

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rapamune 1 mg/ml oraaliliuos

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra sisältää 1 mg sirolimuusia.

Yksi 60 ml:n pullo sisältää 60 mg sirolimuusia.

### Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi millilitra sisältää enintään 25 mg etanolia, noin 350 mg propyleeniglykolia (E1520) ja 20 mg soijaöljyä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Oraaliliuos.

Liuoksen väri vaihtelee vaaleankeltaisesta keltaiseen.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Rapamune on tarkoitettu aikuisille hylkimisen ehkäisyyn munuaissiirteen saaneilla potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen immunologinen riski. Rapamune-valmistetta suositellaan käytettäväksi aluksi yhdessä siklosporiinimikroemulsion ja kortikosteroidien kanssa 2–3 kuukauden ajan. Rapamune-valmisteen käyttöä voidaan jatkaa ylläpitohoitona yhdessä kortikosteroidien kanssa vain, jos siklosporiinimikroemulsion käytöstä voidaan luopua asteittain (ks. kohdat 4.2 ja 5.1).

Rapamune on tarkoitettu sporadisen lymfangioleiomyomatoosin hoitoon potilailla, joilla on keskivaikea keuhkosairaus, tai joiden keuhkojen toiminta on heikentynyt (ks. kohdat 4.2 ja 5.1).

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

#### Hylkimisen ehkäisy

Hoito tulee aloittaa ja toteuttaa elinsiirtoihin asianmukaisesti erikoistuneen lääkärin valvonnassa.

#### *Aloitushoito (2–3 kuukautta elinsiirron jälkeen)*

Tavallisesti Rapamune-oraaliliuosta annetaan kerran kyllästysannoksena 6 mg mahdollisimman pian leikkauksen jälkeen ja sen jälkeen 2 mg kerran vuorokaudessa kunnes terapeuttisen lääkepitoisuuden seurannan tulokset ovat saatavilla (ks. *Terapeuttisen lääkepitoisuuden seuranta ja annoksen muuttaminen*). Sen jälkeen Rapamune-annoksia tulee säädellä yksilöllisesti siten, että minimipitoisuus veressä on 4–12 ng/ml (kromatografinen määrittäminen). Rapamune-hoito tulee optimoida yhdistämällä siihen asteittain vähenevä steroidi- ja siklosporiinimikroemulsiohoito. Suositellut siklosporiinin minimipitoisuusarvot elinsiirron jälkeisten ensimmäisten 2–3 kuukauden aikana ovat 150–400 ng/ml (monoklonaalinen vasta-ainemäärittäminen tai vastaava tekniikka) (ks. kohta 4.5).

Vaihtelevuuden minimoimiseksi Rapamune tulee ottaa aina samaan aikaan suhteessa siklosporiiniin eli 4 tuntia siklosporiiniannoksen jälkeen ja johdonmukaisesti joko ruuan kera tai ilman sitä (ks. kohta 5.2).

### *Ylläpitohoito*

Siklosporiinihoito tulee lopettaa asteittain 4–8 viikon ajan ja Rapamune-annos tulee määrittää niin, että minimipitoisuudet säilyvät välillä 12–20 ng/ml (kromatografinen määrittäminen, katso *Terapeuttisen lääkepitoisuuden seuranta ja annoksen muuttaminen*). Rapamune tulee antaa yhdessä kortikosteroidien kanssa. Potilaille, joiden kohdalla siklosporiinin lopetus ei onnistu tai sitä ei voida yrittää, siklosporiinin ja Rapamune-valmisteen yhdistelmää ei pidä antaa 3 kuukautta pidempään elinsiirron jälkeen. Näiden potilaiden kohdalla, jos kliinisesti sopivaa, Rapamune-valmisteen käyttö tulee lopettaa ja korvata vaihtoehtoisella immunosuppressiivisella hoidolla.

### *Terapeuttisen lääkepitoisuuden seuranta ja annoksen muuttaminen*

Veren sirolimuuspitoisuuksia tulee seurata tarkasti seuraavissa ryhmissä:

- (1) potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta,
- (2) aina kun CYP3A4:n ja/tai P-glykoproteiinin (P-gp) induktoreita tai estäjiä annetaan samanaikaisesti Rapamune-valmisteen kanssa tai niiden lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.5) ja/tai
- (3) jos siklosporiinin annostusta pienennetään huomattavasti tai jos hoito lopetetaan, koska näihin ryhmiin liittyy todennäköisimmin erityisiä annosvaatimuksia.

Sirolimuusihoidon muuttaminen ei saa perustua pelkästään terapeuttisen lääkepitoisuuden seurantaan. Myös kliinisiin merkkeihin/oireisiin, kudoskoepaloihin ja laboratorioparametreihin on kiinnitettävä erityistä huomiota.

Useimmilla potilailla, jotka saivat 2 mg Rapamune-valmistetta 4 tuntia siklosporiinin jälkeen, sirolimuusin minimipitoisuudet veressä olivat tavoitealueella 4–12 ng/ml (ilmoitettuna kromatografisen määrittäksen arvoina). Optimaalinen hoito edellyttää terapeuttisen lääkepitoisuuden seuranta kaikkilla potilailla.

Ihannetilanteessa Rapamune-annostuksen muuttamisen tulisi perustua useampaan kuin yhteen minimipitoisuuteen, joka on mitattu >5 päivää edellisen annosmuutoksen jälkeen.

Potilaat voivat vaihtaa Rapamune oraaliliuoksen tablettimuotoon mg per mg periaatteella. On suositeltavaa, että sirolimuuspitoisuus tarkastetaan 1–2 viikon kuluttua lääkemuodon tai tablettivahvuuden vaihdosta. Tällä varmistetaan, että pitoisuus on suositellulla tavoitealueella.

Mikäli siklosporiinihoito lopetetaan, sirolimuusin minimipitoisuudeksi suositellaan 12–20 ng/ml (kromatografinen määrittäminen). Siklosporiini estää sirolimuusin metaboliaa ja tästä johtuen sirolimuusin pitoisuudet laskevat siklosporiinin käytön loputtua, ellei sirolimuusiannoksia nosteta. Keskimäärin tarvitaan neljä kertaa aiempaa suurempia sirolimuusin annoksia. Tämä johtuu farmakokineettisen yhteisvaikutuksen häviämisestä (annostarve kaksinkertaistuu) sekä siitä, että siklosporiinin lopettamisen takia immunosuppressiivinen tarve kohoaa (annostarve kaksinkertaistuu). Sirolimuusin annosta tulee nostaa samassa suhteessa kuin siklosporiinin annosta lasketaan.

Mikäli annosta pitää vielä muuttaa ylläpitoahoidon aikana (siklosporiinin lopettamisen jälkeen), useimmilla potilailla nämä muutokset voidaan tehdä yksinkertaisella yhtälöllä: uusi Rapamune-annos = nykyinen annos x (tavoitepitoisuus/nykyinen pitoisuus). Uuden ylläpitoannoksen lisäksi tulee harkita kyllästysannoksen antamista, kun sirolimuusin minimipitoisuuksia on nostettava huomattavasti: Rapamune kyllästysannos = 3 x (uusi ylläpitoannos - nykyinen ylläpitoannos). Rapamune-valmisteen päivittäisen enimmäisannoksen ei tule ylittää 40 mg. Jos arvioitu päiväannos ylittää 40 mg kyllästysannoksen takia, kyllästysannos tulee antaa kahden päivän aikana. Sirolimuusin minimipitoisuuksia tulee tarkkailla vähintään 3–4 päivää kyllästysannoksen/kyllästysannosten jälkeen.

Sirolimuusin suositellut minimipitoisuuden vaihteluvälit 24 tunnin aikana perustuvat kromatografisiin menetelmiin. Sirolimuusin kokoveripitoisuuden määrittämiseksi on käytetty useita menetelmiä. Nykyään sirolimuusin kokoveripitoisuuksia määritetään käytännössä sekä kromatografisilla että immunologisilla menetelmillä. Näillä menetelmillä saadut pitoisuudet eivät ole vertailukelpoisia. Kaikki tässä valmisteyhteenvedossa ilmoitetut sirolimuuspitoisuudet on joko laskettu

kromatografisilla menetelmillä tai on muutettu kromatografista menetelmää vastaaviksi arvoiksi. Tavoiteltua vaihteluväliä tulee muuttaa sirolimuusin minimipitoisuuden määrittämiseen käytetyn määrittymenetelmän mukaan. Koska tulokset ovat menetelmästä ja laboratoriosta riippuvia ja voivat muuttua ajan myötä, tarkka tieto siitä, mitä määrittymenetelmää on käytetty, on tärkeä tavoiteltavan terapeuttisen vaihteluvälin määrittämisessä.

Paikallisten laboratoriovastaavien tulee tämän takia jatkuvasti pitää lääkärit tietoisina siitä mitä menetelmää kyseisen alueen laboratoriossa käytetään sirolimuusipitoisuuden määrittämiseen.

#### Potilaat, joilla on sporadinen lymfangioliomyomatoosi (S-LAM)

Hoito tulee aloittaa ja toteuttaa asianmukaisesti pätevyityneen lääkärin valvonnassa.

Rapamune-valmisteen aloitusannoksen S-LAM-potilaille tulee olla 2 mg/vrk. Sirolimuusin minimipitoisuudet veressä on määritettävä 10–20 päivän kuluessa ja annostusta on muutettava, jotta pitoisuus pysyy alueella 5–15 ng/ml.

Useimmilla potilailla annosta voidaan muuttaa yksinkertaisella yhtälöllä: uusi Rapamune-annos = nykyinen annos x (tavoitepitoisuus/nykyinen pitoisuus). Rapamune-valmisteen tiheät annosmuutokset sirolimuusipitoisuuden epävakaan tilan perusteella voivat johtaa liika- tai aliannosteluun sirolimuusin pitkän puoliintumisajan vuoksi. Rapamune-ylläpitoannoksen muuttamisen jälkeen potilaiden on jatkettava uudella ylläpitoannoksella vähintään 7–14 päivää, ennen kuin annostusta muutetaan uudestaan pitoisuusseurannan yhteydessä. Vakaan annoksen saavuttamisen jälkeen terapeuttista lääkepitoisuutta on seurattava vähintään 3 kuukauden välein.

Yli vuoden mittaisista S-LAM-hoidon kontrolloiduista tutkimuksista ei ole tällä hetkellä saatavissa tietoa, joten hoidosta saatava hyöty on uudelleenarvioitava pitkäaikaikäkäytössä.

#### Erityiset potilasryhmät

##### *Tummaihoiset potilaat*

Rajalliset tiedot viittaavat siihen, että sirolimuusiannosten ja minimipitoisuuksien on oltava tummaihoisilla munuaissirteen saajilla (lähinnä afroamerikkalaisilla) suurempia, jotta teho olisi sama kuin ei-tummaihoisilla potilailla. Teho- ja turvallisuustiedot ovat liian rajalliset, jotta tummaihoisille potilaille voitaisiin antaa omia suosituksia sirolimuusin käytölle.

##### *Iäkkäät*

Rapamune-oraaliliuoksella suoritetuissa kliinisissä tutkimuksissa ei ollut riittävästi yli 65-vuotiaita potilaita, jotta olisi voitu selvittää reagoivatko he eri tavalla kuin nuoremmat potilaat (ks. kohta 5.2).

##### *Munuaisten vajaatoiminta*

Annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2.).

##### *Maksan vajaatoiminta*

Sirolimuusin puhdistuma saattaa olla pienentynyt, jos potilaalla on maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2). Jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta, on suositeltavaa pienentää hänen Rapamune-ylläpitoannostaan noin puoleen.

Maksan vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla on syytä seurata tarkasti sirolimuusin minimipitoisuuksia veressä (ks. *Terapeuttisen lääkepitoisuuden seuranta ja annoksen muuttaminen*). Rapamune-valmisteen kyllästysannosta ei tarvitse muuttaa.

Jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta, lääkepitoisuuksia tulee seurata 5–7 päivän välein annosmuutosten tai kyllästysannoksen antamisen jälkeen, kunnes kolmella perättäisellä kerralla mitatut minimipitoisuudet ovat osoittaneet sirolimuusipitoisuuksien vakiintuneen. Lääkkeen puoliintumisajan piteneminen hidastaa näet vakaan tilan pitoisuuksien saavuttamista.

### *Pediatriset potilaat*

Rapamune-valmisteen käytön turvallisuutta ja tehoa lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille ei ole osoitettu.

Tällä hetkellä saatavissa olevat tiedot on esitetty kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2, mutta annossuosituksia ei voida antaa.

### Antotapa

Rapamune otetaan vain suun kautta.

Vaihtelevuuden minimoimiseksi Rapamune tulee ottaa johdonmukaisesti joko ruuan kera tai ilman.

Greippimehun nauttimista tulee välttää (ks. kohta 4.5).

Valmistusohjeet ennen käyttöönottoa, ks. kohta 6.6.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Rapamune-oraaliliuos sisältää soijaöljyä. Potilaat, jotka ovat allergisia maapähkinöille tai soijalle eivät saa käyttää tätä lääkettä.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Rapamune-valmistetta ei ole tutkittu riittävästi munuaissiirtopotilailla suuren immunologisen riskin yhteydessä. Käyttöä tässä potilasryhmässä ei tämän takia suositella (ks. kohta 5.1).

Sirolimuusi voi hidastaa munuaistoiminnan palautumista munuaissiirtopotilailla, joilla siirännäisen toiminta on viivästynyt.

### Yliherkkyysreaktiot

Yliherkkyysreaktioita, mukaan lukien anafylaktiset/anafylaktoidiset reaktiot, angioedeema, eksfoliatiivinen dermatiitti ja yliherkkyysangiitti on yhdistetty sirolimuusin käyttöön (ks. kohta 4.8).

### Samanaikainen hoito

#### *Immunosuppressiiviset aineet (ainoastaan munuaissiirtopotilaat)*

Sirolimuusia on kliinisissä tutkimuksissa annettu samaan aikaan seuraavien aineiden kanssa: takrolimuusi, siklosporiini, atsatiopriini, mykofenolaattimofetiili, kortikosteroidit ja sytotoksiset vasta-aineet. Sirolimuusin käyttöä yhdessä muiden immunosuppressiivisten aineiden kanssa ei ole tutkittu laajasti.

Munuaisten toimintaa tulee tarkkailla Rapamune-valmisteen ja siklosporiinin yhteiskäytön aikana. Asianmukaista immunosuppressiohoidon säätelyä tulee harkita tarpeen mukaan potilailla, joiden seerumin kreatiniinipitoisuudet ovat koholla. Varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa samanaikaisesti muita lääkkeitä, joiden tiedetään vaikuttavan haitallisesti munuaisten toimintaan.

Siklosporiinia ja Rapamune-valmistetta yli 3 kuukautta saaneilla potilailla kreatiniinipitoisuudet olivat suuremmat ja glomerulaarisuodatusnopeus oli pienempi kuin siklosporiinia ja lumelääkettä tai atsatiopriiniä saaneilla verrokeilla. Potilailla, jotka olivat onnistuneesti lopettaneet siklosporiinihoidon, oli alhaisemmat kreatiniinipitoisuudet ja nopeampi glomerulaarisuodatus, kuten myös maligniteetin pienempi esiintyvyys, kuin siklosporiinihoitoa jatkaneilla potilailla. Siklosporiinin ja Rapamune-valmisteen jatkuva yhteiskäyttöä ylläpitohoitona ei voida suositella.

Kliinisten tutkimusten perusteella Rapamune-valmisteeseen, mykofenolaattimofetiilin ja kortikosteroidien käyttöä ei suositella yhdessä IL-2 reseptorin vasta-aineinduktion (IL2R Ab) kanssa *de novo*-munuaissiirron yhteydessä (ks. kohta 5.1).

On suositeltavaa, että virtsaan erittyneen valkuaisaineen määrää seurataan säännöllisin väliajoin. Tutkimuksessa, jossa selvitettiin vaihtoa kalsineuriinin estäjästä Rapamune-valmisteeseen munuaissiirtopotilaiden ylläpito-hoidossa, virtsan valkuaisaine-erityksen havaittiin lisääntyvän yleisesti 6–24 kuukautta Rapamune-valmisteeseen vaihtamisen jälkeen (ks. kohta 5.1). 2 %:lla tutkimuksen potilaista puhkesi myös uusia nefrooseja (nefroottinen oireyhtymä) (ks. kohta 4.8). Kalsineuriinin estäjän, takrolimuusin, vaihtoa Rapamune-valmisteeseen ei suositella munuaissiirtopotilaiden ylläpito-hoidossa, sillä avoimessa satunnaistetussa tutkimuksessa vaihtoon liittyi epäsuotuisa turvallisuusprofiili ilman hyötyä tehon suhteen (ks. kohta 5.1).

Rapamune-valmisteeseen käyttö samanaikaisesti kalsineuriinin estäjien kanssa saattaa lisätä kalsineuriinin estäjien indusoiman hemolyyttis-ureemisen oireyhtymän/tromboottisen trombosytopeenisen purppuran/tromboottisten mikroangiopatian (HUS/TTP/TMA) riskiä.

#### *HMG-CoA-reduktaasin estäjät*

Kliinisissä tutkimuksissa Rapamune-valmisteeseen samanaikainen annostelu HMG-CoA-reduktaasinestäjän ja/tai fibraattien kanssa oli hyvin siedetty. Potilaita, joita hoidetaan Rapamune-valmisteella (joko siklosporiinin kanssa tai ilman), tulee seurata kohonneiden lipidien varalta. Potilaita, jotka saavat Rapamune-hoidon aikana samanaikaisesti HMG-CoA-reduktaasinestäjää ja/tai fibraattia, tulee seurata mahdollisen rhabdomyolyyysin kehittymisen ja muiden haittavaikutusten varalta. Tästä on maininta kunkin lääkkeen valmisteyhteenvedossa.

#### *Sytokromi P450 -isoentsyymit ja P-glykoproteiini*

Sirolimuusin antaminen samanaikaisesti voimakkaiden CYP3A4:n ja/tai monien lääkkeiden ulosvirtauspumpuna toimivan P-glykoproteiinin (P-gp) estäjien (esim. ketokonatsoli, vorikonatsoli, itrakonatsoli, telitromysiini tai klaritromysiini) kanssa voi suurentaa sirolimuusin pitoisuutta veressä, eikä sitä suositella.

Voimakkaiden CYP3A4:n ja/tai P-gp:n indusoiden (esim. rifampisiini, rifabutiini) samanaikaista käyttöä ei suositella.

Jos CYP3A4:n ja/tai P-gp:n indusoiden tai estäjien samanaikaista käyttöä ei voida välttää, on suositeltavaa seurata sirolimuusin minimipitoisuuksia kokoveressä ja potilaan kliinistä tilaa, kun niitä käytetään samanaikaisesti sirolimuusin kanssa ja niiden lopettamisen jälkeen. Sirolimuusin annoksen muuttaminen saattaa olla tarpeen (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

#### *Angioedeema*

Rapamune-valmisteeseen samanaikainen käyttö angiotensiinikonvertaasientsyymien (ACE) estäjien kanssa on johtanut angioneuroottinen edeema -tyyppisiin reaktioihin. Suurentuneet sirolimuusipitoisuudet, esimerkiksi yhteisvaikutuksena vahvojen CYP3A4-estäjien kanssa (joko samanaikaisten ACE-estäjien kanssa tai ilman niitä), saattavat myös voimistaa angioedeemaa (ks. kohta 4.5). Joissakin tapauksissa angioedeema on hävinnyt, kun Rapamune-valmisteeseen käyttö on lopetettu tai annosta on pienennetty.

Biopsialla vahvistettuja akuutteja hylkimisreaktioita (BCAR) munuaissiirtopotilailta on havaittu esiintyneen enemmän käytettäessä samanaikaisesti sirolimuusia ja ACE-estäjiä (ks. kohta 5.1). Sirolimuusia saavia potilaita tulee seurata tarkasti, jos he ottavat samanaikaisesti ACE-estäjiä.

#### *Rokotukset*

Immunosuppressiivisilla lääkkeaineilla saattaa olla vaikutusta rokotteiden tehoon. Immunosuppressiivisen hoidon, mukaan lukien Rapamune-hoidon, aikana annetut rokotteet saattavat olla normaalia tehottomampia. Elävien rokotteiden käyttöä tulisi välttää Rapamune-hoidon aikana.

#### Maligniteetit

Immunosuppressio voi aiheuttaa infektiolta ja lymfooman sekä muiden, etenkin ihon, maligniteettien kehittymistä (ks. kohta 4.8). Kuten yleensäkin potilailla, joiden ihosyöpäriski on suurentunut, auringonvalolle ja ultraviolettivalolle (UV-valolle) altistumista on rajoitettava käyttämällä suojavaatetusta ja aurinkovoidetta, jolla on korkea suojakerroin.

### Infektiot

Immuunijärjestelmän liiallinen heikentäminen voi myös lisätä alttiutta infektioille kuten opportunisti (bakteeri-, sieni-, virus- ja alkueläin) -infektiot, fataalit infektiot ja sepsis.

Munuaissiirtopotilailla näihin tautitiloihin lukeutuvat BK-virusinfektioon liittyvä nefropatia ja JC-virusinfektioon liittyvä progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia (PML). Kyseiset infektiot ovat usein yhteydessä korkeaan immunosuppressiiviseen kokonaiskuormitukseen ja saattavat johtaa vakaviin tai fataaleihin tiloihin. Nämä tulee lääkärin huomioida erotusdiagnoosissa niiden immunosuppressiopotilaiden osalta, joiden munuaistoiminta heikkenee tai jotka saava neurologisia oireita.

*Pneumocystis carinii* -keuhkokuumetta on ilmoitettu munuaissiirtopotilailla, jotka eivät ole saaneet mikrobilääkeprofylaksia. Siksi siirtoleikkauksen jälkeen on vuoden ajan annettava mikrobiprofylaksia *Pneumocystis carinii* -keuhkokuumeen varalta.

Sytomegalovirusprofylaksia (CMV) suositellaan kolme kuukautta munuaissiirtoleikkauksen jälkeen, etenkin potilailla, joilla on suurempi riski saada CMV-infektio.

### Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla suositellaan sirolimuusin veren minimipitoisuuden tarkkaa seurantaa. Jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta, on suositeltavaa pienentää hänen ylläpitoannostaan noin puoleen lääkkeen hidastuneen puhdistuman vuoksi (ks. kohdat 4.2 ja 5.2). Näillä potilailla lääkkeen puoliintumisaika on tavallista pidempi, joten lääkkeen terapeuttisia pitoisuuksia tulee seurata tavallista pidempään kyllästysannoksen antamisen tai annosmuutosten jälkeen, kunnes pitoisuudet ovat vakiintuneet (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

### Keuhkon- ja maksansiirtopotilaat

Rapamune-valmisteen turvallisuutta ja tehokkuutta immunosuppressiivisena hoitona ei ole osoitettu maksa- tai keuhkosiirteen saajilla, joten tällaista käyttöä ei suositella.

Kahden *de novo* maksasiirteen saajilla tehdyn tutkimuksen mukaan sirolimuusin käyttö yhdessä siklosporiinin tai takrolimuusin kanssa yhdistettiin hepaattisten valtimotromboositapausten lisääntymiseen. Näistä useimmat johtivat hylkimiseen tai kuolemaan.

Eräässä kliinisessä tutkimuksessa maksansiirtopotilaat satunnaistettiin joko siirtymään kalsineuriinin estäjäpohjaisesta hoidosta sirolimuusipohjaiseen hoitoon tai jatkamaan kalsineuriinin estäjäpohjaista hoitoa 6–144 kk maksansiirron jälkeen. Tutkimuksessa ei todettu, että kumpikaan hoito olisi ollut toistaan parempi, kun tarkastelukohteena olivat lähtötilanteen suhteen vakioidut GFR-arvot 12 kk kohdalla (-4,45 ml/min sirolimuusiryhmässä ja -3,07 ml/min kalsineuriinin estäjähoitoa jatkaneessa ryhmässä). Tutkimuksessa ei myöskään todettu, että sirolimuusihoidon siirtyneessä ryhmässä olisi saatu kalsineuriinihoitoa jatkaneita ryhmää huonompia tuloksia siirteen menetysten, elinaikatietojen puuttumisen tai kuolemantapausten yhdistetyn päätetapahtuman suhteen. Kuolemantapaukset olivat sirolimuusihoidon siirtyneessä ryhmässä yleisempiä kuin kalsineuriinin estäjähoitoa jatkaneilla potilailla, mutta esiintymistiheyksissä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa. Tutkimuksen ennen aikaista keskeyttämistä, kaikkia haittatahtumia (ja erityisesti infektioita) ja kudoksen vaurioitumista vahvistettuja akuutteja maksasiirteen hyljintätapahtumia esiintyi 12 kk kohdalla merkitsevästi yleisemmin sirolimuusihoidon siirtyneessä ryhmässä kuin kalsineuriinin estäjähoitoa jatkaneilla potilailla.

*De novo* keuhkosiirtopotilailla on raportoitu bronkiaalisia anastomoottisia repeämätapauksia (useimmat fataaleja), kun sirolimuusia on käytetty osana immunosuppressiivista hoito-ohjelmaa.

### Systemiset vaikutukset

Rapamune-valmistetta saaneilla potilailla on raportoitu heikentynyttä tai hidastunutta haavojen paranemista, mukaan lukien lymfoseelean munuaissiirtopotilailla ja haavan avautumista. Lääketieteellisen kirjallisuuden mukaan potilailla, joiden painoindeksi (BMI) on yli 30 kg/m<sup>2</sup>, haavan epänormaalin paranemisen riski saattaa olla korkeampi.

Nesteen kertymistä, kuten perifeeristä turvotusta, imunesteturvotusta, keuhkopussieffuusiota ja perikardiumeffuusiota (mukaan lukien hemodynaamisesti merkittävät effuusiot lapsilla ja aikuisilla) on raportoitu Rapamune-valmistetta käyttävillä potilailla.

Rapamune-hoidon aikana on esiintynyt kohonneita seerumin kolesteroli- ja triglyseridiarvoja, jotka saattavat vaatia hoitoa. Rapamune-valmistetta saavia potilaita tulee seurata mahdollisen hyperlipidemian varalta laboratoriotutkimuksella ja mikäli hyperlipidemia todetaan, ruokavaliosta, liikunnasta ja rasvoja alentavasta lääkityksestä koostuva hoito tulee aloittaa. Hyöty-haittasuhde tulee arvioida potilailla, joilla hyperlipidemia on todettu ennen Rapamune-valmistetta sisältävän immunosuppressiivisen hoidon aloittamista. Samoin hyöty-haittasuhdetta tulee arvioida uudelleen potilailla, joilla on hoitoon huonosti reagoiva vaikea hyperlipidemia.

