

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## 1. NAZIV LIJEKA

Rapamune 1 mg/ml oralna otopina

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml sadrži 1 mg sirolimusa.  
Jedna boca od 60 ml sadrži 60 mg sirolimusa.

### Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedan ml sadrži 20 mg etanola i 20 mg sojinog ulja.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralna otopina.  
Blijedožuta do žuta otopina.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Rapamune je indiciran za profilaksu odbacivanja organa u odraslih bolesnika s niskim do umjerenim imunološkim rizikom nakon presađivanja bubrega. Preporučuje se prvih 2 do 3 mjeseca Rapamune primjenjivati u kombinaciji s mikroemulzijom ciklosporina i kortikosteroidima. Liječenje Rapamuneom može se nastaviti kao terapija održavanja s kortikosteroidima samo ako je moguće postupno ukinuti mikroemulziju ciklosporina (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1).

Rapamune je indiciran za liječenje bolesnika koji boluju od sporadične limfangiolejomiozatoze s umjerenom plućnom bolešću ili slabljenjem plućne funkcije (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1).

### 4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje mora započeti i voditi odgovarajuće obučeni specijalist u području transplantacijske medicine.

#### Doziranje

##### Profilaksa odbacivanja organa

##### *Početna terapija (2 do 3 mjeseca nakon transplantacije)*

Uobičajeni režim doziranja Rapamunea je jednokratna udarna oralna doza od 6 mg, koja se mora primijeniti što je ranije moguće nakon transplantacije, nakon čega slijedi 2 mg jedanput dnevno dok rezultati terapijskog praćenja lijeka ne postanu dostupni (vidjeti *Terapijsko praćenje lijeka i prilagodba doze*). Doza Rapamunea se potom mora prilagoditi pojedinom bolesniku tako da se dobiju najniže terapijske koncentracije lijeka u punoj krvi od 4 do 12 ng/ml (kromatografska metoda). Terapija Rapamuneom mora se optimizirati postupnim smanjivanjem doze steroida i mikroemulzije ciklosporina. Preporučeni raspon najniže koncentracije ciklosporina tijekom prva 2-3 mjeseca nakon transplantacije iznosi 150 - 400 ng/ml (monoklonsko određivanje ili ekvivalentna tehnika) (vidjeti dio 4.5).

Kako bi se smanjile promjene koncentracije u krvi, Rapamune se mora uzimati uvijek u isto vrijeme u odnosu na ciklosporin, i to 4 sata nakon doze ciklosporina te uvijek na isti način – ili s hranom ili bez nje (vidjeti dio 5.2).

#### *Terapija održavanja*

Ciklosporin se mora postupno ukinuti tijekom 4 do 8 tjedana, a doza Rapamunea prilagoditi tako da najniža terapijska koncentracija lijeka u krvi bude od 12 do 20 ng/ml (kromatografska metoda; vidjeti *Terapijsko praćenje lijeka i prilagodba doze*). Rapamune se mora davati s kortikosteroidima. U bolesnika u kojih ukidanje ciklosporina nije bilo uspješno ili izvedivo, kombinaciju ciklosporina i Rapamunea ne smije se nastaviti duže od 3 mjeseca nakon transplantacije. U takvih bolesnika mora se prekinuti liječenje Rapamuneom, kada je to klinički pogodno, te započeti zamjenski imunosupresivni protokol.

#### *Terapijsko praćenje lijeka i prilagodba doze*

Koncentraciju sirolimusa u punoj krvi mora se pažljivo pratiti u sljedećih skupina:

- (1) u bolesnika s oštećenjem jetre
- (2) prilikom istodobne primjene induktora ili inhibitora CYP3A4 i nakon njihovog ukidanja (vidjeti dio 4.5); i/ili
- (3) ako je doziranje ciklosporina značajno smanjeno ili je davanje prekinuto, budući da je u ove skupine najvjerojatnije potrebno posebno prilagoditi doziranje.

Terapijsko praćenje lijeka ne smije biti jedini temelj za prilagodbu terapije sirolimusom. Mora se obratiti posebna pažnja na kliničke znakove i simptome, nalaze biopsije tkiva te laboratorijske parametre.

Većina bolesnika koji su primili 2 mg Rapamunea 4 sata nakon ciklosporina imala je najnižu koncentraciju sirolimusa u krvi unutar ciljnog raspona od 4 do 12 ng/ml (izraženo u vrijednostima kromatografske metode). Optimalna terapija zahtijeva praćenje terapijske koncentracije lijeka u svih bolesnika.

U najboljem slučaju, prilagodbe doza Rapamunea moraju se temeljiti na više od jednog određivanja najnižih koncentracija lijeka dobivenih više od 5 dana nakon prethodne promjene doziranja.

Bolesnici se mogu prebaciti s oralne otopine Rapamunea na formulaciju u obliku tableta na temelju odnosa miligram za miligram. Preporučuje se određivanje najniže koncentracije lijeka u krvi 1 ili 2 tjedna nakon promjene formulacije ili jačine tablete radi potvrde da se najniža koncentracija lijeka nalazi unutar preporučenog ciljnog raspona.

Nakon prekida terapije ciklosporinom preporučuje se postići ciljani raspon najnižih koncentracija između 12 i 20 ng/ml (kromatografska metoda). Ciklosporin inhibira metabolizam sirolimusa pa će se posljedično tome razine sirolimusa sniziti nakon prekida terapije ciklosporinom, osim ako se doza sirolimusa ne povisi. U prosjeku bi doza sirolimusa trebala biti 4 puta viša kako bi se uračunala odsutnost farmakokinetičke interakcije (dvostruko povećanje) i povećana potreba za imunosupresivom u odsutnosti ciklosporina (dvostruko povećanje). Brzina kojom se povećava doza sirolimusa mora odgovarati brzini eliminacije ciklosporina.

Ako su potrebne daljnje prilagodbe doze za vrijeme terapije održavanja (nakon prekida davanja ciklosporina), u većine se bolesnika ove prilagodbe mogu temeljiti na jednostavnoj jednadžbi: nova doza Rapamunea = trenutna doza x (ciljna koncentracija/trenutna koncentracija). U obzir dolazi udarna doza uz novu dozu održavanja ako je potrebno značajno povećati najnižu koncentraciju sirolimusa: udarna doza Rapamunea = 3 x (nova doza održavanja – trenutna doza održavanja). Maksimalna doza Rapamunea koja se daje tijekom jednog dana ne smije biti veća od 40 mg. Ako je procijenjena dnevna doza veća od 40 mg zbog dodavanja udarne doze, udarnu dozu treba dati tijekom 2 dana. Najniže koncentracije sirolimusa moraju se pratiti najmanje 3 do 4 dana nakon udarne(ih) doze(a).

Preporučeni raspon 24-satnih najnižih koncentracija sirolimusa temelji se na kromatografskim metodama. U upotrebi je nekoliko metoda testiranja za određivanje koncentracije sirolimusa u punoj krvi. Trenutno se u kliničkoj praksi koncentracija sirolimusa u punoj krvi određuje kako kromatografskom, tako i metodom imunotesta. Vrijednosti koncentracije dobivene ovim dvjema različitim metodama ne mogu se međusobno uspoređivati. Sve koncentracije sirolimusa koje se navode u ovom sažetku opisa svojstava lijeka mjerene su kromatografskom metodom ili su pretvorene u ekvivalentne vrijednosti kromatografske metode. Prilagodbu ciljanom rasponu treba vršiti sukladno korištenoj metodi određivanja najniže koncentracije sirolimusa. Budući da rezultati ovise o metodi i laboratoriju i da se rezultati mogu mijenjati tijekom vremena, prilagodba doze ciljnom terapijskom rasponu mora biti učinjena uz detaljno poznavanje specifičnosti metode koja je upotrijebljena. Odgovorni predstavnici područnog laboratorija moraju stoga stalno obavještavati liječnike o korištenim metodama određivanja koncentracije sirolimusa.

### *Bolesnici koji boluju od sporadične limfangiolejomiozatoze (S-LAM)*

U bolesnika koji boluju od S-LAM-a početna doza lijeka Rapamune mora iznositi 2 mg na dan. Kako bi se održale koncentracije između 5 i 15 ng/ml potrebno je mjeriti najniže koncentracije sirolimusa u punoj krvi za 10 do 20 dana uz prilagodbu doziranja.

Prilagodbe doza u većine se bolesnika mogu temeljiti na jednostavnom omjeru: nova doza lijeka Rapamune = trenutna doza x (ciljna koncentracija/trenutna koncentracija). Česte prilagodbe doza lijeka Rapamune na temelju koncentracija sirolimusa mjenjenih izvan stanja dinamičke ravnoteže mogu dovesti do predoziranja ili poddoziranja jer sirolimus ima dug poluvijek. Nakon što je prilagođena doza održavanja lijeka Rapamune, bolesnici moraju nastaviti primjenjivati novu dozu održavanja najmanje 7 do 14 dana prije daljnje prilagodbe doze, uz praćenje koncentracije. Kada se postigne stabilna doza, potrebno je pratiti koncentracije lijeka tijekom terapije najmanje svaka 3 mjeseca.

Trenutno nisu dostupni podaci iz kontroliranih ispitivanja o liječenju S-LAM-a duljem od jedne godine te je potrebno ponovno procijeniti korist u slučaju dugoročnog liječenja.

### *Posebne populacije*

#### *Populacija crne rase*

Ograničeni podaci ukazuju na to da primatelji presatka bubrega koji su crne rase (uglavnom Afroamerikanci) trebaju više doze sirolimusa i više najniže koncentracije lijeka za postizanje iste djelotvornosti kao u bolesnika koji nisu crne rase. Trenutno su podaci o djelotvornosti i sigurnosti previše ograničeni da bi se mogle dati posebne preporuke za primjenu sirolimusa u primatelja crne rase.

#### *Starije osobe*

Nije uključen dovoljan broj bolesnika starijih od 65 godina u klinička ispitivanja s oralnom otopinom Rapamunea da bi bilo moguće odrediti hoće li oni odgovoriti drugačije od mlađih bolesnika (vidjeti dio 5.2).

#### *Oštećenje bubrega*

Nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2).

#### *Oštećenje jetre*

Klirens sirolimusa može biti smanjen u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2). Bolesnicima s teškim oštećenjem jetre preporučuje se smanjiti dozu održavanja Rapamunea na otprilike polovicu.

Preporučuje se pažljivo pratiti najnižu koncentraciju sirolimusa u punoj krvi u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre (vidjeti *Terapijsko praćenje lijeka i prilagodba doze*). Nije potrebno prilagođavati udarnu dozu Rapamunea.

U bolesnika s ozbiljnim oštećenjem jetre praćenje se mora provoditi svakih 5 do 7 dana nakon prilagodbe doze ili primjene udarne doze sve dok 3 uzastopna mjerenja najniže koncentracije lijeka ne pokažu stabilne koncentracije sirolimusa, jer se u njih zbog produženog poluvijeka kasnije postiže stanje dinamičke ravnoteže.

#### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost lijeka Rapamune u djece i adolescenata starosti ispod 18 godina nisu ustanovljene.

Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2 međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

#### Način primjene

Rapamune je namijenjen samo za peroralnu primjenu.

Kako bi se promjene koncentracije lijeka svele na najmanju moguću mjeru, Rapamune treba dosljedno uzimati ili s hranom ili bez nje.

Mora se izbjegavati sok od grejpa (vidjeti dio 4.5).

Za upute o razjedaivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Rapamune oralna otopina sadrži sojino ulje. Bolesnici alergični na kikiriki ili soju ne smiju uzimati ovaj lijek.

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Rapamune nije odgovarajuće ispitan u bolesnika s transplantiranim bubregom i visokim imunološkim rizikom te se stoga ne preporučuje u te skupine bolesnika (vidjeti dio 5.1).

U bolesnika s transplantiranim bubregom i odgođenom funkcijom presatka, sirolimus može odgoditi oporavak funkcije bubrega.

#### Reakcije preosjetljivosti

Reakcije preosjetljivosti, uključujući anafilaktične/anafilaktoidne reakcije, angioedem, ekfolijativni dermatitis i hipersenzitivni vaskulitis povezane su s primjenom sirolimusa (vidjeti dio 4.8).

#### Istodobno liječenje

##### *Imunosupresivi (samo za bolesnike s transplantiranim bubregom)*

U kliničkim se ispitivanjima sirolimus istodobno primjenjivao sa sljedećim lijekovima: takrolimus, ciklosporin, azatioprin, mofetilmikofenolat, kortikosteroidi i citotoksična protutijela. Sirolimus nije opsežnije ispitan u kombinaciji s drugim imunosupresivnim lijekovima.

Tijekom istodobne primjene Rapamunea i ciklosporina mora se pratiti funkcija bubrega. U bolesnika s povišenom razinom kreatinina u serumu, potrebno je razmotriti odgovarajuću prilagodbu protokola imunosupresije. Potreban je oprez kad se istodobno primjenjuju drugi lijekovi za koje je poznato da imaju štetan učinak na funkciju bubrega.

Bolesnici liječeni ciklosporinom i Rapamuneom dulje od 3 mjeseca imali su višu razinu kreatinina u serumu i nižu izračunatu brzinu glomerularne filtracije nego bolesnici liječeni ciklosporinom i

kontrolni bolesnici koji su primali placebo ili azatioprin. Bolesnici u kojih je uspješno ukinut ciklosporin imali su nižu razinu kreatinina u serumu i višu izračunatu brzinu glomerularne filtracije, kao i nižu incidenciju zloćudnih bolesti nego bolesnici koji su nastavili primati ciklosporin. Ne preporučuje se nastaviti istodobnu primjenu ciklosporina i Rapamunea kao terapije održavanja.

Na temelju podataka iz kasnijih ispitivanja, primjena Rapamunea, mofetilmikofenolata i kortikosteroida u kombinaciji s indukcijom protutijela protiv IL-2 receptora (IL2R Ab) ne preporučuje se u kontekstu *de novo* transplantacije bubrega (vidjeti dio 5.1).

Preporučuje se povremena kvantitativna kontrola izlučivanja proteina u urinu. U ispitivanju u kojem se procjenjivao prelazak s inhibitora kalcineurina na Rapamune u bolesnika koji održavaju presadak bubrega, često je opaženo povećano izlučivanje proteina u urinu 6 do 24 mjeseci poslije prelaska na Rapamune (vidjeti dio 5.1). Novonastala nefroza (nefrotski sindrom) također je opisana u 2% bolesnika u tom ispitivanju (vidjeti dio 4.8). Na temelju podataka iz otvorenog randomiziranog ispitivanja, prelazak s kalcineurinskog inhibitora takrolimusa na Rapamune u bolesnika koji održavaju presadak bubrega bio je povezan s nepovoljnim sigurnosnim profilom, bez postizanja koristi u smislu djelotvornosti, te se stoga ne može preporučiti za primjenu (vidjeti dio 5.1).

Istodobna primjena Rapamunea s inhibitorom kalcineurina može povećati rizik od nastanka hemolitičko-uremijskog sindroma, trombotične trombocitopenične purpуре i trombotske mikroangiopatije (HUS/TTP/TMA) koji su izazvani inhibitorom kalcineurina.

#### *Inhibitori HMG-CoA reduktaze*

U kliničkim se ispitivanjima istodobna primjena Rapamunea i inhibitora HMG-CoA reduktaze i/ili fibrata dobro podnosila. Tijekom terapije Rapamuneom s ciklosporinom A ili bez njega, mora se pratiti bolesnike zbog povišenih lipida u serumu, a bolesnike koji primaju inhibitor HMG-CoA reduktaze i/ili fibrat mora se pratiti zbog mogućeg razvoja rabdomiolize i drugih nuspojava koje su opisane u sažetku opisa svojstava lijeka navedenih lijekova.

#### *Izoenzimi citokroma P450*

Ne preporučuje se istodobna primjena sirolimusa sa snažnim inhibitorima enzima CYP3A4 (kao što su ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, telitromicin ili klaritromicin) ili induktorima enzima CYP3A4 (kao što su rifampin, rifabutin) (vidjeti dio 4.5).

#### *Angioedem*

Istodobna primjena Rapamunea i inhibitora angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACE inhibitora) rezultirala je reakcijama tipa angioneurotskog edema. Povišene razine sirolimusa, primjerice zbog interakcije sa snažnim inhibitorima CYP3A4, (sa ili bez istodobnih ACE inhibitora) također mogu potencirati angioedem (vidjeti dio 4.5). U određenim se slučajevima angioedem povukao nakon prekida ili smanjenja doze Rapamunea.

Povećane stope akutnog odbacivanja potvrđenog biopsijom (engl. *biopsy confirmed acute rejection*, BCAR) u bolesnika s transplantiranim bubregom primijećene su tijekom istodobne primjene sirolimusa s ACE inhibitorima (vidjeti dio 5.1). Bolesnike koji primaju sirolimus treba pažljivo pratiti ako istodobno uzimaju ACE inhibitore.

#### *Cijepljenje*

Imunosupresivi mogu utjecati na odgovor na cijepljenje. Tijekom liječenja imunosupresivima, uključujući i Rapamune, cijepljenje može imati oslabljeni učinak. Mora se izbjegavati primjena živih cjepiva tijekom liječenja Rapamuneom.

#### Zloćudna bolest

Povećana sklonost infekcijama i mogući razvoj limfoma i drugih zloćudnih bolesti, posebice kože, mogu biti posljedica imunosupresije (vidjeti dio 4.8). Potrebno je ograničiti izlaganje suncem svjetlu kao i ultraljubičastom (UV) zračenju nošenjem zaštitne odjeće i upotrebom sredstava za sunčanje s visokim faktorom zaštite, kao što je uobičajeno u bolesnika s povećanim rizikom od raka

kože.

### Infekcije

Pretjerana supresija imunološkog sustava također može povećati sklonost infekcijama, uključujući oportunističke infekcije (bakterijama, gljivicama, virusima i protozoama), infekcije sa smrtnim ishodom i sepsu.

Navedena stanja u bolesnika s transplantiranim bubregom uključuju nefropatiju povezanu s BK virusom i progresivnu multifokalnu leukoencefalopatiju (PML) povezanu s JC virusom. Ove su infekcije često povezane s visokim ukupnim opterećenjem imunosupresivima te mogu dovesti do ozbiljnih ili smrtonosnih stanja o kojima liječnici moraju voditi računa pri razmatranju diferencijalne dijagnoze u imunosuprimiranih bolesnika s pogoršanjem funkcije bubrega ili neurološkim simptomima.

Opisani su slučajevi pneumonije uzrokovane *Pneumocystis carinii* u bolesnika s transplantiranim bubregom koji nisu primali antimikrobnu profilaksu. Stoga se, tijekom prvih 12 mjeseci nakon transplantacije, mora primjenjivati antimikrobna profilaksa za pneumoniju uzrokovanu *Pneumocystis carinii*.

Preporučuje se profilaksa infekcije citomegalovirusom (CMV) tijekom 3 mjeseca nakon transplantacije bubrega, posebice u bolesnika s povećanim rizikom od CMV infekcije.

### Oštećenje jetre

U bolesnika s oštećenjem jetre preporučuje se pažljivo praćenje najniže koncentracije sirolimusa u punoj krvi. U bolesnika s teškim oštećenjem jetre preporučuje se smanjenje doze održavanja na jednu polovicu na temelju smanjenog klirensa (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2). Budući da je u tih bolesnika produžen poluvijek, terapijsko praćenje lijeka nakon udarne doze ili promjene doze mora se provoditi kroz duže vrijeme sve dok se ne postignu stabilne koncentracije (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

### Bolesnici s presađcima pluća i jetre

U bolesnika s presađenom jetrom ili plućima sigurnost i djelotvornost Rapamunea kao imunosupresivne terapije nisu ustanovljene te se stoga takva primjena ne preporučuje.

U dva klinička ispitivanja u bolesnika s *de novo* presađenom jetrom, primjena sirolimusa zajedno s ciklosporinom ili takrolimusom bila je povezana s porastom tromboze hepatičke arterije, što je najčešće dovodilo do gubitka presatka ili smrti.

Kliničko ispitivanje u bolesnika s presađenom jetrom koji su bili liječeni inhibitorom kalcineurina u trajanju od 6 do 144 mjeseca nakon transplantacije, nakon čega su bili randomizirani u skupinu kojoj je inhibitor kalcineurina zamijenjen sirolimusom i skupinu koja je nastavila liječenje inhibitorom kalcineurina, nakon 12 mjeseci ispitivanja na temelju mjerenja glomerularne filtracije prilagođene početnoj vrijednosti nije uspjelo dokazati superiornost liječenja sirolimusom (-4,45 ml/min, odnosno -3,07 ml/min). Ispitivanje nije uspjelo dokazati ni ne-inferiornost stope kombiniranog odbacivanja presađenog organa, nedostatka podataka o preživljenju ili smrti za skupinu bolesnika u kojoj je inhibitor kalcineurina zamijenjen sirolimusom u usporedbi sa skupinom u kojoj je nastavljena primjena inhibitora kalcineurina. Stopa smrtnosti u skupini u kojoj je inhibitor kalcineurina zamijenjen sirolimusom bila je viša nego u skupini u kojoj je nastavljena primjena inhibitora kalcineurina, iako stope nisu bile značajno različite. Stope prijevremenog prekida ispitivanja, sve nuspojave (te posebno infekcije) i akutno odbacivanje presađene jetre dokazano biopsijom nakon 12 mjeseci u skupini u kojoj je inhibitor kalcineurina zamijenjen sirolimusom bile su značajno više u skupini koja je primala sirolimus nego u skupini u kojoj je nastavljena primjena inhibitora kalcineurina.

Opisani su slučajevi dehiscijencije anastomoze bronha, najčešće sa smrtnim ishodom, u bolesnika s *de novo* transplantacijom pluća, kada je sirolimus primijenjen kao dio imunosupresivne terapije.

### Sustavni učinci

U bolesnika koji primaju Rapamune prijavljeno je poremećeno ili sporije zacjeljivanje rana uključujući limfokelu u bolesnika s transplantiranim bubregom i dehiscijenciju rana. Prema podacima iz medicinske literature, bolesnici s indeksom tjelesne mase (BMI) većim od 30 kg/m<sup>2</sup> mogu imati povećan rizik od nepravilnog zacjeljivanja rana.

U bolesnika koji primaju Rapamune prijavljeno je nakupljanje tekućine, uključujući periferni edem, limfedem, pleuralni izljev i perikardijalne izljeve (uključujući hemodinamski značajne izljeve u djece i odraslih).

Primjena Rapamunea bila je povezana s povišenim razinama kolesterola i triglicerida u serumu, što može zahtijevati i liječenje. Bolesnike koji primaju Rapamune mora se nadzirati radi moguće hiperlipidemije uz pomoć laboratorijskih pretraga te, ako se otkrije hiperlipidemija, moraju se poduzeti odgovarajuće mjere kao što je promjena prehrane, tjelovježba i lijekovi za snižavanje lipida. U bolesnika s poznatom hiperlipidemijom od ranije mora se procijeniti omjer rizika i koristi prije započinjanja imunosupresivnog protokola, uključujući Rapamune. Slično tome, potrebno je ponovno razmotriti omjer rizika i koristi od nastavka terapije Rapamuneom u bolesnika s teškom refraktornom hiperlipidemijom.

### Etanol

Rapamune oralna otopina sadrži do 2,5 vol % etanola (alkohol). Udarana doza od 6 mg sadrži do 150 mg alkohola što odgovara 3 ml piva ili 1,25 ml vina. Štetno za ljude koji pate od alkoholizma. O tome treba voditi računa u trudnica ili dojilja, djece te visokorizičnih skupina ljudi poput bolesnika s bolešću jetre ili epilepsijom.

