseteede nakkusi (vt loetelu allpool). Kui teil tekivad tõsised, ebataavalised või pikaajalised sümptomid, pöörduge arsti poole.

Kõrvaltoimete esinemissagedus

Väga sage: võib esineda enam kui ühel inimesel 10-st

- vedeliku kogunemine neeru ümbruses
- tursed kehal, sh jalgadel ja kätel
- valu
- palavik
- peavalu
- kõrgenenud vererõhk
- kõhuvalu, kõhulahtisus, kõhukinnisus, iiveldus
- punaliblede arvu vähenemine, trombotsüütide arvu vähenemine
- vereraskude (kolesterool ja/või triglütseriidid) taseme tõus, veresuhkru taseme tõus, vere kaaliumivaegus, vere fosforivaegus, vere laktaatdehüdrogenaasi taseme tõus, vere kreatiniinitaseme tõus
- liigesevalu
- akne
- kuseteede infektsioon
- kopsupõletik ja muud bakter-, viirus- ja seennakkused
- veres nakkustega võitlevate rakkude (valgeliblede) vähesus
- suhkurtõbi
- kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüside tulemustes, maksaensüümide ASAT-i ja/või ALAT-i taseme tõus
- nahalööve
- uriini valgusisalduse suurenemine
- menstruaaltsükli häired (sh menstruaatsiooni puudumine, ebaregulaarne või suure veritsusega menstruaatsioon)
- haavade aeglane paranemine (sh haavandikooriku või õmblusjoone eemaldumine)
- südamegevuse kiirenemine
- üldine kalduvus vedeliku kogunemiseks mitmesugustesse kudedesse

Sage: võib esineda kuni ühel inimesel 10-st

- infektsioonid (sh eluohtlikud infektsioonid)
- trombid jalgades
- trombid kopsudes
- suuhaavandid
- vedeliku kogunemine kõhuõõnde
- neerukahjustus trombotsüütide ja punaliblede arvu vähenemisega, koos lööbega või ilma (hemolüütilis-ureemiline sündroom)
- neutrofiilide (teatud tüüpi valgelibled) vähesus
- luukahjustus
- põletikud, mis võivad tekitada kopsukahjustuse, vedeliku kogunemine kopsude ümber
- ninaverejooksud
- nahavähk
- neeruinfektsioon
- munasarja tsüstid
- vedelikukogum südamepaunas, mis võib mõnel juhul halvendada südame võimet verd pumbata
- kõhunäärmpõletik
- allergilised reaktsioonid
- võõtohatis
- tsütomegaloviirusnakkus

Aeg-ajalt: võib esineda kuni ühel inimesel 100-st

- lümfikoe vähk (lümfoom/siirdamisjärgne lümfoproliferatiivne häire), vere puna- ja valgeliblede ja trombotsüütide tasemete üheaegne vähenemine
- kopsuverejooks
- valgu sisaldumine uriinis, vahetevahel raskekujuline ja koos selliste kõrvaltoimetega nagu turse
- neerude armistumine, mis võib halvendada neerude funktsiooni
- ebakorrapärasest lümfiringlusest tingitud vedelikupeetus kudedes
- trombotsüütide arvu vähenemine veres, koos lööbega või ilma (trombotsütopeeniline purpur)
- rasked allergilised reaktsioonid, mis võivad põhjustada naha koorumist
- tuberkuloos
- Epsteini-Barri viirusnakkus
- *Clostridium difficile*'ga seotud nakkuslik kõhulahtisus
- raske maksakahjustus

Harv: võib esineda kuni ühel inimesel 1000-st

- valkude ladestumine kopsusompudesse, mis võib takistada hingamist
- rasked allergilised reaktsioonid, mis võivad mõjutada veresooni (vt eespool lõiku allergiliste reaktsioonide kohta)

Teadmata: sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel

- pöörduv posterioorne entsefalopaatia sündroom, tõsine närvisüsteemi sündroom, millel on järgmised sümptomid: peavalu, iiveldus, oksendamine, segasusseisund, krampid ning nägemise kaotus. Pidage nõu oma arstiga, kui teil ilmnevad kõik need sümptomid samaaegselt.

S-LAM-iga patsientidel on avaldunud sarnaseid kõrvaltoimeid nagu siiratud neeruga patsientidel, kuid lisaks on neil täheldatud kehakaalu langust, mida võib esineda kuni ühel inimesel 10-st.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada **riikliku teavitussüsteemi kaudu, mis on loetletud V lisas**,* kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Rapamunet säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blistril ja karbil pärast "EXP". Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Hoida blister karbis. Hoida valguse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Rapamune sisaldab

Toimeaine on siroliimus.

Üks Rapamune 0,5 mg kaetud tablett sisaldab 0,5 mg siroliimust.

Üks Rapamune 1 mg kaetud tablett sisaldab 1 mg siroliimust.

Üks Rapamune 2 mg kaetud tablett sisaldab 2 mg siroliimust.

Teised abiained on:

Tableti sisu: laktoosmonohüdraat, makrogool, magneesiumstearaat, talk.

Tableti kate: makrogool, glütserüülmonooleaat, farmatseutiline glasuur, kaltsiumsulfaat, mikrokristalliline tselluloos, sahharoos, titaandioksiid, poloksameer 188, alfatokoferool, povidoon, karnaubavaha, trükivärv (šellak, punane raudoksiid, propüleenglükool, ammoniumhüdroksiid, simetikoon). 0,5 mg ja 2 mg tabletid sisaldavad ka kollast (E172) ja pruuni raudoksiidi (E172).

Kuidas Rapamune välja näeb ja pakendi sisu

Rapamunet turustatakse helepruunide kolmnurgakujuliste kaetud tablettidena, mille ühele küljele on märgitud “RAPAMUNE 0,5 mg”.

Rapamunet turustatakse valgete kolmnurgakujuliste kaetud tablettidena, mille ühele küljele on märgitud “RAPAMUNE 1 mg”.

Rapamunet turustatakse kollakas-beežide kolmnurgakujuliste kaetud tablettidena, mille ühele küljele on märgitud “RAPAMUNE 2 mg”.

Pakend sisaldab 30 või 100 tabletti. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja ja tootja

Müügiloa hoidja:

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

Tootja:

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Little Connell
Newbridge
Co. Kildare
Iirimaa

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Deutschland

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

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

España

Pfizer, S.L.
Télf:+34914909900

France

Pfizer
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf
Tel: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu/>.

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Nederland

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

Norge

Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská Republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161