### Etanoli

Rapamune-oraaliliuos sisältää 3,17 tilavuusprosenttia etanolia (alkoholia). Kyllästysannos (6 mg) sisältää jopa 150 mg alkoholia, mikä vastaa 3,80 ml olutta tai 1,58 ml viiniä. Tämä annos saattaa potentiaalisesti olla haitallinen alkoholismissa ja on otettava huomioon raskaana olevilla tai imettävillä naisilla, lapsilla sekä korkean riskin ryhmissä kuten potilailla, joilla on maksasairaus tai epilepsia.

4 mg tai sitä pienemmät ylläpitoannokset sisältävät niin vähän etanolia (100 mg tai vähemmän) ettei siitä todennäköisesti ole haittaa.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Sirolimuusi metaboloituu laajalti suolen limakalvon ja maksan CYP3A4-isotsyymin vaikutuksesta. Sirolimuusi on myös ohutsuolessa sijaitsevan monien lääkkeiden ulosvirtauspumpun toimivan P-glykoproteiinin (P-gp) substraatti. Siksi näihin proteiineihin vaikuttavat lääkeaineet voivat vaikuttaa sirolimuusin imeytymiseen ja eliminaatioon. CYP3A4 -estäjät (esim. ketokonatsoli, vorikonatsoli, itrakonatsoli, telitromysiini tai klaritromysiini) hidastavat sirolimuusin metaboliaa ja nostavat sirolimuusitasoa. CYP3A4 -induktorit (esim. rifampisiini tai rifabutiini) kiihdyttävät sirolimuusin metaboliaa ja alentavat sirolimuusitasoa. Sirolimuusin antamista samanaikaisesti voimakkaiden CYP3A4 -estäjien tai CYP3A4 -induktorien kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4).

### Rifampisiini (CYP3A4-induktori)

Rifampisiinin toistuva anto laski sirolimuusipitoisuutta veressä annettaessa Rapamune-valmistetta 10 mg:n annos oraaliliuosta. Rifampisiini n. 5,5-kertaisti sirolimuusin puhdistuman ja laski AUC-arvoa noin 82 % ja C<sub>max</sub>-arvoa noin 71 %. Sirolimuusin ja rifampisiinin samanaikainen käyttö ei ole suositeltavaa (ks. kohta 4.4).

### Ketokonatsoli (CYP3A4-estäjä)

Ketokonatsolin toistuva anto vaikutti merkittävästi Rapamune-oraaliliuoksen imeytymisnopeuteen ja imeytyneeseen määrään ja sirolimuusin vaikutukseen, mikä näkyi siinä, että sirolimuusin C<sub>max</sub> 4,4-kertaistui, t<sub>max</sub> 1,4-kertaistui ja AUC 10,9-kertaistui. Sirolimuusin ja ketokonatsolin samanaikainen käyttö ei ole suositeltavaa (ks. kohta 4.4).



### Vorikonatsoli (CYP3A4-estäjä)

Terveillä henkilöillä on raportoitu sirolimuusin  $C_{max}$  :in kasvua keskimäärin 7-kertaiseksi ja AUC :n 11-kertaiseksi käytettäessä samanaikaisesti sirolimuusia ja vorikonatsolia. Sirolimuusia annettiin 2 mg:n kerta-annoksena ja vorikonatsolia suun kautta annostuksella 400 mg joka 12. tunti yhden päivän ajan, sitten 100 mg joka 12. tunti 8 päivän ajan. Sirolimuusin ja vorikonatsolin samanaikainen käyttö ei ole suositeltavaa (ks. kohta 4.4).

### Diltiatseemi (CYP3A4-estäjä)

Annettaessa samanaikaisesti 10 mg Rapamune-oraaliliuosta ja 120 mg diltiatseemia, sirolimuusin hyötyosuus muuttui merkitsevästi. Sirolimuusin  $C_{max}$  1,4-kertaistui,  $t_{max}$  1,3-kertaistui ja AUC 1,6-kertaistui. Sirolimuusi ei vaikuttanut diltiatseemin eikä sen metaboliittien, desasetyyliidiltiatseemin ja desmetyyliidiltiatseemin, farmakokinetiikkaan. Diltiatseemia annettaessa on aiheellista seurata veren sirolimuusipitoisuutta ja tarvittaessa muuttaa annosta.

### Verapamiili (CYP3A4-estäjä)

Verapamiilin toistuva anto yhdessä sirolimuusioraaliliuoksen kanssa vaikutti merkittävästi molempien lääkevalmisteiden imeytymisnopeuteen ja -määrään. Sirolimuusin  $C_{max}$  kokoveressä nousi 2,3-kertaisesti,  $t_{max}$  1,1-kertaisesti ja AUC vastaavasti 2,2-kertaisesti. Plasman S-(-) verapamiilin sekä  $C_{max}$  että AUC kasvoivat 1,5-kertaiseksi ja  $t_{max}$  lyhentyi 24 %. Sirolimuusin tasoja pitäisi monitoroida ja molempien lääkkeiden sopivaa annostuksen pienentämistä harkita.

### Erytromysiini (CYP3A4-estäjä)

Erytromysiinin toistuva anto yhdessä sirolimuusi-oraaliliuoksen kanssa lisäsi merkittävästi molempien lääkevalmisteiden imeytymisnopeutta ja -määrää. Sirolimuusin  $C_{max}$  kokoveressä nousi 4,4-kertaisesti,  $t_{max}$  1,4-kertaisesti ja AUC vastaavasti 4,2-kertaisesti. Plasman erytromysiiniemäksen  $C_{max}$  nousi 1,6-kertaisesti,  $t_{max}$  1,3-kertaisesti ja AUC vastaavasti 1,7-kertaisesti. Sirolimuusin tasoja pitäisi monitoroida ja molempien lääkkeiden sopivaa annostuksen pienentämistä harkita.

### Siklosporiini (CYP3A4-substraatti)

Siklosporiini A (CsA) kasvatti merkitsevästi sirolimuusin imeytymisnopeutta ja imeytyntä määrää. Siklosporiinin (300 mg) samanaikainen anto sirolimuusin (5 mg) kanssa nosti sirolimuusin AUC-arvoa 183 %:lla. Annettaessa sirolimuusia (5 mg) kaksi tuntia siklosporiinin jälkeen sirolimuusin AUC-arvo nousi 141 %:lla, vastaavasti annettaessa sirolimuusia (10 mg) neljä tuntia siklosporiinin jälkeen oli nousu 80 %. Siklosporiinin vaikutus näkyi myös sirolimuusin  $C_{max}$ :in kasvuna ja  $t_{max}$ :in pidentymisenä. Annettaessa sirolimuusia kaksi tuntia ennen siklosporiinia sirolimuusin  $C_{max}$  ja AUC eivät muuttuneet. Sirolimuusin kerta-annos ei vaikuttanut siklosporiini-mikroemulsion farmakokinetiikkaan terveillä vapaaehtoisilla, kun niitä annettiin samanaikaisesti tai kun antoväli oli neljä tuntia. On suositeltavaa antaa Rapamune neljä tuntia siklosporiinin (mikroemulsio) jälkeen.

### Kannabidioli (P-gp-estäjä)

Sirolimuusin pitoisuuden lisääntymistä veressä kannabidiolin samanaikaisen käytön aikana on ilmoitettu. Kun terveillä vapaaehtoisilla tehdyissä tutkimuksissa annettiin kannabidiolia samanaikaisesti toisen suun kautta annetun mTOR-estäjän kanssa, mTOR-estäjälle altistuminen lisääntyi noin 2,5-kertaiseksi sekä  $C_{max}$ - että AUC-arvon osalta, koska kannabidioli estää suoliston P-gp:n kautta tapahtuvaa ulosvirtausta. Annettaessa kannabidiolia ja Rapamune-valmistetta samanaikaisesti on noudatettava varovaisuutta, ja haittavaikutuksia on seurattava tarkasti. Seuraa sirolimuusin pitoisuutta veressä ja säädä annosta tarpeen mukaan (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

## Ehkäisytabletit

Kliinisesti merkitseviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei havaittu annettaessa Rapamune-oraaliliuosta ja 0,3 mg norgestreeliä/0,03 mg etinyyliestradiolia. Vaikka kerta-annostuksella toteutetun ehkäisytabletin yhteisvaikutustutkimuksen tulokset eivät osoittaneet farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia, tulokset eivät sulje pois sitä mahdollisuutta, että muutokset farmakokinetiikassa saattavat vaikuttaa ehkäisytabletin tehoon Rapamune-valmisteen pitkäaikaishoidossa.

## Muita mahdollisia yhteisvaikutuksia

CYP3A4-estäjät saattavat heikentää sirolimuusin metaboliaa ja suurentaa sirolimuusin pitoisuuksia veressä. Tällaisia estäjiä ovat tietyt sienilääkkeet (esim. klotrimatsoli, flukonatsoli, itrakonatsoli, vorikonatsoli), tietyt antibiootit (esim. troleandomysiini, telitromysiini, klaritromysiini), tietyt proteaasinestäjät (esim. ritonaviiri, indinaviiri, bocepreviiri, telapreviiri) nikardipiini, bromokriptiini, simetidiini, danatsoli ja letermoviiri.

CYP3A4-induktorit saattavat lisätä sirolimuusin metaboliaa ja pienentää sirolimuusin pitoisuutta veressä (esim. mäkikuisma- ja valmisteet (*Hypericum perforatum*), antikonvulsantit: karbamatsopiini, fenobarbitaali, fenytoiini).

Vaikka sirolimuusi estää ihmismaksan mikrosomaalisia sytokromeja P<sub>450</sub> CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ja CYP3A4/5 *in vitro*, vaikuttavan aineen ei oleteta estävän näiden isotsyymien toimintaa *in vivo*, koska estovaikutuksen edellyttämät sirolimuusipitoisuudet ovat Rapamune-valmistetta terapeuttisina annoksina saavilla potilailla havaittuja pitoisuuksia paljon suuremmat. P-gp-estäjät voivat laskea sirolimuusin ulosvirtausta suoliston soluista ja nostaa sirolimuusipitoisuuksia.

Greippimehu vaikuttaa CYP3A4-välitteiseen metaboliaan, mistä syystä sitä tulee välttää.

Farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia saatetaan havaita suoliston motiliteettia edistävien lääkkeiden, kuten sisapridin ja metoklopramidin kanssa.

Sirolimuusin ja seuraavassa mainittujen lääkeaineiden välillä ei ole todettu kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia: asikloviiri, atorvastatiini, digoksiini, glibenklamidi, metyyliprednisoloni, nifedipiini, prednisoloni ja trimetopriimi/sulfametoksatsoli.

## Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisilla tehdyissä tutkimuksissa.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Tehokasta ehkäisymuotoa on käytettävä Rapamune-hoidon aikana sekä 12 viikkoa hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.5).

### Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja sirolimuusin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Ihmisille aiheutuvaa mahdollista riskiä ei tunneta. Rapamune-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei se ole selvästi välttämätöntä. Tehokkaasta ehkäisystä tulee huolehtia Rapamune-hoidon aikana ja 12 viikon ajan Rapamune-hoidon päättymisen jälkeen.

## Imetys

Radioaktiivisen sirolimuusin antamisen jälkeen radioaktiivisuuden erittymistä rintamaitoon havaittiin rotilla. Ei tiedetä, erittyykö sirolimuusi ihmisen rintamaitoon. Koska sirolimuusi voi aiheuttaa haittavaikutuksia rintaruokituille lapsille, rintaruokinta on lopetettava Rapamune-hoidon ajaksi.

## Hedelmällisyys

Sperman laadun heikentymistä on havaittu joillakin Rapamune-valmistetta käyttäneillä potilailla. Tilanne on useimmissa tapauksissa palautunut ennalleen Rapamune-valmisteen käytön lopettamisen jälkeen (ks. kohta 5.3).

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Rapamune-oraaliliuoksen ei odoteta vaikuttavan ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn.

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Munuaissiirteen hylkimisen ehkäisyn yhteydessä havaitut haittavaikutukset

Yleisimmät haittavaikutukset (esiintyi >10 % potilaista) olivat trombosytopenia, anemia, kuume, kohonnut verenpaine, hypokalemia, hypofosfatemia, virtsatietulehdus, hyperkolesterolemia, hyperglykemia, hypertriglyseridemia, vatsakipu, imukudosturvotus, raajojen turvotus, nivelkipu, akne, ripuli, kipu, ummetus, pahoinvointi, päänsärky, kreatiniinin kohoaminen, ja laktaattidehydrogenaasin (LDH) kohoaminen.

Haittavaikutusten esiintymistiheys voi lisääntyä sirolimuusin minimipitoisuuden ("trough") kasvaessa.

Seuraava luettelo haittavaikutuksista perustuu sirolimuusilla tehtyihin kliinisiin tutkimuksiin ja markkinoille tulon jälkeiseen kokemukseen.

Haittavaikutukset on esitetty elinjärjestelmittäin ja yleisyysluokittain (potilaiden määrä, joiden odotetaan saavan reaktion) seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Kussakin yleisyysluokassa haittavaikutukset on lueteltu vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Useimpia potilaita hoidettiin myös toisella immunosuppressiivisella lääkkeellä Rapamune-valmisteen lisäksi.

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Hyvin yleinen (≥1/10)</b>	<b>Yleinen (≥1/100, &lt;1/10)</b>	<b>Melko harvinainen (≥1/1000, &lt;1/100)</b>	<b>Harvinainen (≥1/10000, &lt;1/1000)</b>	<b>Yleisyys tunneton (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)</b>
<b>Infektiot</b>	keuhkokuume, sieni-infektio, virusinfektio, bakteeri-infektio, Herpes simplex -infektio, virtsatie-tulehdus	sepsis, pyelonefriitti, sytomegalovirusinfektio, varicella zoster -viruksen aiheuttama Herpes zoster	<i>Clostridium difficile</i> -koliitti, mykobakteeri-infektio (mukaan lukien tuberkuloosi), Epstein-Barrin virusinfektio		
<b>Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)</b>		ei-melanoottinen ihosyöpä*	lymfooma*, pahanlaatuinen melanooma*, elinsiirtoa seuraava lymfoproliferatiivinen häiriö		merkelin solukarsinoma*
<b>Veri ja imukudos</b>	trombosytopenia, anemia, leukopenia	hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä, neutropenia	pansytopenia, tromboottinen trombosytopeninen purppura		
<b>Immuunijärjestelmä</b>		yliherkkyys (mukaan lukien angioedeema, anafylaktinen reaktio ja anafylaktoidinen reaktio)			
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	hypokalemia, hypofosfatemia, hyperlipidemia (mukaan lukien hyperkolesterelemia), hyperglykemia, hypertriglyseridemia, diabetes mellitus				
<b>Hermosto</b>	päänsärky				posteriorinen reversiibeli enkefalopatia-

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Hyvin yleinen (≥1/10)</b>	<b>Yleinen (≥1/100, &lt;1/10)</b>	<b>Melko harvinainen (≥1/1000, &lt;1/100)</b>	<b>Harvinainen (≥1/10000, &lt;1/1000)</b>	<b>Yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)</b>
					oireyhtymä
<b>Sydän</b>	takykardia	perikardiaalinen effuusio			
<b>Verisuonisto</b>	verenpaineen nousu, imukudosturvotus	laskimotromboosi (mukaan lukien syvä laskimotromboosi)	lymfedeema		
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>		keuhkoembolia, pneumoniitti*, keuhkopussi-effuusio, nenäverenvuoto	keuhkoverenvuoto	alveolaarinen proteinoosi	
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	mahakipu, ripuli, ummetus, pahoinvointi	pankreatiitti, stomatiitti, askites			
<b>Maksa ja sappi</b>	maksan toimintakokeen poikkeavuus (mukaan lukien kohonnut ASAT ja kohonnut ALAT)		maksan vajaatoiminta*		
<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>	ihottuma, akne		eksfoliattiivinen dermatiitti	yliherkkyysvaskuliitti	
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	nivelkipu	luunekroosi			
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>	proteinuria		nefroottinen oireyhtymä (ks. kohta 4.4), fokaalinen segmentaalinen glomeruloskleroosi*		
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>	kuukautishäiriö (mukaan lukien amenorrea ja menorragia)	munasarjakysta			

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Hyvin yleinen (≥1/10)</b>	<b>Yleinen (≥1/100, &lt;1/10)</b>	<b>Melko harvinainen (≥1/1000, &lt;1/100)</b>	<b>Harvinainen (≥1/10000, &lt;1/1000)</b>	<b>Yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)</b>
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	turvotus, raajojen turvotus, kuume, kipu, pitkittynyt paraneminen*				
<b>Tutkimukset</b>	laktaattidehydrogenaasin (LDH) kohoaminen, kreatiniinin kohoaminen				

\*Katso lisätietoja alla.

#### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Immunosuppressio lisää lymfooman ja muiden, etenkin ihon maligniteettien kehittymisalttiutta (ks. kohta 4.4).

BK-virukseen liittyneitä nefropatioita sekä JC-virukseen liittyneitä progressiivisia multifokaalisia leukoenkefalopatia (PML) -tapauksia on ilmoitettu esiintyneen immunosuppressiivista hoitoa saavilla potilailla, myös Rapamune-valmistetta käytettäessä.

Hepatotoksisuutta on havaittu, riski saattaa kohota sirolimuusin minimipitoisuuden ("trough") kasvaessa. Harvinaisia fataaleja maksanekroositapauksia on raportoitu korkeiden sirolimuusin minimipitoisuuksien yhteydessä.

Immunosuppressiivista hoitoa saavilla potilailla, myös sirolimuusia käytettäessä, on esiintynyt interstitiaalista keuhkosairautta (mukaan lukien pneumoniitti ja harvinaisissa tapauksissa keuhkokudoksen arpeutumista aiheuttavaa tukkeavaa bronkioliittia [BOOP] ja keuhkofibroosia), joille ei ole todettu infektiosta syytä. Jotkut tapauksista ovat johtaneet kuolemaan. Joissakin tapauksissa interstitiaalinen keuhkosairaus on parantunut sirolimuusihoidon lopettamisen tai annoksen pienentämisen jälkeen. Riski saattaa kohota sirolimuusipitoisuuksien suuretessa.

Siirrännäisleikkauksen jälkeen on raportoitu paranemishäiriöitä, mukaan lukien faskiaalinen aukeama, arpityrä ja anastomoottinen repeämä (esim. haava, suoni, ilmatie, virtsatie, sappi).

Sperman laadun heikentymistä on havaittu joillakin Rapamune-valmistetta käyttäneillä potilailla. Tilanne on useimmissa tapauksissa palautunut ennalleen Rapamune-valmisteen käytön lopettamisen jälkeen (ks. kohta 5.3).

Sirolimuusi voi hidastaa munuaistoiminnan palautumista potilailla, joilla siirrännäisen toiminta on viivästynyt.

Sirolimuusin käyttö samanaikaisesti kalsineuriinin estäjien kanssa saattaa lisätä kalsineuriini estäjien indusoiman HUS/TTP/TMA:n riskiä.

Fokaalista segmentaalista glomeruloskleroosia on raportoitu.

Nesteen kertymistä, kuten perifeeristä turvotusta, imunesteturvotusta, keuhkopussieffuusiota ja perikardiumeffuusiota (mukaan lukien hemodynaamisesti merkittävät effuusiot lapsilla ja aikuisilla) on raportoitu Rapamune-valmistetta käyttävillä potilailla.

Tutkimuksessa selvitettiin tehoa ja turvallisuutta vaihdettaessa kalsineuriinin estäjä sirolimuusiin (tavoitepitoisuus 12–20 ng/ml) munuaissiirtopotilaiden ylläpito-hoidossa. Potilaiden mukaanotto lopetettiin alaryhmässä (n=90), jossa alkutilanteen glomerulusten suodattumisnopeus (GFR) oli alle 40 ml/min (ks. kohta 5.1). Sirolimuusilla hoidetussa ryhmässä (n=60, mediaaniaika siirrosta 36 kuukautta) oli enemmän vakavia haittatapahtumia mukaan lukien keuhkokuume, akuutti hylkimisreaktio, siirännäisen menetys ja kuolema.

Munasarjakystia ja kuukautishäiriöitä (mukaan lukien amenorrea ja menorragia) on raportoitu. Potilaat, joilla on oireilevia munasarjakystia, tulisi lähettää jatkotutkimuksiin. Munasarjakystien esiintyvyys voi olla suurempi premenopausaalisilla naisilla verrattuna postmenopausaalsiin naisiin. Joissakin tapauksissa munasarjakystat ja kuukautishäiriöt ovat hävinneet, kun Rapamune-valmisteen käyttö on lopetettu.

#### Pediatriset potilaat

Lapsilla tai nuorilla (ikä < 18 vuotta) ei ole tehty kontrolloituja kliinisiä tutkimuksia, joissa käytetyt annokset olisivat verrattavissa Rapamune-valmisteen tämänhetkisen käyttöaiheen mukaiseen käyttöön aikuisilla.

Turvallisuutta arvioitiin kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, johon otetuilla alle 18-vuotiailla munuaissiirtopotilailla katsottiin olevan suuri immunologinen riski (määritelmä: anamneesissa vähintään yksi akuutti hyljintäepisodi ja/tai siirteestä otetussa koepalassa kroonista siirännäis nefropatiaa; ks. kohta 5.1). Rapamune-valmisteen, kalsineuriinin estäjien ja kortikosteroidien yhdistelmän käytön yhteydessä munuaistoiminnan huononemisen, seerumin rasva-arvojen poikkeavuuksien (esim. seerumin kohonneiden triglyseridi- ja kolesteroliarvojen) ja virtsatieinfektioiden riski oli tavallista suurempi. Tutkimuksessa käytetty hoito (Rapamune-valmisteen jatkuva käyttö yhdessä kalsineuriinin estäjän kanssa) ei ole käyttöaiheen mukaista aikuisilla eikä lapsipotilailla (ks. kohta 4.1).

Toisessa tutkimuksessa, johon otettiin enintään 20-vuotiaita munuaissiirtopotilaita, pyrittiin arvioimaan kortikosteroidihoidon vähittäisen lopettamisen turvallisuutta (6 kk kuluttua elinsiirrosta alkaen), kun potilas oli aloittanut elinsiirron yhteydessä immunosuppressiivisen hoidon, jossa käytettiin sekä Rapamune-valmistetta että kalsineuriinin estäjää täysimääräisinä immunosuppressiivisinä annoksina yhdessä basiliksimabi-induktion kanssa. Tutkimukseen otettiin 274 potilasta, ja heistä 19:lle (6,9 %) ilmoitettiin kehittyneen elinsiirron jälkeinen lymfoproliferatiivinen tauti (PTLD). 89 potilaan tiedettiin olleen seronegatiivisia Epstein–Barrin viruksen (EBV:n) suhteen ennen elinsiirtoa, ja 13:lle heistä (15,6 %) ilmoitettiin kehittyneen PTLD. Kaikki PTLD-tautiin sairastuneet olivat alle 18-vuotiaita.

Rapamune-valmisteen käytöstä on niin vähän kokemusta, että sitä ei voida suositella lapsille eikä nuorille (ks. kohta 4.2).

#### S-LAM-potilailla havaitut haittavaikutukset

Turvallisuutta arvioitiin kontrolloidussa 89 LAM-potilaan tutkimuksessa, johon osallistuneista S-LAM-potilaita oli 81, joista 42 sai Rapamune-hoitoa (ks. kohta 5.1). S-LAM-potilailla havaitut haittavaikutukset olivat yhdenmukaisia turvallisuusprofiilin kanssa, joka valmisteella tunnetaan munuaissiirteiden hylkimisen ehkäisyssä. Näiden haittojen lisäksi todettiin painonlaskua,

jonka ilmoitettu ilmaantuvuus tässä tutkimuksessa oli Rapamune-valmisteella suurempi kuin lumelääkkeellä havaittu (yleinen 9,5 % vs. yleinen 2,6 %).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

### **4.9 Yliannostus**

Yliannoksesta on vielä vähän kokemusta. Yhdelle potilaalle tuli eteisvärinäkohtaus hänen otettuaan 150 mg Rapamune-valmistetta. Yliannostuksen aiheuttamat haittavaikutukset ovat yleensä samanlaiset kuin kohdassa 4.8 on esitetty. Yleinen tukihoido tulee aloittaa kaikissa yliannostapauksissa. Huonon vesiliukoisuuden ja suuren erytrosyytteihin ja plasmaproteiineihin sitoutuvuuden vuoksi on todennäköistä, että Rapamune ei ole merkittävässä määrin poistettavissa dialyysillä.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunosuppressantit, selektiiviset immunosuppressantit, ATC-koodi: L04A A10.

Sirolimuusi estää useimpien ärsykkeiden aiheuttaman T-solujen aktivaation salpaamalla kalsiumista riippuvaa ja kalsiumista riippumatonta solunsisäistä viestintää. Tutkimusten mukaan sen vaikutukset välittyvät mekanismilla, joka eroaa siklosporiinin, takrolimuusin ja muiden immunosuppressiivisten aineiden mekanismista. Kokeellinen näyttö viittaa siihen, että sirolimuusi sitoutuu spesifiseen soluliman proteiiniin FKPB 12:een ja että FKPB 12 -sirolimuusikompleksi estää lisäksi rapamysiinin kohteen aktivoitumista (mammalian Target Of Rapamycin, mTOR), joka on solusyklin etenemisen kannalta kriittinen kinaasi. Tämä mTOR-esto saa aikaan useiden spesifisten transduktioreittien salpauksen. Nettovaikutuksena on lymfosyyttiaktivaation estyminen, minkä seurauksena on immunosuppressio.

Eläimillä sirolimuusi vaikuttaa suoraan T- ja B-solujen aktivaatioon, mikä vaimentaa immuunivälitteisiä reaktioita kuten siirteen hylkimistä.

LAM:ssa keuhkokudokseen infiltroituu sileälihaksen kaltaisia soluja, joissa on tuberoosiskleroosikompleksin (TSC) geenin inaktivoivia mutaatioita (LAM-soluja). TSC-geenin heikentynyt toiminta aktivoi mTOR-signaalireittiä, mikä johtaa solujen lisääntymiseen ja lymfangiogeneettisten kasvutekijöiden vapautumiseen. Sirolimuusi estää aktivoitunutta mTOR-reittiä ja siten LAM-solujen lisääntymistä.