Doze održavanja od 4 mg ili manje sadrže male količine etanola (100 mg ili manje) koje su najvjerojatnije preniske da bi bile štetne.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Sirolimus se opsežno metabolizira putem izoenzima CYP3A4 u stijenci crijeva i jetri. Sirolimus je također supstrat za efluksnu crpku za više lijekova, P-glikoprotein (P-gp) koji se nalazi u tankom crijevu. Stoga, tvari koje utječu na navedene proteine mogu utjecati na apsorpciju i daljnju eliminaciju sirolimusa. Inhibitori enzima CYP3A4 (kao što su ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, telitromicin ili klaritromicin) usporavaju metabolizam sirolimusa i povećavaju razinu sirolimusa. Induktori CYP3A4 (kao što su rifampicin ili rifabutin) pojačavaju metabolizam sirolimusa i smanjuju razinu sirolimusa. Ne preporučuje se istodobna primjena sirolimusa sa snažnim inhibitorima CYP3A4 ili induktorima CYP3A4 (vidjeti dio 4.4).

### Rifampicin (induktor CYP3A4)

Primjena višekratnih doza rifampicina nakon jednokratne doze od 10 mg Rapamune oralne otopine smanjila je koncentraciju sirolimusa u punoj krvi. Rifampicin je povećao klirens sirolimusa za približno 5,5 puta i smanjio AUC za otprilike 82% te  $C_{max}$  za 71%. Ne preporučuje se istodobna primjena sirolimusa i rifampicina (vidjeti dio 4.4).

### Ketokonazol (inhibitor CYP3A4)

Primjena višekratnih doza ketokonazola značajno je utjecala na brzinu i opseg apsorpcije i izloženost sirolimusu iz Rapamune oralne otopine, što je vidljivo iz porasta  $C_{max}$  za 4,4 puta,  $t_{max}$  za 1,4 puta i AUC sirolimusa za 10,9 puta. Ne preporučuje se istodobna primjena sirolimusa i ketokonazola (vidjeti dio 4.4).



### Vorikonazol (inhibitor CYP3A4)

Opisano je da istodobna primjena sirolimusa (jednokratna doza od 2 mg) s višekratnim dozama oralnog vorikonazola (400 mg svakih 12 sati tijekom 1 dana, a potom 100 mg svakih 12 sati tijekom 8 dana) u zdravih osoba dovodi do porasta  $C_{max}$  sirolimusa za prosječno 7 puta, a AUC-a za 11 puta. Ne preporučuje se istodobna primjena sirolimusa i vorikonazola (vidjeti dio 4.4).

### Diltiazem (inhibitor CYP3A4)

Istodobna oralna primjena 10 mg Rapamune oralne otopine i 120 mg diltiazema značajno je utjecala na bioraspoloživost sirolimusa.  $C_{max}$  sirolimusa bila je povećana 1,4 puta,  $t_{max}$  1,3 puta, a AUC 1,6 puta. Sirolimus nije utjecao ni na farmakokinetiku diltiazema, niti njegovih metabolita dezacetildiltiazema i dezmetildiltiazema. Ako se primjenjuje diltiazem, mora se pratiti razina sirolimusa u krvi i prema potrebi prilagoditi dozu.

### Verapamil (inhibitor CYP3A4)

Primjena višekratnih doza verapamila i oralne otopine sirolimusa značajno je utjecala na brzinu i količinu apsorpcije oba lijeka.  $C_{max}$  sirolimusa u krvi bila je povećana 2,3 puta,  $t_{max}$  1,1 puta, a AUC 2,2 puta.  $C_{max}$  i AUC verapamila u plazmi bile su povećane 1,5 puta, dok je  $t_{max}$  smanjen za 24%. Mora se pratiti razina sirolimusa i razmotriti prikladno smanjenje doze za oba lijeka.

### Eritromicin (inhibitor CYP3A4)

Primjena višekratnih doza eritromicina i oralne otopine sirolimusa značajno je povećala brzinu i količinu apsorpcije oba lijeka.  $C_{max}$  sirolimusa u krvi povećana je 4,4 puta,  $t_{max}$  1,4 puta, a AUC 4,2 puta.  $C_{max}$  eritromicina u plazmi povećana je 1,6 puta,  $t_{max}$  1,3 puta, a AUC 1,7 puta. Moraju se pratiti koncentracije sirolimusa i razmotriti prikladno smanjenje doze oba lijeka.

### Ciklosporin (supstrat CYP3A4)

Ciklosporin A (CsA) značajno povisuje brzinu i količinu apsorpcije sirolimusa. Primjena sirolimusa istodobno (5 mg) te 2 sata (5 mg) odnosno 4 sata (10 mg) nakon ciklosporina A (300 mg) dovela je do porasta AUC sirolimusa za otprilike 183%, 141% odnosno 80%. Učinak ciklosporina A ogleda se i u porastu  $C_{max}$  i  $t_{max}$  sirolimusa. Kad se davao 2 sata prije ciklosporina A,  $C_{max}$  i AUC sirolimusa nisu se promijenile. Jednokratna doza sirolimusa nije utjecala na farmakokinetiku ciklosporina (mikroemulzije) u zdravih dobrovoljaca kad je davana istodobno ili u razmaku od 4 sata. Preporučuje se davati Rapamune 4 sata nakon ciklosporina (mikroemulzija).

### Oralni kontraceptivi

Nije opažena klinički značajna farmakokinetička interakcija između Rapamune oralne otopine i 0,3 mg norgestrela / 0,03 mg etinilestradiola. Iako rezultati ispitivanja interakcije jedne doze lijeka s oralnim kontraceptivom upućuju na to da nema farmakokinetičke interakcije, ti rezultati ne mogu isključiti mogućnost promjena u farmakokinetici koje bi mogle utjecati na djelotvornost oralnog kontraceptiva tijekom dugotrajnog liječenja Rapamuneom.

### Druge moguće interakcije

Inhibitori CYP3A4 mogu smanjiti metabolizam sirolimusa i povećati koncentraciju sirolimusa u krvi. Ti inhibitori uključuju određene antimikotike (npr. klotrimazol, flukonazol, itraconazol, vorikonazol), određene antibiotike (npr. troleandomicin, telitromicin, klaritromicin), određene inhibitore proteaze (npr. ritonavir, indinavir, boceprevir, telaprevir), nikardipin, bromokriptin, cimetidin i danazol.

Induktori CYP3A4 mogu povećati metabolizam sirolimusa i smanjiti koncentraciju sirolimusa u krvi [npr. gospina trava (*Hypericum perforatum*), antikonvulzivi: karbamazepin, fenobarbital, fenitoin].

Iako sirolimus *in vitro* inhibira ljudski jetreni mikrosomalni citokrom P<sub>450</sub> CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, i CYP3A4/5, ne očekuje se da će djelatna tvar inhibirati aktivnost navedenih izoenzima *in vivo*, budući da su koncentracije sirolimusa potrebne za postizanje inhibicije značajno više od onih koje su opažene u bolesnika koji su primali terapijske doze Rapamunea. Inhibitori P-gp-a mogu smanjiti izbacivanje sirolimusa iz stanica crijeva i tako povećati razinu sirolimusa.

Sok od grejpa utječe na metabolizam posredovan enzimom CYP3A4 te se stoga mora izbjegavati.

Mogu se opaziti farmakokinetičke interakcije s lijekovima za regulaciju peristaltike, poput cisaprida i metoklopramida.

Nije opažena klinički značajna farmakokinetička interakcija između sirolimusa i nijedne od sljedećih tvari: aciklovir, atorvastatin, digoksin, glibenklamid, metilprednizolon, nifedipin, prednizolon i trimetoprim/sulfametoksazol.

#### Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Žene reproduktivne dobi

Tijekom terapije Rapamuneom mora se koristiti učinkovita kontracepcija, kao i 12 tjedana nakon prestanka uzimanja Rapamunea (vidjeti dio 4.5).

#### Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni sirolimusa u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Mogući rizik za ljude nije poznat. Rapamune se ne smije primjenjivati u trudnoći, osim ako je to nužno potrebno. Tijekom terapije Rapamuneom mora se koristiti učinkovita kontracepcija, kao i 12 tjedana nakon prestanka uzimanja Rapamunea.

#### Dojenje

Nakon primjene radioizotopom obilježenog sirolimusa opažena je radioaktivnost u mlijeku štakorica za vrijeme laktacije. Nije poznato izlučuje li se sirolimus u majčino mlijeko. Zbog mogućih nuspojava u dojenčadi majki koje uzimaju sirolimus, mora se prekinuti dojenje tijekom liječenja Rapamuneom.

#### Plodnost

U bolesnika liječenih Rapamuneom uočeni su poremećaji parametara sperme. U većini slučajeva učinci su bili reverzibilni nakon prestanka uzimanja Rapamunea (vidjeti dio 5.3).

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Nisu poznati učinci Rapamunea na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nisu provedena ispitivanja učinaka Rapamunea na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

### **4.8 Nuspojave**

#### Nuspojave zabilježene pri profilaksi odbacivanja organa kod transplantacije bubrega

Najčešće prijavljene nuspojave (javljaju se u >10% bolesnika) su trombocitopenija, anemija, pireksija, hipertenzija, hipokalemija, hipofosfatemija, infekcije mokraćnih puteva, hiperkolesterolemija, hiperglikemija, hipertrigliceridemija, bol u abdomenu, limfokela, periferni edem, artralgijska, akne, proljev, bol, konstipacija, mučnina, glavobolja, povišena razina kreatinina u krvi, povišena razina laktat dehidrogenaze (LDH) u krvi.

Incidencija bilo koje nuspojave(a) može porasti s povišenjem najniže razine sirolimusa.

U sljedećoj tablici prikazane su nuspojave na temelju iskustva iz kliničkih ispitivanja i praćenja lijeka nakon stavljanja u promet.

Unutar klasifikacije organskog sustava, nuspojave su prikazane po učestalosti (broj bolesnika za koje se očekuje da će imati reakciju) prema sljedećim kategorijama: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 10\ 000$  i  $< 1/1000$ ); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane po padajućoj ozbiljnosti.

Većina bolesnika bila je na imunosupresivnom liječenju koje je uključivalo Rapamune u kombinaciji s drugim imunosupresivnim lijekovima.

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često ( $\geq 1/10$ )	Često ( $\geq 1/100$ i $< 1/10$ )	Manje često ( $\geq 1/1000$ i $< 1/100$ )	Rijetko ( $\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$ )	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Infekcije i infestacije	pneumonija, gljivična infekcija, virusna infekcija, bakterijska infekcija, infekcija herpes simpleks virusom, infekcija mokraćnog sustava	sepsa, pijelonefritis, infekcija citomegalovirusom, herpes zoster uzrokovan virusom varicella zoster	kolitis uzrokovan <i>Clostridium difficile</i> , mikobakterijska infekcija (uključujući tuberkulozu), infekcija Epstein-Barrovim virusom		
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)		nemelanomski rak kože *	limfom*, maligni melanom*, post-transplantacijski limfoproliferativni poremećaj		neuroendokrin i karcinom kože*
Poremećaji krvi i limfnog sustava	trombocitopenija, anemija, leukopenija	hemolitičko-uremijski sindrom, neutropenija	pancitopenija, trombotična trombocitopenična purpura		
Poremećaji imunološkog sustava		preosjetljivost (uključujući angioedem, anafilaktičku i anafilaktoidnu reakciju)			
Poremećaji metabolizma i prehrane	hipokalemija, hipofosfatemija, hiperlipidemija (uključujući hiperkolesterolemiju), hiperglikemija, hipertrigliceridemija, šećerna bolest				

<b>Klasifikacija organskih sustava</b>	<b>Vrlo često (≥1/10)</b>	<b>Često (≥1/100 i &lt;1/10)</b>	<b>Manje često (≥1/1000 i &lt;1/100)</b>	<b>Rijetko (≥1/10 000 i &lt;1/1000)</b>	<b>Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)</b>
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja				sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije
Srčani poremećaji	tahikardija	perikardijalni izljev			
Krvožilni poremećaji	hipertenzija, limfokela	venska tromboza (uključujući duboku vensku trombozu)	limfedem		
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja		plućna embolija, pneumonitis*, pleuralni izljev, epistaksa	plućna hemoragija	alveolarna proteinoza	
Poremećaji probavnog sustava	bol u abdomenu, konstipacija, proljev, mučnina	pankreatitis, stomatitis, ascites			
Poremećaji jetre i žuči	poremećeni nalazi testova jetrene funkcije (uključujući povišenu alanin aminotransferazu i povišenu aspartat aminotransferazu)		zatajenje jetre*		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip, akne		eksfolijativni dermatitis	hipersenzitivni vaskulitis	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	artralgija	osteonekroza			
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	proteinurija		nefrotski sindrom (vidjeti dio 4.4), fokalna segmentalna glomeruloskleroza*		
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	poremećaj menstrualnog ciklusa (uključujući amenoreju i menoragiju)	ovarijske ciste			

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često (≥1/10)	Često (≥1/100 i <1/10)	Manje često (≥1/1000 i <1/100)	Rijetko (≥1/10 000 i <1/1000)	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	edemi, periferni edemi, pireksija, bol, poremećaj zacjeljivanja*				
Pretrage	povišena laktat dehidrogenaza u krvi, povišen kreatinin u krvi				

\*Vidjeti dio ispod.

### Opis odabranih nuspojava

Imunosupresija povećava sklonost razvoju limfoma i drugih zloćudnih bolesti, osobito kože (vidjeti dio 4.4).

U bolesnika liječenih imunosupresivima, uključujući Rapamune, zabilježeni su slučajevi nefropatije povezane s BK virusom, kao i slučajevi progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML) povezane s JC virusom.

Zabilježena je hepatotoksičnost. Rizik može rasti s porastom najniže terapijske razine sirolimusa. Zabilježeni su i rijetki slučajevi hepatalne nekroze sa smrtnim ishodom kod povišenih najnižih koncentracija sirolimusa.

Zabilježeni su slučajevi intersticijske bolesti pluća (uključujući pneumonitis i, rijetko, obliterirajući bronhiolitis s organiziranom pneumonijom (BOOP) te plućna fibroza), neki od njih sa smrtnim ishodom, bez utvrđenog infektivnog uzroka, u bolesnika koji su primali imunosupresivnu terapiju koja je uključivala Rapamune. U nekim se slučajevima intersticijska bolest pluća povukla nakon prekida primjene ili smanjivanja doze Rapamunea. Rizik može biti povećan s porastom najniže razine sirolimusa.

Zabilježeno je narušeno cijeljenje nakon transplantacijskog operativnog zahvata, uključujući dehiscijenciju fascije, kilu na mjestu incizije i razdvajanje anastomoza (npr. rane, krvnih žila, dišnih putova, uretera, žučnih vodova).

U bolesnika liječenih Rapamuneom uočeni su poremećaji parametara sperme. U većini slučajeva učinci su bili reverzibilni nakon prestanka uzimanja Rapamunea (vidjeti dio 5.3).

U bolesnika s odgođenom funkcijom presatka, sirolimus može odgoditi oporavak bubrežne funkcije.

Istodobna primjena sirolimusa s inhibitorima kalcineurina može povećati rizik od hemolitičko-uremijskog sindroma, trombotične trombocitopenične purpure i trombotske mikroangiopatije koji su izazvani inhibitorima kalcineurina.

Opisana je fokalna segmentalna glomeruloskleroza.

U bolesnika koji su koristili Rapamune zabilježeni su slučajevi nakupljanja tekućine, uključujući periferni edem, limfedem, pleuralni i perikardijalni izljev (uključujući hemodinamički značajne izljeve u djece i odraslih).

U ispitivanju kojim se procjenjivala sigurnost i djelotvornost zamjene terapije inhibitorima kalcineurina sirolimusom (ciljane koncentracije 12 – 20 ng/ml) u bolesnika s održavanjem presatka bubrega, zaustavljeno je uključivanje bolesnika u podskupini (n=90) s početnom brzinom glomerularne filtracije manjom od 40 ml/min (vidjeti dio 5.1). U ovoj podskupini liječenoj sirolimusom (n=60, medijan vremena nakon transplantacije bio je 36 mjeseci) uočena je veća stopa ozbiljnih nuspojava uključujući pneumoniju, akutno odbacivanje, propadanje presatka i smrt.

Zabilježene su ovarijske ciste i poremećaji menstrualnog ciklusa (uključujući amenoreju i menoragiju). Bolesnici sa simptomatskim ovarijskim cistama moraju biti upućeni na daljnju obradu. Incidencija ovarijskih cista može biti viša u žena prije menopauze u usporedbi sa ženama u postmenopauzi. U nekim slučajevima, ovarijske ciste i navedeni poremećaji menstrualnog ciklusa povukli su se nakon prekida primjene Rapamunea.

### Pedijatrijska populacija

U djece ili adolescenata u dobi ispod 18 godina nisu provedena kontrolirana klinička ispitivanja određivanja doze usporediva s onom koja je trenutno indicirana u liječenju odraslih s Rapamuneom.

Sigurnost primjene ispitana je u kontroliranom kliničkom ispitivanju koje je uključivalo bolesnike s presađenim bubregom u dobi ispod 18 godina s povišenim imunološkim rizikom, što je definirano s jednom ili više epizoda akutnog odbacivanja alopresatka i/ili prisutnost kronične nefropatije alopresatka potvrđene biopsijom u anamnezi (vidjeti dio 5.1). Primjena Rapamunea u kombinaciji s inhibitorima kalcineurina i kortikosteroidima bila je povezana s povećanim rizikom pogoršanja funkcije bubrega, poremećajima lipida u serumu (uključujući, između ostaloga, i povišenu razinu triglicerida i kolesterola u serumu) te infekcijama mokraćnog sustava. Ispitivana shema liječenja (kontinuirana primjena Rapamunea u kombinaciji s inhibitorom kalcineurina) nije indicirana u odraslih ili pedijatrijskih bolesnika (vidjeti dio 4.1).

Drugo ispitivanje koje je uključivalo bolesnike s presađenim bubregom u dobi do 20 godina i mlađe s ciljem procjene sigurnosti postupnog ukidanja kortikosteroida (počevši šest mjeseci nakon transplantacije) u imunosupresivnoj shemi koja je započeta u vrijeme transplantacije, a koja je uključivala imunosupresiju punom dozom Rapamunea i inhibitorom kalcineurina u kombinaciji s uvođenjem basiliximaba, pokazala je da je od 274 uključenih bolesnika, 19 (6,9%) razvilo posttransplantacijski limfoproliferativni poremećaj. Od 89 bolesnika za koje je poznato da su bili seronegativni na Epstein-Barrov virus (EBV) prije transplantacije, u 13 (15,6%) se razvio posttransplantacijski limfoproliferativni poremećaj. Svi bolesnici koji su razvili posttransplantacijski limfoproliferativni poremećaj bili su mlađi od 18 godina.

Nema dovoljno iskustva na temelju kojeg bi bilo moguće preporučiti primjenu Rapamunea u djece i adolescenata (vidjeti dio 4.2).

### Nuspojave opažene u bolesnika koji boluju od S-LAM-a

Sigurnost primjene procijenjena je u kontroliranom ispitivanju koje je uključivalo 89 bolesnika s LAM-om, od kojih je 81 bolesnik imao S-LAM i njih 42 je liječeno Rapamuneom (vidjeti dio 5.1). Nuspojave lijeka opažene u bolesnika sa S-LAM u ovom ispitivanju bile su dosljedne poznatom sigurnosnom profilu lijeka za indikaciju profilakse odbacivanja organa kod transplantacije bubrega uz dodatak smanjenja tjelesne težine, za što je incidencija zabilježena u ispitivanju bila veća uz primjenu Rapamunea nego incidencija opažena pri primjeni placeba (često, 9,5% naspram često, 2,6%).

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

## 4.9 Preoziranje

Sadašnja iskustva s preoziranjem su minimalna. Jedan bolesnik doživio je fibrilaciju atriya nakon unosa 150 mg Rapamunea. Općenito, nuspojave preoziranja odgovaraju onima navedenima u dijelu 4.8. U svim slučajevima preoziranja potrebno je uvesti opće potporne mjere. Zbog slabe topljivosti u vodi i visokog stupnja vezanja Rapamunea na eritrocite i proteine plazme može se pretpostaviti da nije moguće u značajnijoj mjeri ukloniti Rapamune dijalizom.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Imunosupresivi, selektivni imunosupresivni lijekovi, ATK oznaka: L04AA10.

Sirolimus inhibira aktivaciju T stanica izazvanu većinom podražaja tako što blokira unutarstanični prijenos signala, kako onog ovisnog o kalciju, tako i neovisnog o kalciju. Ispitivanja su pokazala da su njegovi učinci posredovani mehanizmom koji je drugačiji od mehanizma ciklosporina, takrolimusa i drugih imunosupresivnih lijekova. Eksperimentalni dokazi upućuju na to da se sirolimus veže na specifični protein FKPB-12 u citosolu te da kompleks FKPB 12-sirolimus inhibira aktivaciju ciljnog mjesta rapamicina u sisavaca (*engl. mammalian Target Of Rapamycin*, mTOR), najvažnije kinaze za progresiju staničnog ciklusa. Inhibicija mTOR-a dovodi do blokade nekoliko specifičnih puteva prijenosa signala. Konačni učinak je inhibicija aktivacije limfocita, što dovodi do imunosupresije.

U životinja sirolimus ima izravan učinak na aktivaciju B i T limfocita, te tako suprimira imunološki posredovane reakcije kao što je odbacivanje alopresatka.

LAM uključuje infiltraciju plućnog tkiva stanicama sličnim glatkim mišićnim stanicama koje nose inaktivirajuće mutacije TSC (*engl. tuberous sclerosis complex*) gena (stanice LAM-a). Gubitak funkcije TSC gena aktivira signalni put mTOR što rezultira proliferacijom stanica i oslobađanjem limfangiogenih čimbenika rasta. Sirolimus inhibira aktivirani mTOR put, a time i proliferaciju stanica LAM-a.

### Klinička ispitivanja

#### *Profilaksa odbacivanja organa*

Bolesnici s niskim do umjerenim imunološkim rizikom praćeni su u ispitivanju faze 3 u kojem se ukidao ciklosporin uz nastavak terapije održavanja Rapamuneom, koje je uključilo bolesnike koji su dobili alopresadak bubrega od kadaveričnog ili živućeg darivatelja. Nadalje, uključeni su i primatelji ponovnog presatka, čiji su prvotni presadci preživjeli najmanje 6 mjeseci nakon transplantacije. Ciklosporin nije ukinut u bolesnika koji su doživjeli epizode akutnog odbacivanja 3. stupnja po Banffu, koji su bili ovisni o dijalizi, koji su imali kreatinin u serumu viši od 400  $\mu\text{mol/l}$  i onih koji nisu imali zadovoljavajuću funkciju bubrega koja bi dopuštala ukidanje ciklosporina. Bolesnici s visokim imunološkim rizikom od gubitka presatka nisu ispitani u dovoljnom broju u ispitivanjima s prekidom davanja ciklosporina uz nastavak liječenja Rapamuneom te se stoga za njih ne preporučuje ovaj protokol liječenja.

U obje skupine, preživljenje presatka i bolesnika bilo je slično nakon 12, 24 i 36 mjeseci. Nakon 48 mjeseci opažena je statistički značajna razlika u preživljenju presatka u korist skupine liječene Rapamuneom nakon uklanjanja ciklosporina u usporedbi sa skupinom liječenom Rapamuneom i ciklosporinom (uključujući i isključujući bolesnike izgubljene iz praćenja). U razdoblju do 12 mjeseci nakon randomizacije opažena je značajno veća stopa odbacivanja dokazana prvom biopsijom u skupini kojoj je uklonjen ciklosporin u usporedbi sa skupinom koja je nastavila liječenje ciklosporinom (9,8% nasuprot 4,2%). Nakon toga vremena, razlika između skupina više nije bila značajna.