#### Kliiniset tutkimukset

##### *Elinsierrännäisen hylkimisen ehkäisy*

Potilaita, joilla oli vähäinen tai kohtalainen immunologinen riski, tutkittiin faasi 3 tutkimuksessa, jossa siklosporiinihoito lopetettiin Rapamune-hoidon jatkuessa. Mukana olleet potilaat saivat munuaissierrännäisen joko kuolleelta tai elävältä luovuttajalta. Lisäksi, mukaan otettiin jo aiemmin elinsierrännäisen saaneita potilaita, joiden aiempi siirre toimi vähintään 6 kuukauden ajan elinsierron jälkeen. Siklosporiinihoitoa ei lopetettu potilailla, joilla esiintyi Banff Grade 3 akuutteja hylkimisjaksoja, olivat dialyysiriippuvaisia, joiden seerumin kreatiniinipitoisuus oli > 400 µmol/l tai joiden munuaistoiminta oli riittämätöntä tukeakseen siklosporiinin lopettamista. Potilaita, joilla oli korkea immunologinen riski siirteen hylkimisille, ei ollut riittävästi mukana kyseisessä siklosporiinin



lopettamista ja Rapamune-valmisteen ylläpitohoitoa käsitelleissä tutkimuksissa. Siksi kyseiselle potilasryhmälle Rapamune-hoitoa ei suositella.

12, 24 ja 36 kuukauden kohdalla siirteen ja potilaan henkiinjääminen olivat vastaavat molemmilla ryhmillä. 48 kuukauden kohdalla siirteen henkiinjääminen oli tilastollisesti merkittävästi parempi ryhmällä, jolla siklosporiinihoito lopetettiin Rapamune-hoidon jatkuessa, verrattuna ryhmään, jolla siklosporiinihoito jatkui Rapamune-hoidon rinnalla (sekä mukaan luettuna että poissuljettuna seurannasta pois pudonneet). Ryhmällä, jolla siklosporiinihoito lopetettiin, oli merkittävästi suurempi määrä hylkimisreaktioita (osoitettuna biopsialla) 12 kuukauden aikana tutkimuksen aloittamisesta (9,8 %) verrattuna ryhmään, joilla siklosporiinihoitoa jatkettiin (4,2 %). Sen jälkeen ero kahden ryhmän välillä ei ollut merkittävä.

Glomerulusten suodattumisnopeuden (GFR) keskiarvo 12, 24, 36, 48 ja 60 kuukauden kohdalla oli merkittävästi korkeampi potilailla, joilla siklosporiinihoito lopetettiin, kuin niillä, joilla siklosporiinihoitoa jatkettiin Rapamune-hoidon kanssa. 36 kuukauden ja sen jälkeen saatujen tulosten perusteella tutkimukset päätettiin lopettaa ryhmälle, jolla siklosporiinihoitoa jatkettiin Rapamune-hoidon kanssa. Tulokset osoittivat eron siirteen henkiinjäämisessä ja munuaisten toiminnassa suurenevan ja verenpaineen olevan merkittävästi alhaisempi ryhmällä, jolla siklosporiinihoito lopetettiin. 60 kuukauden kohdalla muiden kuin ihon pahanlaatuisten kasvainten esiintyvyys oli huomattavasti korkeampi kohortilla, jolla siklosporiinihoitoa jatkettiin (8,4 %), kuin kohortilla, jolla siklosporiinihoito lopetettiin (3,8 %). Ensimmäisen ihosyövän esiintyminen viivästy merkittävästi.

Tehoa ja turvallisuutta vaihdettaessa kalsineuriinin estäjä Rapamune-valmisteseen munuaissiirtopotilailla ylläpito-hoidossa (6–120 kuukautta siirron jälkeen) tutkittiin satunnaistetussa, monikeskus- kontrolloidussa tutkimuksessa, stratifioituna alkutilanteen glomerulusten suodattumisnopeudella (GFR, 20–40 ml/min tai yli 40 ml/min). Samanaikaisia immunosuppressiivisia aineita olivat mykofenolaattimofetiili, atsatiopriini ja kortikosteroidit. Potilasryhmän, joilla alkutilanteen GFR oli alle 40 ml/min, mukaanotto keskeytettiin turvallisuustapausten vuoksi (ks. kohta 4.8).

Potilasryhmällä, jolla alkutilanteen GFR oli yli 40 ml/min, munuaisten toiminta ei yleisesti parantunut. Akuutin hylkimisreaktion, siirrännäisen menetyksen ja kuoleman esiintyvyys olivat yhtä suuret yhden ja kahden vuoden kohdalla. Hoidon äkillisiä haittavaikutuksia esiintyi enemmän kuuden ensimmäisen kuukauden aikana Rapamune-valmisteseen vaihtamisen jälkeen. 24 kuukauden kohdalla potilasryhmällä, jolla alkutilanteen GFR oli yli 40 ml/min, virtsan valkuaisaineen osuuden keskiarvo ja mediaani kreatiniinista olivat merkittävästi suuremmat Rapamune-valmisteseen vaihtaneella ryhmällä, kuin niillä, jotka jatkoivat kalsineuriinin estäjä -hoitoa (ks. kohta 4.4). Uusia nefrooseja (nefroottinen oireyhtymä) raportoitiin myös (ks. kohta 4.8).

Kahden vuoden kohdalla muiden pahanlaatuisten ihokasvainten kuin melanooman esiintyvyys oli merkittävästi vähäisempää Rapamune-valmisteseen vaihtaneella ryhmällä (1,8 %) kuin kalsineuriinin estäjä -hoitoa jatkaneella ryhmällä (6,9 %). Tutkimuspotilaiden alaryhmässä, joilla alkutilanteen GFR oli yli 40 ml/min ja virtsan erityys normaali, GFR oli korkeampi yhden ja kahden vuoden kohdalla Rapamune-valmisteseen vaihtaneilla potilailla kuin vastaavilla kalsineuriinin estäjä -hoitoa jatkaneilla potilailla. Akutteja hylkimisreaktioita, siirrännäisen menetyksiä ja kuolemia esiintyi saman verran, mutta virtsan valkuaisaineen erityys oli noussut Rapamune-valmisteseen vaihtaneella potilasryhmällä.

Avoimessa, satunnaistetussa, vertailevassa monikeskustutkimuksessa, jossa munuaissiirtopotilaat joko vaihdettiin takrolimuusista sirolimuusiin 3–5 kuukautta munuaissiirron jälkeen tai he pysyivät takrolimuusihoidossa, munuaisten toiminnassa ei ollut merkitsevää eroa 2 vuoden kohdalla. Ryhmässä, joka vaihtoi sirolimuusiin, oli enemmän haittatapahtumia (99,2 % vs. 91,1 %,  $p=0,002^*$ ) ja hoitoja keskeytettiin enemmän haittatapahtumien vuoksi (26,7 % vs. 4,1 %,  $p>0,001^*$ ) takrolimuusiryhmään verrattuna. Biopsialla vahvistetun akuutin hyljinnän ilmaantuvuus oli korkeampi ( $p=0,020^*$ ) sirolimuusiryhmän potilailla (11, 8,4 %) kuin takrolimuusiryhmässä (2, 1,6 %) 2 vuoden aikana; sirolimuusiryhmässä useimmat hylkimisreaktiot olivat vakavuudeltaan lieviä (8/9 [89 %] T-solu BCAR, 2/4 [50 %] vasta-ainevälitteinen BCAR). Potilaat, joilla todettiin sekä vasta-

ainevälitteinen hyljintä että T-soluvälitteinen hyljintä samassa biopsiassa, laskettiin kerran kussakin kategoriassa. Useammalle sirolimuusiin vaihtaneelle potilaille puhkesi diabetes mellitus. Uudeksi taudiksi määriteltiin minkä tahansa diabeteslääkkeen joko vähintään 30 vuorokauden ajan jatkunut käyttö tai satunnaistamisen jälkeen käyttö yhtämittaisesti (ilman taukoa) vähintään 25 vuorokauden ajan, verengluukoosin paastoarvo  $\geq 126$  mg/dl tai verengluukoosin ei-paastoarvo  $\geq 200$  mg/dl satunnaistamisen jälkeen (18,3 % vs. 5,6 %,  $p=0,025^*$ ). Sirolimuusiryhmässä havaittiin pienempi ihon levyepiteelikarsinooman ilmaantuvuus (0 % vs. 4,9 %). \* Huom: p-arvoissa ei ole huomioitu toistetun testauksen vaikutusta.

Kahdessa kliinisessä monikeskus-tutkimuksessa *de novo* munuaissiirteiden saajilla, joita hoidettiin sirolimuusilla, mykofenolaattimofetiililla (MMF), kortikosteroideilla ja IL-2 reseptorin antagonisteilla, esiintyi huomattavasti enemmän akuutteja hylkimisreaktioita ja lukumääräisesti enemmän kuolemia kuin potilailla, joita hoidettiin kalsineuriinin estäjällä, MMF:lla, kortikosteroideilla ja IL-2 reseptorin antagonisteilla (ks. kohta 4.4). Munuaisten toiminta ei ollut parempi *de novo* munuaissiirteiden saajilla, jotka saivat sirolimuusihoidoa ilman kalsineuriinin estäjää. Toisessa tutkimuksessa käytettiin daklitsumabin lyhennettyä annostelua.

Satunnaistetussa tutkimuksessa vertailtiin ramipriilia ja lumelääkettä proteiurian ehkäisyssä kalsineuriinin estäjistä sirolimuusiin vaihtaneilla munuaissiirtepotilailla. 52 viikon seurannassa havaittiin ero biopsialla vahvistetun akuutin hylkimisreaktion saaneiden potilaiden määrässä seuraavasti: ramipriililla 13 (9,5 %) ja lumelääkkeellä 5 (3,2 %);  $p = 0,073$ . Potilailla, joille aloitettiin 10 mg:n ramipriilihoito, biopsialla vahvistettuja akuutteja hylkimisreaktioita esiintyi enemmän (15 %) verrattuna potilaisiin, joille aloitettiin 5 mg:n ramipriilihoito (5 %). Useimmat hylkimisreaktiot esiintyivät ensimmäisten kuuden kuukauden kuluessa hoidon vaihtamisesta ja olivat vaikeusasteeltaan lieviä; siirteiden menetyksiä ei raportoitu tutkimuksen aikana (ks. kohta 4.4).

#### *Sporadinen lymphangioliomyomatoosi (S-LAM) –potilaat*

Rapamune-valmisteen turvallisuutta ja tehoa S-LAM:n hoidossa on arvioitu satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, kontrolloidussa monikeskustutkimuksessa. Tässä tutkimuksessa verrattiin Rapamune-valmistetta (annos muutettu vastaamaan pitoisuutta 5–15 ng/ml) lumelääkkeeseen 12 kuukauden hoitajakson ajan, minkä jälkeen seurasi 12 kuukauden havainnointijakso. Kolmeentoista tutkimuskeskukseen Yhdysvalloissa, Kanadassa ja Japanissa otettiin 89 TSC-LAM- (tuberoosiskleroosikompleksi-LAM) ja S-LAM-potilasta, joista S-LAM oli 81 potilaalla. S-LAM-potilaista 39 satunnaistettiin saamaan lumelääkettä ja 42 potilasta Rapamune-valmistetta. Tärkein mukaanottokriteeri oli bronkodilataation jälkeinen uloshengityksen sekuntikapasiteetti ( $FEV_1$ ), jonka piti lähtökäynnillä olla  $\leq 70$  % ennusteesta. Mukaan otetuilla S-LAM-potilailla oli kohtalaisen pitkälle edennyt keuhkosairaus ja  $FEV_1$  oli lähtötilanteessa  $49,2 \pm 13,6$  % (keskiarvo  $\pm$  keskihajonta) ennustearvosta. Ensisijainen päätetapahtuma oli ryhmien välinen ero  $FEV_1$ -arvon muutosnopeudessa (arvon pieneneminen). Hoitajakson aikana  $FEV_1$ -arvon pienenemän keskiarvo  $\pm$  keskihajonta S-LAM-potilailla oli  $-12 \pm 2$  ml kuukautta kohti lumelääkeryhmässä ja  $0,3 \pm 2$  ml kuukautta kohti Rapamune-ryhmässä ( $p < 0,001$ ). Ryhmien välinen absoluuttinen ero  $FEV_1$ -arvon keskimääräisessä muutoksessa hoitajakson aikana oli 152 ml tai noin 11 % keskimääräisestä  $FEV_1$ -arvosta tutkimukseen ottohetkellä.

Lumelääkeryhmään verrattuna seuraavat mittarit paranivat sirolimuusiryhmässä lähtötilanteesta kuukauteen 12 mennessä S-LAM-potilailla: nopea vitaalikapasiteetti ( $-12 \pm 3$  vs.  $7 \pm 3$  ml kuukautta kohti,  $p < 0,001$ ), seerumin endoteelikasvutekijä D (VEGF-D;  $-8,6 \pm 15,2$  vs.  $-85,3 \pm 14,2$  pg/ml kuukautta kohti,  $p < 0,001$ ) ja elämänlaatu (elämänlaatu mittavaan VAS-janan [Visual Analogue Scale – Quality of Life, VAS-QOL] pistemäärä:  $-0,3 \pm 0,2$  vs.  $0,4 \pm 0,2$  kuukautta kohti,  $p = 0,022$ ) ja toimintakyky ( $-0,009 \pm 0,005$  vs.  $0,004 \pm 0,004$  kuukautta kohti,  $p = 0,044$ ). Ryhmien välillä ei ollut merkitsevää eroa tällä ajanjaksolla toiminnallisen jäännöstilavuuden, 6 minuutin kävelyetäisyyden, keuhkojen hiilimonoksidin diffuusiokapasiteetin tai yleisten hyvinvointia kuvaavien pisteiden muutoksissa S-LAM-potilailla.

#### Pediatriset potilaat

Rapamune-valmistetta arvioitiin 36 kk pituisessa kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, johon otetuilla alle 18-vuotiailla munuaissiirtopotilailla katsottiin olevan suuri immunologinen riski (määritelmä: anamneesissa vähintään yksi akuutti hyljintäepisoodi ja/tai siirteestä otetussa koepalassa kroonista siirrännäis nefropatiaa). Tutkimushenkilöiden tuli käyttää joko Rapamune-valmistetta (sirolimuusipitoisuuksien tavoitealue 5–15 ng/ml) yhdessä kalsineuriinin estäjän ja kortikosteroidien kanssa tai kalsineuriinin estäjäpohjaista immunosuppressiivista hoitoa ilman Rapamune-valmistetta. Rapamune-ryhmä ei osoittautunut verrokkiryhmää paremmaksi, kun arvioinnissa tarkasteltiin ensimmäistä biopsialla vahvistettua akuuttia hylkimisreaktiota, siirteen menetystä tai kuolemaa. Kummassakin ryhmässä esiintyi yksi kuolemantapaus. Rapamune-valmisteen, kalsineuriinin estäjien ja kortikosteroidien yhdistelmän käytön yhteydessä munuaistoiminnan huononemisen, seerumin rasva-arvojen poikkeavuuksien (esim. seerumin kohonneiden triglyseridi- ja kokonaiskolesteroliarvojen) ja virtsatieinfektioiden riski oli tavallista suurempi (ks. kohta 4.8).

Lapsilla tehdyssä kliinisessä elinsiirtotutkimuksessa todettiin, että PTLD-tapausten esiintymistiheys oli sietämättömän suuri, kun lapsille ja nuorille annettiin täysimääräisiä annoksia Rapamune-valmistetta yhdessä täysimääräisten kalsineuriinin estäjäannosten, basiliksimabin ja kortikosteroidien kanssa (ks. kohta 4.8).

Potilailla, jotka saivat myeloablatiivisen kantasolusiirteen syklofosfamidia ja kokokehosädetystä käyttäen, tutkittiin maksan veno-okklusiivista tautia (VOD) taannehtivasti. Rapamune-hoitoa saaneilla potilailla todettiin maksan veno-okklusiivisen taudin esiintymistiheyden nousua, erityisesti kun Rapamune-valmistetta annosteltiin yhdistelmähoitona metotreksaatin kanssa.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Oraaliliuos

Rapamune-oraaliliuoksen annon jälkeen sirolimuusi imeytyy nopeasti ja huippupitoisuuden saavuttamiseen kuluu terveillä vapaaehtoisilla 1 tunti yhden annoksen jälkeen ja 2 tuntia potilailla, joilla on vakaasti toimiva munuaissiirre ja jotka saavat toistuvasti sirolimuusia. Sirolimuusin systeeminen hyötyosuus annettaessa sitä samanaikaisesti siklosporiinin (Sandimmun) kanssa on noin 14 %. Toistuvassa annostelussa sirolimuusin keskimääräinen pitoisuus veressä on noin kolminkertainen. Eliminaation puoliintumisaika oli toistuvien oraalisten annosten jälkeen vakailla munuaissiirtopotilailla  $62 \pm 16$  h, ja keskimääräiset vakaan tilan pitoisuudet saavutettiin 5–7 päivän kuluttua. Veri/plasma-suhde (B/P) on 36, mikä osoittaa, että sirolimuusi jakautuu laajalti verisoluihin.

Sirolimuusi on sekä sytokromi P450 IIIA4:n (CYP3A4) että P-glykoproteiinin substraatti. Sirolimuusi metaboloituu laajalti O-demetylaation ja/tai hydroksylaation kautta. Seitsemän päämetaboliittia, mm. hydroksyyli, demetyyli ja hydroksidemetyyli, voidaan todeta kokoverestä. Sirolimuusi on pääkomponentti ihmisen veressä ja vaikuttaa yli 90 % immunosuppressioon. Annettaessa kerta-annoksena  $^{14}\text{C}$ -merkittyä sirolimuusia terveille vapaaehtoisille, suurin osa (91,1 %) radioaktiivisuudesta tavattiin ulosteesta ja vain vähäinen määrä (2,2 %) erittyi virtsaan.

Rapamune-valmisteella suoritetuissa kliinisissä tutkimuksissa ei ollut riittävästi yli 65-vuotiaita potilaita, jotta olisi voitu selvittää reagoivatko he eri tavalla kuin nuoremmat potilaat. Sirolimuusin pienimmät pitoisuudet 35:llä yli 65-vuotiaalla munuaissiirtopotilaalla olivat samat kuin 18–65-vuotiailla aikuisilla (n=822).

Dialyysihoidossa olevilla lapsipotilailla (30–50 %:n väheneminen glomerulussuodatusnopeudessa), joiden ikä oli 5–11 vuotta ja 12–18 vuotta keskimääräinen painon suhteen normalisoitu CL/F oli suurempi nuoremmilla lapsipotilailla (580 ml/h/kg) kuin vanhemmilla lapsipotilailla (450 ml/h/kg) verrattuna aikuisiin (287 ml/h/kg). Ikäryhmissä eri yksilöiden välillä oli suurta vaihtelevuutta.

Sirolimuusipitoisuuksia mitattiin pitoisuuden suhteen kontrolloiduissa tutkimuksissa, joihin osallistuneet munuaissiirteeseen saaneet lapsipotilaat käyttivät myös siklosporiinia ja kortikosteroideja. Pienimpien pitoisuuksien tavoitealue oli 10–20 ng/ml. Vakaassa tilassa 8 lasta, joiden ikä oli 6–11 vuotta, sai  $1,75 \pm 0,71$  mg/vrk annoksia (keskiarvo  $\pm$  keskihajonta;  $0,064 \pm 0,018$  mg/kg,  $1,65 \pm$

0,43 mg/m<sup>2</sup>). 14 nuorta, joiden ikä oli 12–18 vuotta, sai  $2,79 \pm 1,25$  mg/vrk annoksia (keskiarvo  $\pm$  keskihajonta;  $0,053 \pm 0,0150$  mg/kg,  $1,86 \pm 0,61$  mg/m<sup>2</sup>). Lasten ryhmässä painon suhteen vakioitu Cl/F oli suurempi (214 ml/h/kg) kuin nuorilla (136 ml/h/kg). Nämä tiedot viittaavat siihen, että lapsilla tarvitaan samankaltaisten tavoitepitoisuuksien saavuttamiseksi suurempia annoksia suhteessa painoon kuin nuorilla tai aikuisilla. Lapsia koskevia erityisiä annostussuosituksia ei kuitenkaan voida vahvistaa ennen kuin aiheesta saadaan lisää tietoja.

Lievässä tai kohtalaisessa maksan vajaatoiminnassa (Child-Pugh A tai B) sirolimuusin AUC nousi 61 % ja  $t_{1/2}$  43 % ja CL/F pieneni 33 % verrattuna normaaleihin terveisiin koehenkilöihin. Potilailla, joilla oli vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka C), sirolimuusin AUC-keskiarvot suurensivat 210 %, lääkkeen keskimääräinen  $t_{1/2}$  piteni 170 % ja CL/F pieneni 67 % verrattuna terveisiin henkilöihin. Maksan vajaatoimintapotilailla lääkkeen puoliintumisaika on tavanomaista pidempi, joten vakaan tilan pitoisuudet saavutetaan hitaammin.

#### Farmakokinetiikan/farmakodynamiikan yhteys

Sirolimuusin farmakokinetiikka on hyvin samanlaista ryhmissä, joiden munuaistoiminta vaihtelee normaalista toimimattomiin munuaisiin (dialyysipotilaat).

#### Lymphangioleiomyomatoosi (LAM)

LAM-potilaita koskeneessa kliinisessä tutkimuksessa, jossa sirolimuusitablettiannos oli 2 mg/vrk, veren pienimmän sirolimuusipitoisuuden mediaani oli 3 hoitoviikon jälkeen 6,8 ng/ml (kvartiiliväli 4,6–9,0 ng/ml; n = 37). Pitoisuusseurannassa (tavoitepitoisuus 5–15 ng/ml) sirolimuusipitoisuuden mediaani oli 12 kuukauden hoidon lopussa 6,8 ng/ml (kvartiiliväli 5,9–8,9 ng/ml; n = 37).

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Haittavaikutuksia, joita ei havaittu kliinisissä tutkimuksissa, mutta joita on esiintynyt eläimillä samalla altistustasolla kuin kliinisessä käytössä ja joilla saattaa olla merkitystä kliinisessä käytössä ovat: haimasaarekesolujen vakuolisoituminen, kivesten tubulaaridegeneraatio, maha-suolikanavan haavaumat, luunmurtumat ja kallukset, maksan hematopoieesi ja keuhkojen fosfolipidoosi.

Sirolimuusi ei ollut mutageeninen bakteerien käänteismutaatiokokeessa, kiinanhamsterin munasarjan kromosomipokkeavuuskokeessa, hiiren lymfoomasolun mutaatiotutkimuksessa *in vitro* eikä hiiren mikronukleustestissä *in vivo*.

Hiirillä ja rotilla tehdyissä karsinogeenisuus-tutkimuksissa lymfoomien määrä (uros ja naaras hiiret), maksasoluadenooman ja -karsinooman määrä (uros hiiret) sekä granulosityttisen leukemian määrä (naaras hiiret) lisääntyivät. Immunosuppressiivisten aineiden kroonisen käytön tiedetään voivan aiheuttaa maligniteetteja (lymfooma), ja niitä on ilmoitettu esiintyneen potilailla harvinaisissa tapauksissa. Tutkimuksessa havaittujen kroonisten ulseratiivisten ihomuutosten lisääntyminen hiirillä on saattanut liittyä krooniseen immunosuppressioon. Rottatutkimuksessa havaitut kivesten välisoladenoomat olivat todennäköisesti osoitus lajikohtaisesta vasteesta luteinisoivan hormonin pitoisuuksiin, ja niiden kliinistä merkitystä pidetään yleensä vähäisenä.

Lisääntymiskyvyn muutoksia mitanneissa tutkimuksissa havaittiin urosrottien hedelmällisyyden heikkenemistä. Siittiöiden määrä väheni rotilla, osin korjautuvasti, 13 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa. Kivesten painon vähentymistä ja/tai histologisia vaurioita (esim. tubulusatrofiaa ja tubulusten jättisoluja) todettiin rotilla ja yhdessä apinatutkimuksessa. Rotilla sirolimuusi aiheutti alkio- ja sikiötoksisuutta, mikä ilmeni kuolevuutena ja sikiöiden alhaisempana painona (ja siihen liittyvänä luuston luutumisen viivästymisenä) (ks. kohta 4.6).

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

## 6.1 Apuaineet

Polysorbaatti 80 (E433)

Phosal 50 PG (fosfatidyylikoliini, propyleeniglykoli [E1520], mono- ja diglyseridit, etanoli, soijarasvahapot ja askorbyylipalmitaatti).

## 6.2 Yhteensopimattomuudet

Rapamune-oraaliliuosta ei saa laimentaa greippimehuun tai muuhun nesteeseen. Rapamune-oraaliliuoksen laimentamiseen sopii ainoastaan vesi tai appelsiinimehu. (ks. kohta 6.6).

Rapamune-oraaliliuos sisältää polysorbaatti 80:tä, jonka tiedetään lisäävän di-(2-etyyliheksyyli)ftalaatin (DEHP) erottumista polyvinyylikloridista (PVC). Kun Rapamune-oraaliliuoksen laimennukseen ja/tai annosteluun käytetään muoviastiaa, on tärkeää noudattaa ohjeita ja juoda oraaliliuos heti (katso kohta 6.6).

## 6.3 Kesto aika

2 vuotta.

Avattu pullo 30 päivää.

Mittaruiskussa 24 tuntia (huoneenlämmössä, mutta alle 25 °C).

Valmiste on käytettävä välittömästi laimentamisen jälkeen (ks. kohta 6.6).

## 6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C).

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Tarvittaessa potilas voi säilyttää pulloja huoneenlämmössä alle 25 °C:ssa lyhyen aikaa (24 tuntia).

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Yksi pakkaus sisältää: yksi ruskea lasipullo, joka sisältää 60 ml Rapamune-oraaliliuosta, yksi ruiskuadapteri, 30 annosruiskua (ruskea, polypropyleeniä) ja yksi ruiskuille tarkoitettu kuljetuskotelo.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

### Käyttö- ja käsittelyohjeet:

Rapamune-annos vedetään mittaruiskulla pullosta ja oikea määrä Rapamune-oraaliliuosta tyhjennetään lasi- tai muoviastiaan, jossa on vähintään 60 ml vettä tai appelsiinimehua. Muita nesteitä ei voi käyttää laimennukseen, ei myöskään greippimehua. Sekoitetaan voimakkaasti ja juodaan heti. Astia täytetään vielä vedellä tai appelsiinimehulla (vähintään 120 ml), sekoitetaan voimakkaasti ja juodaan heti.

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles  
Belgia

**8. MYYNTILUVAN NUMERO**

EU/1/01/171/001

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 13. maaliskuuta 2001  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 13. maaliskuuta 2011

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rapamune 0,5 mg tabletti, päällystetty  
Rapamune 1 mg tabletti, päällystetty  
Rapamune 2 mg tabletti, päällystetty

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Rapamune 0,5 mg tabletti, päällystetty  
Yksi päällystetty tabletti sisältää 0,5 mg sirolimuusia.