Srednja vrijednost izračunate brzine glomerularne filtracije (GFR) nakon 12, 24, 36, 48 i 60 mjeseci bila je značajno veća u bolesnika koji su primali Rapamune nakon isključenja ciklosporina nego u skupini onih koji su primali Rapamune i ciklosporin. Na temelju analize podataka nakon 36 mjeseci i kasnije, koja je pokazala sve veću razliku u preživljenju presatka i funkciji bubrega, kao i značajno niži krvni tlak u skupini kojoj je isključen ciklosporin, odlučeno je da skupina bolesnika liječenih Rapamuneom i ciklosporinom prekine ispitivanje. Do 60 mjeseci, incidencija zloćudnih bolesti (s izuzetkom kožnih) bila je značajno veća u skupini koja je nastavila uzimati ciklosporin, u usporedbi sa skupinom kojoj je ukinut (8,4% nasuprot 3,8%). Medijan vremena do prve pojave karcinoma kože bio je značajno odgođen za tu skupinu.

Sigurnost i djelotvornost prebacivanja s inhibitora kalcineurina na Rapamune u bolesnika koji održavaju presađak bubrega (6-120 mjeseci nakon presađivanja) procijenjena je u randomiziranom, multicentričnom, kontroliranom ispitivanju u kojem su ispitanici podijeljeni u skupine prema izračunatoj početnoj vrijednosti brzine glomerularne filtracije (20-40 ml/min nasuprot >40 ml/min). Istodobno primijenjeni imunosupresivni lijekovi uključivali su mofetilmikofenolat, azatioprin i kortikosteroide. Uključivanje bolesnika u skupinu s početnom brzinom glomerularne filtracije manjom od 40 ml/min prekinuto je zbog neravnoteže u učestalosti nuspojava (vidjeti dio 4.8).

Funkcija bubrega u skupini bolesnika s izračunatom početnom vrijednošću brzine glomerularne filtracije većom od 40 ml/min općenito se nije poboljšala. Stope akutnog odbacivanja, gubitka presatka i smrti bile su slične nakon 1 i 2 godine. Nuspojave proizašle iz liječenja bile su češće tijekom prvih 6 mjeseci nakon prebacivanja na Rapamune. Nakon 24 mjeseca, u skupini s izračunatom početnom brzinom glomerularne filtracije većom od 40 ml/min, srednje vrijednosti i medijan omjera proteina u urinu i kreatinina bile su značajno veće u skupini prebačenoj na Rapamune u usporedbi sa skupinom u kojoj je nastavljeno liječenje inhibitorima kalcineurina (vidjeti dio 4.4). Također je prijavljena i novonastala nefroza (nefrotski sindrom) (vidjeti dio 4.8).

Nakon 2 godine stopa zloćudnih bolesti kože, isključujući melanom, bila je značajno niža u skupini prebačenoj na Rapamune u usporedbi sa skupinom u kojoj je nastavljeno liječenje inhibitorima kalcineurina (1,8% i 6,9%). U podskupini ispitanika s početnom brzinom glomerularne filtracije većom od 40 ml/min i normalnim izlučivanjem proteina u urinu, brzina glomerularne filtracije izračunata nakon 1 i 2 godine bila je veća u bolesnika koji su prebačeni na Rapamune u odnosu na odgovarajuću podskupinu bolesnika koji su nastavili liječenje inhibitorima kalcineurina. Stope akutnog odbacivanja, gubitka presatka i smrti bile su slične, ali je izlučivanje proteina u urinu bilo povećano u bolesnika u ovoj podskupini koji su liječeni Rapamuneom.

U otvorenom, randomiziranom, usporednom, multicentričnom ispitivanju u kojemu su bolesnici s presatkom bubrega prebačeni s takrolimusa na sirolimus 3 do 5 mjeseci nakon transplantacije ili su ostali na takrolimusu, nije bilo značajne razlike u bubrežnoj funkciji za 2 godine. Bilo je više štetnih događaja (99,2% naspram 91,1%,  $p=0,002^*$ ) i prestanaka liječenja zbog štetnih događaja (26,7% naspram 4,1%,  $p<0,001^*$ ) u skupini koja je prebačena na sirolimus u usporedbi sa skupinom koja je liječena takrolimusom. Incidencija biopsije potvrdila je da je akutno odbacivanje bilo više ( $p=0,020^*$ ) u bolesnika u skupini koja je primala sirolimus (11, 8,4%) u usporedbi sa skupinom liječenom takrolimusom (2, 1,6%) kroz dvije godine; većina odbacivanja bila je blagog intenziteta (8 od 9 [89%] BCAR posredovan T-stanicama, 2 od 4 [50%] protutijelima posredovan BCAR) u skupini sa sirolimusom. Bolesnici koji su imali i protutijelima posredovano odbacivanje i T-stanicama posredovano odbacivanje na istom bioptatu bili su uračunati po jedanput u svaku kategoriju. Više onih koji su prebačeni na sirolimus razvilo je novi nastup diabetesa mellitusa definiran kao 30-dnevna ili dulja neprekidna ili najmanje 25-dnevna neprekidna (bez pauze) primjena bilo koje antidijabetičke terapije nakon randomizacije, s glukozom natašte  $\geq 126$  mg/dl ili glukozom mjerenom tijekom dana (bez 8-satnog neuzimanja hrane) od  $\geq 200$  mg/dl nakon randomizacije (18,3% naspram 5,6%,  $p=0,025^*$ ). Niža incidencija karcinoma pločastih stanica kože uočena je u skupini koja je primala sirolimus (0% naspram 4,9%). \*Napomena: p-vrijednosti nisu kontrolirane za multipla testiranja.

Dva multicentrična klinička ispitivanja pokazala su da bolesnici s *de novo* presatkom bubrega liječeni



sirolimusom, mofetilmikofenolatom, kortikosteroidima i antagonistom IL-2 receptora imaju značajno veće stope akutnog odbacivanja i brojčano značajno veći postotak smrtnosti u usporedbi s bolesnicima liječenima inhibitorima kalcineurina, mofetilmikofenolatom, kortikosteroidima i antagonistom IL-2 receptora (vidjeti dio 4.4). Funkcija bubrega nije bila bolja u skupinama *de novo* liječenima Rapamuneom bez inhibitora kalcineurina. U jednom od ispitivanja primijenjen je skraćeni protokol doziranja daklizumaba.

U randomiziranom, usporednom procjenjivanju ramiprila u odnosu na placebo za prevenciju proteinurije u bolesnika s presađenim bubregom koji su prešli s inhibitora kalcineurina na sirolimus, primijećena je razlika u broju bolesnika s BCAR tijekom 52 tjedna [13 (9,5%) u usporedbi s 5 (3,2%);  $p = 0,073$ ]. Bolesnici koji su započeli s ramiprilom 10 mg imali su veću stopu BCAR-a (15%) u usporedbi s bolesnicima koju su započeli s ramiprilom 5 mg (5%). Većina odbacivanja dogodila se unutar prvih šest mjeseci nakon prelaska i bila su manje teška; tijekom ispitivanja nisu prijavljeni gubitci presađaka (vidjeti dio 4.4).

#### *Bolesnici koji boluju od sporadične limfangiolejomiozatoze (S-LAM)*

Sigurnost primjene i djelotvornost Rapamunea u liječenju LAM-a procijenjene su u randomiziranom, dvostruko slijepom, multicentričnom, kontroliranom ispitivanju. Ovo ispitivanje usporedilo je Rapamune (doza prilagođena na 5 – 15 ng/ml) s placeboom tijekom razdoblja liječenja od 12 mjeseci, nakon kojeg je uslijedilo razdoblje praćenja od 12 mjeseci u bolesnika s TSC-LAM ili S-LAM. Osamdeset devet (89) bolesnika bilo je uključeno u 13 ispitivačkih centara u Sjedinjenim Državama, Kanadi i Japanu od kojih je 81 bolesnik imao S-LAM; od bolesnika sa S-LAM-om, 39 je bilo randomizirano za primanje placeba i 42 bolesnika za primanje Rapamunea. Ključni kriterij uključivanja u ispitivanje bio je forsirani ekspiratorni volumen u 1. sekundi (FEV1)  $\leq 70\%$  od predviđene vrijednosti nakon primjene bronhodilatatora na početnom posjetu. Među bolesnicima sa S-LAM-om, uključeni bolesnici imali su umjereno uznapredovalu plućnu bolest s početnim FEV1 od  $49,2 \pm 13,6\%$  (srednja vrijednost  $\pm$  SD) predviđene vrijednosti. Mjera primarnog ishoda bila je razlika između skupina u stopi promjene (nagibu) u FEV1. Tijekom razdoblja liječenja bolesnika sa S-LAM-om, srednja vrijednost  $\pm$  SE FEV1 nagiba iznosila je  $-12 \pm 2$  ml po mjesecu u skupini koja je primala placebo i  $0,3 \pm 2$  ml po mjesecu u skupini liječenoj Rapamuneom ( $p < 0,001$ ). Apsolutna razlika između skupina u srednjoj vrijednosti promjene u FEV1 iznosila je 152 ml tijekom razdoblja liječenja ili približno 11% srednje vrijednosti FEV1 kod uključivanja u ispitivanje.

U usporedbi sa skupinom koja je primala placebo, u skupini liječenoj sirolimusom zabilježeno je poboljšanje od početka terapije do 12. mjeseca u izmjerenim vrijednostima forsiranog vitalnog kapaciteta ( $-12 \pm 3$  u usporedbi s  $7 \pm 3$  ml po mjesecu,  $p < 0,001$ ), vaskularnog endotelnog čimbenika rasta u serumu D (VEGF-D;  $-8,6 \pm 15,2$  u usporedbi s  $-85,3 \pm 14,2$  pg/ml po mjesecu,  $p < 0,001$ ) i kvalitete života (rezultat kvalitete života prema vizualno-analognom ljestvici (engl. *Visual Analogue Scale – Quality of Life*, VAS-QOL):  $-0,3 \pm 0,2$  u usporedbi s  $0,4 \pm 0,2$  po mjesecu,  $p = 0,022$ ) te rezultatima funkcionalne sposobnosti ( $-0,009 \pm 0,005$  u usporedbi s  $0,004 \pm 0,004$  po mjesecu,  $p = 0,044$ ) u bolesnika sa S-LAM-om. Nije postojala značajna razlika među skupinama u ovom intervalu u promjeni funkcionalnog rezidualnog kapaciteta, prijedene udaljenosti tijekom 6-minutnog hoda, difuzijskom kapacitetu pluća za ugljikov monoksid ili rezultatu općeg zadovoljstva u bolesnika sa S-LAM-om.

#### Pedijatrijska populacija

Rapamune je procijenjen u kontroliranom kliničkom ispitivanju u trajanju od 36 mjeseci koje je uključivalo bolesnike s presađenim bubregom mlađe od 18 godina s povišenim imunološkim rizikom, što je definirano kao anamneza jedne ili više epizoda akutnog odbacivanja presatka i/ili prisutnost kronične nefropatije presatka potvrđene biopsijom. Ispitanici su primali Rapamune (ciljna koncentracija sirolimusa od 5 do 15 ng/ml) u kombinaciji s inhibitorom kalcineurina i kortikosteroidima ili su primali imunosupresivnu terapiju inhibitorom kalcineurina bez Rapamunea. Skupina s Rapamuneom nije postigla bolje rezultate od kontrolne skupine obzirom na prvi nastup akutnog odbacivanja potvrđenog biopsijom, gubitak presatka ili smrt. U svakoj je skupini zabilježen po jedan smrtni slučaj. Primjena Rapamunea u kombinaciji s inhibitorima kalcineurina i

kortikosteroidima bila je povezana s povećanim rizikom pogoršanja funkcije bubrega, poremećajima lipida u serumu (uključujući, ali ne isključivo ograničeno na povišenu razinu triglicerida i ukupnog kolesterola u serumu) te infekcijama mokraćnog sustava (vidjeti dio 4.8).

Neprihvatljivo visoka učestalost posttransplantacijskog limfoproliferativnog poremećaja opažena je u pedijatrijskom kliničkom ispitivanju u transplantiranih bolesnika gdje je djeci i adolescentima davana puna doza Rapamunea usporedno s punom dozom inhibitora kalcineurina s basiliksimabom i kortikosteroidima (vidjeti dio 4.8).

U retrospektivnom pregledu jetrene veno-okluzivne bolesti u bolesnika u kojih je napravljena mijeloablativna transplantacija matičnih stanica primjenom ciklofosfamida i zračenjem cijelog tijela, povećana incidencija jetrene veno-okluzivne bolesti uočena je u bolesnika liječenih Rapamuneom, posebno u onih u kojih je istodobno primijenjen i metotreksat.

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

### Oralna otopina

Nakon primjene Rapamune oralne otopine, sirolimus se brzo apsorbira i postiže vršnu koncentraciju za 1 sat u zdravih osoba koje su primile jednokratnu dozu, odnosno 2 sata u bolesnika sa stabilnim alopresadcima bubrega koji su primili višekratne doze. Sistemska raspoloživost sirolimusa u kombinaciji s istodobno primijenjenim ciklosporinom (Sandimune) iznosi približno 14%. Nakon opetovane primjene prosječna koncentracija sirolimusa u krvi povećava se otprilike 3 puta. Poluvijek eliminacije u bolesnika sa stabilnim presatkom bubrega nakon višekratnih oralnih doza iznosio je  $62 \pm 16$  h. Međutim, efektivni poluvijek je kraći i srednja vrijednost koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže bila je postignuta nakon 5 do 7 dana. Omjer u krvi prema plazmi (B/P) od 36 ukazuje na to da sirolimus u značajnoj mjeri ulazi i u stanične elemente krvi.

Sirolimus je supstrat kako za citokrom P450 IIIA4 (CYP3A4), tako i za P-glikoprotein. Sirolimus se opsežno metabolizira O-demetilacijom i/ili hidrosilacijom. U punoj krvi je moguće identificirati sedam glavnih metabolita, uključujući hidroksil, demetil i hidroksidemetil. Sirolimus je glavna komponenta u punoj ljudskoj krvi i pridonosi više od 90% imunosupresivnom djelovanju. Nakon jednokratne doze od [ $^{14}$ C] sirolimusa u zdravih dobrovoljaca, veći dio (91,1%) radioaktivnosti pronađen je u fecesu, a tek je u manjoj količini (2,2%) izlučen u urin.

Klinička ispitivanja Rapamunea nisu uključila dovoljan broj bolesnika starijih od 65 godina života te stoga nije moguće odrediti bi li oni drugačije odgovorili na terapiju od mlađih bolesnika. Podaci o najnižoj koncentraciji sirolimusa u 35 bolesnika s presatkom bubrega starijih od 65 godina života bili su slični onima u odrasle populacije (n = 822) u dobi od 18 do 65 godina života.

U dijaliziranih pedijatrijskih bolesnika (smanjena brzina glomerularne filtracije za 30% do 50%) unutar dobnog raspona od 5 do 11 godina i od 12 do 18 godina, prosječni CL/F normiran prema srednjoj vrijednosti tjelesne težine bio je veći u mlađih pedijatrijskih bolesnika (580 ml/h/kg) nego u starijih pedijatrijskih bolesnika (450 ml/h/kg) u usporedbi s odraslima (287 ml/h/kg). Postojala je značajna individualna varijabilnost unutar dobnih skupina.

Koncentracije sirolimusa određivane su u ispitivanjima s kontrolom koncentracije u pedijatrijskih bolesnika s presađenim bubregom, koji su također primali ciklosporin i kortikosteroide. Ciljna vrijednost najniže koncentracije iznosila je 10-20 ng/ml. U stanju dinamičke ravnoteže 8 djece u dobi 6-11 godina primilo je srednju vrijednost  $\pm$  SD doze od  $1,75 \pm 0,71$  mg/dan ( $0,064 \pm 0,018$  mg/kg,  $1,65 \pm 0,43$  mg/m<sup>2</sup>), dok je 14 adolescenata u dobi 12-18 godina primilo srednju vrijednost  $\pm$  SD doze od  $2,79 \pm 1,25$  mg/dan ( $0,053 \pm 0,0150$  mg/kg,  $1,86 \pm 0,61$  mg/m<sup>2</sup>). Mlađa djeca imala su povišeni CL/F normaliziran prema težini (214 ml/h/kg) u usporedbi adolescentima (136 ml/h/kg). Ovi podaci upućuju na to da mlađa djeca vjerojatno zahtijevaju veće doze prilagođene tjelesnoj težini u usporedbi s adolescentima i odraslim osobama kako bi postigla slične ciljne koncentracije. Međutim, razvoj ovakvih konkretnih preporuka o doziranju u djece nije moguć bez potvrde na temelju dodatnih podataka.

U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh klasifikacija A ili B) srednje vrijednosti AUC sirolimusa i  $t_{1/2}$  su bile povećane za 61%, odnosno za 43%, dok je CL/F bio smanjen za 33% u usporedbi s normalnim zdravim ispitanicima. U bolesnika s teškim oštećenjem jetre (Child – Pugh klasifikacija C) srednja vrijednost za AUC sirolimusa bila je povećana 210%,  $t_{1/2}$  je bio povećan 170%, a CL/F je bio smanjen za 67% u usporedbi s zdravim ispitanicima. Dulji poluvijekovi uočeni u bolesnika s oštećenjem jetre odgađaju postizanje stanja dinamičke ravnoteže.

#### Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

Farmakokinetika sirolimusa bila je slična u različitim populacijama s funkcijom bubrega u rasponu od normalne do odsutne (bolesnika na dijalizi).

#### Limfangiolejomatoza (LAM)

U kliničkom ispitivanju provedenom na bolesnicima s LAM-om medijan najniže koncentracije sirolimusa u punoj krvi nakon 3 tjedna uzimanja tableta sirolimusa u dozi od 2 mg na dan iznosio je 6,8 ng/ml (interkvartilni raspon od 4,6 do 9,0 ng/ml; n = 37). Uz kontrolu koncentracije (ciljne koncentracije od 5 do 15 ng/ml) medijan koncentracije sirolimusa na kraju liječenja od 12 mjeseci iznosio je 6,8 ng/ml (interkvartilni raspon od 5,9 do 8,9 ng/ml; n = 37).

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Nuspojave koje nisu zabilježene u kliničkim ispitivanjima, ali su zapažene u životinja pri razinama izloženosti sličnim razinama izloženosti u ljudi i s mogućom važnošću za kliničku primjenu uključivale su: pojavu vakuola u stanicama otočića gušterače, testikularnu tubularnu degeneraciju, gastrointestinalne ulceracije, prijelome kostiju i kaluse, hepatalnu hematopoezu i pulmonalnu fosfolipidozu.

Sirolimus nije bio mutagen u pokusima *in vitro* bakterijske reverzibilne mutacije, pokusu sa kromosomalnom aberacijom stanica jajnika kineskog zamorca, pokusu s anterogradnom mutacijom stanica limfoma miša ili u *in vivo* pokusu s mikronukleusom miša.

Ispitivanja kancerogenosti provedena u miševa i štakora pokazala su porast incidencije limfoma (mužjaci i ženke miševa), hepatocelularnog adenoma i karcinoma (mužjaci miševa) te granulocitne leukemije (ženke miševa). Poznato je da se zloćudne bolesti (limfomi) mogu javiti kao posljedica kronične primjene imunosupresivnih lijekova te su u rijetkim slučajevima opisane u bolesnika. U miševa je bio povećan broj kroničnih ulceroznih lezija kože. Promjene mogu biti povezane s kroničnom imunosupresijom. Pojava testikularnih adenoma intersticijskih stanica u štakora vrlo vjerojatno upućuje na utjecaj ovisan o vrsti, na koncentracije luteinizirajućeg hormona i obično se smatra da je od ograničene kliničke važnosti.

U ispitivanjima reproduktivne toksikosti opažena je smanjena plodnost u mužjaka štakora. Opisano je djelomično reverzibilno smanjenje broja spermija u ispitivanju na štakorima u trajanju od 13 tjedana. Smanjenje težine testisa i/ili histološke lezije (npr. tubularna atrofija i tubularne gigantske stanice) opaženi su u ispitivanjima na štakorima i majmunima. U štakora je sirolimus uzrokovao embrio/fetotoksičnost koja se manifestirala mortalitetom i smanjenom fetalnom težinom (s povezanim zastojsima okoštavanja kostura) (vidjeti dio 4.6).

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

polisorb 80 (E433)  
fosfatidilkolin, propilenglikol, mono- i digliceridi, etanol, masne kiseline soje i askorbilpalmitat).

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Rapamune se ne smije razrjeđivati u soku od grejpa ili nekoj drugoj tekućini, nego samo u vodi ili soku od naranče (vidjeti dio 6.6).

Rapamune oralna otopina sadrži polisorbat-80, za koji se zna da povećava brzinu ekstrakcije di-(2-etilheksil)ftalata (DEHP) iz polivinilklorida (PVC). Važno je pridržavati se uputa da se Rapamune oralna otopina mora popiti odjednom kad se za razrjeđivanje i/ili primjenu koristi plastični spremnik (vidjeti dio 6.6).

## **6.3 Rok valjanosti**

3 godine.

30 dana nakon otvaranja boce.

24 sata u dozirnoj štrcaljki (na sobnoj temperaturi, ali koja ne prelazi 25°C).

Nakon razrjeđivanja (vidjeti dio 6.6), pripravak se mora odmah primijeniti.

## **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u hladnjaku (od 2°C - 8°C).

Čuvati u originalnoj boci radi zaštite od svjetlosti.

Po potrebi, bolesnik može čuvati boce na sobnoj temperaturi do 25°C tijekom kratkog razdoblja (24 sata).

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

## **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Jedno pakiranje sadrži: jednu bocu (smeđe staklo) koja sadrži 60 ml otopine Rapamune, jedan nastavak za štrcaljku, 30 dozirnih štrcaljki (smeđi polipropilen) i jednu kutiju za nošenje štrcaljki.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

### Upute za uporabu i rukovanje:

Da bi se izvukla propisana količina Rapamunea iz boce potrebno je upotrijebiti dozirnu štrcaljku. Ispraznite ispravnu količinu Rapamunea iz štrcaljke u spremnik koji smije biti samo od stakla ili plastike i sadrži najmanje 60 ml vode ili soka od naranče. Za razrjeđivanje se ne smiju koristiti nikakve druge tekućine, što uključuje i sok od grejpa. Žustro promiješajte i odmah popijte. Ponovno napunite spremnik dodatnim volumenom (najmanje 120 ml) vode ili soka od naranče, žustro promiješajte i odmah popijte.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/01/171/001

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 13. ožujka 2001.

Datum posljednje obnove odobrenja: 13. ožujka 2011.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NAZIV LIJEKA

Rapamune 0,5 mg obložene tablete  
Rapamune 1 mg obložene tablete  
Rapamune 2 mg obložene tablete

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

### Rapamune 0,5 mg obložene tablete

Jedna obložena tableta sadrži 0,5 mg sirolimusa.

### Rapamune 1 mg obložene tablete

Jedna obložena tableta sadrži 1 mg sirolimusa.

### Rapamune 2 mg obložene tablete

Jedna obložena tableta sadrži 2 mg sirolimusa.

### Pomoćne tvari s poznatim učinkom

#### Rapamune 0,5 mg obložene tablete

Jedna tableta sadrži 86,4 mg laktoze hidrata i 215,7 mg saharoze.

#### Rapamune 1 mg obložene tablete

Jedna tableta sadrži 86,4 mg laktoze hidrata i 215,8 mg saharoze.

#### Rapamune 2 mg obložene tablete

Jedna tableta sadrži 86,4 mg laktoze hidrata i 214,4 mg saharoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Obložena tableta (tableta).

### Rapamune 0,5 mg obložene tablete

Obložena tableta bež boje, trokutastog oblika s oznakom „RAPAMUNE 0,5 mg“ s jedne strane.