Rapamune 1 mg tabletti, päällystetty  
Yksi päällystetty tabletti sisältää 1 mg sirolimuusia.

Rapamune 2 mg tabletti, päällystetty  
Yksi päällystetty tabletti sisältää 2 mg sirolimuusia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Rapamune 0,5 mg tabletti, päällystetty  
Yksi tabletti sisältää 86,4 mg laktoosimonohydraattia ja 215,7 mg sakkaroosia.

Rapamune 1 mg tabletti, päällystetty  
Yksi tabletti sisältää 86,4 mg laktoosimonohydraattia ja 215,8 mg sakkaroosia.

Rapamune 2 mg tabletti, päällystetty  
Yksi tabletti sisältää 86,4 mg laktoosimonohydraattia ja 214,4 mg sakkaroosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, päällystetty.

Rapamune 0,5 mg tabletti, päällystetty  
Kellanuskea, kolmion muotoinen päällystetty tabletti, jonka toisella puolella merkintä ”RAPAMUNE 0,5 mg”.

Rapamune 1 mg tabletti, päällystetty  
Valkoinen, kolmion muotoinen päällystetty tabletti, jonka toisella puolella merkintä ”RAPAMUNE 1 mg”.

Rapamune 2 mg tabletti, päällystetty  
Keltaisen tai beigen värinen, kolmion muotoinen päällystetty tabletti, jonka toisella puolella merkintä ”RAPAMUNE 2 mg”.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Rapamune on tarkoitettu aikuisille hylkimisen ehkäisyyn munuaissiirteen saaneilla potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen immunologinen riski. Rapamune-valmistetta suositellaan käytettäväksi aluksi yhdessä siklosporiinimikroemulsion ja kortikosteroidien kanssa 2–3 kuukauden ajan. Rapamune-

valmisteen käyttöä voidaan jatkaa ylläpitohoitona yhdessä kortikosteroidien kanssa vain, jos siklosporiinimikroemulsion käytöstä voidaan luopua asteittain (ks. kohdat 4.2 ja 5.1).

Rapamune on tarkoitettu sporadisen lymfangiioleiomyomatoosin hoitoon potilailla, joilla on keskivaikea keuhkosairaus, tai joiden keuhkojen toiminta on heikentynyt (ks. kohdat 4.2 ja 5.1).

## 4.2 Annostus ja antotapa

### Annostus

#### Hylkimisen ehkäisy

Hoito tulee aloittaa ja toteuttaa elinsiirtoihin asianmukaisesti erikoistuneen lääkärin valvonnassa.

#### *Aloitushoito (2–3 kuukautta elinsiirron jälkeen)*

Tavallisesti Rapamune-tabletteja annetaan kerran kyllästysannoksena 6 mg mahdollisimman pian leikkauksen jälkeen ja sen jälkeen 2 mg kerran vuorokaudessa kunnes terapeuttisen lääkepitoisuuden seurannan tulokset ovat saatavilla (ks. *Terapeuttisen lääkepitoisuuden seuranta ja annoksen muuttaminen*). Sen jälkeen Rapamune-annoksia tulee säädellä yksilöllisesti siten, että minimipitoisuus veressä on 4–12 ng/ml (kromatografinen määrittäminen). Rapamune-hoito tulee optimoida yhdistämällä siihen asteittain vähenevä steroidi- ja siklosporiinimikroemulsiohoito. Suositellut siklosporiinin minimipitoisuusarvot elinsiirron jälkeisten ensimmäisten 2–3 kuukauden aikana ovat 150–400 ng/ml (monoklonaalinen vasta-ainemäärittäminen tai vastaava tekniikka) (ks. kohta 4.5).

Vaihtelevuuden minimoimiseksi Rapamune tulee ottaa aina samaan aikaan suhteessa siklosporiiniin eli 4 tuntia siklosporiiniannoksen jälkeen ja johdonmukaisesti joko ruuan kera tai ilman sitä (ks. kohta 5.2).

#### *Ylläpitohoito*

Siklosporiinihoito tulee lopettaa asteittain 4–8 viikon ajan ja Rapamune-annos tulee määrittää niin, että minimipitoisuudet säilyvät välillä 12–20 ng/ml (kromatografinen määrittäminen, katso *Terapeuttisen lääkepitoisuuden seuranta ja annoksen muuttaminen*). Rapamune tulee antaa yhdessä kortikosteroidien kanssa. Potilaille, joiden kohdalla siklosporiinin lopetus ei onnistu tai sitä ei voida yrittää, siklosporiinin ja Rapamune-valmisteen yhdistelmää ei pidä antaa 3 kuukautta pidempään elinsiirron jälkeen. Näiden potilaiden kohdalla, jos kliinisesti sopivaa, Rapamune-valmisteen käyttö tulee lopettaa ja korvata vaihtoehtoisella immunosuppressiivisella hoidolla.

#### *Terapeuttisen lääkepitoisuuden seuranta ja annoksen muuttaminen*

Kokoveren sirolimuuspitoisuuksia on seurattava tarkoin seuraavilla potilasryhmillä:

- (1) potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta
- (2) annettaessa samanaikaisesti CYP3A4:n ja/tai P-glykoproteiinin (P-gp) induktoreita tai estäjiä ja näiden käytön loputtua (ks. kohta 4.5) ja/tai
- (3) jos siklosporiinin annostusta pienennetään merkittävästi tai sen käyttö lopetetaan, koska näillä potilailla on todennäköisimmin erityisiä vaatimuksia annostuksen suhteen.

Sirolimuusihoidon muuttaminen ei saa perustua pelkästään terapeuttisen lääkepitoisuuden seurantaan. Myös kliinisiin merkkeihin/oireisiin, kuduskoepaloihin ja laboratorioparametreihin on kiinnitettävä erityistä huomiota.

Useimmilla potilailla, jotka saivat 2 mg Rapamune-valmistetta 4 tuntia siklosporiinin jälkeen, sirolimuusin minimipitoisuudet veressä olivat tavoitealueella 4–12 ng/ml (ilmoitettuna kromatografisen määrittäksen arvoina). Optimaalinen hoito edellyttää terapeuttisen lääkepitoisuuden seuranta kaikkilla potilailla.

Ihannetilanteessa Rapamune-annostuksen muuttamisen tulisi perustua useampaan kuin yhteen minimipitoisuuteen, joka on mitattu >5 päivää edellisen annosmuutoksen jälkeen.



Potilaat voivat vaihtaa Rapamune oraaliliuoksen tablettimuotoon mg per mg periaatteella. On suositeltavaa, että sirolimuusipitoisuus tarkastetaan 1–2 viikon kuluttua lääkemuodon tai tablettivahvuuden vaihdosta. Tällä varmistetaan, että pitoisuus on suositellulla tavoitealueella.

Mikäli siklosporiinihoito lopetetaan, sirolimuusin minimipitoisuudeksi suositellaan 12–20 ng/ml (kromatografinen määrittäminen). Siklosporiini estää sirolimuusin metaboliaa ja tästä johtuen sirolimuusin pitoisuudet laskevat siklosporiinin käytön loputtua, ellei sirolimuusiannoksia nosteta. Keskimäärin tarvitaan neljä kertaa aiempaa suurempia sirolimuusin annoksia. Tämä johtuu farmakokineettisen yhteisvaikutuksen häviämisestä (annostarve kaksinkertaistuu) sekä siitä, että siklosporiinin lopettamisen takia immunosuppressiivinen tarve kohoaa (annostarve kaksinkertaistuu). Sirolimuusin annosta tulee nostaa samassa suhteessa kuin siklosporiinin annosta lasketaan.

Mikäli annosta pitää vielä muuttaa ylläpito-hoidon aikana (siklosporiinin lopettamisen jälkeen), useimmilla potilailla nämä muutokset voidaan tehdä yksinkertaisella yhtälöllä: uusi Rapamune-annos = nykyinen annos x (tavoitepitoisuus/nykyinen pitoisuus). Uuden ylläpitoannoksen lisäksi tulee harkita kyllästysannoksen antamista, kun sirolimuusin minimipitoisuuksia on nostettava huomattavasti: Rapamune kyllästysannos = 3 x (uusi ylläpitoannos - nykyinen ylläpitoannos). Rapamune-valmisteen päivittäisen enimmäisannoksen ei tule ylittää 40 mg. Jos arvioitu päiväannos ylittää 40 mg kyllästysannoksen takia, kyllästysannos tulee antaa kahden päivän aikana. Sirolimuusin minimipitoisuuksia tulee tarkkailla vähintään 3–4 päivää kyllästysannoksen/kyllästysannosten jälkeen.

Sirolimuusin suositellut minimipitoisuuden vaihteluvälit 24 tunnin aikana perustuvat kromatografisiin menetelmiin. Sirolimuusin kokoveripitoisuuden määrittämiseksi on käytetty useita menetelmiä. Nykyään sirolimuusin kokoveripitoisuuksia määritetään käytännössä sekä kromatografisilla että immunologisilla menetelmillä. Näillä menetelmillä saadut pitoisuudet eivät ole vertailukelpoisia. Kaikki tässä valmisteyhteenvedossa ilmoitetut sirolimuusipitoisuudet on joko laskettu kromatografisilla menetelmillä tai on muutettu kromatografista menetelmää vastaaviksi arvoiksi. Tavoiteltua vaihteluväliä tulee muuttaa sirolimuusin minimipitoisuuden määrittämiseen käytetyn määrittämenetelmän mukaan. Koska tulokset ovat menetelmästä ja laboratoriosta riippuvaisia ja voivat muuttua ajan myötä, tarkka tieto siitä, mitä määrittämenetelmää on käytetty, on tärkeä tavoiteltavan terapeuttisen vaihteluvälin määrittämisessä.

Paikallisten laboratoriovastaavien tulee tämän takia jatkuvasti pitää lääkärit tietoisina siitä mitä menetelmää kyseisen alueen laboratoriossa käytetään sirolimuusipitoisuuden määrittämiseen.

#### Potilaat, joilla on sporadinen lymfangioleiomyomatoosi (S-LAM)

Hoito tulee aloittaa ja toteuttaa elinsiirtoihin asianmukaisesti pätevöityneen lääkärin valvonnassa.

Rapamune-valmisteen aloitusannoksen S-LAM-potilaille tulee olla 2 mg/vrk. Sirolimuusin minimipitoisuudet veressä on määritettävä 10–20 päivän kuluessa ja annostusta on muutettava, jotta pitoisuus pysyy alueella 5–15 ng/ml.

Useimmilla potilailla annosta voidaan muuttaa yksinkertaisella yhtälöllä: uusi Rapamune-annos = nykyinen annos x (tavoitepitoisuus/nykyinen pitoisuus). Rapamune-valmisteen tiheät annosmuutokset sirolimuusipitoisuuden epävakaa tilan perusteella voivat johtaa liika- tai aliannosteluun sirolimuusin pitkän puoliintumisajan vuoksi. Rapamune-ylläpitoannoksen muuttamisen jälkeen potilaiden on jatkettava uudella ylläpitoannoksella vähintään 7–14 päivää, ennen kuin annostusta muutetaan uudestaan pitoisuusseurannan yhteydessä. Vakaa annoksen saavuttamisen jälkeen terapeuttista lääkepitoisuutta on seurattava vähintään 3 kuukauden välein.

Yli vuoden mittaisista S-LAM-hoidon kontrolloiduista tutkimuksista ei ole tällä hetkellä saatavissa tietoa, joten hoidosta saatava hyöty on uudelleenarvioitava pitkäaikaikäikäytössä.

## Erityiset potilasryhmät

### *Tummaihoiset potilaat*

Rajalliset tiedot viittaavat siihen, että sirolimuusiannosten ja minimipitoisuuksien on oltava tummaihoisilla munuaissiirteen saajilla (lähinnä afroamerikkalaisilla) suurempia, jotta teho olisi sama kuin ei-tummaihoisilla potilailla. Teho- ja turvallisuustiedot ovat liian rajalliset, jotta tummaihoisille potilaille voitaisiin antaa omia suosituksia sirolimuusin käytölle.

### *Iäkkäät*

Rapamune-oraaliliuoksella suoritetuissa kliinisissä tutkimuksissa ei ollut riittävästi yli 65-vuotiaita potilaita, jotta olisi voitu selvittää reagoivatko he eri tavalla kuin nuoremmat potilaat (ks. kohta 5.2).

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2.).

### *Maksan vajaatoiminta*

Sirolimuusin puhdistuma saattaa olla pienentynyt, jos potilaalla on maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2). Jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta, on suositeltavaa pienentää hänen Rapamuneylläpitoannostaan noin puoleen.

Maksan vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla on syytä seurata tarkasti sirolimuusin minimipitoisuuksia veressä (ks. *Terapeuttisen lääkepitoisuuden seuranta ja annoksen muuttaminen*). Rapamuneyvalmisteen kyllästysannosta ei tarvitse muuttaa.

Jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta, lääkepitoisuuksia tulee seurata 5–7 päivän välein annosmuutosten tai kyllästysannoksen antamisen jälkeen, kunnes kolmella perättäisellä kerralla mitatut minimipitoisuudet ovat osoittaneet sirolimuusipitoisuuksien vakiintuneen. Lääkkeen puoliintumisajan piteneminen hidastaa näet vakaan tilan pitoisuuksien saavuttamista.

### *Pediatriset potilaat*

Rapamune-valmisteen käytön turvallisuutta ja tehoa lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille ei ole osoitettu.

Tällä hetkellä saatavissa olevat tiedot on esitetty kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2, mutta annossuosituksia ei voida antaa.

## Antotapa

Rapamune otetaan vain suun kautta.

Murskattujen, pureskeltujen tai puolitettyjen tablettien biologista hyötyosuutta ei ole määritetty, eikä tällaista näin ollen suositella.

Hyötyosuuden vaihtelun minimoimiseksi Rapamune tulee ottaa johdonmukaisesti joko ruoan kanssa tai ilman.

Greippimehun nauttimista tulee välttää (ks. kohta 4.5).

Useita 0,5 mg:n tabletteja ei pidä käyttää korvaamaan 1 mg:n tabletteja tai muita vahvuuksia (ks. kohta 5.2).

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Rapamune-valmistetta ei ole tutkittu riittävästi munuaissiirtopotilailla suuren immunologisen riskin yhteydessä. Käyttöä tässä potilasryhmässä ei tämän takia suositella (ks. kohta 5.1).

Sirolimuusi voi hidastaa munuaistoiminnan palautumista munuaissiirtopotilailla, joilla siirännäisen toiminta on viivästynyt.

##### Yliherkkyysoireet

Yliherkkyysoireita, mukaan lukien anafylaktiset/anafylaktoidiset reaktiot, angioedeema, eksfoliativinen dermatiitti ja yliherkkyysoireet on yhdistetty sirolimuusin käyttöön (ks. kohta 4.8).

##### Samanaikainen hoito

###### *Immunosuppressiiviset aineet (ainoastaan munuaissiirtopotilaat)*

Sirolimuusia on kliinisissä tutkimuksissa annettu samaan aikaan seuraavien aineiden kanssa: takrolimuusi, siklosporiini, atsatiopriini, mykofenolaattimofetiili, kortikosteroidit ja sytotoksiset vasta-aineet. Sirolimuusin käyttöä yhdessä muiden immunosuppressiivisten aineiden kanssa ei ole tutkittu laajasti.

Munuaisten toimintaa tulee tarkkailla Rapamune-valmisteen ja siklosporiinin yhteiskäytön aikana. Asianmukaista immunosuppressiohoidon säätelyä tulee harkita tarpeen mukaan potilailla, joiden seerumin kreatiniinipitoisuudet ovat koholla. Varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa samanaikaisesti muita lääkkeitä, joiden tiedetään vaikuttavan haitallisesti munuaisten toimintaan.

Siklosporiinia ja Rapamune-valmistetta yli 3 kuukautta saaneilla potilailla kreatiniinipitoisuudet olivat suuremmat ja glomerulaarisuodatusnopeus oli pienempi kuin siklosporiinia ja lumelääkettä tai atsatiopriinia saaneilla verrokeilla. Potilailla, jotka olivat onnistuneesti lopettaneet siklosporiinihoidon, oli alhaisemmat kreatiniinipitoisuudet ja nopeampi glomerulaarisuodatus, kuten myös maligniteetin pienempi esiintyvyys, kuin siklosporiinihoitoa jatkaneilla potilailla. Siklosporiinin ja Rapamune-valmisteen jatkuvaa yhteiskäyttöä ylläpitohoitona ei voida suositella.

Kliinisten tutkimusten perusteella Rapamune-valmisteen, mykofenolaattimofetiilin ja kortikosteroidien käyttöä ei suositella yhdessä IL-2 reseptorin vasta-aineinduktion (IL2R Ab) kanssa *de novo*-munuaissiirron yhteydessä (ks. kohta 5.1).

On suositeltavaa, että virtsaan erittyneen valkuaisaineen määrää seurataan säännöllisin väliajoin. Tutkimuksessa, jossa selvitettiin vaihtoa kalsineuriinin estäjästä Rapamune-valmisteseen munuaissiirtopotilaiden ylläpito-hoidossa, virtsan valkuaisaine-erityksen havaittiin lisääntyvän yleisesti 6–24 kuukautta Rapamune-valmisteseen vaihtamisen jälkeen (ks. kohta 5.1). 2 %:lla tutkimuksen potilaista puhkesi myös uusia nefrooseja (nefroottinen oireyhtymä) (ks. kohta 4.8). Kalsineuriinin estäjän, takrolimuusin, vaihtoa Rapamune-valmisteseen ei suositella munuaissiirtopotilaiden ylläpito-hoidossa, sillä avoimessa satunnaistetussa tutkimuksessa vaihtoon liittyi epäsuotuisa turvallisuusprofiili ilman hyötyä tehon suhteen (ks. kohta 5.1).

Rapamune-valmisteen käyttö samanaikaisesti kalsineuriinin estäjien kanssa saattaa lisätä kalsineuriinin estäjien indusoiman hemolyyttis-ureemisen oireyhtymän/tromboottisen trombosytopeenisen purppuran/tromboottisten mikroangiopatian (HUS/TTP/TMA) riskiä.

###### *HMG-CoA-reduktaasin estäjät*

Kliinisissä tutkimuksissa Rapamune-valmisteen samanaikainen annostelu HMG-CoA-reduktaasinestäjän ja/tai fibraattien kanssa oli hyvin siedetty. Potilaita, joita hoidetaan Rapamune-valmisteen (joko siklosporiinin kanssa tai ilman), tulee seurata kohonneiden lipidien varalta. Potilaita, jotka saavat Rapamune-hoidon aikana samanaikaisesti HMG-CoA-reduktaasinestäjää ja/tai fibraattia, tulee seurata mahdollisen rhabdomyolyyysin kehittymisen ja muiden haittavaikutusten varalta. Tästä on maininta kunkin lääkkeen valmisteyhteenvedossa.

### *Sytokromi P450 -isoentsyymit ja P-glykoproteiini*

Sirolimuusin antaminen samanaikaisesti voimakkaiden CYP3A4:n ja/tai monien lääkkeiden ulosvirtauspumpuna toimivan P-glykoproteiinin (P-gp) estäjien (esim. ketokonatsoli, vorikonatsoli, itrakonatsoli, telitromysiini tai klaritromysiini) kanssa voi suurentaa sirolimuusin pitoisuutta veressä, eikä sitä suositella.

Voimakkaiden CYP3A4:n ja/tai P-gp:n indusoiden (esim. rifampisiini, rifabutiini) samanaikaista käyttöä ei suositella.

Jos CYP3A4:n ja/tai P-gp:n indusoiden tai estäjien samanaikaista käyttöä ei voida välttää, on suositeltavaa seurata sirolimuusin minimipitoisuuksia kokoveressä ja potilaan kliinistä tilaa, kun niitä käytetään samanaikaisesti sirolimuusin kanssa ja niiden lopettamisen jälkeen. Sirolimuusin annoksen muuttaminen saattaa olla tarpeen (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

### *Angioedeema*

Rapamune-valmisteiden samanaikainen käyttö angiotensiinikonvertaasientsyymien (ACE) estäjien kanssa on johtanut angioneuroottinen edeema -tyyppisiin reaktioihin. Suurentuneet sirolimuusipitoisuudet, esimerkiksi yhteisvaikutuksena vahvojen CYP3A4-estäjien kanssa (joko samanaikaisten ACE-estäjien kanssa tai ilman niitä), saattavat myös voimistaa angioedeemaa (ks. kohta 4.5). Joissakin tapauksissa angioedeema on hävinnyt, kun Rapamune-valmisteiden käyttö on lopetettu tai annosta on pienennetty.

Biopsialla vahvistettuja akuutteja hylkimisreaktioita (BCAR) on havaittu esiintyneen munuaissiirtopotilailla enemmän käytettäessä samanaikaisesti sirolimuusia ja ACE-estäjiä (ks. kohta 5.1). Sirolimuusia saavia potilaita tulee seurata tarkasti, jos he ottavat samanaikaisesti ACE-estäjiä.

### *Rokotukset*

Immunosuppressiivisilla lääkeaineilla saattaa olla vaikutusta rokotteiden tehoon. Immunosuppressiivisen hoidon, mukaan lukien Rapamune-hoidon, aikana annetut rokotteet saattavat olla normaalia tehottomampia. Elävien rokotteiden käyttöä tulisi välttää Rapamune-hoidon aikana.

### Maligniteetit

Immunosuppressio voi aiheuttaa infektiolttiutta ja lymfooman sekä muiden, etenkin ihon, maligniteettien kehittymistä (ks. kohta 4.8). Kuten yleensäkin potilailla, joiden ihosyöpäriski on suurentunut, auringonvalolle ja ultravioletivalolle (UV-valolle) altistumista on rajoitettava käyttämällä suojavaatetusta ja aurinkovoidetta, jolla on korkea suojakerroin.

### Infektiot

Immuunijärjestelmän liiallinen heikentäminen voi myös lisätä alttiutta infektioille kuten opportunisti (bakteeri-, sieni-, virus- ja alkueläin) -infektiot, fataalit infektiot ja sepsis.

Munuaissiirtopotilailla näihin tautitiloihin lukeutuvat BK-virusinfektioon liittyvä nefropatia ja JC-virusinfektioon liittyvä progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia (PML). Kyseiset infektiot ovat usein yhteydessä korkeaan immunosuppressiiviseen kokonaiskuormitukseen ja saattavat johtaa vakaviin tai fataaleihin tiloihin. Nämä tulee lääkärin huomioida erotusdiagnoosissa niiden immunosuppressiopotilaiden osalta, joiden munuaistoiminta heikkenee tai jotka saava neurologisia oireita.

*Pneumocystis carinii* -keuhkokuumetta on ilmoitettu munuaissiirtopotilailla, jotka eivät ole saaneet mikrobilääkeprofylaksia. Siksi siirtoleikkauksen jälkeen on vuoden ajan annettava mikrobiprofylaksia *Pneumocystis carinii* -keuhkokuumeeseen varalta.

Sytomegalovirusprofylaksia (CMV) suositellaan kolme kuukautta munuaissiirtoleikkauksen jälkeen, etenkin potilailla, joilla on suurempi riski saada CMV-infektio.

## Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla suositellaan sirolimuusin veren minimipitoisuuden tarkkaa seuranta. Jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta, on suositeltavaa pienentää hänen ylläpitoannostaan noin puoleen lääkkeen hidastuneen puhdistuman vuoksi (ks. kohdat 4.2 ja 5.2). Näillä potilailla lääkkeen puoliintumisaika on tavallista pidempi, joten lääkkeen terapeuttisia pitoisuuksia tulee seurata tavallista pidempään kyllästysannoksen antamisen tai annosmuutosten jälkeen, kunnes pitoisuudet ovat vakiintuneet (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

## Keuhkon- ja maksansiirtopotilaat

Rapamune-valmisteen turvallisuutta ja tehokkuutta immunosuppressiivisena hoitona ei ole osoitettu maksa- tai keuhkosiirteen saajilla, joten tällaista käyttöä ei suositella.

Kahden *de novo* maksasiirteen saajilla tehdyn tutkimuksen mukaan sirolimuusin käyttö yhdessä siklosporiinin tai takrolimuusin kanssa yhdistettiin hepaattisten valtimotromboositapausten lisääntymiseen. Näistä useimmat johtivat hylkimiseen tai kuolemaan.

Eräissä kliinisissä tutkimuksissa maksansiirtopotilaat satunnaistettiin joko siirtymään kalsineuriinin estäjäpohjaisesta hoidosta sirolimuusipohjaiseen hoitoon tai jatkamaan kalsineuriinin estäjäpohjaista hoitoa 6–144 kk maksansiirron jälkeen. Tutkimuksessa ei todettu, että kumpikaan hoito olisi ollut toistaan parempi, kun tarkastelukohteena olivat lähtötilanteen suhteen vakioidut GFR-arvot 12 kk kohdalla (-4,45 ml/min sirolimuusiryhmässä ja -3,07 ml/min kalsineuriinin estäjähoitoa jatkaneessa ryhmässä). Tutkimuksessa ei myöskään todettu, että sirolimuusihoidon siirtyneessä ryhmässä olisi saatu kalsineuriinihoitoa jatkanutta ryhmää huonompia tuloksia siirteen menetysten, elinaikatietojen puuttumisen tai kuolemantapausten yhdistetyn päätetapahtuman suhteen. Kuolemantapaukset olivat sirolimuusihoidon siirtyneessä ryhmässä yleisempiä kuin kalsineuriinin estäjähoitoa jatkaneilla potilailla, mutta esiintymistiheyksissä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa. Tutkimuksen ennaikaista keskeyttämistä, kaikkia haittatapahtumia (ja erityisesti infektioita) ja kudoksen vaurioiden avulla vahvistettuja akuutteja maksasiirteen hyljintätapahtumia esiintyi 12 kk kohdalla merkitsevästi yleisemmin sirolimuusihoidon siirtyneessä ryhmässä kuin kalsineuriinin estäjähoitoa jatkaneilla potilailla.

*De novo* keuhkosiirtopotilailla on raportoitu bronkiaalisia anastomoottisia repeämätapauksia (useimmat fataaleja), kun sirolimuusia on käytetty osana immunosuppressiivista hoito-ohjelmaa.

## Systeemiset vaikutukset

Rapamune-valmistetta saaneilla potilailla on raportoitu heikentynyttä tai hidastunutta haavojen paranemista, mukaan lukien lymfoseelean munuaissiirtopotilailla ja haavan avautumista. Lääketieteellisen kirjallisuuden mukaan potilailla, joiden painoindeksi (BMI) on yli 30 kg/m<sup>2</sup>, haavan epänormaalin paranemisen riski saattaa olla korkeampi.

Nesteen kertymistä, kuten perifeeristä turvotusta, imunesteturvotusta, keuhkopussieffuusiota ja perikardiumeffuusiota (mukaan lukien hemodynaamisesti merkittävät effuusiot lapsilla ja aikuisilla) on raportoitu Rapamune-valmistetta käyttävillä potilailla.

Rapamune-hoidon aikana on esiintynyt kohonneita seerumin kolesteroli- ja triglyseridiarvoja, jotka saattavat vaatia hoitoa. Rapamune-valmistetta saavia potilaita tulee seurata mahdollisen hyperlipidemian varalta laboratoriotutkimuksella ja mikäli hyperlipidemia todetaan, ruokavaliosta, liikunnasta ja rasvoja alentavasta lääkityksestä koostuva hoito tulee aloittaa. Hyöty-haittasuhde tulee arvioida potilailla, joilla hyperlipidemia on todettu ennen Rapamune-valmistetta sisältävän immunosuppressiivisen hoidon aloittamista. Samoin hyöty-haittasuhdetta tulee arvioida uudelleen potilailla, joilla on hoitoon huonosti reagoiva vaikea hyperlipidemia.

## Sakkarooosi ja laktoosi

### *Sakkarooosi*

Potilaiden, joilla on perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö tai sukraasi-isomaltasasiin puute, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

### *Laktoosi*

Potilaiden, joilla on perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, synnynnäinen laktaasin puutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Sirolimuusi metaboloituu laajalti suolen limakalvon ja maksan CYP3A4-isotsyymien vaikutuksesta. Sirolimuusi on myös ohutsuolessa sijaitsevan monien lääkkeiden ulosvirtauspumpun toimivan P-glykoproteiinin (P-gp) substraatti. Siksi näihin proteiineihin vaikuttavat lääkeaineet voivat vaikuttaa sirolimuusin imeytymiseen ja eliminaatioon. CYP3A4-estäjät (esim. ketokonatsoli, vorikonatsoli, itrakonatsoli, telitromysiini tai klaritromysiini) hidastavat sirolimuusin metaboliaa ja nostavat sirolimuusitasoa. CYP3A4-induktorit (esim. rifampisiini tai rifabutiini) kiihdyttävät sirolimuusin metaboliaa ja alentavat sirolimuusitasoa. Sirolimuusin antamista samanaikaisesti voimakkaiden CYP3A4-estäjien tai CYP3A4-induktorien kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4).

### Rifampisiini (CYP3A4-induktori)

Rifampisiinin toistuva anto laski sirolimuusipitoisuutta veressä annettaessa Rapamune-valmistetta 10 mg:n annos oraaliliuosta. Rifampisiini n. 5,5-kertaisti sirolimuusin puhdistuman ja laski AUC-arvoa noin 82 % ja  $C_{max}$ -arvoa noin 71 %. Sirolimuusin ja rifampisiinin samanaikainen käyttö ei ole suositeltavaa (ks. kohta 4.4).

### Ketokonatsoli (CYP3A4-estäjä)

Ketokonatsolin toistuva anto vaikutti merkittävästi imeytymisnopeuteen ja imeytyneeseen määrään ja sirolimuusin vaikutukseen Rapamune-oraaliliuoksesta, mikä näkyi siinä, että sirolimuusin  $C_{max}$  4,4-kertaistui,  $t_{max}$  1,4-kertaistui ja AUC 10,9-kertaistui. Sirolimuusin ja ketokonatsolin samanaikainen käyttö ei ole suositeltavaa (ks. kohta 4.4).

### Vorikonatsoli (CYP3A4-estäjä)

Terveillä henkilöillä on raportoitu sirolimuusin  $C_{max}$ :in kasvua keskimäärin 7-kertaiseksi ja AUC :n 11-kertaiseksi käytettäessä samanaikaisesti sirolimuusia ja vorikonatsolia. Sirolimuusia annettiin 2 mg:n kerta-annoksena ja vorikonatsolia suun kautta annostuksella 400 mg joka 12. tunti yhden päivän ajan, sitten 100 mg joka 12. tunti 8 päivän ajan. Sirolimuusin ja vorikonatsolin samanaikainen käyttö ei ole suositeltavaa (ks. kohta 4.4).

### Diltiatseemi (CYP3A4-estäjä)

Annettaessa samanaikaisesti 10 mg Rapamune-oraaliliuosta ja 120 mg diltiatseemia, sirolimuusin hyötyosuus muuttui merkittävästi. Sirolimuusin  $C_{max}$  1,4-kertaistui,  $t_{max}$  1,3-kertaistui ja AUC 1,6-kertaistui. Sirolimuusi ei vaikuttanut diltiatseemin eikä sen metaboliittien, desasetyyliidiltiatseemin ja desmetyyliidiltiatseemin, farmakokinetiikkaan. Diltiatseemia annettaessa on aiheellista seurata veren sirolimuusipitoisuutta ja tarvittaessa muuttaa annosta.

### Verapamiili (CYP3A4-estäjä)

Verapamiilin toistuva anto yhdessä sirolimuusioraaliliuoksen kanssa vaikutti merkittävästi molempien lääkevalmisteiden imeytymisnopeuteen ja -määrään. Sirolimuusin  $C_{max}$  kokoveressä nousi 2,3-kertaisesti,  $t_{max}$  1,1-kertaisesti ja AUC vastaavasti 2,2-kertaisesti. Plasman S(-) verapamiilin sekä

$C_{max}$  että AUC kasvoivat 1,5-kertaiseksi ja  $t_{max}$  lyhenyi 24 %. Sirolimuusin tasoja pitäisi monitoroida ja molempien lääkkeiden sopivaa annostuksen pienentämistä harkita.

#### Erytromysiini (CYP3A4-estäjä)

Erytromysiinin toistuva anto yhdessä sirolimuusi-oraaliliuoksen kanssa lisäsi merkittävästi molempien lääkevalmisteiden imeytymisnopeutta ja -määrää. Sirolimuusin  $C_{max}$  kokoveressä nousi 4,4-kertaisesti,  $t_{max}$  1,4-kertaisesti ja AUC vastaavasti 4,2-kertaisesti. Plasman erytromysiiniemäksen  $C_{max}$  nousi 1,6-kertaisesti,  $t_{max}$  1,3-kertaisesti ja AUC vastaavasti 1,7-kertaisesti. Sirolimuusin tasoja pitäisi monitoroida ja molempien lääkkeiden sopivaa annostuksen pienentämistä harkita.

#### Siklosporiini (CYP3A4-substraatti)

Siklosporiini A (CsA) kasvatti merkittävästi sirolimuusin imeytymisnopeutta ja imeytyntä määrää. Siklosporiinin (300 mg) samanaikainen anto sirolimuusin (5 mg) kanssa nosti sirolimuusin AUC-arvoa 183 %:lla. Annettaessa sirolimuusia (5 mg) kaksi tuntia siklosporiinin jälkeen sirolimuusin AUC-arvo nousi 141 %:lla, vastaavasti annettaessa sirolimuusia (10 mg) neljä tuntia siklosporiinin jälkeen oli nousu 80 %. Siklosporiinin vaikutus näkyi myös sirolimuusin  $C_{max}$ :in kasvuna ja  $t_{max}$ :in pidentymisenä. Annettaessa sirolimuusia kaksi tuntia ennen siklosporiinia sirolimuusin  $C_{max}$  ja AUC eivät muuttuneet. Sirolimuusin kerta-annos ei vaikuttanut siklosporiini-mikroemulsion farmakokinetiikkaan terveillä vapaaehtoisilla, kun niitä annettiin samanaikaisesti tai kun antoväli oli neljä tuntia. On suositeltavaa antaa Rapamune neljä tuntia siklosporiinin (mikroemulsio) jälkeen.

#### Kannabidioli (P-gp-estäjä)

Sirolimuusin pitoisuuden lisääntymistä veressä kannabidiolin samanaikaisen käytön aikana on ilmoitettu. Kun terveillä vapaaehtoisilla tehdyissä tutkimuksissa annettiin kannabidiolia samanaikaisesti toisen suun kautta annetun mTOR-estäjän kanssa, mTOR-estäjälle altistuminen lisääntyi noin 2,5-kertaiseksi sekä  $C_{max}$ - että AUC-arvon osalta, koska kannabidioli estää suoliston P-gp:n kautta tapahtuvaa ulosvirtausta. Annettaessa kannabidiolia ja Rapamune-valmistetta samanaikaisesti on noudatettava varovaisuutta, ja haittavaikutuksia on seurattava tarkasti. Seuraa sirolimuusin pitoisuutta veressä ja säädä annosta tarpeen mukaan (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

#### Ehkäisytabletit

Kliinisesti merkitseviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei havaittu annettaessa Rapamune-oraaliliuosta ja 0,3 mg norgestrelä/0,03 mg etinyyliestradiolia. Vaikka kerta-annostuksella toteutetun ehkäisytabletin yhteisvaikutustutkimuksen tulokset eivät osoittaneet farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia, tulokset eivät sulje pois sitä mahdollisuutta, että muutokset farmakokinetiikassa saattavat vaikuttaa ehkäisytabletin tehoon Rapamune-valmisteen pitkäaikaishoidossa.

#### Muita mahdollisia yhteisvaikutuksia

CYP3A4-estäjät saattavat heikentää sirolimuusin metaboliaa ja suurentaa sirolimuusin pitoisuuksia veressä. Tällaisia estäjiä ovat tietyt sienilääkkeet (esim. klotrimatsoli, flukonatsoli, itrakonatsoli, vorikonatsoli), tietyt antibiootit (esim. troleandomysiini, telitromysiini, klaritromysiini), tietyt proteaasinestäjät (esim. ritonaviiri, indinaviiri, bocepreviiri, telapreviiri) nikardipiini, bromokriptiini, simetidiini, danatsoli ja letermoviiri.

CYP3A4-induktorit saattavat lisätä sirolimuusin metaboliaa ja pienentää sirolimuusin pitoisuutta veressä (esim. mäkikuisma-valmisteet (*Hypericum perforatum*), antikonvulsantit: karbamatsopiini, fenobarbitaali, fenytoiini).

Vaikka sirolimuusi estää ihmismaksan mikrosomaalisia sytokromeja P<sub>450</sub> CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ja CYP3A4/5 *in vitro*, vaikuttavan aineen ei oleteta estävän näiden isotsyymien toimintaa *in vivo*, koska estovaikutuksen edellyttämät sirolimuusipitoisuudet ovat Rapamune-valmistetta

terapeuttisina annoksina saavilla potilailla havaittuja pitoisuuksia paljon suuremmat. P-gp-estäjät voivat laskea sirolimuusin ulosvirtausta suoliston soluista ja nostaa sirolimuusipitoisuuksia.

Greippimehu vaikuttaa CYP3A4-välitteiseen metaboliaan, mistä syystä sitä tulee välttää.

Farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia saatetaan havaita suoliston motiliteettia edistävien lääkkeiden, kuten sisapridin ja metoklopramidin kanssa.

Sirolimuusin ja seuraavassa mainittujen lääkeaineiden välillä ei ole todettu kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia: asikloviiri, atorvastatiini, digoksiini, glibenklamidi, metyyliprednisoloni, nifedipiini, prednisoloni ja trimetopriimi/ sulfametoksatsoli.

#### Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisilla tehdyissä tutkimuksissa.

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Tehokasta ehkäisymuotoa on käytettävä Rapamune-hoidon aikana sekä 12 viikkoa hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.5).

#### Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja sirolimuusin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Ihmisille aiheutuvaa mahdollista riskiä ei tunneta. Rapamune-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei se ole selvästi välttämätöntä. Tehokkaasta ehkäisystä tulee huolehtia Rapamune-hoidon aikana ja 12 viikon ajan Rapamune-hoidon päättymisen jälkeen.

#### Imetys

Radioaktiivisen sirolimuusin antamisen jälkeen radioaktiivisuuden erittymistä rintamaitoon havaittiin rotilla. Ei tiedetä, erittyykö sirolimuusi ihmisen rintamaitoon. Koska sirolimuusi voi aiheuttaa haittavaikutuksia rintaruokituille lapsille, rintaruokinta on lopetettava Rapamune-hoidon ajaksi.

#### Hedelmällisyys

Sperman laadun heikentymistä on havaittu joillakin Rapamune-valmistetta käyttäneillä potilailla. Tilanne on useimmissa tapauksissa palautunut ennalleen Rapamune-valmisteen käytön lopettamisen jälkeen (ks. kohta 5.3).

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Rapamune-tablettien ei odoteta vaikuttavan ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn.

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Munuaissiirteen hylkimisen ehkäisyn yhteydessä havaitut haittavaikutukset

Yleisimmät haittavaikutukset (esiintyi >10 % potilaista) olivat trombosytopenia, anemia, kuume, verenpaineen nousu, hypokalemia, hypofosfatemia, virtsatietulehdus, hyperkolesterolemia, hyperglykemia, hypertriglyseridemia, vatsakipu, imukudosturvotus, raajojen turvotus, nivelkipu, akne, ripuli, kipu, ummetus, pahoinvointi, päänsärky, kreatiniinin kohoaminen ja laktaattidehydrogenaasin (LDH) kohoaminen.



Haittavaikutusten esiintymistiheys voi lisääntyä sirolimuusin minimipitoisuuden (”trough”) kasvaessa.

Seuraava luettelo haittavaikutuksista perustuu sirolimuusilla tehtyihin kliinisiin tutkimuksiin ja markkinoille tulon jälkeiseen kokemukseen.

Haittavaikutukset on esitetty elinjärjestelmittäin ja yleisyysluokittain (potilaiden määrä, joiden odotetaan saavan reaktion) seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Kussakin yleisyysluokassa haittavaikutukset on lueteltu vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Useimpia potilaita hoidettiin myös toisella immunosuppressiivisella lääkkeellä Rapamune-valmisteen lisäksi.

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ )	Yleinen ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Melko harvinainen ( $\geq 1/1000$ , $< 1/100$ )	Harvinainen ( $\geq 1/10000$ , $< 1/1000$ )	Yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
<b>Infektiot</b>	keuhkokuume, sieni-infektio, virusinfektio, bakteeri-infektio, Herpes simplex -infektio, virtsatie-tulehdus	sepsis, pyelonefriitti, sytomegalovirus-infektio, varicella zoster -viruksen aiheuttama Herpes zoster	<i>Clostridium difficile</i> -koliitti, mykobakteeri-infektio (mukaan lukien tuberkuloosi), Epstein–Barrin virusinfektio		
<b>Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)</b>		ei-melanoottinen ihosyöpä*	lymfooma*, pahanlaatuinen melanooma*, elinsiirtoa seuraava lymfoproliferatiivinen häiriö		merkelin solukarsinoma*
<b>Veri ja imukudos</b>	trombosytopenia, anemia, leukopenia	hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä, neutropenia	pansytopenia, tromboottinen trombosytopeninen purppura		
<b>Immuunijärjestelmä</b>		yliherkkyys (mukaan lukien angioedeema, anafylaktinen reaktio ja anafylaktoidinen reaktio)			
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	hypokalemia, hypofosfatemia,				

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Hyvin yleinen (≥1/10)</b>	<b>Yleinen (≥1/100, &lt;1/10)</b>	<b>Melko harvinainen (≥1/1000, &lt;1/100)</b>	<b>Harvinainen (≥1/10000, &lt;1/1000)</b>	<b>Yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)</b>
	hyperlipidemia (mukaan lukien hyperkolesterolemia), hyperglykemia, hypertriglyseridemia, diabetes mellitus				
<b>Hermosto</b>	päänsärky				posteriorinen reversiibeli enkefalopatia-oireyhtymä
<b>Sydän</b>	takykardia	perikardiaalinen effuusio			
<b>Verisuonisto</b>	verenpaineen nousu, imukudosturvotus	laskimotromboosi (mukaan lukien syvä laskimotromboosi)	lymfedeema		
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>		keuhkoembolia, pneumoniitti*, keuhkopussi-effuusio, nenäverenvuoto	keuhkoverenvuoto	alveolaarinen proteinoosi	
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	mahakipu, ripuli, ummetus, pahoinvointi	pankreatiitti, stomatiitti, askites			

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Hyvin yleinen (≥1/10)</b>	<b>Yleinen (≥1/100, &lt;1/10)</b>	<b>Melko harvinainen (≥1/1000, &lt;1/100)</b>	<b>Harvinainen (≥1/10000, &lt;1/1000)</b>	<b>Yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)</b>
<b>Maksa ja sappi</b>	maksan toimintakokeen poikkeavuus (mukaan lukien kohonnut ASAT ja kohonnut ALAT)		maksan vajaatoiminta*		
<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>	ihottuma, akne		eksfoliatiivinen dermatiitti	yliherkkyysvaskuliitti	
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	nivelkipu	luunekroosi			
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>	proteinuria		nefroottinen oireyhtymä (ks. kohta 4.4), fokaalinen segmentaalinen glomeruloskleroosi*		
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>	kuukautishäiriö (mukaan lukien amenorrea ja menorragia)	munasarjakysta			
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	turvotus, raajojen turvotus, kuume, kipu, pitkittynyt paraneminen*				
<b>Tutkimukset</b>	laktaattidehydrogenaasin (LDH) kohoaminen, kreatiniinin kohoaminen				

\*Katso lisätietoja alla.

#### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Immunosuppressio lisää lymfooman ja muiden, etenkin ihon maligniteettien kehittymisalttiutta (ks. kohta 4.4).

BK-virukseen liittyneitä nefropatioita sekä JC-virukseen liittyneitä progressiivisia multifokaalisia leukoenkefalopatia (PML) -tapauksia on ilmoitettu esiintyneen immunosuppressiivista hoitoa saavilla potilailla, myös Rapamune-valmistetta käytettäessä.

Hepatotoksisuutta on havaittu, riski saattaa kohota sirolimuusin minimipitoisuuden ("trough") kasvaessa. Harvinaisia fataaleja maksanekroositapauksia on raportoitu korkeiden sirolimuusin minimipitoisuuksien yhteydessä.

Immunosuppressiivista hoitoa saavilla potilailla, myös sirolimuusia käytettäessä, on esiintynyt interstitiaalista keuhkosairautta (mukaan lukien pneumoniitti ja harvinaisissa tapauksissa keuhkokudoksen arpeutumista aiheuttavaa tukkeavaa bronkioliittia [BOOP] ja keuhkofibroosia), joille ei ole todettu infektiosta syytä. Jotkut tapauksista ovat johtaneet kuolemaan. Joissakin tapauksissa interstitiaalinen keuhkosairaus on parantunut sirolimuusihoidon lopettamisen tai annoksen pienentämisen jälkeen. Riski saattaa kohota sirolimuusipitoisuuksien suuretessa.

Siirrännäisleikkauksen jälkeen on raportoitu paranemishäiriöitä, mukaan lukien faskiaalinen aukeama, arpityrä ja anastomoottinen repeämä (esim. haava, suoni, ilmatie, virtsatie, sappi).

Sperman laadun heikentymistä on havaittu joillakin Rapamune-valmistetta käyttäneillä potilailla. Tilanne on useimmissa tapauksissa palautunut ennalleen Rapamune-valmisteen käytön lopettamisen jälkeen (ks. kohta 5.3).

Sirolimuusi voi hidastaa munuaistoiminnan palautumista potilailla, joilla siirrännäisen toiminta on viivästynyt.

Sirolimuusin käyttö samanaikaisesti kalsineuriini estäjien kanssa saattaa lisätä kalsineuriini estäjien indusoiman HUS/TTP/TMA:n riskiä.

Fokaalista segmentaalista glomeroluskleroosia on raportoitu.

Nesteen kertymistä, kuten perifeeristä turvotusta, imunesteturvotusta, keuhkopussieffuusiota ja perikardiumeffuusiota (mukaan lukien hemodynaamisesti merkittävät effuusiot lapsilla ja aikuisilla) on raportoitu Rapamune-valmistetta käyttävillä potilailla.

Tutkimuksessa selvitettiin tehoa ja turvallisuutta vaihdettaessa kalsineuriinin estäjä sirolimuusiin (tavoitepitoisuus 12–20 ng/ml) munuaissiirtopotilaiden ylläpito-hoidossa. Potilaiden mukaanotto lopetettiin alaryhmässä (n=90), jossa alkutilanteen glomerulusten suodattumisnopeus (GFR) oli alle 40 ml/min (ks. kohta 5.1). Sirolimuusilla hoidetussa ryhmässä (n= 60, mediaaniaika siirrosta 36 kuukautta) oli enemmän vakavia haittataapauksia mukaan lukien keuhkokuume, akuutti hylkimisreaktio, siirrännäisen menetys ja kuolema.

Munasarjakystia ja kuukautishäiriöitä (mukaan lukien amenorrea ja menorragia) on raportoitu. Potilaat, joilla on oireilevia munasarjakystia, tulisi lähettää jatkotutkimuksiin. Munasarjakystien esiintyvyys voi olla suurempi premenopausaalisilla naisilla verrattuna postmenopausaalsiin naisiin. Joissakin tapauksissa munasarjakystat ja kuukautishäiriöt ovat hävinneet, kun Rapamune-valmisteen käyttö on lopetettu.

#### Pediatriset potilaat

Lapsilla tai nuorilla (ikä <18 vuotta) ei ole tehty kontrolloituja kliinisiä tutkimuksia, joissa käytetyt annokset olisivat verrattavissa Rapamune-valmisteen tämänhetkisen käyttöaiheen mukaiseen käyttöön aikuisilla.

Turvallisuutta arvioitiin kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, johon otetuilla alle 18-vuotiailla munuaissiirtopotilailla katsottiin olevan suuri immunologinen riski (määritelmä: anamneesissa vähintään yksi akuutti hyljintäepisoodi ja/tai siirteestä otetussa koepalassa kroonista siirrännäis nefropatiaa; ks. kohta 5.1). Rapamune-valmisteen, kalsineuriinin estäjien ja kortikosteroidien

yhdistelmän käytön yhteydessä munuaistoiminnan huononemisen, seerumin rasva-arvojen poikkeavuuksien (esim. seerumin kohonneiden triglyseridi- ja kolesteroliarvojen) ja virtsatieinfektioiden riski oli tavallista suurempi. Tutkimuksessa käytetty hoito (Rapamune-valmisteen jatkuva käyttö yhdessä kalsineuriinin estäjän kanssa) ei ole käyttöaiheen mukaista aikuisilla eikä lapsipotilailla (ks. kohta 4.1).

Toisessa tutkimuksessa, johon otettiin enintään 20-vuotiaita munuaissiirtopotilaita, pyrittiin arvioimaan kortikosteroidihoidon vähittäisen lopettamisen turvallisuutta (6 kk kuluttua elinsiirrosta alkaen), kun potilas oli aloittanut elinsiirron yhteydessä immunosuppressiivisen hoidon, jossa käytettiin sekä Rapamune-valmistetta että kalsineuriinin estäjää täysimääräisinä immunosuppressiivisina annoksina yhdessä basiliksimabi-induktion kanssa. Tutkimukseen otettiin 274 potilasta, ja heistä 19:lle (6,9 %) ilmoitettiin kehittyneen elinsiirron jälkeinen lymfoproliferatiivinen tauti (PTLD). 89 potilaan tiedettiin olleen seronegatiivisia Epstein–Barrin viruksen (EBV:n) suhteen ennen elinsiirtoa, ja 13:lle heistä (15,6 %) ilmoitettiin kehittyneen PTLD. Kaikki PTLD-tautiin sairastuneet olivat alle 18-vuotiaita.

Rapamune-valmisteen käytöstä on niin vähän kokemusta, että sitä ei voida suositella lapsille eikä nuorille (ks. kohta 4.2).

#### S-LAM-potilailla havaitut haittavaikutukset

Turvallisuutta arvioitiin kontrolloidussa 89 LAM-potilaan tutkimuksessa, johon osallistuneista S-LAM-potilaita oli 81, joista 42 sai Rapamune-hoitoa (ks. kohta 5.1). S-LAM-potilailla havaitut haittavaikutukset olivat yhdenmukaisia turvallisuusprofiilin kanssa, joka valmisteella tunnetaan munuaissiirteiden hylkimisen ehkäisyssä käyttöaiheessa. Näiden haittojen lisäksi todettiin painonlaskua, jonka ilmoitettu ilmaantuvuus tässä tutkimuksessa oli Rapamune-valmisteella suurempi kuin lumelääkkeellä havaittu (yleinen 9,5 % vs. yleinen 2,6 %).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

Yliannoksesta on vielä vähän kokemusta. Yhdelle potilaalle tuli eteisvärinäkohtaus hänen otettuaan 150 mg Rapamune-valmistetta. Yliannostuksen aiheuttamat haittavaikutukset ovat yleensä samanlaiset kuin kohdassa 4.8 on esitetty. Yleinen tukihoido tulee aloittaa kaikissa yliannostapauksissa. Huonon vesiliukoisuuden ja suuren erytrosyytteihin ja plasmaproteiineihin sitoutuvuuden vuoksi on todennäköistä, että Rapamune ei ole merkittävässä määrin poistettavissa dialyysillä.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunosuppressantit, selektiiviset immunosuppressantit, ATC-koodi: L04A A10.

Sirolimuusi estää useimpien ärsykkeiden aiheuttaman T-solujen aktivaation salpaamalla kalsiumista riippuvaa ja kalsiumista riippumatonta solunsisäistä viestintää. Tutkimusten mukaan sen vaikutukset välittyvät mekanismilla, joka eroaa siklosporiinin, takrolimuusin ja muiden immunosuppressiivisten aineiden mekanismista. Kokeellinen näyttö viittaa siihen, että sirolimuusi sitoutuu spesifiseen soluliman proteiiniin FKPB 12:een ja että FKPB 12 -sirolimuusikompleksi estää nisäkkään rapamysiinin kohteen aktivoitumista (mammalian Target Of Rapamycin, mTOR), joka on solusyklin etenemisen kannalta kriittinen kinaasi. Tämä mTOR-esto saa aikaan useiden spesifisten

transduktioreittien salpauksen. Nettovaikutuksena on lymfosyyttiaktivaation estyminen, minkä seurauksena on immunosuppressio.

Eläimillä sirolimuusi vaikuttaa suoraan T- ja B-solujen aktivaatioon mikä vaimentaa immuunivälitteisiä reaktioita kuten siirteen hylkimistä.

LAM:ssa keuhkokudokseen infiltroituu sileälihaksen kaltaisia soluja, joissa on tuberoosiskleroosikompleksin (TSC) geeniä inaktivoivia mutaatioita (LAM-soluja). TSC-geenin heikentynyt toiminta aktivoi mTOR-signaalireittiä, mikä johtaa solujen lisääntymiseen ja lymfangiogeneettisten kasvutekijöiden vapautumiseen. Sirolimuusi estää aktivoitunutta mTOR-reittiä ja siten LAM-solujen lisääntymistä.