### Rapamune 1 mg obložene tablete

Obložena tableta bijele boje, trokutastog oblika s oznakom „RAPAMUNE 1 mg“ s jedne strane.

### Rapamune 2 mg obložene tablete

Obložena tableta žute do bež boje, trokutastog oblika s oznakom „RAPAMUNE 2 mg“ s jedne strane.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Rapamune je indiciran za profilaksu odbacivanja organa u odraslih bolesnika s niskim do umjerenim imunološkim rizikom odbacivanja nakon presađivanja bubrega. Preporučuje se prvih 2 do 3 mjeseca Rapamune primjenjivati u kombinaciji s mikroemulzijom ciklosporina i kortikosteroidima. Liječenje Rapamuneom može se nastaviti kao terapija održavanja s kortikosteroidima, samo ako je moguće postupno ukinuti mikroemulziju ciklosporina (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1).

Rapamune je indiciran za liječenje bolesnika koji boluju od sporadične limfangiolejomiozatoze s umjerenom bolešću pluća ili slabljenjem plućne funkcije (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1).

## 4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje mora započeti i voditi odgovarajuće obučeni specijalist u području transplantacijske medicine.

### Doziranje

#### Profilaksa odbacivanja organa

##### *Početna terapija (2 do 3 mjeseca nakon transplantacije)*

Uobičajeni režim doziranja Rapamunea je jednokratna udarna oralna doza od 6 mg, koja se mora primijeniti što je ranije moguće nakon transplantacije, nakon čega slijedi 2 mg jedanput dnevno dok rezultati terapijskog praćenja lijeka ne postanu dostupni (vidjeti *Terapijsko praćenje lijeka i prilagodba doze*). Doza Rapamunea se potom mora prilagoditi pojedinom bolesniku tako da se dobiju najniže terapijske koncentracije lijeka u punoj krvi od 4 do 12 ng/ml (kromatografska metoda). Terapija Rapamuneom mora se optimizirati postupnim smanjivanjem doze steroida i mikroemulzije ciklosporina. Preporučeni raspon najniže koncentracije ciklosporina tijekom prvih 2-3 mjeseca nakon transplantacije iznosi 150 - 400 ng/ml (monoklonsko određivanje ili ekvivalentna tehnika) (vidjeti dio 4.5).

Kako bi se smanjile promjene koncentracije u krvi, Rapamune se mora uzimati uvijek u isto vrijeme u odnosu na ciklosporin, i to 4 sata nakon doze ciklosporina te uvijek na isti način – ili s hranom ili bez nje (vidjeti dio 5.2).

##### *Terapija održavanja*

Ciklosporin se mora postupno ukinuti tijekom 4 do 8 tjedana, a doza Rapamunea prilagoditi tako da najniža terapijska koncentracija lijeka u krvi bude od 12 do 20 ng/ml (kromatografska metoda; vidjeti *Terapijsko praćenje lijeka i prilagodba doze*). Rapamune se mora davati s kortikosteroidima. U bolesnika u kojih ukidanje ciklosporina nije bilo uspješno ili izvedivo, kombinaciju ciklosporina i Rapamunea ne smije se nastaviti duže od 3 mjeseca nakon transplantacije. U takvih bolesnika mora se prekinuti liječenje Rapamuneom, kada je to klinički pogodno, te započeti zamjenski imunosupresivni protokol.

##### *Terapijsko praćenje lijeka i prilagodba doze*

Koncentraciju sirolimusa u punoj krvi mora se pažljivo pratiti u sljedećih skupina:

- (1) u bolesnika s oštećenjem jetre
- (2) prilikom istodobne primjene induktora ili inhibitora CYP3A4 i nakon njihovog ukidanja (vidjeti dio 4.5); i/ili
- (3) ako je doziranje ciklosporina značajno smanjeno ili je davanje prekinuto, budući da je u ove skupine najvjerojatnije potrebno posebno prilagoditi doziranje.

Terapijsko praćenje lijeka ne smije biti jedini temelj za prilagodbu terapije sirolimusom. Mora se obratiti posebna pažnja na kliničke znakove i simptome, nalaze biopsije tkiva te laboratorijske parametre.

Većina bolesnika koji su primili 2 mg Rapamunea, 4 sata nakon ciklosporina imala je najnižu koncentraciju sirolimusa u krvi unutar ciljnog raspona od 4 do 12 ng/ml (izraženo u vrijednostima kromatografske metode). Optimalna terapija zahtijeva praćenje terapijske koncentracije lijeka u svih bolesnika.

U najboljem slučaju, prilagodbe doza Rapamunea moraju se temeljiti na više od jednog određivanja najnižih koncentracija lijeka dobivenih više od 5 dana nakon prethodne promjene doziranja.

Bolesnici se mogu prebaciti s oralne otopine Rapamunea na formulaciju u obliku tableta na temelju odnosa miligram za miligram. Preporučuje se određivanje najniže koncentracije lijeka u krvi 1 ili 2 tjedna nakon promjene formulacije ili jačine tablete radi potvrde da se najniža koncentracija lijeka nalazi unutar preporučenog ciljnog raspona.

Nakon prekida terapije ciklosporinom preporučuje se postići ciljani raspon najnižih koncentracija između 12 i 20 ng/ml (kromatografska metoda). Ciklosporin inhibira metabolizam sirolimusa pa će se posljedično tome razine sirolimusa sniziti nakon prekida terapije ciklosporinom, osim ako se doza sirolimusa ne povisi. U prosjeku bi doza sirolimusa trebala biti 4 puta viša kako bi se uračunala odsutnost farmakokinetičke interakcije (dvostruko povećanje) i povećana potreba za imunosupresivom u odsutnosti ciklosporina (dvostruko povećanje). Brzina kojom se povećava doza sirolimusa mora odgovarati brzini eliminacije ciklosporina.

Ako je potrebna daljnja prilagodba ili daljnje prilagodbe doze za vrijeme terapije održavanja (nakon prekida davanja ciklosporina), u većine se bolesnika ove prilagodbe mogu temeljiti na jednostavnoj jednadžbi: nova doza Rapamunea = trenutna doza x (ciljna koncentracija/trenutna koncentracija). U obzir dolazi udarna doza uz novu dozu održavanja ako je potrebno značajno povećati najnižu koncentraciju sirolimusa: udarna doza Rapamunea = 3 x (nova doza održavanja – trenutna doza održavanja). Maksimalna doza Rapamunea koja se daje tijekom jednog dana ne smije biti veća od 40 mg. Ako je procijenjena dnevna doza veća od 40 mg zbog dodavanja udarne doze, udarnu dozu treba dati tijekom 2 dana. Najniže koncentracije sirolimusa moraju se pratiti najmanje 3 do 4 dana nakon udarne(ih) doze(a).

Preporučeni raspon 24-satnih najnižih koncentracija sirolimusa temelji se na kromatografskim metodama. U upotrebi je nekoliko metoda testiranja za određivanje koncentracije sirolimusa u punoj krvi. Trenutno se u kliničkoj praksi koncentracija sirolimusa u punoj krvi određuje kako kromatografskom, tako i metodom imunitesta. Vrijednosti koncentracije dobivene ovim dvjema različitim metodama ne mogu se međusobno uspoređivati. Sve koncentracije sirolimusa koje se navode u ovom sažetku opisa svojstava lijeka mjerene su kromatografskom metodom ili su pretvorene u ekvivalentne vrijednosti kromatografske metode. Prilagodbu ciljanom rasponu treba vršiti sukladno korištenoj metodi određivanja najniže koncentracije sirolimusa. Budući da rezultati ovise o metodi i laboratoriju i da se rezultati mogu mijenjati tijekom vremena, prilagodba doze ciljnom terapijskom rasponu mora biti učinjena uz detaljno poznavanje specifičnosti metode koja je upotrijebljena. Odgovorni predstavnici područnog laboratorija moraju stoga stalno obavještavati liječnike o korištenim metodama određivanja koncentracije sirolimusa.

#### *Bolesnici koji boluju od sporadične limfangiolejomiozatoze (S-LAM)*

U bolesnika koji boluju od S-LAM-a početna doza lijeka Rapamune mora iznositi 2 mg na dan. Kako bi se održale koncentracije između 5 i 15 ng/ml potrebno je mjeriti najniže koncentracije sirolimusa u punoj krvi za 10 do 20 dana uz prilagodbu doziranja.

Prilagodbe doza u većine se bolesnika mogu temeljiti na jednostavnom omjeru: nova doza lijeka Rapamune = trenutna doza x (ciljna koncentracija/trenutna koncentracija). Česte prilagodbe doza lijeka Rapamune na temelju koncentracija sirolimusa mjerenih izvan stanja dinamičke ravnoteže mogu dovesti do predoziranja ili poddoziranja jer sirolimus ima dug poluvijek. Nakon što je prilagođena doza održavanja lijeka Rapamune, bolesnici moraju nastaviti primjenjivati novu dozu održavanja najmanje 7 do 14 dana prije daljnje prilagodbe doze, uz praćenje koncentracije. Kada se postigne stabilna doza, potrebno je pratiti koncentracije lijeka tijekom terapije najmanje svaka 3 mjeseca.

Trenutno nisu dostupni podaci iz kontroliranih ispitivanja o liječenju S-LAM-a dulje od jedne godine te je potrebno ponovno procijeniti korist u slučaju dugoročnog liječenja.



## Posebne populacije

### *Populacija crne rase*

Ograničeni podaci ukazuju na to da primatelji presatka bubrega koji su crne rase (uglavnom Afroamerikanci) trebaju više doze sirolimusa i više najniže koncentracije lijeka za postizanje iste djelotvornosti kao u bolesnika koji nisu crne rase. Trenutno su podaci o djelotvornosti i sigurnosti previše ograničeni da bi se mogle dati posebne preporuke za primjenu sirolimusa u primatelja crne rase.

### *Starije osobe*

Nije uključen dovoljan broj bolesnika starijih od 65 godina u klinička ispitivanja s oralnom otopinom Rapamunea da bi bilo moguće odrediti hoće li oni odgovoriti drugačije od mlađih bolesnika (vidjeti dio 5.2).

### *Oštećenje bubrega*

Nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2).

### *Oštećenje jetre*

Klirens sirolimusa može biti smanjen u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2). Bolesnicima s teškim oštećenjem jetre preporučuje se smanjiti dozu održavanja Rapamunea na otprilike polovicu.

Preporučuje se pažljivo pratiti najnižu koncentraciju sirolimusa u punoj krvi u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre (vidjeti *Terapijsko praćenje lijeka i prilagodba doze*). Nije potrebno prilagođavati udarnu dozu Rapamunea.

U bolesnika s ozbiljnim oštećenjem jetre praćenje se mora provoditi svakih 5 do 7 dana nakon prilagodbe doze ili primjene udarne doze sve dok 3 uzastopna mjerenja najniže koncentracije lijeka ne pokažu stabilne koncentracije sirolimusa, jer se u njih zbog produženog poluvijeka kasnije postiže stanje dinamičke ravnoteže.

### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost lijeka Rapamune u djece i adolescenata starosti ispod 18 godina nisu ustanovljene.

Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2 međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

## Način primjene

Rapamune je namijenjen isključivo za peroralnu primjenu.

Ne preporučuje se drobljenje, žvakanje ili lomljenje tableta, budući da za takve tablete nije određena bioraspoloživost.

Kako bi se promjene koncentracije lijeka svele na najmanju moguću mjeru, Rapamune se mora dosljedno uzimati ili s hranom ili bez nje.

Mora se izbjegavati sok od grejpa (vidjeti dio 4.5).

Ne smiju se uzimati višestruke doze tableta od 0,5 mg kako bi se nadomjestila doza od 1 mg ili druge doze (vidjeti dio 5.2).

## **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

#### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Rapamune nije odgovarajuće ispitan u bolesnika s transplantiranim bubregom i visokim imunološkim rizikom te se stoga ne preporučuje u te skupine bolesnika (vidjeti dio 5.1).

U bolesnika s transplantiranim bubregom s odgođenom funkcijom presatka, sirolimus može odgoditi oporavak funkcije bubrega.

##### Reakcije preosjetljivosti

Reakcije preosjetljivosti, uključujući anafilaktične/anafilaktoidne reakcije, angioedem, ekfolijativni dermatitis i hipersenzitivni vaskulitis povezane su s primjenom sirolimusa (vidjeti dio 4.8).

##### Istodobno liječenje

###### *Imunosupresivi (samo za bolesnike s transplantiranim bubregom)*

U kliničkim se ispitivanjima sirolimus istodobno primjenjivao sa slijedećim lijekovima: takrolimus, ciklosporin, azatioprin, mofetilmikofenolat, kortikosteroidi i citotoksična protutijela. Sirolimus nije opsežnije ispitan u kombinaciji s drugim imunosupresivnim lijekovima.

Tijekom istodobne primjene Rapamunea i ciklosporina mora se pratiti funkcija bubrega. U bolesnika s povišenom razinom kreatinina u serumu, potrebno je razmotriti odgovarajuću prilagodbu protokola imunosupresije. Potreban je oprez kad se istodobno primjenjuju drugi lijekovi za koje je poznato da imaju štetan učinak na funkciju bubrega.

Bolesnici liječeni ciklosporinom i Rapamuneom dulje od 3 mjeseca imali su višu razinu kreatinina u serumu i nižu izračunatu brzinu glomerularne filtracije nego bolesnici liječeni ciklosporinom i kontrolni bolesnici koji su primali placebo ili azatioprin. Bolesnici u kojih je uspješno ukinut ciklosporin imali su nižu razinu kreatinina u serumu i višu izračunatu brzinu glomerularne filtracije, kao i nižu incidenciju zloćudnih bolesti nego bolesnici koji su nastavili primati ciklosporin. Ne preporučuje se nastaviti istodobnu primjenu ciklosporina i Rapamunea kao terapije održavanja.

Na temelju podataka iz kasnijih ispitivanja, primjena Rapamunea, mofetilmikofenolata i kortikosteroida u kombinaciji s indukcijom protutijela protiv IL-2 receptora (IL2R Ab) ne preporučuje se u kontekstu *de novo* transplantacije bubrega (vidjeti dio 5.1).

Preporučuje se povremena kvantitativna kontrola izlučivanja proteina u urinu. U ispitivanju u kojem se procjenjivao prelazak s inhibitora kalcineurina na Rapamune u bolesnika koji održavaju presadak bubrega, često je opaženo povećano izlučivanje proteina u urinu 6 do 24 mjeseci poslije prelaska na Rapamune (vidjeti dio 5.1). Novonastala nefroza (nefrotski sindrom) također je opisana u 2% bolesnika u tom ispitivanju (vidjeti dio 4.8). Na temelju podataka iz otvorenog randomiziranog ispitivanja, prelazak s kalcineurinskog inhibitora takrolimusa na Rapamune u bolesnika koji održavaju presadak bubrega bio je povezan s nepovoljnim sigurnosnim profilom, bez postizanja koristi u smislu djelotvornosti, te se stoga ne može preporučiti za primjenu (vidjeti dio 5.1).

Istodobna primjena Rapamunea s inhibitorom kalcineurina može povećati rizik od nastanka hemolitičko-uremijskog sindroma, trombotične trombocitopenične purpore i trombotske mikroangiopatije (HUS/TTP/TMA) koji su izazvani inhibitorom kalcineurina.

###### *Inhibitori HMG-CoA reduktaze*

U kliničkim se ispitivanjima istodobna primjena Rapamunea i inhibitora HMG-CoA reduktaze i/ili fibrata dobro podnosila. Tijekom terapije Rapamuneom s ciklosporinom A ili bez njega, mora se pratiti bolesnike zbog povišenih lipida u serumu, a bolesnike koji primaju inhibitor HMG-CoA reduktaze i/ili fibrat mora se pratiti zbog mogućeg razvoja rabdomiolize i drugih nuspojava koje su opisane u sažetku opisa svojstava lijeka navedenih lijekova.

### *Izoenzimi citokroma P450*

Ne preporučuje se istodobna primjena sirolimusa sa snažnim inhibitorima enzima CYP3A4 (kao što su ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, telitromicin ili klaritromicin) ili induktorima enzima CYP3A4 (kao što su rifampicin, rifabutin) (vidjeti dio 4.5).

### *Angioedem*

Istodobna primjena Rapamunea i inhibitora angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACE inhibitora) rezultirala je reakcijama tipa angioneurotskog edema. Povišene razine sirolimusa, primjerice zbog interakcije sa snažnim inhibitorima CYP3A4, (sa ili bez istodobnih ACE inhibitora) također mogu potencirati angioedem (vidjeti dio 4.5). U određenim se slučajevima angioedem povukao nakon prekida ili smanjenja doze Rapamunea.

Povećane stope akutnog odbacivanja potvrđenog biopsijom (engl. *biopsy confirmed acute rejection*, BCAR) u bolesnika s transplantiranim bubregom primijećene su tijekom istodobne primjene sirolimusa s ACE inhibitorima (vidjeti dio 5.1). Bolesnike koji primaju sirolimus treba pažljivo pratiti ako istodobno uzimaju ACE inhibitore.

### *Cijepljenje*

Imunosupresivi mogu utjecati na odgovor na cijepljenje. Tijekom liječenja imunosupresivima, uključujući i Rapamune, cijepljenje može imati oslabljeni učinak. Mora se izbjegavati primjena živih cjepiva tijekom liječenja Rapamuneom.

### Zloćudna bolest

Povećana sklonost infekcijama i mogući razvoj limfoma i drugih zloćudnih bolesti, posebice kože, mogu biti posljedica imunosupresije (vidjeti dio 4.8). Potrebno je ograničiti izlaganje sunčevom svjetlu kao i ultraljubičastom (UV) zračenju nošenjem zaštitne odjeće i upotrebom sredstava za sunčanje s visokim faktorom zaštite, kao što je uobičajeno u bolesnika s povećanim rizikom od raka kože.

### Infekcije

Pretjerana supresija imunološkog sustava također može povećati sklonost infekcijama, uključujući oportunističke infekcije (bakterijama, gljivicama, virusima i protozoama), infekcije sa smrtnim ishodom i sepsu.

Navedena stanja u bolesnika s transplantiranim bubregom uključuju nefropatiju povezanu s BK virusom i progresivnu multifokalnu leukoencefalopatiju (PML) povezanu s JC virusom. Ove su infekcije često povezane s visokim ukupnim opterećenjem imunosupresivima te mogu dovesti do ozbiljnih ili smrtonosnih stanja o kojima liječnici moraju voditi računa pri razmatranju diferencijalne dijagnoze u imunosuprimiranih bolesnika s pogoršanjem funkcije bubrega ili neurološkim simptomima.

Opisani su slučajevi pneumonije uzrokovane *Pneumocystis carinii* u bolesnika s transplantiranim bubregom koji nisu primali antimikrobnu profilaksu. Stoga se, tijekom prvih 12 mjeseci nakon transplantacije, mora primjenjivati antimikrobna profilaksa za pneumoniju uzrokovanu *Pneumocystis carinii*.

Preporučuje se profilaksa infekcije citomegalovirusom (CMV) tijekom 3 mjeseca nakon transplantacije bubrega, posebice u bolesnika s povećanim rizikom od CMV infekcije.

### Oštećenje jetre

U bolesnika s oštećenjem jetre preporučuje se pažljivo praćenje najniže koncentracije sirolimusa u punoj krvi. U bolesnika s teškim oštećenjem jetre preporučuje se smanjenje doze održavanja na jednu polovicu na temelju smanjenog klirensa (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2). Budući da je u tih bolesnika

produžen poluvijek, terapijsko praćenje lijeka nakon udarne doze ili promjene doze mora se provoditi kroz duže vrijeme sve dok se ne postignu stabilne koncentracije (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

### Bolesnici s presađcima pluća i jetre

U bolesnika s presađenom jetrom ili plućima sigurnost i djelotvornost Rapamunea kao imunosupresivne terapije nisu ustanovljene te se stoga takva primjena ne preporučuje.

U dva klinička ispitivanja u bolesnika s *de novo* presađenom jetrom, primjena sirolimusa zajedno s ciklosporinom ili takrolimusom bila je povezana s porastom tromboze hepatičke arterije, što je najčešće dovodilo do gubitka presatka ili smrti.

Kliničko ispitivanje u bolesnika s presađenom jetrom koji su bili liječeni inhibitorom kalcineurina u trajanju od 6 do 144 mjeseca nakon transplantacije, nakon čega su bili randomizirani u skupinu kojoj je inhibitor kalcineurina zamijenjen sirolimusom i skupinu koja je nastavila liječenje inhibitorom kalcineurina, nakon 12 mjeseci ispitivanja na temelju mjerenja glomerularne filtracije prilagođene početnoj vrijednosti nije uspjelo dokazati superiornost liječenja sirolimusom (-4,45 ml/min, odnosno -3,07 ml/min). Ispitivanje nije uspjelo dokazati ni ne-inferiornost postotka kombiniranog odbacivanja presađenog organa, nedostatka podataka o preživljenju ili smrti za skupinu bolesnika u kojoj je inhibitor kalcineurina zamijenjen sirolimusom u usporedbi sa skupinom u kojoj je nastavljena primjena inhibitora kalcineurina. Stopa smrtnosti u skupini u kojoj je inhibitor kalcineurina zamijenjen sirolimusom bila je viša nego u skupini u kojoj je nastavljena primjena inhibitora kalcineurina, iako stope nisu bile značajno različite. Stope prijevremenog prekida ispitivanja, sve nuspojave (te posebno infekcije) i akutno odbacivanje presađene jetre dokazano biopsijom nakon 12 mjeseci u skupini u kojoj je inhibitor kalcineurina zamijenjen sirolimusom bile su znatno više u skupini koja je primala sirolimus nego u skupini u kojoj je nastavljena primjena inhibitora kalcineurina.

Opisani su slučajevi dehiscijencije anastomoze bronha, najčešće sa smrtnim ishodom, u bolesnika s *de novo* transplantacijom pluća, kada je sirolimus primijenjen kao dio imunosupresivne terapije.

### Sustavni učinci

U bolesnika koji primaju Rapamune prijavljeno je poremećeno ili sporije zacjeljivanje rana uključujući limfokelu u bolesnika s transplantiranim bubregom i dehiscijenciju rana. Prema podacima iz medicinske literature, bolesnici s indeksom tjelesne mase (BMI) većim od 30 kg/m<sup>2</sup> mogu imati povećan rizik od nepravilnog zacjeljivanja rana.

U bolesnika koji primaju Rapamune prijavljeno je nakupljanje tekućine, uključujući periferni edem, limfedem, pleuralni izljev i perikardijalne izljeve (uključujući hemodinamski značajne izljeve u djece i odraslih).

Primjena Rapamunea bila je povezana s povišenim razinama kolesterola i triglicerida u serumu, što može zahtijevati i liječenje. Bolesnike koji primaju Rapamune mora se nadzirati radi moguće hiperlipidemije uz pomoć laboratorijskih pretraga te, ako se otkrije hiperlipidemija, moraju se poduzeti odgovarajuće mjere kao što je promjena prehrane, tjelovježba i lijekovi za snižavanje lipida. U bolesnika s poznatom hiperlipidemijom od ranije mora se procijeniti omjer rizika i koristi prije započinjanja imunosupresivnog protokola, uključujući Rapamune. Slično tome, potrebno je ponovno razmotriti omjer rizika i koristi od nastavka terapije Rapamuneom u bolesnika s teškom refraktornom hiperlipidemijom.

### Saharoza i laktoza

#### *Saharoza*

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze, malapsorpcijom glukoze i galaktoze ili insuficijencijom sukraza-izomaltaza ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

### Laktoza

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

## 4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Sirolimus se opsežno metabolizira putem izoenzima CYP3A4 u stijenci crijeva i jetri. Sirolimus je također supstrat za efluksnu crpku za više lijekova, P-glikoprotein (P-gp) koji se nalazi u tankom crijevu. Stoga, tvari koje utječu na navedene proteine mogu utjecati na apsorpciju i daljnju eliminaciju sirolimusa. Inhibitori enzima CYP3A4 (kao što su ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, telitromicin ili klaritromicin) usporavaju metabolizam sirolimusa i povećavaju razinu sirolimusa. Induktori CYP3A4 (kao što su rifampicin ili rifabutin) pojačavaju metabolizam sirolimusa i smanjuju razinu sirolimusa. Ne preporučuje se istodobna primjena sirolimusa sa snažnim inhibitorima CYP3A4 ili induktorima CYP3A4 (vidjeti dio 4.4).

### Rifampicin (induktor enzima CYP3A4)

Primjena višekratnih doza rifampicina nakon jednokratne doze od 10 mg Rapamune oralne otopine smanjila je koncentraciju sirolimusa u punoj krvi. Rifampicin je povećao klirens sirolimusa za približno 5,5 puta i smanjio AUC za otprilike 82% te  $C_{max}$  za 71%. Ne preporučuje se istodobna primjena sirolimusa i rifampicina (vidjeti dio 4.4).

### Ketokonazol (inhibitor enzima CYP3A4)

Primjena višekratnih doza ketokonazola značajno je utjecala na brzinu i opseg apsorpcije i izloženost sirolimusu iz Rapamune oralne otopine, što je vidljivo iz porasta  $C_{max}$  za 4,4 puta,  $t_{max}$  za 1,4 puta i AUC sirolimusa za 10,9 puta. Ne preporučuje se istodobna primjena sirolimusa i ketokonazola (vidjeti dio 4.4).

### Vorikonazol (inhibitor enzima CYP3A4)

Opisano je da istodobna primjena sirolimusa (jednokratna doza od 2 mg) s višekratnim dozama peroralnog vorikonazola (400 mg svakih 12 sati tijekom 1 dana, a potom 100 mg svakih 12 sati tijekom 8 dana) u zdravih osoba dovodi do porasta  $C_{max}$  sirolimusa za prosječno 7 puta, a AUC za 11 puta. Ne preporučuje se istodobna primjena sirolimusa i vorikonazola (vidjeti dio 4.4).

### Diltiazem (inhibitor enzima CYP3A4)

Istodobna oralna primjena 10 mg Rapamune oralne otopine i 120 mg diltiazema značajno je utjecala na bioraspoloživost sirolimusa.  $C_{max}$  sirolimusa bila je povećana 1,4 puta,  $t_{max}$  1,3 puta, a AUC 1,6 puta. Sirolimus nije utjecao ni na farmakokinetiku diltiazema, niti njegovih metabolita dezacetildiltiazema i dezmetildiltiazema. Ako se primjenjuje diltiazem, mora se pratiti razina sirolimusa u krvi i prema potrebi prilagoditi dozu.

### Verapamil (inhibitor enzima CYP3A4)

Primjena višekratnih doza verapamila i oralne otopine sirolimusa značajno je utjecala na brzinu i količinu apsorpcije oba lijeka.  $C_{max}$  sirolimusa u krvi bila je povećana 2,3 puta,  $t_{max}$  1,1 puta, a AUC 2,2 puta.  $C_{max}$  i AUC verapamila u plazmi bile su povećane 1,5 puta, dok je  $t_{max}$  smanjen za 24%. Mora se pratiti razina sirolimusa i razmotriti prikladno smanjenje doze za oba lijeka.

### Eritromicin (inhibitor enzima CYP3A4)

Primjena višekratnih doza eritromicina i oralne otopine sirolimusa značajno je povećala brzinu i količinu apsorpcije oba lijeka.  $C_{max}$  sirolimusa u krvi povećana je 4,4 puta,  $t_{max}$  1,4 puta, a AUC 4,2 puta.  $C_{max}$  eritromicina u plazmi povećana je 1,6 puta,  $t_{max}$  1,3 puta, a AUC 1,7 puta. Moraju se pratiti vrijednosti sirolimusa i razmotriti prikladno smanjenje doze oba lijeka.

### Ciklosporin (supstrat enzima CYP3A4)

Ciklosporin A (CsA) značajno povisuje brzinu i količinu apsorpcije sirolimusa. Primjena sirolimusa istodobno (5 mg) te 2 sata (5 mg) odnosno 4 sata (10 mg) nakon ciklosporina A (300 mg) dovela je do porasta AUC sirolimusa za otprilike 183%, 141% odnosno 80%. Učinak ciklosporina A ogleda se i u porastu  $C_{max}$  i  $t_{max}$  sirolimusa. Kad se davao 2 sata prije ciklosporina A,  $C_{max}$  i AUC sirolimusa nisu se promijenile. Jednokratna doza sirolimusa nije utjecala na farmakokinetiku ciklosporina (mikroemulzije) u zdravih dobrovoljaca kad je davana istodobno ili u razmaku od 4 sata. Preporučuje se davati Rapamune 4 sata nakon ciklosporina (mikroemulzija).

### Oralni kontraceptivi

Nije opažena klinički značajna farmakokinetička interakcija između Rapamune oralne otopine i 0,3 mg norgestrela / 0,03 mg etinilestradiola. Iako rezultati ispitivanja interakcije jednokratne doze lijeka s oralnim kontraceptivom upućuju na to da nema farmakokinetičke interakcije, ti rezultati ne mogu isključiti mogućnost promjena u farmakokinetici koje bi mogle utjecati na djelotvornost oralnog kontraceptiva tijekom dugotrajnog liječenja Rapamuneom.

### Druge moguće interakcije

Inhibitori CYP3A4 mogu smanjiti metabolizam sirolimusa i povećati koncentraciju sirolimusa u krvi. Ti inhibitori uključuju određene antimikotike (npr. klotrimazol, flukonazol, itraconazol, vorikonazol), određene antibiotike (npr. troleandomicin, telitromicin, klaritromicin), određene inhibitore proteaze (npr. ritonavir, indinavir, boceprevir, telaprevir), nikardipin, bromokriptin, cimetidin i danazol.

Induktori CYP3A4 mogu povećati metabolizam sirolimusa i smanjiti koncentraciju sirolimusa u krvi [npr. gospina trava (*Hypericum perforatum*), antikonvulzivi: karbamazepin, fenobarbital, fenitoin].

Iako sirolimus *in vitro* inhibira ljudski jetreni mikrosomalni citokrom P<sub>450</sub> CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, i CYP3A4/5, ne očekuje se da će djelatna tvar inhibirati aktivnost navedenih izoenzima *in vivo*, budući da su koncentracije sirolimusa potrebne za postizanje inhibicije značajno više od onih koje su opažene u bolesnika koji su primali terapijske doze Rapamunea. Inhibitori P-gp-a mogu smanjiti izbacivanje sirolimusa iz stanica crijeva i tako povećati razinu sirolimusa.

Sok od grejpa utječe na metabolizam posredovan enzimom CYP3A4 te se stoga mora izbjegavati.

Mogu se opaziti farmakokinetičke interakcije s lijekovima za regulaciju peristaltike, poput cisaprida i metoklopramida.

Nije opažena klinički značajna farmakokinetička interakcija između sirolimusa i nijedne od sljedećih tvari: aciklovir, atorvastatin, digoksin, glibenklamid, metilprednizolon, nifedipin, prednizolon i trimetoprim/sulfametoksazol.

### Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Žene reproduktivne dobi

Tijekom terapije Rapamuneom mora se koristiti učinkovita kontracepcija, kao i 12 tjedana nakon prestanka uzimanja Rapamunea (vidjeti dio 4.5).

### Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni sirolimusa u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Mogući rizik za ljude nije poznat. Rapamune se ne smije primjenjivati u trudnoći, osim ako je to nužno potrebno. Tijekom terapije Rapamuneom mora se koristiti učinkovita kontracepcija, kao i 12 tjedana nakon prestanka uzimanja Rapamunea.

### Dojenje

Nakon primjene radioizotopom označenog sirolimusa opažena je radioaktivnost u mlijeku ženki štakora za vrijeme laktacije. Nije poznato izlučuje li se sirolimus u majčino mlijeko. Zbog mogućih nuspojava u dojenčadi majki koje uzimaju sirolimus, mora se prekinuti dojenje tijekom liječenja Rapamuneom.

### Plodnost

U bolesnika liječenih Rapamuneom uočeni su poremećaji parametara sperme. U većini slučajeva učinci su bili reverzibilni nakon prestanka uzimanja Rapamunea (vidjeti dio 5.3).

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Nisu poznati učinci Rapamunea na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nisu provedena ispitivanja učinaka Rapamunea na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

## **4.8 Nuspojave**

### Nuspojave zabilježene pri profilaksi odbacivanja organa kod transplantacije bubrega

Najčešće prijavljene nuspojave (javljaju se u >10% bolesnika) su trombocitopenija, anemija, pireksija, hipertenzija, hipokalemija, hipofosfatemija, infekcije mokraćnih puteva, hiperkolesterolemija, hiperglikemija, hipertrigliceridemija, bol u abdomenu, limfokela, periferni edem, artralgijska, akne, proljev, bol, konstipacija, mučnina, glavobolja, povišena razina kreatinina u krvi, povišena razina laktat dehidrogenaze (LDH) u krvi.

Incidencija bilo koje nuspojave(a) može porasti s povišenjem najniže razine sirolimusa.

U sljedećoj tablici prikazane su nuspojave na temelju iskustva iz kliničkih ispitivanja i praćenja lijeka nakon stavljanja u promet.

Unutar skupina organskog sustava, nuspojave su prikazane po učestalosti (broj bolesnika za koje se očekuje da će imati reakciju) prema sljedećim kategorijama: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 10/1000$  i  $< 1/1000$ ); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane po padajućoj ozbiljnosti.

Većina bolesnika bila je na imunosupresivnom liječenju koje je uključivalo Rapamune u kombinaciji s drugim imunosupresivnim lijekovima.

<b>Klasifikacija organskih sustava</b>	<b>Vrlo često (≥1/10)</b>	<b>Često (≥1/100 i &lt;1/10)</b>	<b>Manje često (≥1/1000 i &lt;1/100)</b>	<b>Rijetko (≥1/10 000 i &lt;1/1000)</b>	<b>Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)</b>
Infekcije i infestacije	pneumonija, gljivična infekcija, virusna infekcija, bakterijska infekcija, infekcija herpes simpleks virusom, infekcija mokraćnog sustava	sepsa, pijelonefritis, infekcija citomegalovirusom, herpes zoster uzrokovan virusom varicella zoster	kolitis uzrokovan <i>Clostridium difficile</i> , mikobakterijska infekcija (uključujući tuberkulozu), infekcija Epstein-Barrovim virusom		
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)		nemelanomski rak kože*	limfom*, maligni melanom, post-transplantacijski limfoproliferativni poremećaj		neuroendokrin i karcinom kože*
Poremećaji krvi i limfnog sustava	trombocitopenija, anemija, leukopenija	hemolitičko-uremijski sindrom, neutropenija	pancitopenija, trombotična trombocitopenična purpura		
Poremećaji imunološkog sustava		preosjetljivost (uključujući angioedem, anafilaktičku i anafilaktoidnu reakciju)			
Poremećaji metabolizma i prehrane	hipokalemija, hipofosfatemija, hiperlipidemija (uključujući hiperkolesterolemiju), hiperglikemija, hipertrigliceridemija, šećerna bolest				
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja				sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije
Srčani poremećaji	tahikardija	perikardijalni izljev			
Krvožilni poremećaji	hipertenzija, limfokela	venska tromboza (uključujući duboku vensku trombozu)	limfedem		



<b>Klasifikacija organskih sustava</b>	<b>Vrlo često (≥1/10)</b>	<b>Često (≥1/100 i &lt;1/10)</b>	<b>Manje često (≥1/1000 i &lt;1/100)</b>	<b>Rijetko (≥1/10 000 i &lt;1/1000)</b>	<b>Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)</b>
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		plućna embolija, pneumonitis*, pleuralni izljev, epistaksa	plućna hemoragija	alveolarna proteinoza	
Poremećaji probavnog sustava	bol u abdomenu, konstipacija, proljev, mučnina	pankreatitis, stomatitis, ascites			
Poremećaji jetre i žuči	poremećeni nalazi testova jetrene funkcije (uključujući povišenu alanin aminotransferazu i povišenu aspartat aminotransferazu)		zatajenje jetre*		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip, akne		eksfolijativni dermatitis	hipersenzitivni vaskulitis	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	artralgija	osteonekroza			
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	proteinurija		nefrotski sindrom (vidjeti dio 4.4.), fokalna segmentalna glomeruloeskleroza*		
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	poremećaj menstrualnog ciklusa (uključujući amenoreju i menoragiju)	ovarijske ciste			
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	edemi, periferni edemi, pireksija, bol, poremećaj zacjeljivanja*				
Pretrage	povišena laktat dehidrogenaza u krvi, povišen kreatinin u krvi				

\*Vidjeti dio ispod.

## Opis odabranih nuspojava

Imunosupresija povećava sklonost razvoju limfoma i drugih zloćudnih bolesti, osobito kože (vidjeti dio 4.4).

U bolesnika liječenih imunosupresivima, uključujući Rapamune, zabilježeni su slučajevi nefropatije povezane s BK virusom, kao i slučajevi progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML) povezane s JC virusom.

Zabilježena je hepatotoksičnost. Rizik može rasti s porastom najniže terapijske razine sirolimusa. Zabilježeni su i rijetki slučajevi hepatalne nekroze sa smrtnim ishodom kod povišenih najnižih koncentracija sirolimusa.

Zabilježeni su slučajevi intersticijske bolesti pluća (uključujući pneumonitis i, rijetko, obliterirajući bronhiolitis s organiziranom pneumonijom (BOOP) te plućna fibroza), neki od njih sa smrtnim ishodom, bez utvrđenog infektivnog uzroka, u bolesnika koji su primali imunosupresivnu terapiju koja je uključivala Rapamune. U nekim se slučajevima intersticijska bolest pluća povukla nakon prekida primjene ili smanjivanja doze Rapamunea. Rizik može biti povećan s porastom najniže razine sirolimusa.

Zabilježeno je narušeno cijeljenje nakon transplantacijskog operativnog zahvata, uključujući dehiscijenciju fascije, kilu na mjestu incizije i razdvajanje anastomoza (npr. rane, krvnih žila, dišnih putova, uretera, žučnih vodova).

U bolesnika liječenih Rapamuneom uočeni su poremećaji parametara sperme. U većini slučajeva učinci su bili reverzibilni nakon prestanka uzimanja Rapamunea (vidjeti dio 5.3).

U bolesnika s odgođenom funkcijom presatka sirolimus može odgoditi oporavak bubrežne funkcije.

Istodobna primjena sirolimusa s inhibitorima kalcineurina može povećati rizik od hemolitičko-uremijskog sindroma, trombotične trombocitopenične purpore i trombotske mikroangiopatije koji su izazvani inhibitorima kalcineurina.

Opisana je fokalna segmentalna glomeruloskleroza.

U bolesnika koji su koristili Rapamune zabilježeni su slučajevi nakupljanja tekućine, uključujući periferni edem, limfedem, pleuralni i perikardijalni izljev (uključujući hemodinamički značajne izljeve u djece i odraslih).

U ispitivanju kojim se procjenjivala sigurnost i djelotvornost zamjene terapije inhibitorima kalcineurina sirolimusom (ciljane koncentracije 12 – 20 ng/ml) u bolesnika s održavanjem presatka bubrega zaustavljeno je uključivanje bolesnika u podskupini (n=90) s početnom brzinom glomerularne filtracije manjom od 40 ml/min (vidjeti dio 5.1). U ovoj podskupini liječenoj sirolimusom (n=60, medijan vremena nakon transplantacije bilo je 36 mjeseci) uočena je veća stopa ozbiljnih nuspojava uključujući pneumoniju, akutno odbacivanje, propadanje presatka i smrt.

Zabilježene su ovarijske ciste i poremećaji menstrualnog ciklusa (uključujući amenoreju i menoragiju). Bolesnici sa simptomatskim ovarijskim cistama moraju biti upućeni na daljnju obradu. Incidencija ovarijskih cista može biti viša u žena prije menopauze u usporedbi sa ženama u menopauzi. U nekim slučajevima, ovarijske ciste i navedeni poremećaji menstrualnog ciklusa povukli su se nakon prekida primjene Rapamunea.

## Pedijatrijska populacija

U djece ili adolescenata (u dobi ispod 18 godina) nisu provedena kontrolirana klinička ispitivanja određivanja doze usporedive s onom koja je trenutno indicirana u liječenju odraslih s Rapamuneom.

Sigurnost primjene ispitana je u kontroliranom kliničkom ispitivanju koje je uključivalo bolesnike s presađenim bubregom u dobi ispod 18 godina s povišenim imunološkim rizikom, što je definirano jednom ili više epizoda akutnog odbacivanja alopresatka i/ili prisutnošću kronične nefropatije alopresatka potvrđene biopsijom u anamnezi (vidjeti dio 5.1). Primjena Rapamunea u kombinaciji s inhibitorima kalcineurina i kortikosteroidima bila je povezana s povećanim rizikom pogoršanja funkcije bubrega, poremećajima lipida u serumu (uključujući, između ostaloga, i povišenu razinu triglicerida i kolesterola u serumu) te infekcijama mokraćnog sustava. Ispitivana shema liječenja (kontinuirana primjena Rapamunea u kombinaciji s inhibitorom kalcineurina) nije indicirana u odraslih ili pedijatrijskih bolesnika (vidjeti dio 4.1).

Drugo ispitivanje koje je uključivalo bolesnike s presađenim bubregom u dobi od 20 godina i mlađih s ciljem procjene sigurnosti postupnog ukidanja kortikosteroida (počevši šest mjeseci nakon transplantacije) u imunosupresivnoj shemi koja je započeta u vrijeme transplantacije, a koja je uključivala imunosupresiju punom dozom Rapamunea i inhibitorom kalcineurina u kombinaciji s uvođenjem basiliximaba, pokazala je da je od 274 uključenih bolesnika, 19 (6,9%) razvilo posttransplantacijski limfoproliferativni poremećaj. Od 89 bolesnika za koje je poznato da su bili seronegativni na Epstein-Barrov virus (EBV) prije transplantacije, u 13 (15,6%) se razvio posttransplantacijski limfoproliferativni poremećaj. Svi bolesnici koji su razvili posttransplantacijski limfoproliferativni poremećaj bili su mlađi od 18 godina.

Nema dovoljno iskustva na temelju kojeg bi bilo moguće preporučiti primjenu Rapamunea u djece i adolescenata (vidjeti dio 4.2).

#### Nuspojave opažene u bolesnika koji boluju od S-LAM-a

Sigurnost primjene procijenjena je u kontroliranom ispitivanju koje je uključivalo 89 bolesnika s LAM-om, od kojih je 81 bolesnik imao S-LAM i njih 42 liječeno Rapamuneom (vidjeti dio 5.1). Nuspojave lijeka opažene u bolesnika sa S-LAM-om bile su dosljedne poznatom sigurnosnom profilu lijeka za indicaciju profilakse odbacivanja organa kod transplantacije bubrega uz dodatak smanjenja tjelesne težine, za što je incidencija zabilježena u ispitivanju bila veća uz primjenu Rapamunea nego incidencija opažena pri primjeni placeba (često, 9,5% naspram često, 2,6%).

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

## **4.9 Predoziranje**

Sadašnja iskustva s predoziranje su minimalna. Jedan bolesnik doživio je fibrilaciju atriya nakon unosa 150 mg Rapamunea. Općenito, nuspojave predoziranja odgovaraju onima navedenima u dijelu 4.8. U svim slučajevima predoziranja potrebno je uvesti opće potporne mjere. Zbog slabe topljivosti u vodi i visokog stupnja vezanja Rapamunea na eritrocite i proteine plazme može se pretpostaviti da nije moguće u značajnijoj mjeri ukloniti Rapamune dijalizom.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Imunosupresivi, selektivni imunosupresivni lijekovi, ATK oznaka: L04AA10.

Sirolimus inhibira aktivaciju T stanica izazvanu većinom podražaja tako što blokira unutarstanični prijenos signala, kako onog ovisnog o kalciju, tako i neovisnog o kalciju. Ispitivanja su pokazala da su

njegovi učinci posredovani mehanizmom koji je drugačiji od mehanizma ciklosporina, takrolimusa i drugih immunosupresivnih lijekova. Eksperimentalni dokazi upućuju na to da se sirolimus veže na specifični protein FKPB-12u citosolu, te da kompleks FKPB 12-sirolimus inhibira aktivaciju ciljnog mjesta rapamicina u sisavaca (*engl. mammalian Target Of Rapamycin, mTOR*), najvažnije kinaze za progresiju staničnog ciklusa. Inhibicija mTOR-a dovodi do blokade nekoliko specifičnih puteva prijenosa signala. Konačni učinak je inhibicija aktivacije limfocita, što dovodi do immunosupresije.

U životinja sirolimus ima izravan učinak na aktivaciju B i T limfocita te tako suprimira imunološki posredovane reakcije kao što je odbacivanja alopresatka.

LAM uključuje infiltraciju plućnog tkiva stanicama sličnim glatkim mišićnim stanicama koje nose inaktivirajuće mutacije TSC (*engl. tuberous sclerosis complex*) gena (stanice LAM-a). Gubitak funkcije TSC gena aktivira signalni put mTOR što rezultira proliferacijom stanica i oslobađanjem limfangiogenih čimbenika rasta. Sirolimus inhibira aktivirani mTOR put, a time i proliferaciju stanica LAM-a.

### Klinička ispitivanja

#### Profilaksa odbacivanja organa

Bolesnici s niskim do umjerenim imunološkim rizikom praćeni su u ispitivanju faze 3 u kojem se ukidao ciklosporin uz nastavak terapije održavanja Rapamuneom, koje je uključilo bolesnike koji su dobili alopresadak bubrega od kadaveričnog ili živućeg darivatelja. Nadalje, uključeni su i primatelji ponovnog presatka, čiji su prvotni presadci preživjeli najmanje 6 mjeseci nakon transplantacije. Ciklosporin nije ukinut u bolesnika koji su doživjeli epizode akutnog odbacivanja 3. stupnja po Banffu, koji su bili ovisni o dijalizi, koji su imali kreatinin u serumu viši od 400  $\mu\text{mol/l}$  i onih koji nisu imali zadovoljavajuću funkciju bubrega koja bi dopuštala ukidanje ciklosporina. Bolesnici s visokim imunološkim rizikom od gubitka presatka nisu ispitani u dovoljnom broju u ispitivanjima s prekidom davanja ciklosporina uz nastavak liječenja Rapamuneom te se stoga za njih ne preporučuje ovaj protokol liječenja.

U obje skupine, preživljavanje presatka i bolesnika bilo je slično nakon 12, 24 i 36 mjeseci. Nakon 48 mjeseci, opažena je statistički značajna razlika u preživljenju presatka u korist skupine liječene Rapamuneom nakon uklanjanja ciklosporina, u usporedbi sa skupinom liječenom Rapamuneom i ciklosporinom (uključujući i isključujući bolesnike izgubljene iz praćenja). U razdoblju do 12 mjeseci nakon randomizacije, opažena je statistički značajno veća stopa odbacivanja dokazana prvom biopsijom u skupini kojoj je uklonjen ciklosporin u usporedbi sa skupinom koja je nastavila liječenje ciklosporinom (9,8% nasuprot 4,2%). Nakon toga vremena, razlika između skupina više nije bila značajna.