## Kliiniset tutkimukset

### *Elinsierrännäisen hylkimisen ehkäisy*

Potilaita, joilla oli vähäinen tai kohtalainen immunologinen riski, tutkittiin faasi 3-tutkimuksessa, jossa siklosporiinihoito lopetettiin Rapamune-hoidon jatkuessa. Mukana olleet potilaat saivat munuaissierrännäisen joko kuolleelta tai elävältä luovuttajalta. Lisäksi, mukaan otettiin jo aiemmin elinsierrännäisen saaneita potilaita, joiden aiempi siirre toimi vähintään 6 kuukauden ajan elinsierron jälkeen. Siklosporiinihoitoa ei lopetettu potilailla, joilla esiintyi Banff Grade 3 akuutteja hylkimisjaksoja, olivat dialyysiriippuvaisia, joiden seerumin kreatiniinipitoisuus oli > 400 µmol/l tai joiden munuaistoiminta oli riittämätöntä tukeakseen siklosporiinin lopettamista. Potilaita, joilla oli korkea immunologinen riski siirteen hylkimisille, ei ollut riittävästi mukana kyseisessä siklosporiinin lopettamista ja Rapamune-valmisteen ylläpitohoitoa käsitelleissä tutkimuksissa. Siksi kyseiselle potilasryhmälle Rapamune-hoitoa ei suositella.

12, 24 ja 36 kuukauden kohdalla siirteen ja potilaan henkiinjääminen olivat vastaavat molemmilla ryhmillä. 48 kuukauden kohdalla siirteen henkiinjääminen oli tilastollisesti merkittävästi parempi ryhmällä, jolla siklosporiinihoito lopetettiin Rapamune-hoidon jatkuessa, verrattuna ryhmään, jolla siklosporiinihoito jatkui Rapamune-hoidon rinnalla (sekä mukaan luettuna että poissuljettuna seurannasta pois pudonneet). Ryhmällä, jolla siklosporiinihoito lopetettiin, oli merkittävästi suurempi määrä hylkimisreaktioita (osoitettuna biopsialla) 12 kuukauden aikana tutkimuksen aloittamisesta (9,8 %) verrattuna ryhmään, joilla siklosporiinihoitoa jatkettiin (4,2 %). Sen jälkeen ero kahden ryhmän välillä ei ollut merkittävä.

Glomerulusten suodattumisnopeuden (GFR) keskiarvo 12, 24, 36, 48 ja 60 kuukauden kohdalla oli merkittävästi korkeampi potilailla, joilla siklosporiinihoito lopetettiin, kuin niillä, joilla siklosporiinihoitoa jatkettiin Rapamune-hoidon kanssa. 36 kuukauden ja sen jälkeen saatujen tulosten perusteella tutkimukset päätettiin lopettaa ryhmälle, jolla siklosporiinihoitoa jatkettiin Rapamune-hoidon kanssa. Tulokset osoittivat eron siirteen henkiinjäämisessä ja munuaisten toiminnassa suurenevan ja verenpaineen olevan merkittävästi alhaisempi ryhmällä, jolla siklosporiinihoito lopetettiin. 60 kuukauden kohdalla muiden kuin ihon pahanlaatuisten kasvainten esiintyvyys oli huomattavasti korkeampi kohortilla, jolla siklosporiinihoitoa jatkettiin (8,4 %), kuin kohortilla, jolla siklosporiinihoito lopetettiin (3,8 %). Ensimmäisen ihosyövän esiintyminen viivästyi merkittävästi.

Tehoa ja turvallisuutta vaihdettaessa kalsineuriinin estäjä Rapamune-valmisteeseen munuaissiirtopotilailla ylläpito-hoidossa (6–120 kuukautta siirron jälkeen) tutkittiin satunnaistetussa, monikeskus- kontrolloidussa tutkimuksessa, stratifioituna alkutilanteen glomerulusten suodattumisnopeudella (GFR, 20–40 ml/min tai yli 40 ml/min). Samanaikaisia immunosuppressiivisia aineita olivat mykofenolaattimofetiili, atsatiopriini ja kortikosteroidit. Potilasryhmän, joilla alkutilanteen GFR oli alle 40 ml/min, mukaanotto keskeytettiin turvallisuustapausten vuoksi (ks. kohta 4.8).

Potilasryhmällä, jolla alkutilanteen GFR oli yli 40 ml/min, munuaisten toiminta ei yleisesti parantunut. Akuutin hylkimisreaktion, sierrännäisen menetyksen ja kuoleman esiintyvyys olivat yhtä suuret yhden ja kahden vuoden kohdalla. Hoidon äkillisiä haittavaikutuksia esiintyi enemmän kuuden ensimmäisen

kuukauden aikana Rapamune-valmisteeseen vaihtamisen jälkeen. 24 kuukauden kohdalla potilasryhmällä, jolla alkutilanteen GFR oli yli 40 ml/min, virtsan valkuaisaineen osuuden keskiarvo ja mediaani kreatiniinista olivat merkittävästi suuremmat Rapamune-valmisteeseen vaihtaneella ryhmällä, kuin niillä, jotka jatkoivat kalsineuriinin estäjä -hoitoa (ks. kohta 4.4). Uusia nefrooseja (nefroottinen oireyhtymä) raportoitiin myös (ks. kohta 4.8).

Kahden vuoden kohdalla muiden pahanlaatuisten ihokasvainten kuin melanooman esiintyvyys oli merkittävästi vähäisempää Rapamune-valmisteeseen vaihtaneella ryhmällä (1,8 %) kuin kalsineuriinin estäjä -hoitoa jatkaneella ryhmällä (6,9 %). Tutkimuspotilaiden alaryhmässä, joilla alkutilanteen GFR oli yli 40 ml/min ja virtsan erityys normaali, GFR oli korkeampi yhden ja kahden vuoden kohdalla Rapamune-valmisteeseen vaihtaneilla potilailla kuin vastaavilla kalsineuriinin estäjä-hoitoa jatkaneilla potilailla. Akuutteja hylkimisreaktioita, siirännäisen menetyksiä ja kuolemia esiintyi saman verran, mutta virtsan valkuaisaineen erityys oli noussut Rapamune-valmisteeseen vaihtaneella potilasryhmällä.

Avoimessa, satunnaistetussa, vertailevassa monikeskustutkimuksessa, jossa munuaissiirtopotilaat joko vaihdettiin takrolimuusista sirolimuusiin 3–5 kuukautta munuaissiirron jälkeen tai he pysyivät takrolimuusihoidossa, munuaisten toiminnassa ei ollut merkitsevää eroa 2 vuoden kohdalla. Ryhmässä, joka vaihtoi sirolimuusiin, oli enemmän haittapahtumia (99,2 % vs. 91,1 %,  $p=0,002^*$ ) ja hoitoja keskeytettiin enemmän haittapahtumien vuoksi (26,7 % vs. 4,1 %,  $p>0,001^*$ ) takrolimuusiryhmään verrattuna. Biopsialla vahvistetun akuutin hyljinnän ilmaantuvuus oli korkeampi ( $p=0,020^*$ ) sirolimuusiryhmän potilailla (11, 8,4 %) kuin takrolimuusiryhmässä (2, 1,6 %) 2 vuoden aikana; sirolimuusiryhmässä useimmat hylkimisreaktiot olivat vakavuudeltaan lieviä (8/9 [89 %] T-solu BCAR, 2/4 [50 %] vasta-ainevälitteinen BCAR). Potilaat, joilla todettiin sekä vasta-ainevälitteinen hyljintä että T-soluvälitteinen hyljintä samassa biopsiassa, laskettiin kerran kussakin kategoriassa. Useammalle sirolimuusiin vaihtaneelle potilaalle puhkesi diabetes mellitus. Uudeksi taudiksi määriteltiin minkä tahansa diabeteslääkkeen joko vähintään 30 vuorokauden ajan jatkunut käyttö tai satunnaistamisen jälkeen käyttö yhtämittaisesti (ilman taukoa) vähintään 25 vuorokauden ajan, verenglukoosin paastoarvo  $\geq 126$  mg/dl tai verenglukoosin ei-paastoarvo  $\geq 200$  mg/dl satunnaistamisen jälkeen (18,3 % vs 5,6 %,  $p=0,025^*$ ). Sirolimuusiryhmässä havaittiin pienempi ihon levyepiteelikarsinooman ilmaantuvuus (0 % vs. 4,9 %). \* Huom: p-arvoissa ei ole huomioitu toistetun testauksen vaikutusta.

Kahdessa kliinisessä monikeskus-tutkimuksessa *de novo* munuaissiirteen saajilla, joita hoidettiin Rapamune-valmisteella, mykofenolaattimofetiililla (MMF), kortikosteroideilla ja IL-2 reseptorin antagonisteilla, esiintyi huomattavasti enemmän akuutteja hylkimisreaktioita ja lukumääräisesti enemmän kuolemia kuin potilailla, joita hoidettiin kalsineuriinin estäjällä, MMF:lla, kortikosteroideilla ja IL-2 reseptorin antagonisteilla (ks. kohta 4.4). Munuaisten toiminta ei ollut parempi *de novo* munuaissiirteen saajilla, jotka saivat Rapamune-hoitoa ilman kalsineuriinin estäjää. Toisessa tutkimuksessa käytettiin daklitsumabin lyhennettyä annostelua.

Satunnaistetussa tutkimuksessa vertailtiin ramipriilia ja lumelääkettä proteinurian ehkäisyssä kalsineuriinin estäjistä sirolimuusiin vaihtaneilla munuaissiirtopotilailla. 52 viikon seurannassa havaittiin ero biopsialla vahvistetun akuutin hylkimisreaktion saaneiden potilaiden määrässä seuraavasti: ramipriililla 13 (9,5 %) ja lumelääkkeellä 5 (3,2 %);  $p = 0,073$ . Potilailla, joille aloitettiin 10 mg:n ramipriilihoito, biopsialla vahvistettuja akuutteja hylkimisreaktioita esiintyi enemmän (15 %) verrattuna potilaisiin, joille aloitettiin 5 mg:n ramipriilihoito (5 %). Useimmat hylkimisreaktiot esiintyivät ensimmäisten kuuden kuukauden kuluessa hoidon vaihtamisesta ja olivat vaikeusasteeltaan lieviä; siirteiden menetyksiä ei raportoitu tutkimuksen aikana (ks. kohta 4.4).

#### *Sporadinen lymphangioliomyomatoosi (S-LAM) –potilaat*

Rapamune-valmisteen turvallisuutta ja tehoa S-LAM:n hoidossa on arvioitu satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, kontrolloidussa monikeskustutkimuksessa. Tässä tutkimuksessa verrattiin Rapamune-valmistetta (annos muutettu vastaamaan pitoisuutta 5–15 ng/ml) lumelääkkeeseen 12 kuukauden hoitajakson ajan, minkä jälkeen seurasi 12 kuukauden havainnointijakso. Kolmeentoista tutkimuskeskukseen Yhdysvalloissa, Kanadassa ja Japanissa otettiin 89 TSC-LAM- (tuberoosiskleroosikompleksi-LAM) ja S-LAM-potilasta, joista S-LAM oli 81 potilaalla. S-LAM-

potilaista 39 satunnaistettiin saamaan lumelääkettä ja 42 potilasta Rapamune-valmistetta. Tärkein mukaanottokriteeri oli bronkodilataation jälkeinen uloshengityksen sekuntikapasiteetti (FEV<sub>1</sub>), jonka piti lähtökäynnillä olla ≤ 70 % ennusteesta. Mukaan otetuilla S-LAM-potilailla oli kohtalaisen pitkälle edennyt keuhkosairaus ja FEV<sub>1</sub> oli lähtötilanteessa 49,2 ± 13,6 % (keskiarvo ± keskihajonta) ennustearvosta. Ensisijainen päätetapahtuma oli ryhmien välinen ero FEV<sub>1</sub>-arvon muutosnopeudessa (arvon pieneneminen). Hoitojakson aikana FEV<sub>1</sub>-arvon pienenemän keskiarvo ± keskihajonta S-LAM-potilailla oli -12 ± 2 ml kuukautta kohti lumelääkeryhmässä ja 0,3 ± 2 ml kuukautta kohti Rapamune-ryhmässä (p < 0,001). Ryhmien välinen absoluuttinen ero FEV<sub>1</sub>-arvon keskimääräisessä muutoksessa hoitojakson aikana oli 152 ml tai noin 11 % keskimääräisestä FEV<sub>1</sub>-arvosta tutkimukseen ottohetkellä.

Lumelääkeryhmään verrattuna seuraavat mittarit paranivat sirolimuusiryhmässä lähtötilanteesta kuukauteen 12 mennessä S-LAM-potilailla: nopea vitaalikapasiteetti (-12 ± 3 vs. 7 ± 3 ml kuukautta kohti, p < 0,001), seerumin endoteelikasvutekijä D (VEGF-D; -8,6 ± 15,2 vs. -85,3 ± 14,2 pg/ml kuukautta kohti, p < 0,001) ja elämänlaatu (elämänlaatu mittaavan VAS-janan [Visual Analogue Scale – Quality of Life, VAS-QOL] pistemäärä: -0,3 ± 0,2 vs. 0,4 ± 0,2 kuukautta kohti, p = 0,022) ja toimintakyky (-0,009 ± 0,005 vs. 0,004 ± 0,004 kuukautta kohti, p = 0,044). Ryhmien välillä ei ollut merkitsevää eroa tällä ajanjaksolla toiminnallisen jäännöstilavuuden, 6 minuutin kävelyetäisyyden, keuhkojen hiilimonoksidin diffuusiokapasiteetin tai yleisten hyvinvointia kuvaavien pisteiden muutoksissa S-LAM-potilailla.

### Pediatriset potilaat

Rapamune-valmistetta arvioitiin 36 kk pituisessa kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, johon otetuilla alle 18-vuotiailla munuaissiirtopotilailla katsottiin olevan suuri immunologinen riski (määritelmä: anamneesissa vähintään yksi akuutti hyljintäepisoodi ja/tai siirteestä otetussa koepalassa kroonista siirännäis nefropatiaa). Tutkimushenkilöiden tuli käyttää joko Rapamune-valmistetta (sirolimuusipitoisuuksien tavoitealue 5–15 ng/ml) yhdessä kalsineuriinin estäjän ja kortikosteroidien kanssa tai kalsineuriinin estäjäpohjaista immunosuppressiivista hoitoa ilman Rapamune-valmistetta. Rapamune-ryhmä ei osoittautunut verrokkiryhmää paremmaksi, kun arvioinnissa tarkasteltiin ensimmäistä biopsialla vahvistettua akuuttia hylkimisreaktiota, siirteen menetystä tai kuolemaa. Kummassakin ryhmässä esiintyi yksi kuolemantapaus. Rapamune-valmisteen, kalsineuriinin estäjien ja kortikosteroidien yhdistelmän käytön yhteydessä munuaistoiminnan huononemisen, seerumin rasva-arvojen poikkeavuuksien (esim. seerumin kohonneiden triglyseridi- ja kokonaiskolesteroliarvojen) ja virtsatieinfektioiden riski oli tavallista suurempi (ks. kohta 4.8).

Lapsilla tehdyssä kliinisessä elinsiirtotutkimuksessa todettiin, että PTLD-tapausten esiintymistiheys oli sietämättömän suuri, kun lapsille ja nuorille annettiin täysimääräisiä annoksia Rapamune-valmistetta yhdessä täysimääräisten kalsineuriinin estäjäannosten, basiliksimabin ja kortikosteroidien kanssa (ks. kohta 4.8).

Potilailla, jotka saivat myeloablatiivisen kantasolusiirteen syklofosfamidia ja kokokehosädetyistä käyttäen, tutkittiin maksan veno-okklusiivista tautia (VOD) taannehtivasti. Rapamune-hoitoa saaneilla potilailla todettiin maksan veno-okklusiivisen taudin esiintymistiheyden nousua, erityisesti kun Rapamune-valmistetta annosteltiin yhdistelmähoitona metotreksaatin kanssa.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

Suuri osa yleisestä farmakokineettisestä tiedosta on kerätty Rapamune-oraaliliuosta käyttämällä, nämä tulokset esitetään ensin. Suoraan tablettimuotoon liittyvä tieto on esitetty erikseen *Oraalinen tabletti* osiossa.

### Oraaliliuos

Rapamune-oraaliliuoksen annon jälkeen sirolimuusi imeytyy nopeasti ja huippupitoisuuden saavuttamiseen kuluu terveillä vapaaehtoisilla 1 tunti yhden annoksen jälkeen ja 2 tuntia potilailla, joilla on vakaasti toimiva munuaissiirre ja jotka saavat toistuvasti sirolimuusia. Sirolimuusin systeeminen hyötyosuus annettaessa sitä samanaikaisesti siklosporiinin (Sandimmun) kanssa on noin



14 %. Toistuvassa annostelussa sirolimuusin keskimääräinen pitoisuus veressä on noin kolminkertainen. Eliminaation puoliintumisaika oli toistuvien oraalisten annosten jälkeen vakailta munuaissiirtopotilailla  $62 \pm 16$  h, ja keskimääräiset vakaan tilan pitoisuudet saavutettiin 5–7 päivän kuluttua. Veri/plasma-suhde (B/P) on 36, mikä osoittaa, että sirolimuusi jakautuu laajalti verisoluihin.

Sirolimuusi on sekä sytokromi P450 IIIA4:n (CYP3A4) että P-glykoproteiinin substraatti. Sirolimuusi metaboloituu laajalti O-demetylaation ja/tai hydroksylaation kautta. Seitsemän päämetaboliittia, mm. hydroksyyli, demetyyli ja hydroksidemetyyli, voidaan todeta kokoverestä. Sirolimuusi on pääkomponentti ihmisen veressä ja vaikuttaa yli 90 % immunosuppressioon. Annettaessa kerta-annoksena  $^{14}\text{C}$ -merkittyä sirolimuusia terveille vapaaehtoisille, suurin osa (91,1 %) radioaktiivisuudesta tavattiin ulosteesta ja vain vähäinen määrä (2,2 %) erittyi virtsaan.

Rapamune-valmisteella suoritetuissa kliinisissä tutkimuksissa ei ollut riittävästi yli 65-vuotiaita potilaita, jotta olisi voitu selvittää reagoivatko he eri tavalla kuin nuoremmat potilaat. Sirolimuusin pienimmät pitoisuudet 35:llä yli 65-vuotiaalla munuaissiirtopotilaalla olivat samat kuin 18–65-vuotiailla aikuisilla (n=822).

Dialyysihoidossa olevilla lapsipotilailla (30–50 %:n väheneminen glomerulussuodatusnopeudessa), joiden ikä oli 5–11 vuotta ja 12–18 vuotta keskimääräinen painon suhteen normalisoitu CL/F oli suurempi nuoremmilla lapsipotilailla (580 ml/h/kg) kuin vanhemmilla lapsipotilailla (450 ml/h/kg) verrattuna aikuisiin (287 ml/h/kg). Ikäryhmissä eri yksilöiden välillä oli suurta vaihtelevuutta.

Sirolimuusipitoisuuksia mitattiin pitoisuuden suhteen kontrolloiduissa tutkimuksissa, joihin osallistuneet munuaissiirteeseen saaneet lapsipotilaat käyttivät myös siklosporiinia ja kortikosteroideja. Pienimpien pitoisuuksien tavoitealue oli 10–20 ng/ml. Vakaassa tilassa 8 lasta, joiden ikä oli 6–11 vuotta, sai  $1,75 \pm 0,71$  mg/vrk annoksia (keskiarvo  $\pm$  keskihajonta;  $0,064 \pm 0,018$  mg/kg,  $1,65 \pm 0,43$  mg/m<sup>2</sup>). 14 nuorta, joiden ikä oli 12–18 vuotta, sai  $2,79 \pm 1,25$  mg/vrk annoksia (keskiarvo  $\pm$  keskihajonta;  $0,053 \pm 0,0150$  mg/kg,  $1,86 \pm 0,61$  mg/m<sup>2</sup>). Lasten ryhmässä painon suhteen vakioitu Cl/F oli suurempi (214 ml/h/kg) kuin nuorilla (136 ml/h/kg). Nämä tiedot viittaavat siihen, että lapsilla tarvitaan samankaltaisten tavoitepitoisuuksien saavuttamiseksi suurempia annoksia suhteessa painoon kuin nuorilla tai aikuisilla. Lapsia koskevia erityisiä annostussuosituksia ei kuitenkaan voida vahvistaa ennen kuin aiheesta saadaan lisää tietoja.

Lievässä tai kohtalaisessa maksan vajaatoiminnassa (Child-Pugh A tai B) sirolimuusin AUC nousi 61 % ja  $t_{1/2}$  43 % ja CL/F pieneni 33 % verrattuna normaaleihin terveisiin koehenkilöihin. Potilailla, joilla oli vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka C), sirolimuusin AUC-keskiarvot suurenevät 210 %, lääkkeen keskimääräinen  $t_{1/2}$  pitenee 170 % ja CL/F pienenee 67 % verrattuna terveisiin henkilöihin. Maksan vajaatoimintapotilailla lääkkeen puoliintumisaika on tavanomaista pidempi, joten vakaan tilan pitoisuudet saavutetaan hitaammin.

#### Farmakokinetiikan/farmakodynamiikan yhteys

Sirolimuusin farmakokinetiikka on hyvin samanlaista ryhmissä, joiden munuaistoiminta vaihtelee normaalista toimimattomiin munuaisiin (dialyysipotilaat).

#### Oraalinen tabletti

0,5 mg:n tabletti ei ole täysin bioekvivalentti 1, 2 tai 5 mg:n tablettien kanssa  $C_{\text{max}}$ :in suhteen. Siksi 0,5 mg:n tabletteja ei pidä käyttää korvaamaan muita vahvuuksia.

Terveillä vapaaehtoisilla sirolimuusin keskimääräinen biologinen hyötyosuus kerta-annoksen jälkeen oli tablettimuodolla 27 % korkeampi kuin oraaliliuoksella.  $C_{\text{max}}$ -keskiarvo alentui 35 % ja  $t_{\text{max}}$ -keskiarvo kasvoi 82 %. Ero hyötyosuudessa oli pienempi munuaissiirteeseen saaneilla potilailla steady-state annostelun aikana. Terapeuttinen samanarvoisuus on osoitettu satunnaistetussa tutkimuksessa, johon osallistui 477 potilasta. Potilaiden vaihtaessa oraaliliuoksesta tablettimuotoon tai päinvastoin, on suositeltavaa jatkaa samalla annoksella ja määrittää sirolimuusipitoisuus 1–2 viikon kuluttua

vaihdosta. Tällä varmistetaan, että pitoisuus on suositellulla tavoitealueella. On suositeltavaa, että sirolimuusin minimipitoisuus määritellään myös vaihtaessa toisesta tablettivahvuudesta toiseen.

Rapamune-tabletteja saaneilla 24:llä terveellä vapaaehtoisella runsasrasvainen ruoka nosti sirolimuusin  $C_{\max}$ -arvoa 65 %,  $t_{\max}$ -arvoa 32 % ja AUC-arvoa 23 %. Vaihtelevuuden minimoimiseksi Rapamune tabletit tulee ottaa yhdenmukaisesti joko ruoan kanssa tai ilman. Greippimehu vaikuttaa CYP3A4-välitteiseen metaboliaan, joten sitä tulee välttää.

Rapamune-tablettien (5 mg) kerta-annoksen jälkeen sirolimuusin pitoisuudet ovat terveillä henkilöillä verrannolliset annokseen, annosvälillä 5–40 mg.

Rapamune-valmisteen kliinisiin tutkimuksiin ei osallistunut riittävästi yli 65-vuotiaita potilaita, jotta voitaisiin päätellä onko iäkkäiden potilaiden vaste erilainen verrattuna nuorempiin potilaisiin. Annettaessa Rapamune-tabletteja 12:lle yli 65-vuotiaalle munuaissiirtopotilaalle tulokset olivat samanlaisia kuin 18–65-vuotiailla aikuispotilailla (n=167).

*Aloitushoito (2–3 kuukautta elinsiirron jälkeen):* Useinmilla potilailla, jotka saivat Rapamune tabletteja kyllästysannoksena 6 mg ja sen jälkeen aloittivat 2 mg ylläpitoannoksen, koko veren sirolimuusipitoisuudet saavuttivat nopeasti suositellun tavoiteminimipitoisuustason (4–12 ng/ml, kromatografisen määrittäminen). Päivittäisten 2 mg:n Rapamune tablettiannosten jälkeen sirolimuusin farmakokineettiset parametrit olivat siklosporiini-mikroemulsiota (4 tuntia ennen Rapamune-tabletteja) ja kortikosteroideja saaneilla 13 munuaissiirtopotilaalla 1 ja 3 kuukauden kuluttua elinsiirrosta kerättyjen tietojen perusteella seuraavat:  $C_{\min,ss}$   $7,39 \pm 2,18$  ng/ml;  $C_{\max,ss}$   $15,0 \pm 4,9$  ng/ml;  $t_{\max,ss}$   $3,46 \pm 2,40$  tuntia;  $AUC_{\tau,ss}$   $230 \pm 67$  ng.h/ml;  $CL/F/WT$   $139 \pm 63$  ml/h/kg (parametrit laskettu LC/MS/MS-menetelmällä saaduista tuloksista). Samassa kliinisessä tutkimuksessa olivat vastaavat tulokset oraaliliuoksella seuraavat:  $C_{\min,ss}$   $5,40 \pm 2,50$  ng/ml,  $C_{\max,ss}$   $14,4 \pm 5,3$  ng/ml,  $t_{\max,ss}$   $2,12 \pm 0,84$  tuntia,  $AUC_{\tau,ss}$   $194 \pm 78$  ng.h/ml,  $CL/F/W$   $173 \pm 50$  ml/h/kg. Koko veren sirolimuusipitoisuudet määritettynä LC/MS/MS-menetelmällä olivat merkitsevässä korrelaatioissa ( $r^2 = 0,85$ )  $AUC_{\tau,ss:n}$  kanssa.

Kaikkien siklosporiinia samanaikaisesti käyttäneiden potilaiden seurantaan perustuen sirolimuusin keskipitoisuudet veressä olivat  $8,6 \pm 3,0$  ng/ml (5,0–13 ng/ml) (ilmoitettuna kromatografisen määrittämyksen arvoina) vuorokausiannosten ollessa vastaavasti  $2,1 \pm 0,70$  mg (1,5–2,7 mg) (ks. kohta 4.2).