Srednja vrijednost izračunate brzine glomerularne filtracije (GFR) nakon 12, 24, 36, 48 i 60 mjeseci bila je značajno veća u bolesnika koji su primali Rapamune nakon isključenja ciklosporina nego u skupini onih koji su primali Rapamune i ciklosporin. Na temelju analize podataka nakon 36 mjeseci i kasnije, koja je pokazala sve veću razliku u preživljenju presatka i funkciji bubrega, kao i značajno niži krvni tlak u skupini kojoj je isključen ciklosporin, odlučeno je da skupina bolesnika liječenih Rapamuneom i ciklosporinom prekine ispitivanje. Do 60 mjeseci, incidencija zloćudnih bolesti (s izuzetkom kožnih) bila je značajno veća u skupini koja je nastavila uzimati ciklosporin, u usporedbi sa skupinom kojoj je ukinut (8,4% nasuprot 3,8%). Medijan vremena do prve pojave karcinoma kože bilo je značajno odgođeno za tu skupinu.

Sigurnost i djelotvornost prebacivanja s inhibitora kalcineurina na Rapamune u bolesnika koji održavaju presadak bubrega (6-120 mjeseci nakon presađivanja) procijenjena je u randomiziranom, multicentričnom, kontroliranom ispitivanju u kojem su ispitanici podijeljeni u skupine prema izračunatoj početnoj vrijednosti brzine glomerularne filtracije (20-40 ml/min nasuprot >40 ml/min). Istodobno primijenjeni immunosupresivni lijekovi uključivali su mofetilmikofenolat, azatioprin i kortikosteroide. Uključivanje bolesnika u skupinu s početnom brzinom glomerularne filtracije manjom od 40 ml/min prekinuto je zbog neravnoteže u učestalosti nuspojava (vidjeti dio 4.8).

Funkcija bubrega u skupini bolesnika s izračunatom početnom vrijednošću brzine glomerularne filtracije većom od 40 ml/min općenito se nije poboljšala. Stopa akutnog odbacivanja, gubitka presatka i smrti bila je slična nakon 1 i 2 godine. Nuspojave proizašle iz liječenja bile su češće tijekom prvih 6 mjeseci nakon prebacivanja na Rapamune. Nakon 24 mjeseca, u skupini s izračunatom početnom brzinom glomerularne filtracije većom od 40 ml/min, srednje vrijednosti i medijan omjera proteina u urinu i kreatinina bile su značajno veće u skupini prebačenoj na Rapamune u usporedbi sa skupinom u kojoj je nastavljeno liječenje inhibitorima kalcineurina (vidjeti dio 4.4). Također je prijavljena i novonastala nefroza (nefrotski sindrom) (vidjeti dio 4.8).

Nakon 2 godine stopa zloćudnih bolesti kože, isključujući melanom, bila je značajno niža u skupini prebačenoj na Rapamune u usporedbi sa skupinom u kojoj je nastavljeno liječenje inhibitorima kalcineurina (1,8% i 6,9%). U podskupini ispitanika s početnom brzinom glomerularne filtracije većom od 40 ml/min i normalnim izlučivanjem proteina u urinu, brzina glomerularne filtracije izračunata nakon 1 i 2 godine bila je veća u bolesnika koji su prebačeni na Rapamune u odnosu na odgovarajuću podskupinu bolesnika koji su nastavili liječenje inhibitorima kalcineurina. Stopa akutnog odbacivanja, gubitka presatka i smrti bila je slična, ali je izlučivanje proteina u urinu bilo povećano u bolesnika u ovoj podskupini koji su liječeni Rapamuneom.

U otvorenom, randomiziranom, usporednom, multicentričnom ispitivanju u kojemu su bolesnici s presatkom bubrega prebačeni s takrolimusa na sirolimus 3 do 5 mjeseci nakon transplantacije ili su ostali na takrolimusu, nije bilo značajne razlike u bubrežnoj funkciji za 2 godine. Bilo je više štetnih događaja (99,2% naspram 91,1%,  $p=0,002^*$ ) i prestanak liječenja zbog štetnih događaja (26,7% naspram 4,1%,  $p<0.001^*$ ) u skupini koja je prebačena na sirolimus u usporedbi sa skupinom koja je liječena takrolimusom. Incidencija biopsije potvrdila je da je akutno odbacivanje bilo više ( $p = 0,020^*$ ) u bolesnika u skupini koja je primala sirolimus (11, 8,4%) u usporedbi sa skupinom liječenom takrolimusom (2, 1,6%) kroz dvije godine; većina odbacivanja bila je blagog intenziteta (8 od 9 [89%] BCAR posredovan T-stanicama, 2 od 4 [50%] protutijelima posredovan BCAR) u skupini sa sirolimusom. Bolesnici koji su imali i protutijelima posredovano odbacivanje i T-stanicama posredovano odbacivanje na istom bioptatu bili su uračunati po jedanput u svaku kategoriju. Više onih koji su prebačeni na sirolimus razvilo je novi nastup diabetesa mellitusa definiran kao 30-dnevna ili dulja neprekidna ili najmanje 25-dnevna neprekidna (bez pauze) primjene bilo koje antidijabetičke terapije nakon randomizacije, s glukozom natašte  $\geq 126$  mg/dl ili glukozom mjerenom tijekom dana (bez 8-satnog neuzimanja hrane) od  $\geq 200$  mg/dl nakon randomizacije (18,3% naspram 5,6%  $p=0.025^*$ ). Niža incidencija karcinoma pločastih stanica kože uočena je u skupini koja je primala sirolimus (0% naspram 4,9%).

\*Napomena: p-vrijednosti nisu kontrolirane za multipla testiranja.

Dva multicentrična klinička ispitivanja pokazala su da bolesnici s *de novo* presatkom bubrega liječeni sirolimusom, mikofenolat mofetilom, kortikosteroidima i antagonistom IL-2 receptora imaju značajno veću stopu akutnog odbacivanja i brožčano značajno veći postotak smrtnosti u usporedbi s bolesnicima liječenima inhibitorima kalcineurina, mikofenolat mofetilom, kortikosteroidima i antagonistom IL-2 receptora (vidjeti dio 4.4). Funkcija bubrega nije bila bolja u skupinama *de novo* liječenima Rapamuneom bez inhibitora kalcineurina. U jednom od ispitivanja primijenjen je skraćeni protokol doziranja daklizumaba.

U randomiziranom, usporednom procjenjivanju ramiprila u odnosu na placebo za prevenciju proteinurije u bolesnika s presađenim bubregom koji su prešli s inhibitora kalcineurina na sirolimus, primijećena je razlika u broju bolesnika s BCAR tijekom 52 tjedna [13 (9,5%) u usporedbi s 5 (3,2%);  $p = 0,073$ ]. Bolesnici koji su započeli s ramiprilom 10 mg imali su veću stopu BCAR-a (15%) u usporedbi s bolesnicima koju su započeli s ramiprilom 5 mg (5%). Većina odbacivanja dogodila se unutar prvih šest mjeseci nakon prelaska i bila su manje teška; tijekom ispitivanja nisu prijavljeni gubitci presađak (vidjeti dio 4.4).

#### *Bolesnici koji boluju od sporadične limfangiolejomiozatoze (LAM)*

Sigurnost primjene i djelotvornost Rapamunea u liječenju S-LAM-a procijenjene su u randomiziranom, dvostruko slijepom, multicentričnom, kontroliranom ispitivanju. Ovo ispitivanje usporedilo je Rapamune (doza prilagođena na 5 – 15 ng/ml) s placeboom tijekom razdoblja liječenja od

12 mjeseci, nakon kojeg je uslijedilo razdoblje praćenja od 12 mjeseci, u bolesnika sa TSC-LAM-om ili S-LAM-om. Osamdeset devet (89) bolesnika bilo je uključeno u 13 ispitivačkih centara u Sjedinjenim Državama, Kanadi i Japanu od kojih je 81 bolesnik imao S-LAM; od tih bolesnika s LAM-om, 39 je bilo randomizirano za primanje placeba i 42 za primanje Rapamunea. Ključni kriterij uključivanja u ispitivanje bio je forsirani ekspiratorni volumen u 1. sekundi (FEV1)  $\leq 70\%$  od predviđene vrijednosti nakon primjene bronhodilatatora na početnom pregledu. U bolesnika sa S-LAM-om, uključeni bolesnici imali su umjereno uznapredovalu plućnu bolest s početnim FEV1 od  $49,2 \pm 13,6\%$  (srednja vrijednost  $\pm$  SD) predviđene vrijednosti. Mjera primarnog ishoda bila je razlika između skupina u stopi promjene (nagibu) u FEV1. Tijekom razdoblja liječenja u bolesnika sa S-LAM-om, srednja vrijednost  $\pm$  SE FEV1 nagiba iznosila je  $-12 \pm 2$  ml po mjesecu u skupini liječenoj placebom i  $0,3 \pm 2$  ml po mjesecu u skupini liječenoj Rapamuneom ( $p < 0,001$ ). Apsolutna razlika između skupina u srednjoj vrijednosti promjene u FEV1 iznosila je 152 ml tijekom razdoblja liječenja ili približno 11% srednje vrijednosti FEV1 kod uključivanja u ispitivanje.

U usporedbi sa skupinom liječenom placebom, u skupini liječenoj sirolimusom zabilježeno je poboljšanje od početka terapije do 12. mjeseca u izmjerenim vrijednostima forsiranog vitalnog kapaciteta ( $-12 \pm 3$  u usporedbi s  $7 \pm 3$  ml po mjesecu,  $p < 0,001$ ), vaskularnog endotelnog čimbenika rasta u serumu D (VEGF-D;  $-8,6 \pm 15,2$  u usporedbi s  $-85,3 \pm 14,2$  pg/ml po mjesecu,  $p = 0,001$ ) i kvalitete života (rezultat kvalitete života prema vizualno-analognoj ljestvici:  $-0,3 \pm 0,2$  u usporedbi s  $0,4 \pm 0,2$  po mjesecu,  $p = 0,022$ ) te rezultatima funkcionalne sposobnosti ( $-0,009 \pm 0,005$  u usporedbi s  $0,004 \pm 0,004$  po mjesecu,  $p = 0,044$ ) u bolesnika sa S-LAM-om. Nije postojala značajna razlika među skupinama u ovom intervalu u promjeni funkcionalnog rezidualnog kapaciteta, prijedene udaljenosti tijekom 6-minutnog hoda, difuzijskom kapacitetu pluća za ugljikov monoksid ili rezultatu općeg zadovoljstva u bolesnika sa S-LAM-om.

### Pedijatrijska populacija

Rapamune je procijenjen u kontroliranom kliničkom ispitivanju u trajanju od 36 mjeseci koje je uključivalo bolesnike s presađenim bubregom mlađe od 18 godina s povišenim imunološkim rizikom, što je definirano kao anamneza jedne ili više epizoda akutnog odbacivanja presatka i/ili prisutnost kronične nefropatije presatka potvrđene biopsijom. Ispitanici su primali Rapamune (ciljna koncentracija sirolimusa od 5 do 15 ng/ml) u kombinaciji s inhibitorom kalcineurina i kortikosteroidima, ili su primali imunosupresivnu terapiju inhibitorom kalcineurina bez Rapamunea. Skupina s Rapamuneom nije postigla bolje rezultate od kontrolne skupine obzirom na prvi nastup akutnog odbacivanja potvrđenog biopsijom, gubitak presatka ili smrt. U svakoj je skupini zabilježen po jedan smrtni slučaj. Primjena Rapamunea u kombinaciji s inhibitorima kalcineurina i kortikosteroidima bila je povezana s povećanim rizikom pogoršanja funkcije bubrega, poremećajima lipida u serumu (uključujući, ali ne isključivo ograničeno na povišenu razinu triglicerida i ukupnog kolesterola u serumu) te infekcijama mokraćnog sustava (vidjeti dio 4.8).

Neprihvatljivo visoka učestalost posttransplantacijskog limfoproliferativnog poremećaja opažena je u pedijatrijskom kliničkom ispitivanju u transplantiranih bolesnika, gdje je djeci i adolescentima davana puna doza Rapamunea usporedno s punom dozom inhibitora kalcineurina s basiliksimabom i kortikosteroidima (vidjeti dio 4.8).

U retrospektivnom pregledu jetrene veno-okluzivne bolesti u bolesnika u kojih je napravljena mijeloablativna transplantacija matičnih stanica primjenom ciklofosfamida i zračenjem cijelog tijela, povećana incidencija jetrene veno-okluzivne bolesti uočena je u bolesnika liječenih Rapamuneom, posebno u onih u kojih je istodobno primijenjen i metotreksat.

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

Većina općih farmakokinetičkih informacija dobivena je primjenom Rapamune oralne otopine, što je sažeto u prvom dijelu. Informacije koje se odnose izravno na oblik tableta sažete su posebno u dijelu Tablete za peroralnu primjenu.

## Oralna otopina

Nakon primjene Rapamune oralne otopine, sirolimus se brzo apsorbira i postiže vršnu koncentraciju za 1 sat u zdravih osoba koje su primile jednokratnu dozu, odnosno 2 sata u bolesnika sa stabilnim alopresadcima bubrega koji su primili višekratne doze. Sistemska raspoloživost sirolimusa u kombinaciji s istodobno primijenjenim ciklosporinom (Sandimune) iznosi približno 14%. Nakon opetovane primjene prosječna koncentracija sirolimusa u krvi povećava se otprilike 3 puta. Poluvijek eliminacije u bolesnika sa stabilnim presatkom bubrega nakon višekratnih oralnih doza iznosio je  $62 \pm 16$  h. Međutim, efektivni poluvijek je kraći i srednja vrijednost koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže bila je postignuta nakon 5 do 7 dana. Omjer u krvi prema plazmi (B/P) od 36 ukazuje na to da sirolimus u značajnoj mjeri ulazi i u stanične elemente krvi.

Sirolimus je supstrat kako za citokrom P450 IIIA4 (CYP3A4), tako i za P-glikoprotein. Sirolimus se opsežno metabolizira O-demetilacijom i/ili hidrosilacijom. U punoj krvi je moguće identificirati sedam glavnih metabolita, uključujući hidroksil, demetil i hidroksidemetil. Sirolimus je glavna komponenta u punoj ljudskoj krvi i pridonosi više od 90% imunosupresivnom djelovanju. Nakon jednokratne doze od [<sup>14</sup>C] sirolimusa u zdravih dobrovoljaca, veći dio (91,1%) radioaktivnosti pronađen je u fecesu, a tek je u manjoj količini (2,2%) izlučen u urinu.

Klinička ispitivanja Rapamunea nisu uključila dovoljan broj bolesnika starijih od 65 godina života te stoga nije moguće odrediti bi li oni drugačije odgovorili na terapiju od mlađih bolesnika. Podaci o najnižoj koncentraciji sirolimusa u 35 bolesnika s presatkom bubrega starijih od 65 godina života bili su slični onima u odrasle populacije (n = 822) u dobi od 18 do 65 godina života.

U dijaliziranih pedijatrijskih bolesnika (smanjena brzina glomerularne filtracije za 30% do 50%) unutar dobnog raspona od 5 do 11 godina i od 12 do 18 godina, prosječni CL/F normiran prema srednjoj vrijednosti tjelesne težine bio je veći u mlađih pedijatrijskih bolesnika (580 ml/h/kg) nego u starijih pedijatrijskih bolesnika 450 ml/h/kg) u usporedbi s odraslima (287 ml/h/kg). Postojala je značajna individualna varijabilnost unutar dobnih skupina.

Koncentracije sirolimusa određivane su u ispitivanjima s kontrolom koncentracije u pedijatrijskih bolesnika s presađenim bubregom, koji su također primali ciklosporin i kortikosteroide. Ciljna vrijednost najniže koncentracije iznosila je 10-20 ng/ml. U stanju dinamičke ravnoteže 8 djece u dobi 6-11 godina primilo je srednju vrijednost  $\pm$  SD doze od  $1,75 \pm 0,71$  mg/dan ( $0,064 \pm 0,018$  mg/kg,  $1,65 \pm 0,43$  mg/m<sup>2</sup>), dok je 14 adolescenata u dobi 12-18 godina primilo srednju vrijednost  $\pm$  SD doze od  $2,79 \pm 1,25$  mg/dan ( $0,053 \pm 0,0150$  mg/kg,  $1,86 \pm 0,61$  mg/m<sup>2</sup>). Mlađa djeca imala su povišeni Cl/F normaliziran prema težini (214 ml/h/kg) u usporedbi s adolescentima (136 ml/h/kg). Ovi podaci upućuju na to da mlađa djeca vjerojatno zahtijevaju veće doze prilagođene tjelesnoj težini u usporedbi s adolescentima i odraslim osobama kako bi postigle slične ciljne koncentracije. Međutim, razvoj ovakvih konkretnih preporuka o doziranju u djece nije moguć bez potvrde na temelju dodatnih podataka.

U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh klasifikacija A ili B) srednje vrijednosti AUC sirolimusa i  $t_{1/2}$  su bile povećane za 61%, odnosno za 43%, dok je CL/F bio smanjen za 33% u usporedbi s normalnim zdravim ispitanicima. U bolesnika s teškim oštećenjem jetre (Child – Pugh klasifikacija C) srednja vrijednost za AUC sirolimusa bila je povećana 210%,  $t_{1/2}$  je bio povećan 170%, a CL/F je bio smanjen za 67% u usporedbi s zdravim ispitanicima. Dulji poluvijekovi uočeni u bolesnika s oštećenjem jetre odgađaju postizanje stanja dinamičke ravnoteže.

## Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

Farmakokinetika sirolimusa bila je slična u različitim populacijama s funkcijom bubrega u rasponu od normalne do odsutne (bolesnika na dijalizi).

## Tablete za peroralnu primjenu

Tableta od 0,5 mg nije u potpunosti bioekvivalentna onima od 1 mg, 2 mg i 5 mg, kada se uspoređuju  $C_{max}$ . Stoga se ne smije uzimati više tableta od 0,5 mg umjesto tableta drugih jačina.

Srednja vrijednost opsega bioraspoloživosti sirolimusa nakon davanja jednokratne doze u obliku tablete u zdravih osoba je za oko 27% viši u odnosu na oralnu otopinu. Prosječni  $C_{max}$  bio je smanjen za 35%, dok je prosječni  $t_{max}$  bio povećan za 82%. Razlika u bioraspoloživosti bila je manje izražena prilikom davanja s postizanjem stanja dinamičke ravnoteže u primatelja renalnog presatka, dok je terapijska ekvivalencija dokazana u slučajno odabranom ispitivanju u 477 bolesnika. Prilikom prelaska bolesnika s oralne otopine na formulaciju tableta i obrnuto, preporučuje se davanje iste doze i provjera najniže koncentracije sirolimusa 1 do 2 tjedna kasnije kako bi se osigurala vrijednost unutar preporučenog ciljnog raspona. Također, pri prelasku na tablete druge jačine, preporučuje se provjera najniže koncentracije.

U 24 zdrava dobrovoljca koji su primali tablete Rapamunea s obrokom bogatim mastima došlo je do porasta  $C_{max}$  za 65%,  $t_{max}$  za 32% i AUC za 23%. Kako bi se promjene koncentracije svele na najnižu mjeru, tablete Rapamunea se moraju uzimati dosljedno uvijek s hranom ili uvijek bez nje. Sok od grejpa utječe na metabolizam posredovan enzimom CYP3A4 te ga stoga mora izbjeđavati.

Koncentracije sirolimusa nakon primjene tableta Rapamune (5 mg) zdravim osobama u jednokratnoj dozi, razmjerno proporcionalne su dozi između 5 i 40 mg.

Klinička ispitivanja s Rapamuneom nisu uključila dovoljan broj bolesnika starijih od 65 godina života da bi se moglo odrediti bi li oni drugačije odgovorili na terapiju od mlađih bolesnika. Rapamune tablete primijenjene u 12 bolesnika s presatkom bubrega starijih od 65 godina života dale su rezultate slične onima u odrasloj populaciji (n = 167) u dobi od 18 do 65 godina života.

*Početna terapija (2 do 3 mjeseca nakon presađivanja organa):* U većine bolesnika koji primaju tablete Rapamune u udarnoj dozi od 6 mg, nakon čega slijedi početna doza održavanja od 2 mg, najniže koncentracije sirolimusa u punoj krvi brzo su postizale stanje dinamičke ravnoteže unutar preporučenog ciljnog raspona (4 do 12 ng/ml, kromatografska metoda). Parametri farmakokinetike sirolimusa nakon dnevnih doza od 2 mg tableta Rapamune primijenjenih u kombinaciji s mikroemulzijom ciklosporina (4 sata prije tableta Rapamune) i kortikosteroidima u 13 bolesnika nakon transplantacije bubrega, temeljene na podacima prikupljenima 1 i 3 mjeseca nakon presađivanja organa, bili su sljedeći:  $C_{min,ss}$   $7,39 \pm 2,18$  ng/ml;  $C_{max,ss}$   $15,0 \pm 4,9$  ng/ml;  $t_{max,ss}$   $3,46 \pm 2,40$  h;  $AUC_{\tau,ss}$   $230 \pm 67$  ng•h/ml; CL/F/WT  $139 \pm 63$  ml/h/kg (parametri su izračunati iz rezultata LC-MS/MS metoda). Odgovarajući rezultati za oralnu otopinu u istom kliničkom ispitivanju bili su  $C_{min,ss}$   $5,40 \pm 2,50$  ng/ml,  $C_{max,ss}$   $14,4 \pm 5,3$  ng/ml,  $t_{max,ss}$   $2,12 \pm 0,84$  h,  $AUC_{\tau,ss}$   $194 \pm 78$  ng•h/ml, CL/F/W  $173 \pm 50$  ml/h/kg. Najniže koncentracije sirolimusa u punoj krvi određene pomoću LC/MS/MS bile su u značajnoj korelaciji ( $r^2 = 0,85$ ) s  $AUC_{\tau,ss}$ .

Na temelju praćenja svih bolesnika tijekom razdoblja istodobne terapije ciklosporinom, srednje vrijednosti (10. i 90. percentila) najniže koncentracije (izraženo u vrijednostima kromatografske metode) iznosile su  $8,6 \pm 3,0$  ng/ml (5,0 do 13 ng/ml), a dnevne doze  $2,1 \pm 0,70$  mg (1,5 do 2,7 mg) (vidjeti dio 4.2).

*Terapija održavanja:* Od 3. do 12. mjeseca, nakon ukidanja ciklosporina, srednje vrijednosti (10. i 90. percentila) najniže koncentracije (izraženo u vrijednostima kromatografske metode) iznosile su  $19 \pm 4,1$  ng/ml (14 do 24 ng/ml), a dnevne doze  $8,2 \pm 4,2$  mg (3,6 do 13,6 mg) (vidjeti dio 4.2). Stoga je doza sirolimusa bila otprilike 4 puta veća kako bi se uračunala kako odsutnost farmakokinetičke interakcije s ciklosporinom (povećanje od 2 puta), tako i povećana potreba za imunosupresijom u odsutnosti ciklosporina (povećanje od 2 puta).



## Limfangiolejomimotoza (LAM)

U kliničkom ispitivanju provedenom na bolesnicima s LAM-om medijan najniže koncentracije sirolimusa u punoj krvi nakon 3 tjedna uzimanja tableta sirolimusa u dozi od 2 mg na dan iznosio je 6,8 ng/ml (interkvartilni raspon od 4,6 do 9,0 ng/ml; n = 37). Uz kontrolu koncentracije (ciljne koncentracije od 5 do 15 ng/ml) medijan koncentracije sirolimusa na kraju liječenja od 12 mjeseci iznosio je 6,8 ng/ml (interkvartilni raspon od 5,9 do 8,9 ng/ml; n = 37).

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Nuspojave koje nisu zabilježene u kliničkim ispitivanjima, ali su zabilježene u životinja pri razinama izloženosti sličnim razinama izloženosti u ljudi i s mogućom važnošću za kliničku primjenu uključivale su: pojavu vakuola u stanicama otočića gušterače, testikularnu tubularnu degeneraciju, gastrointestinalne ulceracije, prijelome kostiju i kaluse, hepatalnu hematopoezu i pulmonalnu fosfolipidozu.

Sirolimus nije bio mutagen u pokusima *in vitro* bakterijske reverzibilne mutacije, pokusu sa kromosomalnom aberacijom stanica jajnika kineskog zamorca, pokusu s anterogradnom mutacijom stanica limfoma miša ili u *in vivo* pokusu s mikronukleusom miša.

Ispitivanja kancerogenosti koje su provedene u miševa i štakora pokazala su porast incidencije limfoma (mužjaci i ženke miševa), hepatocelularnog adenoma i karcinoma (mužjaci miševa) te granulocitne leukemije (ženke miševa). Poznato je da se zloćudne bolesti (limfomi) mogu javiti kao posljedica kronične primjene imunosupresivnih lijekova te su u rijetkim slučajevima opisane u bolesnika. U miševa je bio povećan broj kroničnih ulceroznih lezija kože. Promjene mogu biti povezane s kroničnom imunosupresijom. Pojava testikularnih adenoma intersticijskih stanica u štakora vrlo vjerojatno upućuje na utjecaj ovisan o vrsti, na koncentracije luteinizirajućeg hormona i obično se smatra da je od ograničene kliničke važnosti.

U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti opažena je smanjena plodnost u mužjaka štakora. Opisano je djelomično reverzibilno smanjenje broja spermija u ispitivanju na štakorima u trajanju od 13 tjedana. Smanjenje težine testisa i/ili histološke lezije (npr. tubularna atrofija i tubularne gigantske stanice) opaženi su u ispitivanjima na štakorima i majmunima. U štakora je sirolimus uzrokovao embrio/fetotoksičnost koja se manifestirala mortalitetom i smanjenom fetalnom težinom (s povezanim zastojskim okoštavanjem kostura) (vidjeti dio 4.6).

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Jezgra tablete:

laktoza hidrat  
makrogol  
magnezijev stearat  
talk

#### Ovojnica tablete:

#### Rapamune 0,5 mg obložene tablete

makrogol  
glicerolmonooleat  
sredstvo za oblaganje (šelak)  
kalcijev sulfat  
celuloza, mikrokristalična  
saharoza

titanijev dioksid  
željezov oksid, žuti (E172)  
željezov oksid, smeđi (E172)  
poloksamer 188  
 $\alpha$ -tokoferol  
povidon  
karnauba vosak  
tinta za označavanje (šelak, crveni željezov oksid, propilenglikol, amonijev hidroksid, simetikon)

#### Rapamune 1 mg obložene tablete

makrogol  
glicerolmonooleat  
sredstvo za oblaganje (šelak)  
kalcijev sulfat  
celuloza, mikrokristalična  
saharoza  
titanijev dioksid  
poloksamer 188  
 $\alpha$ -tokoferol  
povidon  
karnauba vosak  
tinta za označavanje (šelak, crveni željezov oksid, propilenglikol, amonijev hidroksid, simetikon)

#### Rapamune 2 mg obložene tablete

makrogol  
glicerolmonooleat  
sredstvo za oblaganje (šelak)  
kalcijev sulfat  
celuloza, mikrokristalična  
saharoza  
titanijev dioksid  
željezov oksid, žuti (E172)  
željezov oksid, smeđi (E172)  
poloksamer 188  
 $\alpha$ -tokoferol  
povidon  
karnauba vosak  
tinta za označavanje (šelak, crveni željezov oksid, propilenglikol, amonijev hidroksid, simetikon)

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

## **6.3 Rok valjanosti**

Rapamune 0,5 mg obložene tablete  
2 godine.

Rapamune 1 mg obložene tablete  
3 godine.

Rapamune 2 mg obložene tablete  
3 godine.

## **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Blister čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

#### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

30 ili 100 tableta u prozirnim polivinilklorid (PVC)/polietilen (PE) /poliklorotrifluoroetilen (Aclar) aluminijskim blister pakiranjima.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

#### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

### **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Rapamune 0,5 mg obložene tablete  
EU/1/01/171/013-14

Rapamune 1 mg obložene tablete  
EU/1/01/171/007-8

Rapamune 2 mg obložene tablete  
EU/1/01/171/009-010

### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 13. ožujka 2001.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 13. ožujka 2011.

### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Podrobnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

**A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv i adresa proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

**Rapamune 1 mg/ml oralna otopina:**

Wyeth Pharmaceuticals  
New Lane Havant  
Hants PO9 2NG  
Ujedinjeno Kraljevstvo

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

**Rapamune 0,5 mg obložene tablete, Rapamune 1 mg obložene tablete, Rapamune 2 mg obložene tablete:**

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

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Njemačka

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

**B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANA UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (Vidjeti Dodatak I: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

**C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

• **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

**D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

• **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera koristi/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**



**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU**

**TEKST ZA VANJSKO PAKIRANJE OD 60 ml (SADRŽI ŠTRCALJKE/BOCU U KUTIJI)**

**1. NAZIV LIJEKA**

Rapamune 1 mg/ml oralna otopina  
sirolimus

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedan ml lijeka Rapamune sadrži 1 mg sirolimusa.  
Jedna boca od 60 ml lijeka Rapamune sadrži 60 mg sirolimusa

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Također sadrži: etanol, masne kiseline soje. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Oralna otopina

1 boca  
30 dozirnih štrcaljki  
1 nastavak za štrcaljku  
1 kutijica za nošenje

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za primjenu kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku.

Čuvati u originalnoj boci radi zaštite od svjetlosti.

Primijeniti u roku od 30 dana nakon otvaranja boce.

Primijeniti u roku od 24 sata nakon punjenja dozirne štrcaljke.

Nakon razrijeđenja, pripravak se mora odmah primijeniti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/01/171/001

**13. BROJ SERIJE**

Serijski

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Rapamune 1 mg/ml

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU**

**UNUTARNJA KUTIJA: BOCA OD 60 ml**

**1. NAZIV LIJEKA**

Rapamune 1 mg/ml oralna otopina  
sirolimus

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedan ml lijeka Rapamune sadrži 1 mg sirolimusa.  
Jedna boca od 60 ml lijeka Rapamune sadrži 60 mg sirolimusa.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Također sadrži: etanol, masne kiseline soje. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Oralna otopina  
bočica od 60 ml

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za primjenu kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku. Čuvati u originalnoj boci radi zaštite od svjetlosti.

Primijeniti u roku od 30 dana nakon otvaranja boce.  
Primijeniti u roku od 24 sata nakon punjenja dozirne štrcaljke.

Nakon razrjeđivanja, pripravak se mora odmah primijeniti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/01/171/001

**13. BROJ SERIJE**

Serijski

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**

**NALJEPNICA NA BOCI: BOCA OD 60 ml**

**1. NAZIV LIJEKA**

Rapamune 1 mg/ml oralna otopina  
sirolimus

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedan ml lijeka Rapamune sadrži 1 mg sirolimusa.  
Jedna bočica od 60 ml lijeka Rapamune sadrži 60 mg sirolimusa.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Također sadrži: etanol, masne kiseline soje. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

60 ml oralne otopine.

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za primjenu kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

Datum otvaranja

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku. Čuvati u originalnoj boci radi zaštite od svjetlosti.

Primijeniti u roku od 30 dana nakon otvaranja boce.

Primijeniti u roku od 24 sata nakon punjenja dozirne štrcaljke.  
Nakon razrijeđivanja, pripravak se mora odmah primijeniti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/01/171/001

**13. BROJ SERIJE**

Serijski broj:

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJE – VELIČINE PAKIRANJA OD 30 I 100 TABLETA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Rapamune 0,5 mg obložene tablete  
sirolimus

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna obložena tableta sadrži 0,5 mg sirolimusa.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Također sadrži: laktozu hidrat, saharozu. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

30 obloženih tableta  
100 obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Ne drobiti, žvakati niti lomiti.  
Za primjenu kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.  
Blister čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**13. BROJ SERIJE**

Serija

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Rapamune 0,5 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:



**PODACI KOJE\_MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**  
**BLISTER**

**1. NAZIV LIJEKA**

Rapamune 0,5 mg tablete  
sirolimus

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Pfizer Europe MA EEIG

**3. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**4. BROJ SERIJE**

Seriya

**5. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU**

**KUTIJE – VELIČINE PAKIRANJA OD 30 I 100 TABLETA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Rapamune 1 mg obložene tablete  
sirolimus

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna obložena tableta sadrži 1 mg sirolimusa.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Također sadrži: laktozu hidrat, saharozu. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

30 obloženih tableta  
100 obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Ne drobiti, žvakati niti lomiti.  
Za primjenu kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.  
Blister čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**13. BROJ SERIJE**

Serijski

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Rapamune 1 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**PODACI KOJE\_MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**  
**BLISTER**

**1. NAZIV LIJEKA**

Rapamune 1 mg tablete  
sirolimus

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Pfizer Europe MA EEIG

**3. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**4. BROJ SERIJE**

Serijski broj

**5. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU**

**KUTIJE – VELIČINE PAKIRANJA OD 30 I 100 TABLETA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Rapamune 2 mg obložene tablete  
sirolimus

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna obložena tableta sadrži 2 mg sirolimusa.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Također sadrži: laktozu hidrat, saharozu. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

30 obloženih tableta  
100 obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Ne drobiti, žvakati niti lomiti.  
Za primjenu kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.  
Blister čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**13. BROJ SERIJE**

Serija

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Rapamune 2 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**PODACI KOJE\_MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTER**

**1. NAZIV LIJEKA**

Rapamune 2 mg tablete  
sirolimus

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Pfizer Europe MA EEIG

**3. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**4. BROJ SERIJE**

Seriya

**5. DRUGO**

## **B. UPUTA O LIJEKU**



## Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

### Rapamune 1 mg/ml oralna otopina

sirolimus

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Rapamune i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Rapamune
3. Kako uzimati Rapamune
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Rapamune
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### 1. Što je Rapamune i za što se koristi

Rapamune sadrži djelatnu tvar sirolimus, koja pripada skupini lijekova po imenu imunosupresivi. Sirolimus pomaže u kontroli Vašeg imunološkog sustava nakon presađivanja bubrega.

Rapamune se primjenjuje u odraslih za sprječavanje odbacivanja presađenog bubrega i obično se uzima s drugim imunosupresivnim lijekovima koji se zovu kortikosteroidi, a u početku (prva 2 do 3 mjeseca) se uzima s ciklosporinom.

Rapamune se primjenjuje i za liječenje bolesnika koji boluju od sporadične limfangiolejomioatoze (S-LAM) s umjerenom bolešću pluća ili slabljenjem plućne funkcije. S-LAM je rijetka progresivna plućna bolest koja se pretežno javlja u žena koje su u dobi kada mogu zatrudnjeti. Najčešći simptom S-LAM-a je nedostatak zraka.

#### 2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Rapamune

##### Nemojte uzimati Rapamune:

- ako ste alergični na sirolimus ili bilo koji drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- ako ste alergični na kikiriki ili soju.

##### Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Rapamune

- Ako imate tegobe s jetrom ili ste bolovali od bolesti koja je mogla zahvatiti Vašu jetru, obavijestite o tome svog liječnika, jer to može utjecati na dozu lijeka Rapamune koju primete i znači da morate napraviti dodatne krvne pretrage.
- Kao i drugi imunosupresivni lijekovi, Rapamune može smanjiti sposobnost Vašeg tijela da se obrani od infekcije i može povećati rizik od razvoja raka limfnog tkiva i kože.

- Ako imate indeks tjelesne mase (BMI) veći od 30 kg/m<sup>2</sup>, možete imati povećan rizik od otežanog cijeljenja rana.
- Ako se smatra da je kod Vas rizik od odbacivanja bubrega velik, na primjer, ako ste već izgubili prethodni presađeni organ zbog odbacivanja.

Liječnik će raditi pretrage kojima će pratiti razine lijeka Rapamune u Vašoj krvi. Liječnik će također raditi pretrage kojima će pratiti funkciju Vaših bubrega, razinu masnoća u krvi (kolesterol i/ili trigliceride) i po mogućnosti funkciju jetre dok se liječite lijekom Rapamune.

Morate ograničiti izlaganje sunčanom svjetlu i UV zračenju tako što ćete zaštititi kožu nošenjem odjeće i primjenom sredstava s visokim faktorom zaštite od sunca, zato što postoji povećan rizik od raka kože.

## **Djeca i adolescenti**

Iskustvo s primjenom lijeka Rapamune u djece i adolescenata mlađih od 18 godina je ograničeno. Ne preporučuje se primjenjivati Rapamune u ove populacije.

## **Drugi lijekovi i Rapamune**

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzimali ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Neki lijekovi mogu utjecati na djelovanje lijeka Rapamune pa će možda biti potrebno prilagoditi dozu lijeka Rapamune. Osobito je važno da obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate neke od sljedećih lijekova:

- neke druge imunosupresivne lijekove.
- antibiotike ili antimikotike za liječenje infekcije, npr. klaritromicin, eritromicin, telitromicin, troleandomicin, rifabutin, klortrimazol, flukonazol, itrakonazol. Ne preporučuje se uzimati Rapamune s rifampicinom, ketokonazolom ili vorikonazolom.
- bilo koje lijekove protiv povišenog krvnog tlaka ili lijekove zbog srčanih tegoba uključujući nikardipin, verapamil i diltiazem.
- antiepileptike, uključujući karbamazepin, fenobarbital, fenitoin.
- lijekove za liječenje vrieda ili drugih probavnih poremećaja, kao što su cisaprid, cimetidin, metoklopramid.
- bromokriptin (primjenjuje se u liječenju Parkinsonove bolesti i raznih hormonskih poremećaja), danazol (primjenjuje se u liječenju ginekoloških poremećaja) ili inhibitore proteaze (npr. za HIV i hepatitis C kao što su ritonavir, indinavir, boceprevir i telaprevir).
- gospinu travu (*Hypericum perforatum*).

Tijekom uzimanja lijeka Rapamune treba izbjegavati cijepljenje živim cjepivima. Prije cijepljenja obavijestite svog liječnika ili ljekarnika da uzimate Rapamune.

Primjena lijeka Rapamune može dovesti do povišenih razina kolesterola i triglicerida (masnoća u krvi) u krvi koje će možda trebati liječiti. Lijekovi koji se zovu „statini“ i „fibrati“ i primjenjuju se za liječenje povišenog kolesterola i triglicerida povezani su s povećanim rizikom od razgradnje mišića (rabdmioliza). Molimo da obavijestite liječnika ako uzimate lijekove za snižavanje masnoća u krvi.

Kombinirana primjena lijeka Rapamune s inhibitorima angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACE) (vrsta lijekova za snižavanje povišenog krvnog tlaka) može dovesti do alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako uzimate neke od ovih lijekova.

## **Rapamune s hranom i pićem**

Rapamune treba dosljedno uzimati uvijek s hranom ili uvijek bez hrane. Ako Vam više odgovara uzimati Rapamune s hranom, onda ga uvijek uzimajte s hranom. Ako Vam više odgovara uzimati Rapamune bez hrane, onda ga uvijek trebate uzimati bez hrane. Hrana može utjecati na količinu lijeka koja ulazi u krvotok pa će razine lijeka Rapamune u krvi biti stabilnije kad se lijek uzima uvijek na isti način.

Rapamune se ne smije uzimati sa sokom od grejpa.

## **Trudnoća, dojenje i plodnost**

Rapamune se ne smije uzimati tijekom trudnoće, osim kad za time postoji jasna potreba. Za vrijeme liječenja lijekom Rapamune, kao i tijekom 12 tjedana nakon prestanka liječenja, morate koristiti učinkovitu metodu kontracepcije. Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Nije poznato prelazi li Rapamune u majčino mlijeko. Bolesnice koje uzimaju Rapamune moraju prestati dojiti.

Smanjen broj spermija povezan s primjenom lijeka Rapamune obično se vrati na normalu nakon prestanka liječenja.

## **Upravljanje vozilima i strojevima**

Iako se ne očekuje da bi liječenje lijekom Rapamune moglo utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima, obratite se svom liječniku ako imate ikakvih pitanja.

## **Rapamune sadrži etanol (alkohol)**

Rapamune sadrži do 2,5 vol % etanola (alkohola). Početna doza od 6 mg sadrži do 150 mg alkohola, što odgovara 3 ml piva ili 1,25 ml vina. Ta količina alkohola može štetiti osobama koje boluju od alkoholizma, trudnicama ili dojiljama, djeci i visokorizičnim skupinama bolesnika kao što su oni s bolešću jetre ili epilepsijom. Alkohol može promijeniti ili pojačati učinak drugih lijekova.

Doze održavanja od 4 mg ili manje sadrže male količine etanola (100 mg ili manje) koje su najvjerojatnije premale da bi mogle biti štetne.

## **3. Kako uzimati Rapamune**

Uvijek uzmite Rapamune točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s Vašim liječnikom ili ljekarnikom ukoliko niste sigurni.

Liječnik će odlučiti koju točno dozu lijeka Rapamune morate uzimati i koliko često morate uzimati lijek. Točno se pridržavajte uputa liječnika i nikad nemojte sami mijenjati dozu.

Rapamune je namijenjen samo za primjenu kroz usta. Obratite se liječniku ako imate poteškoća s gutanjem oralne otopine.

Rapamune treba uzimati dosljedno, uvijek s hranom ili uvijek bez hrane.

### Presadivanje bubrega

Liječnik će Vam dati početnu dozu od 6 mg čim to bude moguće nakon operacije presađivanja bubrega. Potom ćete morati uzimati 2 mg lijeka Rapamune svaki dan, sve dok liječnik ne odredi drugačije. Dozu će Vam prilagoditi ovisno o razini lijeka Rapamune u krvi. Liječnik će Vam morati napraviti krvne pretrage da bi se izmjerila koncentracija lijeka Rapamune.

Ako uzimate i ciklosporin, onda ova dva lijeka morate uzeti u razmaku od približno 4 sata.

Preporučuje se prvo uzimati Rapamune u kombinaciji s ciklosporinom i kortikosteroidima. Nakon 3 mjeseca, liječnik može prekinuti primjenu lijeka Rapamune ili ciklosporina, jer se ne preporučuje uzimati ta dva lijeka zajedno dulje od 3 mjeseca.

#### Sporadična limfangiolejomiozatoza (S-LAM)

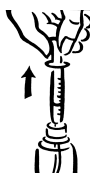
Liječnik će Vam davati 2 mg Rapamunea svaki dan dok ne dobijete drugačije upute. Vaša će doza biti prilagođena prema razini Rapamunea u krvi. Liječnik će Vam morati vaditi krv kako bi izmjerio koncentracije Rapamunea.

#### **Upute za razrjeđivanje lijeka Rapamune**

1. Uklonite sigurnosni zatvarač s boce tako što ćete pritisnuti jezičac na zatvaraču i zakrenuti ga. Uvedite nastavak za štrcaljku u bocu tako da bude u istoj ravni s otvorom grla boce. Nemojte pokušati izvaditi nastavak za štrcaljku nakon što ste ga stavili u bocu.



2. U otvor na nastavak stavite jednu od dozirnih štrcaljki s potpuno potisnutim klipom.



3. Izvucite točnu količinu oralne otopine Rapamune koju Vam je propisao liječnik tako što ćete nježno izvlačiti klip dozirne štrcaljke sve dok se donji dio crne crte na klipu ne poravna s odgovarajućom oznakom na dozirnih štrcaljki. Dok izvlačite otopinu, boca treba biti u uspravnom položaju. Ako se u dozirnih štrcaljki tijekom izvlačenja otopine stvore mjehurići, ispraznite štrcaljku od otopine Rapamune tako što ćete istisnuti otopinu natrag u bocu i ponovite postupak izvlačenja otopine.



4. Možda su Vam dali uputu da uzimate oralnu otopinu Rapamune u određeno doba dana. Ako zbog toga morate nositi lijek sa sobom, napunite dozirnu štrcaljku do odgovarajuće oznake i čvrsto je zatvorite zatvaračem, tako da škljocne na mjesto. Potom stavite dozirnu štrcaljku sa zatvaračem u priloženu kutiju za nošenje štrcaljki. Nakon što se lijek uvuče u štrcaljku, može se čuvati na sobnoj temperaturi (koja ne prelazi 25°C) ili u hladnjaku i mora se primijeniti u roku od 24 sata.



5. Sadržaj dozirne štrcaljke ispraznite u spremnik koji smije biti samo od stakla ili plastike i u kojem je najmanje 60 ml vode ili soka od naranče. Dobro promiješajte jednu minutu i odmah popijte nadušak. Ponovno napunite čašu s najmanje 120 ml vode ili narančinog soka, dobro promiješajte i odmah popijte. Za razrjeđivanje se ne smiju koristiti nikakve druge tekućine, uključujući sok od grejpa. Dozirna štrcaljka i zatvarač namijenjeni su za jednokratnu uporabu, a potom se moraju baciti.



Kad se čuva u hladnjaku, otopina u boci može postati blago zamućena. Ako se to dogodi, jednostavno stavite oralnu otopinu Rapamune na sobnoj temperaturi i nježno je protresite. Blaga zamućenost ne utječe na kvalitetu otopine Rapamune.

#### **Ako uzmete više lijeka Rapamune nego što ste trebali**

Ako ste uzeli više lijeka nego što Vam je rečeno, odmah se obratite liječniku ili otidite na hitnu službu u najbližu bolnicu. Obavezno ponesite sa sobom bocu lijeka s naljepnicom, čak i ako je prazna.

#### **Ako ste zaboravili uzeti Rapamune**

Ako ste zaboravili uzeti Rapamune, uzmite ga čim se sjetite, ali ne ako do sljedeće doze ciklosporina ima manje od 4 sata. Nakon toga nastavite uzimati svoje lijekove prema uobičajenom rasporedu. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu i uvijek uzimajte Rapamune i ciklosporin u razmaku od približno 4 sata. Ako potpuno propustite uzeti dozu lijeka Rapamune, obavijestite o tome svog liječnika.

#### **Ako prestanete uzimati Rapamune**

Nemojte prestati uzimati Rapamune ako Vam to nije rekao liječnik, jer tako riskirate izgubiti presađeni organ.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

## **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

### **Alergijske reakcije**

Morate se **odmah obratiti liječniku** ako osjetite simptome kao što su oticanje lica, jezika i/ili stražnjeg dijela usne šupljine (ždrijela) i/ili otežano disanje (angioedem) ili dobijete kožne promjene s guljenjem kože (eksfolijativni dermatitis). To mogu biti simptomi ozbiljne alergijske reakcije.

### **Oštećenje bubrega sa sniženim brojem krvnih stanica (trombocitopenična purpura/hemolitičko-uremijski sindrom)**

Kad se uzima s lijekovima koji se zovu inhibitori kalcineurina (ciklosporin ili takrolimus), Rapamune može povećati rizik od oštećenja bubrega sa sniženjem broja krvnih pločica i crvenih krvnih stanica, sa ili bez osipa (trombocitopenična purpura/hemolitičko-uremijski sindrom). Ako dobijete simptome kao što su modrice ili osip, promjena boje mokraće ili promjene ponašanja ili bilo koje druge ozbiljne, neobične ili dugotrajne simptome, obratite se liječniku.

## Infekcije

Rapamune slabi obrambene mehanizme Vašeg tijela. Posljedično tome, Vaše se tijelo neće moći obraniti od infekcija kao što to inače može. Stoga ćete, dok uzimate Rapamune, možda češće nego obično dobivati infekcije kao što su infekcije kože, usta, želuca i crijeva, pluća i mokraćnog sustava (vidjeti popis dolje). Ako dobijete ozbiljne, neobične ili dugotrajne simptome, obratite se svom liječniku.