*Ylläpitohoito:* Siklosporiinin lopettamisen jälkeisten 3–12 kuukauden aikana sirolimuusin keskipitoisuudet veressä olivat  $19 \pm 4,1$  ng/ml (14–24 ng/ml) (ilmoitettuna kromatografisen määrittämyksen arvoina) vuorokausiannosten ollessa vastaavasti  $8,2 \pm 4,2$  mg (3,6–13,6 mg) (ks. kohta 4.2). Näin ollen, sirolimuusiannoksen tuli olla noin 4-kertainen, jotta se vastasi tarvetta, joka aiheutui farmakokineettisen yhteisvaikutuksen häviämisestä (annostarve kaksinkertaistui) sekä siitä, että siklosporiinin lopettamisen takia immunosuppressiivinen tarve kohoaa (annostarve kaksinkertaistuu).

### Lymphangioliomyomatoosi (LAM)

LAM-potilaita koskeneessa kliinisessä tutkimuksessa, jossa sirolimuusitablettiannos oli 2 mg/vrk, veren pienimmän sirolimuusipitoisuuden mediaani oli 3 hoitoviikon jälkeen 6,8 ng/ml (kvartiiliväli 4,6–9,0 ng/ml; n = 37). Pitoisuusseurannassa (tavoitepitoisuus 5–15 ng/ml) sirolimuusipitoisuuden mediaani oli 12 kuukauden hoidon lopussa 6,8 ng/ml (kvartiiliväli 5,9–8,9 ng/ml; n = 37).

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Haittavaikutuksia, joita ei havaittu kliinisissä tutkimuksissa, mutta joita on esiintynyt eläimillä samalla altistustasolla kuin kliinisessä käytössä ja joilla saattaa olla merkitystä kliinisessä käytössä ovat: haimasaarekesolujen vakuolisoituminen, kivesten tubulaaridegeneraatio, maha-suolikanavan haavaumat, luunmurtumat ja kallukset, maksan hematopoiesi ja keuhkojen fosfolipidoosi.

Sirolimuusi ei ollut mutageeninen bakteerien käänteismutaatiokokeessa, kiinanhamsterin munasarjan kromosomipoikkeavuuskokeessa, hiiren lymfoomasolun mutaatiotutkimuksessa *in vitro* eikä hiiren mikronukleustestissä *in vivo*.

Hiirillä ja rotilla tehdyissä karsinogeenisuus-tutkimuksissa lymfoomien määrä (uros ja naaras hiiret), maksasoluadenooman ja -karsinooman määrä (uros hiiret) sekä granulosyyttisen leukemian määrä (naaras hiiret) lisääntyivät. Immunosuppressiivisten aineiden kroonisen käytön tiedetään voivan aiheuttaa maligniteetteja (lymfooma), ja niitä on ilmoitettu esiintyneen potilailla harvinaisissa tapauksissa. Tutkimuksessa havaittujen kroonisten ulseratiivisten ihomuutosten lisääntyminen hiirillä on saattanut liittyä krooniseen immunosuppressioon. Rottatutkimuksessa havaitut kivesten välisoladenoomat olivat todennäköisesti osoitus lajikohtaisesta vasteesta luteinisoivan hormonin pitoisuuksiin, ja niiden kliinistä merkitystä pidetään yleensä vähäisenä.

Lisääntymiskyvyn muutoksia mitanneissa tutkimuksissa havaittiin urosrottien hedelmällisyyden heikkenemistä. Siittiöiden määrä väheni rotilla, osin korjautuvasti, 13 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa. Kivesten painon vähentymistä ja/tai histologisia vaurioita (esim. tubulusatrofiaa ja tubulusten jättisoluja) todettiin rotilla ja yhdessä apinatutkimuksessa. Rotilla sirolimuusi aiheutti alkio- ja sikiötoksisuutta, mikä ilmeni kuolevuutena ja sikiöiden alhaisempana painona (ja siihen liittyvänä luuston luutumisen viivästyminenä). (ks. kohta 4.6).

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

#### Tabletin ydin:

Laktoosimonohydraatti  
Makrogoli  
Magnesiumstearaatti  
Talkki

#### Tabletin päällyste:

##### Rapamune 0,5 mg tabletti, päällystetty

Makrogoli  
Glyserolimono-oleaatti  
Kelmunmuodostaja (shellakka)  
Kalsiumsulfaatti  
Mikrokiteinen selluloosa  
Sakkarooosi  
Titaanidioksidi  
Keltainen rautaoksidi (E172)  
Ruskea rautaoksidi (E172)  
Poloksameeri 188  
Alfatokoferoli  
Povidoni  
Karnaubavaha  
Painomuste (shellakka, punainen rautaoksidi, propyleeniglykoli [E1520], väkevä ammoniakki , simetikoni)

##### Rapamune 1 mg tabletti, päällystetty

Makrogoli  
Glyserolimono-oleaatti  
Kelmunmuodostaja (shellakka)  
Kalsiumsulfaatti  
Mikrokiteinen selluloosa

Sakkarooosi  
Titaanidioksidi  
Poloksameeri 188  
Alfatokoferoli  
Povidoni  
Karnaubavaha  
Painomuste (shellakka, punainen rautaoksidi, propyleeniglykoli [E1520], väkevä ammoniakki ,  
simetikoni)

Rapamune 2 mg tabletti, päällystetty

Makrogoli  
Glyserolimono-oleaatti  
Kelmunmuodostaja (shellakka)  
Kalsiumsulfaatti  
Mikrokiteinen selluloosa  
Sakkarooosi  
Titaanidioksidi  
Keltainen rautaoksidi (E172)  
Ruskea rautaoksidi (E172)  
Poloksameeri 188  
Alfatokoferoli  
Povidoni  
Karnaubavaha  
Painomuste (shellakka, punainen rautaoksidi, propyleeniglykoli [E1520], väkevä ammoniakki ,  
simetikoni)

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kesto aika**

Rapamune 0,5 mg tabletti, päällystetty  
3 vuotta.

Rapamune 1 mg tabletti, päällystetty  
3 vuotta.

Rapamune 2 mg tabletti, päällystetty  
3 vuotta.

## **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C.

Pidä läpipainopakkaus ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Kirkas polyvinyylidikloridi (PVC)/polyetyleni (PE)/polyklorotrifluoroetyleni (Aclar) -alumiini  
läpipainopakkaus. 30 ja 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

Rapamune 0,5 mg tabletti, päällystetty  
EU/1/01/171/013-014

Rapamune 1 mg tabletti, päällystetty  
EU/1/01/171/007-008

Rapamune 2 mg tabletti, päällystetty  
EU/1/01/171/009-010

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 13. maaliskuuta 2001  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 13. maaliskuuta 2011

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

### **Rapamune 1 mg/ml oraaliliuos:**

Pfizer Service Company BV  
Hoge Wei 10  
1930 Zaventem  
Belgia

### **Rapamune 0,5 mg tabletti, päällystetty; Rapamune 1 mg tabletti, päällystetty; Rapamune 2 mg tabletti, päällystetty:**

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

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Saksa

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).



**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**60 ml:n ULKOPAKKAUS (SISÄLTÄÄ RUISKUT/PULLON PAHVIPAKKAUKSESSA)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Rapamune 1 mg/ml oraaliliuos  
sirolimuusi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi millilitra Rapamune-oraaliliuosta sisältää 1 mg sirolimuusia.  
Yksi 60 ml:n Rapamune-pullo sisältää 60 mg sirolimuusia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää myös etanolia, propyleeniglykolia (E1520), soijarasvahappoja. Katso lisätietoa pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Oraaliliuos

1 pullo  
30 mittaruiskua  
1 ruiskun adapteri  
1 kuljetuskotelo

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
**Suun kautta.**

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä jääkaapissa.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Käytettävä 30 vuorokauden kuluessa pullon avaamisesta.

Käytettävä 24 tunnin kuluessa mittaruiskun täyttämistä.

Valmiste on käytettävä välittömästi laimentamisen jälkeen.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/01/171/001

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Rapamune 1 mg/ml

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**VÄLIPAHVIPAKKAUS: 60 ml:n PULLO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Rapamune 1 mg/ml oraaliliuos  
sirolimuusi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi millilitra Rapamune-oraaliliuosta sisältää 1 mg sirolimuusia.  
Yksi 60 ml:n Rapamune-pullo sisältää 60 mg sirolimuusia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää myös etanolia, propyleeniglykolia (E1520), soijarasvahappoja. Katso lisätietoa pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Oraaliliuos  
60 ml pullo

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
**Suun kautta.**

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä jääkaapissa. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Käytettävä 30 vuorokauden kuluessa pullon avaamisesta.  
Käytettävä 24 tunnin kuluessa mittaruiskun täyttämisestä.

Valmiste on käytettävä välittömästi laimentamisen jälkeen.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/01/171/001

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

**SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PULLON ETIKETTI: 60 ml:n PULLO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Rapamune 1 mg/ml oraaliliuos  
sirolimuusi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi millilitra Rapamune-oraaliliuosta sisältää 1 mg sirolimuusua.  
Yksi 60 ml:n Rapamune-pullo sisältää 60 mg sirolimuusua

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää myös etanolia, propyleeniglykolia (E1520), soijarasvahappoja. Katso lisätietoa pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

60 ml oraaliliuos

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
**Suun kautta.**

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

Avauspäivämäärä

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä jääkaapissa. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Käytettävä 30 vuorokauden kuluessa pullon avaamisesta.

Käytettävä 24 tunnin kuluessa mittaruiskun täyttämistä.  
Valmiste on käytettävä välittömästi laimentamisen jälkeen.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/01/171/001

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**



**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PAHVIKOTELO – PAKKAUSKOOT 30 JA 100 TABLETTIA**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Rapamune 0,5 mg tabletti, päällystetty  
sirolimuusi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi päällystetty tabletti sisältää 0,5 mg sirolimuusia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää myös laktoosimonohydraattia, sakkaroosia. Katso lisätietoa pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

30 päällystettyä tablettia  
100 päällystettyä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (-ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Älä murskaa, pureskele tai puolita.  
**Suun kautta.**

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 25 °C.  
Pidä läpipainolevy ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Rapamune 0,5 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Rapamune 0,5 mg tabletti  
sirolimuusi

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Pfizer Europe MA EEIG

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**PAHVIKOTELO - PAKKAUSKOKO 30 JA 100 TABLETTIA**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Rapamune 1 mg tabletti, päällystetty  
sirolimuusi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi päällystetty tabletti sisältää 1 mg sirolimuusia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää myös laktoosimonohydraattia, sakkaroosia. Katso lisätietoa pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

30 päällystettyä tablettia  
100 päällystettyä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (-ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Älä murskaa, pureskele tai puolita.  
**Suun kautta.**

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 25 °C. Pidä läpipainolevy ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Rapamune 1 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Rapamune 1 mg tabletti  
sirolimuusi

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Pfizer Europe MA EEIG

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**PAHVIKOTELO– PAKKAUSKOKO 30 JA 100 TABLETTIA**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Rapamune 2 mg tabletti, päällystetty  
sirolimuusi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi päällystetty tabletti sisältää 2 mg sirolimuusia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää myös laktoosimonohydraattia, sakkaroosia. Katso lisätietoa pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

30 päällystettyä tablettia  
100 päällystettyä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (-ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Älä murskaa, pureskele tai puolita.  
**Suun kautta**

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 25 °C.  
Pidä läpipainolevy ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Rapamune 2 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN



**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Rapamune 2 mg tabletti  
sirolimuusi

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Pfizer Europe MA EEIG

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## **Pakkausseloste: Tietoa potilaalle**

### **Rapamune 1 mg/ml oraaliliuos** sirolimuusi

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

#### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Rapamune on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Rapamune-oraaliliuosta
3. Miten Rapamune-oraaliliuosta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Rapamune-oraaliliuoksen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Rapamune on ja mihin sitä käytetään**

Rapamune-oraaliliuoksen sisältämä vaikuttava aine on sirolimuusi, joka kuuluu immunosuppressiivisiin lääkkeisiin. Se hillitsee elimistösi immuunijärjestelmää munuaissiirtoleikkauksesi jälkeen.

Rapamune-oraaliliuosta käytetään aikuisille estämään elimistöä hylkimästä siirtomunuaista ja sitä käytetään normaalisti muiden immunosuppressiivisten lääkkeiden, kuten kortikosteroidien kanssa sekä aluksi (2-3 kuukauden ajan) yhdessä siklosporiinin kanssa.

Rapamune-oraaliliuosta käytetään myös sporadisen lymfangioleiomyomatoosin (S-LAM) hoitoon potilailla, joilla on keskivaikea keuhkosairaus, tai joiden keuhkojen toiminta on heikentynyt. S-LAM on harvinainen, etenevä keuhkosairaus, jota esiintyy pääasiassa hedelmällisessä iässä olevilla naisilla. S-LAM:n yleisin oire on hengenahdistus.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Rapamune-oraaliliuosta**

##### **Älä ota Rapamune-oraaliliuosta**

- jos olet allerginen sirolimuusille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos olet allerginen maapähkinöille tai soijalle.

##### **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Rapamune-oraaliliuosta,

- jos sinulla on maksavika tai sinulla on ollut mahdollisesti maksaan vaikuttanut sairaus, kerro lääkärille, koska tämä voi vaikuttaa Rapamune-annokseesi. Voi myös olla tarpeellista tehdä lisää verikokeita.

- Rapamune ja muut immunosuppressiiviset lääkkeet voivat heikentää elimistösi vastustuskykyä infektioille ja lisätä imukudossyövän ja ihosyövän riskiä.
- jos painoindeksisi on yli 30 kg/m<sup>2</sup>, haavojen paranemisessa voi olla häiriöitä.
- jos munuaissiirännäisen hylkimisreaktion riski on suuri, esim. jos aiempi siirännäinen on jouduttu poistamaan hylkimisreaktion vuoksi.

Lääkäri määrää sinulle verikokeita Rapamune-pitoisuuksien määrittämistä varten. Lisäksi lääkäri määrää sinulle Rapamune-hoidon aikana kokeita määrittääkseen munuaistesi toiminnan, veren rasva-ainepitoisuutesi (kolesteroli ja/tai triglyseridi) ja mahdollisesti maksasi toiminnan.

Ihosityöpärisikin suurenemisen vuoksi on auringonvalolle ja UV-valolle altistumista rajoitettava käyttämällä ihon suojana vaateetusta ja aurinkovoidetta, jonka suojakerroin on suuri.

## Lapset ja nuoret

Rapamune-valmisteen käytöstä lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille on niukasti kokemusta. Rapamune-valmisteen käyttöä ei suositella tälle potilasryhmälle.

## Muut lääkevalmisteet ja Rapamune

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Eräät lääkkeet saattavat muuttaa Rapamune-oraaliliuoksen vaikutusta ja tästä johtuen Rapamune-annosta pitää ehkä muuttaa. Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle erityisesti, jos käytät jotain seuraavista:

- jokin muu immunosuppressiivinen lääke.
- tulehduksen hoitoon käytettävät antibiootit tai sienilääkkeet kuten klaritromysiini, erytromysiini, telitromysiini, troleandomysiini, rifabutiini, klotrimatsoli, flukonatsoli, itrakonatsoli. Rapamune-valmistetta ei suositella käytettävän rifampisiinin, ketokonatsolin tai vorikonatsolin kanssa.
- verenpainelääkkeet tai sydänlääkkeet kuten nikardipiini, verapamiili ja diltiatseemi
- epilepsialääkkeet kuten karbamatsepiini, fenobarbitaali ja fenytoiini
- vatsahaavan tai muiden ruoansulatuskanavan häiriöiden hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten sisapridi, simetidiini, metoklopramidi
- Bromokriptiini (käytetään Parkinsonin taudin ja erilaisten hormonaalisten häiriöiden hoitoon), danatsoli (gynekologisten häiriöiden hoitoon) tai proteaasintäjäät (esim. HIV-infektiota ja hepatiitti C:tä vastaan kuten ritonaviiri, indinaviiri, bocepreviiri ja telapreviiri)
- Mäkikuisma-valmisteet (*Hypericum perforatum*)
- letermoviiri (viruslääke sytomegaloviruksen aiheuttaman taudin ehkäisyyn)
- kannabidioli (käytetään muun muassa kohtausten hoidossa).

Elävien rokotteiden käyttöä Rapamune-valmisteen kanssa on vältettävä. Kerro ennen rokottamista lääkärillesi tai apteekkihenkilökunnalle, että käytät Rapamune-oraaliliuosta.

Rapamune-valmisteen käyttö saattaa kohottaa veren kolesteroli- ja triglyseridipitoisuuksia (veren rasvoja), joita hoidetaan tarvittaessa. ”Statiinina” ja ”fibraattina” tunnetut lääkkeet, joita käytetään kohonneen kolesteroli- ja triglyseridiarvojen hoitoon, on yhdistetty kohonneeseen lihasvaurioriskiin (rabdomyolyyysi). Kerro lääkärillesi, jos käytät veren rasvoja alentavia lääkkeitä.

Rapamune-valmisteen ja angiotensiinikonvertaasientsyymin (ACE:n) estäjän (verenpainelääke) samanaikainen käyttö voi aiheuttaa allergisia reaktioita. Kerro lääkärillesi, jos käytät jotakin tällaista lääkettä.

## Rapamune ruoan ja juoman kanssa

Rapamune-oraaliliuosta tulee ottaa johdonmukaisesti joko ruoan kanssa tai ilman. Jos otat Rapamune-oraaliliuosta mieluummin ruoan kanssa, ota se aina ruoan kanssa. Jos otat Rapamune-oraaliliuosta

mieluummin ilman ruokaa, ota se aina ilman ruokaa. Ruoka voi vaikuttaa siihen miten paljon lääkettä pääsee verenkiertosi ja ottamalla lääkkeesi aina samalla tavalla saat Rapamune-pitoisuuden veressä säilymään tasaisempana.

Älä ota Rapamune-oraaliliuosta greippimehun kanssa.

### **Raskaus, imetys ja hedelmällisyys**

Rapamune-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei se ole aivan välttämätöntä. Sinun on käytettävä tehokasta ehkäisyä Rapamune-hoidon aikana ja 12 viikkoa hoidon päättymisen jälkeen. Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ei tiedetä, erittykö Rapamune rintamaitoon. Rapamune-valmistetta käyttävien potilaiden tulisi keskeyttää rintaruokinta.

Rapamune-valmisteen käytön aikana on raportoitu siittiökatotapauksia. Määrät yleensä korjaantuvat normaaleiksi Rapamune-valmisteen käytön lopettamisen jälkeen.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Vaikka Rapamune-hoidon ei oleteta vaikuttavan ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn, jos olet huolissasi, kysy neuvoa lääkäriltä.

### **Rapamune sisältää etanolia (alkoholi)**

Rapamune-oraaliliuos sisältää 3,17 tilavuusprosenttia etanolia (alkoholia). Kyllästysannos (6 mg) sisältää jopa 150 mg alkoholia, mikä vastaa 3,80 ml olutta tai 1,58 ml viiniä. Tämä annos saattaa potentiaalisesti olla haitallinen alkoholismissa ja on otettava huomioon raskaana olevilla tai imettävillä naisilla, lapsilla sekä korkean riskin ryhmissä kuten potilailla, joilla on maksasairaus tai epilepsia. Alkoholi voi muuttaa tai lisätä muiden lääkkeiden vaikutusta.

4 mg tai sitä pienemmät ylläpitoannokset sisältävät niin vähän etanolia (100 mg tai vähemmän) ettei siitä todennäköisesti ole haittaa.

## **3. Miten Rapamune-oraaliliuosta otetaan**

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Lääkäri päättää millainen Rapamune-annos sinun tulee ottaa ja miten usein. Noudata lääkärin ohjeita täsmällisesti äläkä koskaan muuta annosta itse.

Rapamune otetaan vain suun kautta. Kerro lääkärille, jos sinulla on vaikeuksia oraaliuoksen ottamisessa.

Rapamune-oraaliliuos on otettava johdonmukaisesti joko ruoan kanssa tai tyhjään mahaan.

### Munuaissiirto

Lääkäri antaa sinulle aloitusannoksen (6 mg) mahdollisimman pian munuaisensiirtoleikkauksen jälkeen. Sen jälkeen otat Rapamune-valmistetta 2 mg päivässä kunnes lääkäri määrää toisin. Annostustasi muutetaan sen perusteella, miten suuri Rapamune-pitoisuus veressäsi on. Lääkäri määrää sinulle verikokeita Rapamune-pitoisuuksien määrittystä varten.

Jos käytät myös siklosporiinia, pidä näiden lääkkeiden välillä noin 4 tunnin annostauko.

On suositeltavaa käyttää Rapamune-valmistetta aluksi samanaikaisesti siklosporiini- ja kortikosteroidilääkityksen kanssa. Kolmen kuukauden jälkeen lääkärisi lopettaa joko Rapamune-valmisteen tai siklosporiinin käytön, koska ei ole suositeltavaa käyttää näitä lääkkeitä samanaikaisesti enää tämän jälkeen.

#### Sporadinen lymphangioliomyomatoosi (S-LAM)

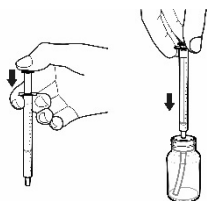
Lääkäri antaa sinulle 2 mg Rapamune-valmistetta joka päivä, kunnes toisin määrätään. Annostustasi muutetaan sen perusteella, miten suuri Rapamune-pitoisuus veressäsi on. Lääkäri määrää sinulle verikokeita Rapamune-pitoisuuksien määrittystä varten.

#### **Rapamune-oraaliliuoksen laimennusohjeet**

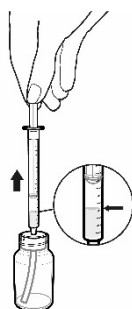
1. Avaa pullon turvakorkki puristamalla sen sormilovia ja kiertämällä korkkia. Työnnä ruiskun adapteri pulloon, kunnes se on kunnolla pullon suulla. Älä yritä poistaa ruiskun adapteria pullosta sen jälkeen, kun olet työntänyt sen pulloon.



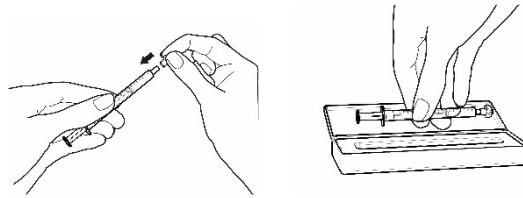
2. Työnnä mittaruisku mäntä täysin sisään painettuna adapterin aukkoon.



3. Mittaa lääkärin ohjeen mukainen tarkka määrä Rapamune-oraaliliuosta vetämällä varovasti mittaruiskun mäntää, kunnes oraaliliuosta on mittaruiskussa sinun annokseesi sopivaan merkkiin saakka. Pullon on oltava pystyasennossa, kun vedät liuosta ruiskuun. Jos oraaliliuoksen mittaruiskuun vetämisen yhteydessä muodostuu kuplia, tyhjennä Rapamune-liuos takaisin pulloon ja vedä ruiskuun uusi annos. Saatat joutua toistamaan vaiheen 3 useammin kuin kerran saadaksesi tarvitsemasi annoksen.



4. Sinua on saatettu neuvoa ottamaan Rapamune-oraaliliuos tiettyyn aikaan päivästä. Jos joudut kuljettamaan lääkettä mukanas, täytä mittaruisku oikeaan merkkiin saakka ja laita suojatulppa tiukasti kiinni mittaruiskuun niin, että se napsahtaa paikalleen. Laita sitten suljettu mittaruisku mukana olevaan kuljetuskoteloon. Ruiskussa oleva lääke voidaan säilyttää huoneenlämmössä (ei yli 25 °C) tai jääkaapissa ja se on käytettävä 24 tunnin kuluessa.



5. Tyhjä mittaruiskun sisältö vain lasiin tai muoviastiaan, jossa on vähintään 60 ml vettä tai appelsiinimehua. Sekoita hyvin minuutin ajan ja juo heti. Täytä lasi uudelleen vähintään 120 ml:lla vettä tai appelsiinimehua, sekoita hyvin ja juo heti. Mitään muita nesteitä, myöskään greippimehua, ei saa käyttää laimentamiseen. Mittaruisku ja sen suojatulppa hävitetään käyttökerran jälkeen.



Jääkaapissa säilytetyn pullon liuos voi samentua. Jos näin tapahtuu, ota Rapamune-oraaliliuos huoneenlämpöön ja ravista varovasti. Sameus ei vaikuta Rapamune-oraaliliuoksen laatuun.

#### **Jos otat enemmän Rapamune-oraaliliuosta kuin sinun pitäisi**

Jos olet ottanut enemmän lääkettä kuin on määrätty, ota mahdollisimman nopeasti yhteys lääkäriin tai lähimmälle päivystyspoliklinikalle. Ota etiketillä varustettu lääkepullo mukaan, vaikka se olisi tyhjäkin.

#### **Jos unohtat ottaa Rapamune-oraaliliuosta**

Jos unohtat ottaa Rapamune-annoksen, ota se heti kun muistat, mutta pidä vähintään 4 tunnin tauko seuraavaan siklosporiiniannokseen. Jatka tämän jälkeen lääkkeiden ottoa entiseen tapaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen. Pidä Rapamune- ja siklosporiiniannoksen välillä aina noin 4 tunnin tauko. Jos Rapamune-annos on jäänyt kokonaan ottamatta, ilmoita asiasta lääkärille.

#### **Jos lopetat Rapamune-oraaliliuoksen käytön**

Älä lakkaa ottamasta lääkettäsi, ellei lääkäri kehota tekemään niin. Jos lopetat lääkkeen ottamisen, vaarannat siirrännäisen hylkimisriskin takia.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

### **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

#### **Allergiset reaktiot**

**Ota välittömästi yhteyttä lääkäriin**, jos saat oireita, kuten kasvojen, kielen ja/tai nielun turvotusta ja/tai hengitysvaikeuksia (angioedeema) tai iho-oireita, jolloin ihokerros voi kuoriutua pois (eksfoliatiivinen dermatiitti). Nämä voivat olla vakavan allergisen reaktion oireita.

**Munuaisvaurio, johon liittyy alhaiset soluarvot (trombosytopeeninen purppura / hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä)**

Kun Rapamune-valmistetta käytetään samanaikaisesti kalsineuriinin estäjiksi kutsuttujen lääkkeiden (siklosporiini tai takrolimuusi) kanssa, voi Rapamune lisätä riskiä saada munuaisvaurio, johon liittyy alhaiset verihiutale- ja punaverisoluarvot ihottuman kanssa tai ilman (trombosytopeeninen purppura / hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä). Jos sinulle ilmaantuu oireita, kuten mustelmien muodostumista tai ihottumaa, muutoksia virtsassa tai käyttäytymismuutoksia tai muita vakavia, epätavallisia tai pitkäkestoisia oireita, ota yhteys lääkäriin.