### Učestalost nuspojava

Vrlo često: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

- nakupljanje tekućine oko bubrega
- oticanje tijela uključujući šake i stopala
- bol
- vrućica
- glavobolja
- povišen krvni tlak
- bol u želucu, proljev, zatvor, mučnina
- nizak broj crvenih krvnih stanica, nizak broj krvnih pločica
- povišene masnoće u krvi (kolesterol i/ili trigliceridi), povišen šećer u krvi, snižen kalij u krvi, snižen fosfor u krvi, povišena laktat dehidrogenaza u krvi, povišen kreatinin u krvi
- bol u zglobovima
- akne
- infekcija mokraćnih puteva
- upala pluća i ostale bakterijske, virusne i gljivične infekcije
- smanjeni broj stanica koje suzbijaju infekciju u krvi (bijele krvne stanice)
- šećerna bolest
- poremećeni nalazi testova jetrene funkcije, povišeni jetreni enzimi AST i/ili ALT
- osip
- povećani proteini u mokraći
- poremećaji menstrualnog ciklusa (uključujući izostanak, neredovite ili obilne menstruacije)
- usporeno cijeljenje rana (što može uključivati i razdvajanje slojeva kirurške rane ili šavova)
- ubrzan rad srca
- postoji općenita sklonost nakupljanju tekućina u različitim tkivima

Često: mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba

- infekcije (uključujući infekcije opasne po život)
- krvni ugrušci u nogama
- krvni ugrušci u plućima
- ranice u ustima
- nakupljanje tekućine u trbuhu
- oštećenje bubrega s niskim brojem krvnih pločica i niskim brojem crvenih krvnih stanica, s osipom ili bez osipa (hemolitičko-uremijski sindrom)
- nizak broj jedne vrste bijelih krvnih stanica koje se zovu neutrofil
- propadanje kostiju
- upala koja može dovesti do oštećenja pluća, nakupljanje tekućine oko pluća
- krvarenje iz nosa
- rak kože
- ciste na jajnicima
- nakupljanje tekućine u srčanoj ovojnici, što u nekim slučajevima može smanjiti sposobnost srca da potiskuje krv
- upala gušterače
- alergijske reakcije

- herpes zoster
- infekcija citomegalovirusom

Manje često: mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba

- rak limfnog tkiva (limfom/posttransplantacijski limfoproliferativni poremećaj), kombinirano sniženje broja crvenih krvnih stanica, bijelih krvnih stanica i krvnih pločica
- krvarenje iz pluća
- proteini u mokraći, povremeno u velikoj količini i povezani s nuspojavama kao što je oticanje
- ožiljkaste promjene na bubregu koje mogu smanjiti funkciju bubrega
- preobilno nakupljanje tekućine u tkivima zbog nepravilnog protoka limfe
- nizak broj trombocita, sa ili bez osipa (trombocitopenična purpura)
- ozbiljne alergijske reakcije koje mogu uzrokovati guljenje kože
- tuberkuloza
- infekcija Epstein-Barrovim virusom
- proljev uzrokovan infekcijom bakterijom *Clostridium difficile*
- ozbiljno oštećenje jetre

Rijetko: mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba

- nakupljanje proteina u zračnim mjehurićima pluća što može ometati disanje
- ozbiljne alergijske reakcije koje mogu utjecati na krvne žile (vidjeti gore odjeljak o alergijskim reakcijama)

Nepoznato: učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka

- sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije, ozbiljan sindrom živčanog sustava koji ima sljedeće simptome: glavobolja, mučnina, povraćanje, smetenost, napadaji i gubitak vida. Ukoliko neki od navedenih simptoma pojave zajedno, molimo Vas da se obratite svom liječniku.

Bolesnici koji boluju od S-LAM-a imali su slične nuspojave kao i bolesnici s presađenim bubregom, uz dodatak gubitka težine, a to se može pojaviti u manje od 1 na 10 osoba.

### **Prijavljivanje sumnji na nuspojavu**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati Rapamune**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji iza oznake „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C -8°C).

Čuvati Rapamune oralnu otopinu u originalnoj boci radi zaštite od svjetlosti.

Nakon otvaranja boce, sadržaj treba čuvati u hladnjaku i primijeniti u roku od 30 dana. Po potrebi, bocu možete čuvati na sobnoj temperaturi do 25°C tijekom kratkog razdoblja, ali ne dulje od 24 sata.

Nakon što se dozirna štrcaljka napuni oralnom otopinom Rapamune, treba se čuvati na sobnoj temperaturi, ali ne iznad 25°C, najdulje 24 sata.

Nakon što se sadržaj dozirne štrcaljke razrijedi vodom ili narančinim sokom, treba ga odmah popiti.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### Što Rapamune sadrži

Djelatna tvar je sirolimus. Jedan ml oralne otopine Rapamune sadrži 1 mg sirolimusa.

Pomoćne tvari su:

Polisorbat 80 (E433) i fosal 50 PG (fosfatidilkolin, propilenglikol, mono- i digliceridi, etanol, masne kiseline soje i askorbilpalmitat).

### Kako Rapamune izgleda i sadržaj pakiranja

Rapamune oralna otopina je blijedožuta do žuta otopina u boci od 60 ml.

Jedno pakiranje sadrži: jednu bocu (smeđe staklo) sa 60 ml otopine Rapamune, jedan nastavak za štrcaljke, 30 dozirnih štrcaljki (smeđa plastika) i jednu kutiju za nošenje štrcaljki.

### Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

#### Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

#### Proizvođač:

Wyeth Pharmaceuticals  
New Lane Havant  
Hants PO9 2NG  
Ujedinjeno Kraljevstvo

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

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

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

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

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

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

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



**Deutschland**

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

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Ελλάδα**

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

**España**

Pfizer, S.L.  
Télf:+34914909900

**France**

Pfizer  
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf  
Tel: +354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel. +371 67035775

**Norge**

Pfizer Norge AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská Republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Uputa je zadnji puta revidirana u MM/GGGG**

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove:  
<http://www.ema.europa.eu>.

## Uputa o lijeku: Informacija za korisnika

### Rapamune 0,5 mg obložene tablete Rapamune 1 mg obložene tablete Rapamune 2 mg obložene tablete sirolimus

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete ju trebati ponovo pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Rapamune i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Rapamune
3. Kako uzimati Rapamune
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Rapamune
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### 1. Što je Rapamune i za što se koristi

Rapamune sadrži djelatnu tvar sirolimus, koja pripada skupini lijekova po imenu imunosupresivi. Sirolimus pomaže u kontroli Vašeg imunološkog sustava nakon presađivanja bubrega.

Rapamune se primjenjuje u odraslih za sprječavanje odbacivanja presađenog bubrega i obično se uzima s drugim imunosupresivnim lijekovima koji se zovu kortikosteroidi, a u početku (prva 2 do 3 mjeseca) se uzima s ciklosporinom.

Rapamune se primjenjuje i za liječenje bolesnika koji boluju od sporadične limfangiolejomiomatoze (S-LAM) s umjerenom bolešću pluća ili slabljenjem plućne funkcije. S-LAM je rijetka progresivna plućna bolest koja se pretežno javlja u žena koje su u dobi kada mogu zatrudnjeti. Najčešći simptom S-LAM-a je nedostatak zraka.

#### 2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Rapamune

##### Nemojte uzimati Rapamune:

- ako ste alergični na sirolimus ili bilo koji drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- ako ste alergični na kikiriki ili soju.

##### Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Rapamune

- Ako imate tegobe s jetrom ili ste bolovali od bolesti koja je mogla zahvatiti Vašu jetru, obavijestite o tome svog liječnika, jer to može utjecati na dozu lijeka Rapamune koju primete i znači da morate napraviti dodatne krvne pretrage.
- Kao i drugi imunosupresivni lijekovi, Rapamune može smanjiti sposobnost Vašeg tijela da se obrani od infekcije i može povećati rizik od razvoja raka limfnog tkiva i kože.

- Ako imate indeks tjelesne mase (BMI) veći od 30 kg/m<sup>2</sup>, možete imati povećan rizik od otežanog cijeljenja rana.
- Ako se smatra da je kod Vas rizik od odbacivanja bubrega velik, na primjer, ako ste već izgubili prethodni presađeni organ zbog odbacivanja.

Liječnik će raditi pretrage kojima će pratiti razine lijeka Rapamune u Vašoj krvi. Liječnik će također raditi pretrage kojima će pratiti funkciju Vaših bubrega, razinu masnoća u krvi (kolesterol i/ili trigliceride) i po mogućnosti funkciju jetre dok se liječite lijekom Rapamune.

Morate ograničiti izlaganje sunčanom svjetlu i UV zračenju tako što ćete zaštititi kožu nošenjem odjeće i primjenom sredstava s visokim faktorom zaštite od sunca, zato što postoji povećan rizik od raka kože.

### **Djeca i adolescenti**

Iskustvo s primjenom lijeka Rapamune u djece i adolescenata mlađih od 18 godina je ograničeno. Ne preporučuje se primjenjivati Rapamune u ove populacije.

### **Drugi lijekovi i Rapamune**

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzimali ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Neki lijekovi mogu utjecati na djelovanje lijeka Rapamune pa će možda biti potrebno prilagoditi dozu lijeka Rapamune. Osobito je važno da obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate neke od sljedećih lijekova:

- neke druge imunosupresivne lijekove
- antibiotike ili antimikotike za liječenje infekcije, npr. klaritromicin, eritromicin, telitromicin, troleandomicin, rifabutin, klortrimazol, flukonazol, itrakonazol. Ne preporučuje se uzimati Rapamune s rifampicinom, ketokonazolom ili vorikonazolom.
- bilo koje lijekove protiv povišenog krvnog tlaka ili lijekove zbog srčanih tegoba uključujući nikardipin, verapamil i diltiazem.
- antiepileptike, uključujući karbamazepin, fenobarbital, fenitoin
- lijekove za liječenje vrijeda ili drugih probavnih poremećaja, kao što su cisaprid, cimetidin, metoklopramid
- bromokriptin (primjenjuje se u liječenju Parkinsonove bolesti i raznih hormonskih poremećaja), danazol (primjenjuje se u liječenju ginekoloških poremećaja) ili inhibitore proteaze (npr. za HIV i hepatitis C kao što su ritonavir, indinavir, boceprevir i telaprevir)
- gospinu travu (*Hypericum perforatum*)

Tijekom uzimanja lijeka Rapamune treba izbjegavati cijepljenje živim cjepivima. Prije cijepljenja obavijestite svog liječnika ili ljekarnika da primete Rapamune.

Primjena lijeka Rapamune može dovesti do povišenih razina kolesterola i triglicerida (masnoća u krvi) u krvi koje će možda trebati liječiti. Lijekovi koji se zovu „statini“ i „fibrati“ i primjenjuju se za liječenje povišenog kolesterola i triglicerida povezani su s povećanim rizikom od razgradnje mišića (rabdmioliza). Molimo da obavijestite liječnika ako uzimate lijekove za snižavanje masnoća u krvi.

Kombinirana primjena lijeka Rapamune s inhibitorima angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACE) (vrsta lijekova za snižavanje povišenog krvnog tlaka) može dovesti do alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako uzimate neke od ovih lijekova.

### **Rapamune s hranom i pićem**

Rapamune treba dosljedno uzimati uvijek s hranom ili uvijek bez hrane. Ako Vam više odgovara uzimati Rapamune s hranom, onda ga uvijek uzimajte s hranom. Ako Vam više odgovara uzimati

Rapamune bez hrane, onda ga uvijek trebate uzimati bez hrane. Hrana može utjecati na količinu lijeka koja ulazi u krvotok pa će razine lijeka Rapamune u krvi biti stabilnije kad se lijek uzima uvijek na isti način.

Rapamune se ne smije uzimati sa sokom od grejpa.

### **Trudnoća, dojenje i plodnost**

Rapamune se ne smije uzimati tijekom trudnoće osim kad za time postoji jasna potreba. Za vrijeme liječenja lijekom Rapamune, kao i tijekom 12 tjedana nakon prestanka liječenja, morate koristiti učinkovitu metodu kontracepcije. Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Nije poznato prelazi li Rapamune u majčino mlijeko. Bolesnice koje uzimaju Rapamune moraju prestati dojiti.

Smanjen broj spermija povezan s primjenom lijeka Rapamune obično se vrati na normalu nakon prestanka liječenja.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Iako se ne očekuje da bi liječenje lijekom Rapamune moglo utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima, obratite se svom liječniku ako imate ikakvih pitanja.

### **Rapamune sadrži laktozu i saharozu**

Rapamune sadrži 86,4 mg laktoze i do 215,8 mg saharoze. Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

## **3. Kako uzimati Rapamune**

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s Vašim liječnikom ili ljekarnikom ukoliko niste sigurni.

Liječnik će odlučiti koju točno dozu lijeka Rapamune morate uzimati i koliko često morate uzimati lijek. Točno se pridržavajte uputa liječnika i nikad nemojte sami mijenjati dozu.

Rapamune je namijenjen samo za primjenu kroz usta. Nemojte drobiti, žvakati niti lomiti tablete. Obratite se liječniku ako imate poteškoća s gutanjem tableta.

Ne smije se uzimati više tableta od 0,5 mg u zamjenu za tablete od 1 i 2 mg, jer različite doze nisu zamjenjive.

Rapamune treba uzimati dosljedno, uvijek s hranom ili uvijek bez hrane.

#### Presadivanje bubrega

Liječnik će Vam dati početnu dozu od 6 mg čim to bude moguće nakon operacije presađivanja bubrega. Potom ćete morati uzimati 2 mg lijeka Rapamune svaki dan, sve dok liječnik ne odredi drugačije. Dozu će Vam prilagoditi ovisno o razini lijeka Rapamune u krvi. Liječnik će Vam morati napraviti krvne pretrage da bi se izmjerila koncentracija lijeka Rapamune.

Ako uzimate i ciklosporin, onda ova dva lijeka morate uzeti u razmaku od približno 4 sata.

Preporučuje se prvo uzimati Rapamune u kombinaciji s ciklosporinom i kortikosteroidima. Nakon 3 mjeseca, liječnik može prekinuti primjenu lijeka Rapamune ili ciklosporina, jer se ne preporučuje uzimati ta dva lijeka zajedno dulje od 3 mjeseca.

#### Sporadična limfangiolejomiozatoza (S-LAM)

Liječnik će Vam davati 2 mg Rapamunea svaki dan dok ne dobijete drugačije upute. Vaša će doza biti prilagođena prema razini Rapamunea u krvi. Liječnik će Vam morati vaditi krv kako bi izmjerio koncentracije Rapamunea.

#### **Ako uzmete više lijeka Rapamune nego što ste trebali**

Ako ste uzeli više lijeka nego što Vam je rečeno, čim prije se obratite liječniku ili odite na hitnu službu u najbližu bolnicu. Obavezno ponosite sa sobom blister s naljepnicom, čak i ako je prazan.

#### **Ako ste zaboravili uzeti Rapamune**

Ako ste zaboravili uzeti Rapamune, uzmite ga čim se sjetite, ali ne ako do sljedeće doze ciklosporina ima manje od 4 sata. Nakon toga nastavite uzimati svoje lijekove prema uobičajenom rasporedu. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu i uvijek uzimajte Rapamune i ciklosporin u razmaku od približno 4 sata. Ako potpuno propustite uzeti dozu lijeka Rapamune, obavijestite o tome svog liječnika.

#### **Ako prestanete uzimati Rapamune**

Nemojte prestati uzimati Rapamune ako Vam to nije rekao liječnik, jer tako riskirate izgubiti presađeni organ.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

#### **4.    Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

##### **Alergijske reakcije**

Morate se **odmah obratiti liječniku** ako osjetite simptome kao što su oticanje lica, jezika i/ili stražnjeg dijela usne šupljine (ždrijela) i/ili otežano disanje (angioedem) ili dobijete kožne promjene s guljenjem kože (eksfolijativni dermatitis). To mogu biti simptomi ozbiljne alergijske reakcije.

##### **Oštećenje bubrega sa sniženim brojem krvnih stanica (trombocitopenična purpura/hemolitičko-uremijski sindrom)**

Kad se uzima s lijekovima koji se zovu inhibitori kalcineurina (ciklosporin ili takrolimus), Rapamune može povećati rizik od oštećenja bubrega sa sniženjem broja krvnih pločica i crvenih krvnih stanica, sa ili bez osipa (trombocitopenična purpura/hemolitičko-uremijski sindrom). Ako dobijete simptome kao što su modrice ili osip, promjena boje mokraće ili promjene ponašanja ili bilo koje druge ozbiljne, neobične ili dugotrajne simptome, obratite se liječniku.

##### **Infekcije**

Rapamune slabi obrambene mehanizme Vašeg tijela. Posljedično tome, Vaše se tijelo neće moći obraniti od infekcija kao što to inače može. Stoga ćete, dok uzimate Rapamune, možda češće nego obično dobivati infekcije kao što su infekcije kože, usta, želuca i crijeva, pluća i mokraćnog sustava (vidjeti popis dolje). Ako dobijete ozbiljne, neobične ili dugotrajne simptome, obratite se svom liječniku.

## Učestalost nuspojava

Vrlo često: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

- nakupljanje tekućine oko bubrega
- oticanje tijela uključujući šake i stopala
- bol
- vrućica
- glavobolja
- povišen krvni tlak
- bol u želucu, proljev, zatvor, mučnina
- nizak broj crvenih krvnih stanica, nizak broj krvnih pločica
- povišene masnoće u krvi (kolesterol i/ili trigliceridi), povišen šećer u krvi, snižen kalij u krvi, snižen fosfor u krvi, povišena laktat dehidrogenaza u krvi, povišen kreatinin u krvi
- bol u zglobovima
- akne
- infekcija mokraćnih puteva
- upala pluća i ostale bakterijske, virusne i gljivične infekcije
- smanjeni broj stanica koje suzbijaju infekciju u krvi (bijele krvne stanice)
- šećerna bolest
- poremećeni nalazi testova jetrene funkcije, povišeni jetreni enzimi AST i/ili ALT
- osip
- povećani proteini u mokraći
- poremećaji menstrualnog ciklusa (uključujući izostanak, neredovite ili obilne menstruacije)
- usporeno cijeljenje rana (što može uključivati i razdvajanje slojeva kirurške rane ili šavova)
- ubrzan rad srca
- postoji općenita sklonost nakupljanju tekućina u različitim tkivima

Često: mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba

- infekcije (uključujući infekcije opasne po život)
- krvni ugrušci u nogama
- krvni ugrušci u plućima
- ranice u ustima
- nakupljanje tekućine u trbuhu
- oštećenje bubrega s niskim brojem krvnih pločica i niskim brojem crvenih krvnih stanica, s osipom ili bez osipa (hemolitičko-uremijski sindrom)
- nizak broj jedne vrste bijelih krvnih stanica koje se zovu neutrofil
- propadanje kostiju
- upala koja može dovesti do oštećenja pluća, nakupljanje tekućine oko pluća
- krvarenje iz nosa
- rak kože
- ciste na jajnicima
- nakupljanje tekućine u srčanoj ovojnici, što u nekim slučajevima može smanjiti sposobnost srca da potiskuje krv
- upala gušterače
- alergijske reakcije
- herpes zoster
- infekcija citomegalovirusom

Manje često: mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba

- rak limfnog tkiva (limfom/posttransplantacijski limfoproliferativni poremećaj), kombinirano sniženje broja crvenih krvnih stanica, bijelih krvnih stanica i krvnih pločica
- krvarenje iz pluća

- proteini u mokraći, povremeno u velikoj količini i povezani s nuspojavama kao što je oticanje
- ožiljkaste promjene na bubregu koje mogu smanjiti funkciju bubrega
- preobilno nakupljanje tekućine u tkivima zbog nepravilnog protoka limfe
- nizak broj trombocita, sa ili bez osipa (trombocitopenična purpura)
- ozbiljne alergijske reakcije koje mogu uzrokovati guljenje kože
- tuberkuloza
- infekcija Epstein-Barrovim virusom
- infektivan proljev uzrokovan bakterijom *Clostridium difficile*
- ozbiljno oštećenje jetre

Rijetko: mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba

- nakupljanje proteina u zračnim mjehurićima pluća što može ometati disanje
- ozbiljne alergijske reakcije koje mogu utjecati na krvne žile (vidjeti gore odjeljak o alergijskim reakcijama)

Nepoznato: učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka

- sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije, ozbiljan sindrom živčanog sustava koji ima sljedeće simptome: glavobolja, mučnina, povraćanje, smetenost, napadaji i gubitak vida. Ukoliko se neki od navedenih simptoma pojave zajedno, molimo Vas da se obratite svom liječniku.

Bolesnici koji boluju od S-LAM-a imali su slične nuspojave kao i bolesnici s presađenim bubregom, uz dodatak gubitka težine, a to se može pojaviti u manje od 1 na 10 osoba.

#### **Prijavljivanje sumnji na nuspojavu**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati Rapamune**

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na blisteru i kutiji nakon „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Blister čuvati u vanjskom pakovanju radi zaštite od svjetlosti.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Rapamune sadrži**

Djelatna tvar je sirolimus.

Jedna Rapamune 0,5 mg obložena tableta sadrži 0,5 mg sirolimusa.

Jedna Rapamune 1 mg obložena tableta sadrži 1 mg sirolimusa.

Jedna Rapamune 2 mg obložena tableta sadrži 2 mg sirolimusa.

Pomoćne tvari su:

Jezgra tablete: laktoza hidrat, makrogol, magnezijev stearat, talk

Ovojnica tablete: makrogol, glicerolmonooleat, sredstvo za oblaganje, kalcijev sulfat, mikrokristalična celuloza, saharoza, titanijev dioksid, poloksamer 188,  $\alpha$ -tokoferol, povidon, karnauba vosak, tinta za označavanje (šelak, crveni željezov oksid, propilenglikol, amonijev hidroksid, simetikon). Tablete od 0,5 mg i 2 mg također sadrže žuti željezov oksid (E172) i smeđi željezov oksid (E172).

### **Kako Rapamune izgleda i sadržaj pakiranja**

Rapamune 0,5 mg je dostupan u obliku obloženih tableta bež boje i trokutastog oblika s oznakom „RAPAMUNE 0,5 mg“ na jednoj strani.

Rapamune 1 mg je dostupan u obliku obloženih tableta bijele boje i trokutastog oblika s oznakom „RAPAMUNE 1 mg“ na jednoj strani.

Rapamune 2 mg je dostupan u obliku obloženih tableta žute do bež boje i trokutastog oblika s oznakom „RAPAMUNE 2 mg“ na jednoj strani.

Tablete su dostupne u blister pakiranjima s 30 ili 100 tableta. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač**

#### **Nositelj odobrenja za stavljanje u promet gotovog lijeka:**

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

#### **Proizvođač:**

Pfizer Ireland Pharmaceuticals  
Little Connell  
Newbridge  
Co. Kildare  
Irska

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje u promet gotovog lijeka:

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

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

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

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

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

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

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

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



**Deutschland**

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

**Norge**

Pfizer Norge AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Österreich**

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

**Ελλάδα**

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

**Polska**

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

**España**

Pfizer, S.L.  
Télf:+34914909900

**Portugal**

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

**France**

Pfizer  
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

**România**

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

**Hrvatska**

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

**Slovenija**

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

**Ireland**

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

**Slovenská Republika**

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

**Ísland**

Icepharma hf  
Tel: +354 540 8000

**Suomi/Finland**

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

**Italia**

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

**Sverige**

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

**Κύπρος**

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

**United Kingdom**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel. +371 67035775

**Uputa je zadnji puta revidirana u MM/GGGG**

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove:  
<http://www.ema.europa.eu>.