## **Infektiot**

Rapamune heikentää kehosi omaa puolustusjärjestelmää. Tämän seurauksena kehosi ei taistele yhtä hyvin infektioita vastaan kuin normaalisti. Siksi, käyttäessäsi Rapamune-valmistetta saatat saada aiempaa useammin infektioita muun muassa ihoon, suuhun, vatsaan ja suolistoon, keuhkoihin ja virtsateihin (ks. alla oleva lista). Jos sinulle ilmaantuu vakavia, epätavallisia tai pitkäkestoisia oireita, ota yhteys lääkäriin.

## **Haittavaikutusten yleisyys**

Hyvin yleinen (voi esiintyä yli 1 potilaalla kymmenestä):

- nesteen kertyminen munuaisten ympärille
- kehon, kuten käsien ja jalkojen, turvotus
- kipu
- kuume
- päänsärky
- kohonnut verenpaine
- vatsakipu, ripuli, ummetus, pahoinvointi
- alhainen punasolumäärä, alhainen verihiutalemäärä
- kohonnut veren rasvapitoisuus (kolesteroli ja/tai triglyseridit), kohonnut verensokeritaso, matala veren kaliumpitoisuus, matala veren fosforipitoisuus, kohonnut veren laktaattidehydrogenaasitaso, kohonnut veren kreatiniini
- nivelkipu
- akne
- virtsatie-infektiot
- keuhkokuume ja muut bakteeri-, virus- ja sieni-infektiot
- infektioita torjuvien verisolujen (valkosolujen) matalat tasot
- diabetes
- maksakokeiden epänormaalit tulokset, kohonneet ASAT- ja/tai ALAT-maksaentsyymitasot
- ihottuma
- virtsan kohonnut valkuaismäärä
- kuukautishäiriöt (mukaan lukien kuukautisten poisjääminen, epäsäännölliset kuukautiset tai runsaat kuukautiset)
- hidas paraneminen (näihin saattavat kuulua leikkaushaavan tai ompelesauman kerrosten erottuminen)
- nopea sydämensyke
- nesteen kertyminen eri kudoksiin on yleistä.

Yleinen (voi esiintyä enintään 1 potilaalla kymmenestä):

- infektiot (mukaan lukien hengenvaaralliset infektiot)
- veritulpat jaloissa
- keuhkoveritulpat
- suun haavaumat
- nesteen kertyminen vatsaan
- munuaisvauriot ja matalat verihiutale- ja punasolumäärät ihottuman kanssa tai ilman (hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä)



- tiettyjen valkosolujen (neutrofiilien) matala taso
- luun hajoaminen
- tulehdukset, jotka voivat aiheuttaa keuhkovaurioita, nesteen kertyminen keuhkojen seutuun
- nenäverenvuoto
- ihosyöpä
- munuaistulehdus
- munasarjakystat
- nestekertymä sydäntä ympäröivään pussiin, joka joissakin tapauksissa saattaa alentaa sydämen toimintaa
- haimatulehdus
- allergiset reaktiot
- vyöruusu
- sytomegalovirusinfektio.

Melko harvinainen (voi esiintyä enintään 1 potilaalla sadasta):

- imukudossyöpä (lymfooma/elinsiirtoa seuraava lymfoproliferatiivinen häiriö), samanaikainen punasolujen, valkosolujen ja verihiutaleiden määrän lasku
- keuhkoverenvuoto
- valkuaista virtsassa, joka joskus on vaikeaa ja siihen voi liittyä haittavaikutuksia, kuten turvotuksia
- munuaisten arpeutuma, joka voi heikentää munuaisten toimintaa
- epätasaisesta imunestetoiminnasta johtuva liiallinen nesteen kertyminen kudoksiin
- matala verihiutalemäärä ihottuman kanssa tai ilman (trombosytopeeninen purppura)
- vakavat allergiset reaktiot, jotka voivat aiheuttaa ihon kesimistä
- tuberkuloosi
- Epstein-Barrin virusinfektio
- *Clostridium difficile*n aiheuttama tarttuva ripuli
- vakava maksavaurio.

Harvinainen (voi esiintyä enintään 1 potilaalla tuhannesta):

- Proteiinikertymät keuhkopussissa, jotka voivat vaikeuttaa hengitystä
- vakavat allergiset reaktiot, jotka voivat vaikuttaa verisuoniin (katso lisätietoa tämän kohdan alussa).

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden tarkkaan arviointiin):

- posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä (PRES), joka on vakava neurologinen sairaus, jonka oireita ovat päänsärky, pahoinvointi, oksentelu, sekavuus, kouristukset ja näkökyvyn muutokset. Jos sinulle kehittyy jokin näistä oireista, kerro siitä lääkärille.

S-LAM-potilailla ilmeni samankaltaisia haittavaikutuksia kuin munuaissiirtopotilailla sekä lisäksi painonlaskua, jota voi esiintyä enintään 1 potilaalla kymmenestä.

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## 5. Rapamune-oraaliliuoksen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C).

Säilytä Rapamune oraaliliuos alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Avattu pullo on säilytettävä jääkaapissa ja käytettävä 30 päivän kuluessa. Tarvittaessa pulloja voidaan säilyttää lyhyen aikaa (ei yli 24 tuntia) huoneenlämmössä alle 25 °C:ssa.

Kun annosruisku on täytetty Rapamune-oraaliliuoksella, lääkettä voidaan säilyttää enintään 24 tuntia alle 25 °C:ssa.

Kun annosruiskun sisältö on laimennettu vedellä tai appelsiinimehulla, valmiste juodaan heti.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä Rapamune sisältää

Vaikuttava aine on sirolimuusi. Yksi millilitra Rapamune-oraaliliuosta sisältää 1 mg sirolimuusua.

Muut aineet ovat:

Polysorbaatti 80 (E433) ja phosal 50 PG (fosfatidyylikoliini, propyleeniglykoli [E1520], mono- ja diglyseridit, etanoli, soijarasvahapot ja askorbyylipalmitaatti).

Yksi millilitra tätä lääkettä sisältää noin 350 mg propyleeniglykolia (E1520).

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Rapamune-oraaliliuoksen väri vaihtelee vaaleankeltaisesta keltaiseen ja toimitetaan 60 ml:n pullossa.

Yksi pakkaus sisältää: yksi ruskea lasipullo, joka sisältää 60 ml Rapamune liuosta, yksi ruiskuadapteri, 30 annosruiskua (ruskea, polypropyleenia) ja yksi ruiskuille tarkoitettu kuljetuskotelo.

### Myyntiluvan haltija ja valmistaja

**Myyntiluvan haltija:**  
Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgia

**Valmistaja:**  
Pfizer Service Company BV  
Hoge Wei 10  
1930 Zaventem  
Belgia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

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

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

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

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

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

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

**España**  
Pfizer, S.L.  
Télf:+34914909900

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

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

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

**Ísland**  
Icepharma hf  
Tel: +354 540 8000

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

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

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

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

**Norge**  
Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 6 1 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**  
Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: +351 21 423 55 00

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

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

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

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

**Italia**

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

**Sverige**

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

**Κύπρος**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel. +371 67035775

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi KK.VVVV**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **Pakkausseloste: Tietoa potilaalle**

**Rapamune 0,5 mg päällystetty tabletti**

**Rapamune 1 mg päällystetty tabletti**

**Rapamune 2 mg päällystetty tabletti**

sirolimuusi

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Rapamune on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Rapamune-tabletteja
3. Miten Rapamune-tabletteja otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Rapamune-tablettien säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### **1. Mitä Rapamune on ja mihin sitä käytetään**

Rapamune-tablettien sisältämä vaikuttava aine on sirolimuusi, joka kuuluu immunosuppressiivisiin lääkkeisiin. Se hillitsee elimistösi immuunijärjestelmää munuaissiirtoleikkauksesi jälkeen.

Rapamune-tabletteja käytetään aikuisille estämään elimistöä hylkimästä siirtomunuaista ja sitä käytetään normaalisti muiden immunosuppressiivisten lääkkeiden, kuten kortikosteroidien kanssa sekä aluksi (2-3 kuukauden ajan) yhdessä siklosporiinin kanssa.

Rapamune-tabletteja käytetään myös sporadisen lymfangioliomyomatoosin (S-LAM) hoitoon potilailla, joilla on keskivaikea keuhkosairaus, tai joiden keuhkojen toiminta on heikentynyt. S-LAM on harvinainen, etenevä keuhkosairaus, jota esiintyy pääasiassa hedelmällisessä iässä olevilla naisilla. S-LAM:n yleisin oire on hengenahdistus.

### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Rapamune-tabletteja**

#### **Älä ota Rapamune-tabletteja**

- jos olet allerginen sirolimuusille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

#### **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Rapamune-tabletteja

- jos sinulla on maksavika tai sinulla on ollut mahdollisesti maksaan vaikuttanut sairaus, kerro tästä lääkärillesi, koska tämä voi vaikuttaa Rapamune-annokseesi. Voi myös olla tarpeellista tehdä lisää verikokeita.

- Rapamune ja muut immunosuppressiiviset lääkkeet voivat heikentää elimistösi vastustuskykyä infektioille ja lisätä imukudossyövän ja ihosyövän riskiä.
- jos painoindeksisi on yli 30 kg/m<sup>2</sup>, haavojen paranemisessa voi olla häiriöitä.
- jos munuaissiirännäisen hylkimisreaktion riski on suuri, esim. jos aiempi siirännäinen on jouduttu poistamaan hylkimisreaktion vuoksi.

Lääkäri määrää sinulle verikokeita Rapamune-pitoisuuksien määrittämistä varten. Lisäksi lääkäri määrää sinulle Rapamune-hoidon aikana kokeita määrittääkseen munuaistesi toiminnan, veren rasva-ainepitoisuutesi (kolesteroli ja/tai triglyseridi) ja mahdollisesti maksasi toiminnan.

Ihosityöpärisikin suurenemisen vuoksi on aurionvalolle ja UV-valolle altistumista rajoitettava käyttämällä ihon suojana vaateetusta ja aurinkovoidetta, jonka suojakerroin on suuri.

## Lapset ja nuoret

Rapamune-valmisteen käytöstä lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille on niukasti kokemusta. Rapamune-valmisteen käyttöä ei suositella tälle potilasryhmälle.

## Muut lääkevalmisteet ja Rapamune

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Eräät lääkkeet saattavat muuttaa Rapamune-tablettien vaikutusta ja tästä johtuen Rapamune-annosta pitää ehkä muuttaa. Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle erityisesti, jos käytät jotain seuraavista:

- jokin muu immunosuppressiivinen lääke
- tulehduksen hoitoon käytettävät antibiootit tai sienilääkkeet kuten klaritromysiini, erytromysiini, telitromysiini, troleandomysiini, rifabutiini, klotrimatsoli, flukonatsoli, itrakonatsoli. Rapamune-valmistetta ei suositella käytettävän rifampisiinin, ketokonatsolin tai vorikonatsolin kanssa
- verenpainelääkkeet tai sydänlääkkeet kuten nikardipiini, verapamiili ja diltiatseemi
- epilepsialääkkeet kuten karbamatsepiini, fenobarbitaali ja fenytoiini
- vatsahaavan tai muiden ruoansulatuskanavan häiriöiden hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten sisapridi, simetidiini, metoklopramidi
- Bromokriptiini (käytetään Parkinsonin taudin ja erilaisten hormonaalisten häiriöiden hoitoon), danatsoli (gynekologisten häiriöiden hoitoon) tai proteaasintäjäjä (esim. HIV-infektiota ja hepatiitti C:tä vastaan kuten ritonaviiri, indinaviiri, bocepreviiri ja telapreviiri)
- mäkikuisma-valmisteet (*Hypericum perforatum*)
- letermoviiri (viruslääke sytomegaloviruksen aiheuttaman taudin ehkäisyyn)
- kannabidioli (käytetään muun muassa kohtausten hoidossa).

Elävien rokotteiden käyttöä Rapamune-valmisteen kanssa on vältettävä. Kerro ennen rokottamista lääkäriillesi tai apteekkihenkilökunnalle, että käytät Rapamune-tabletteja.

Rapamune-valmisteen käyttö saattaa kohottaa veren kolesteroli- ja triglyseridipitoisuuksia (veren rasvoja), joita hoidetaan tarvittaessa. ”Statiinina” ja ”fibraattina” tunnetut lääkkeet, joita käytetään kohonneen kolesteroli- ja triglyseridiarvojen hoitoon, on yhdistetty kohonneeseen lihasvaurioriskiin (rabdomyolyysi). Kerro lääkärille, jos käytät veren rasvoja alentavia lääkkeitä.

Rapamune-valmisteen ja angiotensiinikonvertaasientsyymin (ACE:n) estäjän (verenpainelääke) samanaikainen käyttö voi aiheuttaa allergisia reaktioita. Kerro lääkäriillesi, jos käytät jotakin tällaista lääkettä.

## Rapamune ruoan ja juoman kanssa

Rapamune-tabletit tulee ottaa johdonmukaisesti joko ruoan kanssa tai ilman. Jos otat Rapamune-

tabletin mieluummin ruoan kanssa, ota se aina ruoan kanssa. Jos otat Rapamune-tabletin mieluummin ilman ruokaa, ota se aina ilman ruokaa. Ruoka voi vaikuttaa siihen miten paljon lääkettä pääsee verenkiertoon ja ottamalla lääkkeesi aina samalla tavalla saat Rapamune-pitoisuuden veressä säilymään tasaisempana.

Älä ota Rapamune-tabletteja greippimehun kanssa.

### **Raskaus, imetys ja hedelmällisyys**

Rapamune-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei se ole aivan välttämätöntä. Sinun on käytettävä tehokasta ehkäisyä Rapamune-hoidon aikana ja 12 viikkoa hoidon päättymisen jälkeen. Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ei tiedetä, erittykö Rapamune rintamaitoon. Rapamune-valmistetta käyttävien potilaiden tulisi keskeyttää rintaruokinta.

Rapamune-valmisteen käytön aikana on raportoitu siittiökatotapauksia. Määrät yleensä korjaantuvat normaaleiksi Rapamune-valmisteen käytön lopettamisen jälkeen.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Vaikka Rapamune-hoidon ei odoteta vaikuttavan ajokykyysi, kysy neuvoa lääkäriltä, jos olet huolissasi.

### **Rapamune sisältää laktoosia ja sakkaroosia**

Rapamune sisältää 86,4 mg laktoosia ja jopa 215,8 mg sakkaroosia. Jos sinulla on todettu intoleranssi joillekin sokereille, ota yhteyttä lääkäriin ennen kuin otat tätä lääkettä.

## **3. Miten Rapamune-tabletteja otetaan**

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Lääkäri päättää millainen Rapamune-annos sinun tulee ottaa ja miten usein. Noudata lääkärin ohjeita täsmällisesti äläkä koskaan muuta annosta itse.

Rapamune otetaan vain suun kautta. Älä murskaa, pureskele tai puolita tabletteja. Kerro lääkärille, jos sinulla on vaikeuksia tabletin ottamisessa.

Useita 0,5 mg:n tabletteja ei pidä käyttää korvaamaan 1 mg:n tai 2 mg:n tabletteja, sillä eri vahvuudet eivät ole suoraan vaihtokelpoisia keskenään.

Rapamune-tabletit on otettava johdonmukaisesti joko ruoan kanssa tai tyhjään mahaan.

#### Munuaissiirto

Lääkäri antaa sinulle 6 mg:n aloitusannoksen mahdollisimman pian munuaisensiirtoleikkauksen jälkeen. Ota sen jälkeen 2 mg Rapamune-valmistetta päivittäin kunnes lääkäri määrää toisin. Annostustasi muutetaan sen perusteella, miten suuri Rapamune-pitoisuus veressäsi on. Lääkäri määrää sinulle verikokeita Rapamune-pitoisuuksien määrittämistä varten.

Jos käytät myös siklosporiinia, pidä näiden lääkkeiden välillä noin 4 tunnin annostauko.

On suositeltavaa käyttää Rapamune-valmistetta aluksi samanaikaisesti siklosporiini- ja kortikosteroidilääkityksen kanssa. Kolmen kuukauden jälkeen lääkärisi lopettaa joko Rapamune-

valmisteen tai siklosporiinin käytön, koska ei ole suositeltavaa käyttää näitä lääkkeitä samanaikaisesti enää tämän jälkeen.

#### Sporadinen lymphangioliomyomatoosi (S-LAM)

Lääkäri antaa sinulle 2 mg Rapamune-valmistetta joka päivä, kunnes lääkäri määrää toisin.

Annostustasi muutetaan sen perusteella, miten suuri Rapamune-pitoisuus veressäsi on. Lääkäri määrää sinulle verikokeita Rapamune-pitoisuuksien määrittystä varten.

#### **Jos otat enemmän Rapamune-tabletteja kuin sinun pitäisi**

Jos olet ottanut enemmän lääkettä kuin on määrätty, ota mahdollisimman nopeasti yhteys lääkäriin tai lähimmälle päivystyspoliklinikalle. Ota etiketillä varustettu läpipainopakkaus mukaan, vaikka se olisi tyhjäkin.

#### **Jos unohdat ottaa Rapamune-tabletteja**

Jos unohdat ottaa Rapamune-annoksen, ota se heti kun muistat, mutta pidä vähintään 4 tunnin tauko seuraavaan siklosporiiniannokseen. Jatka tämän jälkeen lääkkeiden ottoa entiseen tapaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen. Pidä Rapamune- ja siklosporiiniannoksen välillä aina noin 4 tunnin tauko. Jos Rapamune-annos on jäänyt kokonaan ottamatta, ilmoita asiasta lääkärille.

#### **Jos lopetat Rapamune-tablettien käytön**

Älä lakkaa ottamasta lääkettäsi, ellei lääkäri kehota tekemään niin. Jos lopetat lääkkeen ottamisen, vaarannat siirännäisen hylkimisriskin takia.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

#### **Allergiset reaktiot**

**Ota välittömästi yhteyttä lääkäriisi**, jos saat oireita, kuten kasvojen, kielen ja/tai nielun turvotusta ja/tai hengitysvaikeuksia (angioedeema) tai iho-oireita, jolloin ihokerros voi kuoriutua pois (eksfoliativinen dermatiitti). Nämä voivat olla vakavan allergisen reaktion oireita.

#### **Munuaisvaurio, johon liittyy alhaiset soluarvot (trombosytopeeninen purppura / hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä)**

Kun Rapamunea käytetään samanaikaisesti kalsineuriinin estäjiksi kutsuttujen lääkkeiden (siklosporiini tai takrolimuusi) kanssa, voi Rapamune lisätä riskiä saada munuaisvaurio, johon liittyy alhaiset verihäntä- ja punaverisoluarvot ihottuman kanssa tai ilman (trombosytopeeninen purppura / hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä). Jos sinulle ilmaantuu oireita, kuten mustelmien muodostumista tai ihottumaa, muutoksia virtsassa tai käyttäytymismuutoksia tai muita vakavia, epätavallisia tai pitkittyneitä oireita, ota yhteys lääkäriin.

#### **Infektiot**

Rapamune heikentää kehosi omaa puolustusjärjestelmää. Tämän seurauksena kehosi ei taistele yhtä hyvin infektioita vastaan kuin normaalisti. Siksi käyttäessäsi Rapamune-valmistetta saatat saada aiempaa useammin infektioita muun muassa ihoon, suuhun, vatsaan ja suolistoon, keuhkoihin ja



virtsateihin (ks. alla oleva lista). Jos sinulle ilmaantuu vakavia, epätavallisia tai pitkittyneitä oireita, ota yhteys lääkäriin.

### **Haittavaikutusten yleisyys**

Hyvin yleinen (voi esiintyä yli 1 potilaalla kymmenestä):

- nesteen kertyminen munuaisten ympärille
- kehon, kuten käsien ja jalkojen, turvotus
- kipu
- kuume
- päänsärky
- kohonnut verenpaine
- vatsakipu, ripuli, ummetus, pahoinvointi
- alhainen punasolumäärä, alhainen verihiutalemäärä
- kohonnut veren rasvapitoisuus (kolesteroli ja/tai triglyseridit), kohonnut verensokeritaso, matala veren kaliumpitoisuus, matala veren fosforipitoisuus, kohonnut veren laktaattidehydrogenaasitaso, kohonnut veren kreatiniini
- nivelkipu
- akne
- virtsatie-infektiot
- keuhkokuume ja muut bakteeri-, virus- ja sieni-infektiot
- infektiota torjuvien verisolujen (valkosolujen) matalat tasot
- diabetes
- maksakokeiden epänormaalit tulokset, kohonneet ASAT- ja/tai ALAT-maksaentsyymitasot
- ihottuma
- virtsan kohonnut valkuaismäärä
- kuukautishäiriöt (mukaan lukien kuukautisten poisjääminen, epäsäännölliset kuukautiset tai runsaat kuukautiset)
- hidas paraneminen (näihin saattavat kuulua leikkaushaavan tai ompelesauman kerrosten erottuminen)
- nopea sydämensyke
- nesteen kertyminen eri kudoksiin on yleistä.

Yleinen (voi esiintyä enintään 1 potilaalla kymmenestä):

- infektiot (mukaan lukien hengenvaaralliset infektiot)
- veritulpat jaloissa
- keuhkoveritulpat
- suun haavaumat
- nesteen kertyminen vatsaan
- munuaisvauriot ja matalat verihiutale- ja punasolumäärät ihottuman kanssa tai ilman (hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä)
- tiettyjen valkosolujen (neutrofiilien) matala taso
- luun hajoaminen
- tulehdukset, jotka voivat aiheuttaa keuhkovaurioita, nesteen kertyminen keuhkojen seutuun
- nenäverenvuoto
- ihosyöpä
- munuaistulehdus
- munasarjakystat
- nestekertymä sydäntä ympäröivään pussiin, joka joissakin tapauksissa saattaa alentaa sydämen toimintaa
- haimatulehdus
- allergiset reaktiot
- vyöruusu
- sytomegalovirusinfektio.

Melko harvinainen (voi esiintyä enintään 1 potilaalla sadasta):

- imukudossyöpä (lymfooma/elinsiirtoa seuraava lymfoproliferatiivinen häiriö), samanaikainen punasolujen, valkosolujen ja verihiutaleiden määrän lasku
- keuhkoverenvuoto
- valkuaista virtsassa, joka joskus on vaikeaa ja siihen voi liittyä haittavaikutuksia, kuten turvotuksia
- munuaisten arpeutuma, joka voi heikentää munuaisten toimintaa
- epätasaisesta imunestetoiminnasta johtuva liiallinen nesteen kertyminen kudoksiin
- matala verihiutalemäärä ihottuman kanssa tai ilman (trombosytopeeninen purppura)
- vakavat allergiset ihottumat, jotka voivat aiheuttaa ihon hilseilyä
- tuberkuloosi
- Epstein-Barrin virusinfektio
- *Clostridium difficile*n aiheuttama tarttuva ripuli
- vakava maksavaurio.

Harvinainen (voi esiintyä enintään 1 potilaalla tuhannesta):

- proteiinikertymät keuhkopussissa, jotka voivat vaikeuttaa hengitystä
- vakavat allergiset reaktiot, jotka voivat vaikuttaa verisuoniin (katso lisätietoa tämän kohdan alussa).

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden tarkkaan arviointiin)

- posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä (PRES), joka on vakava neurologinen sairaus, jonka oireita ovat päänsärky, pahoinvointi, oksentelu, sekavuus, kouristukset ja näkökyvyn muutokset. Jos sinulle kehittyy jokin näistä oireista, kerro siitä lääkärille.

S-LAM-potilailla ilmeni samankaltaisia haittavaikutuksia kuin munuaissiirtopotilailla sekä lisäksi painonlaskua, jota voi esiintyä enintään 1 potilaalla kymmenestä.

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Rapamune-tablettien säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä läpipaino- ja ulkopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä läpipainoliuska ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä Rapamune sisältää

Vaikuttava aine on sirolimuusi.

Yksi Rapamune 0,5 mg päällystetty tabletti sisältää 0,5 mg sirolimuusia.

Yksi Rapamune 1 mg päällystetty tabletti sisältää 1 mg sirolimuusia.

Yksi Rapamune 2 mg päällystetty tabletti sisältää 2 mg sirolimuusia.

Muut aineet ovat:

Tabletitydin: laktoosimonohydraatti, makrogoli, magnesiumstearaatti, talkki.

Tablettipäällyste: makrogoli, glyserolimono-oleaatti, kelmunmuodostaja (shellakka), kalsiumsulfaatti, mikrokiteinen selluloosa, sakkaroosi, titaanidioksidi, poloksameeri 188, alfatokoferoli, povidoni, karnaubavaha, painomuste (shellakka, punainen rautaoksidi, propyleeniglykoli [E1520], väkevä ammoniakki, simetikoni). 0,5 mg:n ja 2 mg:n tabletit sisältävät myös keltaista rautaoksidia (E172) ja ruskeaa rautaoksidia (E172).

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Rapamune 0,5 mg tabletit ovat kellanruskeita, kolmionmallisia, päällystettyjä tabletteja, joissa toisella puolella merkintä "RAPAMUNE 0,5 mg".

Rapamune 1 mg tabletit ovat valkoisia, kolmionmallisia, päällystettyjä tabletteja, joissa toisella puolella merkintä "RAPAMUNE 1 mg".

Rapamune 2 mg tabletit ovat keltaisen tai beigen värisiä, kolmionmallisia, päällystettyjä tabletteja, joissa toisella puolella merkintä "RAPAMUNE 2 mg".

Tabletteja on saatavilla 30 ja 100 tabletin läpipainopakkauksissa. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### Myyntiluvan haltija ja valmistaja

#### Myyntiluvan haltija:

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

#### Valmistaja:

Pfizer Ireland Pharmaceuticals  
Little Connell  
Newbridge,  
Co. Kildare  
Irlanti

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

#### België/Belgique/Belgien

#### Luxembourg/Luxemburg

Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

#### Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. +3705 2514000

**България**

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

**Magyarország**

Pfizer Kft.  
Tel: +36 1 488 3700

**Česká Republika**

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

**Malta**

Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +35621 344610

**Danmark**

Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 201 100

**Nederland**

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

**Deutschland**

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

**Norge**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 6 1 00

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Österreich**

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

**Ελλάδα**

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

**Polska**

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

**España**

Pfizer, S.L.  
Télf:+34914909900

**Portugal**

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

**France**

Pfizer  
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

**România**

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

**Hrvatska**

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

**Slovenija**

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

**Ireland**

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

**Slovenská Republika**

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

**Ísland**

Icepharma hf  
Tel: +354 540 8000

**Suomi/Finland**

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

**Italia**

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

**Sverige**

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

**Κύπρος**  
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (Cyprus Branch)

Τηλ: +357 22 817690

**Latvija**  
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel. +371 67035775

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi KK/VVVV**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu>