

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rapamune 1 mg/ml belsőleges oldat

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

1 mg szirolimusz milliliterenként.

Egy db 60 ml-es palack 60 mg szirolimuszt tartalmaz.

Ismert hatású segédanyagok

20 mg etanol és 20 mg szójaolaj milliliterenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Belsőleges oldat.

Világossárga-sárga színű oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Rapamune a vesetranszplantációt követő szervkilökődés megelőzésére javallott, alacsony vagy közepes immunológiai kockázatú felnőtt betegeknél. Eleinte a Rapamune-t 2-3 hónapig ciklosporin mikroemulzióval és kortikoszteroidokkal kombinációban javasolt adni. A Rapamune fenntartó terápiaként is alkalmazható kortikoszteroidokkal, de csak akkor, ha a ciklosporin mikroemulzió alkalmazása fokozatosan megszüntethető (lásd 4.2 és 5.1 pont).

A Rapamune a sporadicus lymphangiioleiomyomatosis közepesen súlyos tüdőelváltozással vagy rosszabbodó légzésfunkcióval járó formájában szenvedő betegek kezelésére javallott (lásd 4.2 és 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést egy megfelelően képzett transzplantációs szakember irányítása mellett kell megkezdeni és folytatni.

Adagolás

A szervkilökődés profilaxisa

Kezdő adagolás (2-3 hónapig a transzplantáció után)

A Rapamune szokásos adagolása egyszeri 6 mg-os orális telítő dózis a transzplantáció után adva, amilyen hamar lehetséges, majd naponta egyszer 2 mg, amíg a terápiás gyógyszer szint monitorozás eredményei rendelkezésre nem állnak (lásd *Terápiás gyógyszer szint monitorozás és dózismódosítás*). Ezt követően a Rapamune adagot az egyénre szabva kell beállítani, hogy a minimális teljesvér szint 4-12 ng/ml legyen (kromatográfiás vizsgálat). A Rapamune-kezelést egyre csökkenő szteroid és ciklosporin emulziós kezeléssel kell optimalizálni. A transzplantációt követő 2-3 hónapban az ajánlott minimális ciklosporin-koncentráció 150-400 ng/ml (monoklonális vizsgálat vagy azzal egyenértékű kimutatási módszer) (lásd 4.5 pont).

A variabilitás minimalizálása érdekében a Rapamune-t a ciklosporin adáshoz képest mindig ugyanabban az időben, 4 órával a ciklosporin adagja után kell bevenni, és következetesen vagy mindig étkezés közben, vagy mindig attól függetlenül (lásd 5.2 pont).

Fenntartó kezelés

A ciklosporint 4-8 hét alatt fokozatosan abba kell hagyni, és a Rapamune dózist úgy kell beállítani, hogy a minimális teljesvér szint 12-20 ng/ml legyen (kromatográfiás vizsgálat; lásd *Terápiás gyógyszer szint monitorozás és dózismódosítás*). A Rapamune-t kortikoszteroidokkal kell együtt adni. Azoknál a betegeknél, akiknél a ciklosporin elhagyása sikertelen vagy nem kísérelhető meg, a ciklosporin-Rapamune kombináció a transzplantáció után 3 hónapnál tovább nem folytatható. Azoknál a betegeknél, akiknél az klinikailag indokolt, a Rapamune-kezelést fel kell függeszteni, és más immunszuppresszív kezelést kell alkalmazni.

Terápiás gyógyszer szint-monitorozás és dózismódosítás

A szirolimusz teljesvérszinteket a következő betegcsoportokban szigorúan ellenőrizni kell, mert ezeknél a betegcsoportoknál nagy valószínűséggel speciális dózisbeállításra lehet szükség:

- (1) májkárosodásban szenvedő betegek,
- (2) CYP3A4-induktorok vagy inhibitorok együttes adása, illetve azok adagolásának felfüggesztése (lásd 4.5 pont) és/vagy
- (3) a ciklosporin adag nagymértékű csökkentése vagy az adagolás felfüggesztése.

Önmagában a terápiás gyógyszer szint monitorozás nem képezheti a szirolimusz-kezelés módosításának alapját. Gondosan figyelni kell a klinikai tünetekre, a szövetbiopsziákra, valamint a laboratóriumi paraméterekre.

A legtöbb olyan betegnél, aki a ciklosporin után 4 órával 2 mg Rapamune-t kapott a szirolimusz minimális teljesvér szintje a 4-12 ng/ml-es céltartományon belül van (kromatográfiás vizsgálati értékben kifejezve). Az optimális kezelés minden betegnél megköveteli a gyógyszer terápiás koncentrációjának a monitorozását.

Optimális esetben a Rapamune dózisének módosítása ne csak egyetlen, az előző adagmódosítás után több mint 5 nappal mért minimális vérszint alapján történjen.

A Rapamune belsőleges oldatról tablettára történő átállítást követően a betegeknek ugyanaz a dózis adható, mint korábban. A gyógyszerformák közötti vagy a tabletták hatáserősségei közötti váltás után 1 – 2 héttel javasolt megmérni a minimális teljesvérszintet, annak igazolása érdekében, hogy a minimális vérszint a javasolt céltartományon belül van.

A ciklosporin-kezelés befejezése után a minimális teljesvérszintet javasolt egy 12-20 ng/ml-es (kromatográfiás vizsgálaton mért) céltartományon belül tartani. A ciklosporin gátolja a szirolimusz metabolizmusát, ezért a ciklosporin adagolásának felfüggesztésekor a szirolimusz-szint csökkenni fog, hacsak a szirolimusz dózisát nem emelik. Átlagosan a szirolimusz dózis 4-szeresére való emelésére van szükség, egyrészt a farmakokinetikai interakció hiányának kompenzálására (2-szeres), másrészt a ciklosporin hiányában megnövekedett immunszuppresszív igény kielégítésére (2-szeres). A szirolimusz dózis növelésének aránya összhangban kell legyen a ciklosporin-elimináció arányával.

Amennyiben a fenntartó kezelés ideje alatt további dózisemelések szükségesek (a ciklosporin abbahagyását követően), akkor ez a dózismódosítás a legtöbb betegnél egy egyszerű aránypárral kiszámítható: a Rapamune új dózisa = az aktuális dózis \times (elérendő koncentráció/aktuális koncentráció). Az új fenntartó dózis mellett egy telítő dózis adását is mérlegelni kell, ha arra a szirolimusz mélyponti koncentrációjának jelentős emeléséhez szükség van: Rapamune telítő dózis = $3 \times$ (új fenntartó dózis – aktuális fenntartó dózis). A maximálisan adható Rapamune dózis egyetlen nap sem haladhatja meg a 40 mg-ot. Ha a becsült napi dózis a hozzáadott telítő dózis miatt meghaladja a 40 mg-ot, akkor a telítő dózist 2 nap alatt kell beadni. A szirolimusz mélyponti koncentrációit a telítő dózis(ok) után legalább 3 – 4 nappal le kell ellenőrizni.

Szirolimusz esetében a javasolt 24-órás mélyponti koncentráció-tartományok kromatográfiás módszereken alapulnak. A szirolimusz teljesvér-koncentrációjának meghatározására különböző mérési módszereket alkalmaztak. A jelenlegi klinikai gyakorlat szerint a szirolimusz teljesvér-koncentrációit kromatográfiás és immunoassay módszerekkel egyaránt mérik. Az ezzel a két, különböző módszerrel kapott koncentráció-értékek egymással nem felcserélhetők. Ebben az Alkalmazási előírásban szereplő minden szirolimusz-koncentráció vagy kromatográfiás módszerrel került meghatározásra, vagy a kromatográfiás módszernek megfelelő értékre lett átváltva. A céltartomány elérése érdekében végzett dózismódosításokat a szirolimusz mélyponti koncentrációjának meghatározásához alkalmazott vizsgálati módszernek megfelelően kell végezni. Mivel az eredmények assay- és laboratóriumfüggők, és az eredmények idővel változhatnak, ezért a kívánt terápiás tartomány eléréséhez szükséges módosításokat az adott laboratórium által használt assay részletes ismeretében kell végezni.

A sporadicus lymphangioliomyomatosisban (S-LAM) szenvedő betegek

Az S- LAM-ban szenvedő betegek esetében a Rapamune kezdő adagja 2 mg/nap. A szirolimusz teljesvér-koncentrációt 10-20 napon belül mérni kell, és az adagot úgy kell módosítani, hogy a szirolimusz teljesvér-koncentrációja 5-15 ng/ml között maradjon.

A legtöbb betegnél a dózismódosítás egy egyszerű aránypárral kiszámítható: a Rapamune új dózisa = az aktuális dózis × (elérendő koncentráció/aktuális koncentráció). A Rapamune dózisának a nem dinamikus egyensúlyi állapotú szirolimuszkoncentráción alapuló gyakori módosítása a szirolimusz hosszú felezési ideje miatt túladagoláshoz vagy aluladagoláshoz vezethet. A Rapamune fenntartó dózisának beállítását követően a betegeknek legalább 7-14 napon át kell követniük az új fenntartó dózist, mielőtt a koncentráció monitorozása mellett további dózismódosításra kerülne sor. A stabil dózis elérése után a terápiás gyógyszer szint-monitorozást 3 havonta legalább egyszer el kell végezni.

Az S-LAM-kezelést vizsgáló egy évnél hosszabb kontrollos vizsgálatok adatai jelenleg nem állnak rendelkezésre, ezért hosszú távú alkalmazás esetén a kezelés előnyeit újra kell értékelni.

Speciális betegcsoportok

Fekete bőrű populáció

Korlátozott információ áll rendelkezésre arról, hogy a transzplantáción átesett fekete bőrű (elsősorban afroamerikai) betegeknél nagyobb szirolimusz adagokra és magasabb minimális teljesvér szintekre lenne szükség ugyanolyan hatásosság eléréséhez, mint a nem fekete bőrű egyéneknél. A hatásosságra és gyógyszerbiztonságosságra vonatkozó adatok túlságosan korlátozottak ahhoz, hogy az specifikus adagolási ajánlás kidolgozását tenné lehetővé fekete bőrű recipiensek esetén.

Idősek

A Rapamune belsőleges oldattal végzett klinikai vizsgálatokban nem vett részt elegendő számú 65 évnél idősebb beteg annak meghatározásához, hogy az ilyen betegek a fiatal betegektől eltérően reagálnak-e (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

Dózismódosításra nincs szükség (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Károsodott májműködésű betegek esetében a szirolimusz clearance-e csökkenhet (lásd 5.2 pont). Súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél a Rapamune fenntartó dózisának körülbelül a felére történő csökkentése javasolt.

Csökkent májfunkciójú betegek esetén javasolt a szirolimusz minimális teljesvér szintjének szigorú monitorozása (lásd *Terápiás gyógyszer szint-monitorozás és dózismódosítás*). A Rapamune telítő dózisának módosítására nincs szükség.

Súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetében a monitorozást minden 5–7. napon el kell végezni mindaddig, amíg a dózismódosítás vagy a telítődózis után 3 egymást követő alkalommal mért minimális vérszint stabil sziriolimusz-koncentrációt nem mutat, mivel a dinamikus egyensúlyi állapot elérésére a felezési idő megnyúlása miatt később kerül sor.

Gyermekek és serdülők

A Rapamune biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és 18 évesnél fiatalabb serdülők esetében nem igazolták.

A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása a 4.8, 5.1 és 5.2 pontban található, de nincs az adagolásra vonatkozó javaslat.

Az alkalmazás módja

A Rapamune csak szájon át történő alkalmazásra való.

A variabilitás minimálisra való csökkentése érdekében a Rapamune-t következetesen vagy étellel, vagy a nélkül kell bevenni.

A grépfrútlé fogyasztását kerülni kell (lásd 4.5 pont).

A gyógyszer alkalmazás előtti hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

A Rapamune belsőleges oldat szójaolajat tartalmaz. Azoknál a betegeknél, akik allergiások a földimogyoróra vagy a szójára, nem szabad ezt a gyógyszert alkalmazni,

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A Rapamune-t nem vizsgálták kellőképpen vesetranszplantált, magas immunológiai kockázatú betegek esetén, ezért alkalmazása ebben a betegcsoportban nem javasolt (lásd 5.1 pont).

Azoknál a vesetranszplantált betegeknél, akiknél késői graft működés áll fenn, a sziriolimusz lassíthatja a veseműködés helyreállítását.

Túlérzékenységi reakciók

A sziriolimusz alkalmazásával túlérzékenységi reakciókat, köztük anaphylaxiás/anaphylactoid reakciókat, angiooedemát, exfoliatív dermatitist, allergiás vasculitist hoztak összefüggésbe (lásd 4.8 pont).

Egyidejű kezelés

Immunszuppresszív szerek (csak vesetranszplantált betegek esetében)

A sziriolimuszt klinikai vizsgálatokban a következő hatóanyagokkal adták együtt: takrolimusz, ciklosporin, azatioprin, mikofenolát-mofetil, kortikoszteroidok és citotoxikus antitestek. A sziriolimusz és más immunszuppresszív szerek kombinációját széles körben nem vizsgálták.

A Rapamune és a ciklosporin együttes alkalmazása alatt a vesefunkciót ellenőrizni kell. Emelkedett szérum kreatininszintű betegeknél mérlegelni kell az immunszuppresszív kezelés megfelelő módosítását. Olyan szerek együttes alkalmazásakor, melyekről ismert, hogy károsítják a vesefunkciót, elővigyázatosság szükséges.

A ciklosporinnal és Rapamune-nal 3 hónapnál tovább kezelt betegeknél a szérumban a kreatininszint magasabb és a számított glomerulus filtrációs ráta alacsonyabb volt, mint a ciklosporinnal és placebóval vagy azatioprinnal kezelt kontroll betegeknél. Azoknál a betegeknél, akiknél a ciklosporin-kezelést sikeresen leállították, a szérumban a kreatininszint alacsonyabb, a számított glomerulus filtrációs ráta magasabb, a malignitások előfordulási gyakorisága pedig kisebb volt, mint a továbbra is ciklosporin-kezelést kapó betegeknél. A ciklosporin és Rapamune fenntartó kezelésként történő tartós együttes alkalmazása nem javasolható.

A későbbi klinikai vizsgálatokból származó információk alapján *de novo* vesetranszplantáció esetén a Rapamune, a mikofenolát-mofetil és a kortikoszteroidok használata IL-2 receptor antitest (IL2R Ab) indukcióval kombinálva nem ajánlott (lásd 5.1 pont).

A vizelettel történő fehérjeürítés rendszeres kvantitatív monitorozása ajánlott. Egy vizsgálatban, amely a kalcineurin-gátlókról a Rapamune fenntartó kezelésre történő átállást vizsgálta vesetranszplantált betegeknél, gyakran figyeltek meg a vizelettel történő fokozott fehérje-kiválasztódást 6-24 hónappal a Rapamune-ra történő váltást követően (lásd 5.1 pont). A vizsgálatban résztvevő betegek 2%-ánál újonnan kialakuló nephrosist (nephrosis szindrómát) is jelentettek (lásd 4.8 pont). Egy nyílt, randomizált klinikai vizsgálatból származó információ alapján, a kalcineurin-gátló takrolimuszról a Rapamune-ra történő átállás fenntartó kezelésben részesülő vesetranszplantált betegek esetében hatásossági előny nélküli kedvezőtlen biztonságossági profillal járt, ezért nem ajánlott (lásd 5.1 pont). A Rapamune kalcineurin inhibitorokkal történő együttes alkalmazása növelheti a kalcineurin inhibitorok okozta haemolyticus uraemiás szindróma/thromboticus thrombocytopeniás purpura/thromboticus microangiopathia (HUS/TTP/TMA) kockázatát.

HMG-CoA reduktáz inhibitorok

Klinikai vizsgálatokban a Rapamune és a HMG-CoA reduktáz inhibitorok és/vagy fibrátok együttes alkalmazása jól tolerálható volt. Akár ciklosporin A-val egyidejűleg alkalmazzák a Rapamune-t, akár a nélkül, a kezelés alatt a betegeknél ellenőrizni kell a lipidszintek emelkedését, és a HMG-CoA reduktáz inhibitor és/vagy fibrátot kapó betegeknél figyelni kell a rhabdomyolysis esetleges kialakulását, valamint a többi mellékhatást, ezeknek a készítményeknek az Alkalmazási előírásaiban leírtak szerint.

Citokróm P450 izoenzimek

A szirolimusz erős CYP3A4-inhibitorokkal (mint például ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, telitromicin vagy klaritromicin) vagy CYP3A4-induktorokkal (mint például rifampicin, rifabutin) történő együttes alkalmazása nem javasolt (lásd 4.5 pont).

Angiooedema

A Rapamune és az angiotenzin-konvertáló enzim (ACE-) inhibitorok egyidejű alkalmazása angioneuroticus oedema-típusú reakciókat eredményezett. A megemelkedett szirolimuszszint, például erős CYP3A4-inhibitorokkal történő kölcsönhatás miatt (ACE-inhibitorok egyidejű alkalmazásával vagy anélkül) elősegítheti az angiooedema kialakulását is (lásd 4.5 pont). Néhány esetben a Rapamune elhagyását vagy adagjának csökkentését követően az angiooedema elmúlt.

A biopsziával igazolt akut kilökődés megnövekedett gyakoriságát figyelték meg vesetranszplantált betegeknél szirolimusz és ACE-inhibitorok egyidejű alkalmazásakor (lásd 5.1 pont). A szirolimuszt kapó betegeket szoros megfigyelés alatt kell tartani, ha egyidejűleg ACE-inhibitor is szednek.

Védőoltások

Az immunszuppresszánsok módosíthatják a védőoltásokra adott választ. Az immunszuppresszánsokkal, köztük a Rapamune-nal végzett kezelés alatt a védőoltás hatásossága csökkenhet. A Rapamune-kezelés alatt kerülni kell az élő vakcinák alkalmazását.

Malignitások

Az immunszuppresszió a fertőzésekkel szembeni fogékonyság növekedését, valamint lymphoma és főleg a bőrön, egyéb malignitások lehetséges kialakulását eredményezheti (lásd 4.8 pont). Amint az a bőrök fokozott veszélyének kitett személyeknél megszokott, védelmet nyújtó ruházat viselésével és magas faktorszámú fényvédő krém használatával kell korlátozni a napfény-, illetve az ultraibolya (UV-) fény-expozíciót.

Fertőzések

Az immunrendszer fokozott szuppressziója szintén növelheti a fertőzésekkel, köztük az opportunista fertőzésekkel (bakteriális, gomba, vírus és protozoon), a fatális fertőzésekkel és a sepsissel szembeni fogékonyságot.

Vesetranszplantált betegeknél ezek közé a betegségek közé tartozik a BK vírussal összefüggő nephropathia és a JC vírussal összefüggő progresszív multifokális leukoencephalopathia (PML). Ezek a fertőzések gyakran egy erős, teljes immunszuppresszív terheléssel függnek össze, és súlyos vagy fatális állapotok kialakulásához vezethetnek, ezért a romló vesefunkciójú vagy neurológiai tünetekkel bíró, immunszupprimált betegek differenciáldiagnózisa során az orvosoknak gondolniuk kell erre.

Antimikrobás profilaxisban nem részesülő vesetranszplantált betegekkel kapcsolatban *Pneumocystis carinii* okozta pneumonia eseteket jelentettek. Ezért a transzplantációt követő első 12 hónapban *Pneumocystis carinii* okozta pneumonia elleni antimikrobás profilaxist kell alkalmazni.

A vesetranszplantációt követő első 3 hónapban cytomegalovírus (CMV) profilaxis javasolt, különösen olyan betegeknél, akiknél fokozott a CMV betegség kockázata.

Májkárosodás

Májkárosodásban szenvedő betegeknél javasolt a szirolimusz minimális teljesvér szintjének szoros monitorozása. Súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél a csökkent clearance miatt a fenntartó dózis felére történő csökkentése javasolt (lásd 4.2 és 5.2 pont). Mivel ezeknél a betegeknél a felezési idő megnyúlik, a telítődési vagy dózismódosítás után hosszabb időn keresztül szükséges a terápiás gyógyszer-szint-monitorozás, mindaddig, míg a koncentrációk nem állandósulnak (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Tüdő- és májtranszplantált betegpopuláció

A Rapamune mint immunszuppresszív kezelés biztonságosságát és hatásosságát nem igazolták máj- vagy tüdőtranszplantált betegek esetében, így ilyen irányú alkalmazása nem ajánlott.

Két, *de novo* májtranszplantált betegek bevonásával végzett klinikai vizsgálatban a szirolimusz plusz ciklosporin vagy takrolimus alkalmazása az arteria hepatica thrombosis előfordulásának emelkedésével járt, amely többnyire a graft elvesztéséhez vagy halálhoz vezetett.

Egy klinikai vizsgálatban a májtranszplantált betegeket random módon kalcineurin-gátló alapú kezelési sémáról szirolimusz alapú kezelési sémára állították át, illetve továbbra is folytatták a kalcineurin-gátló alapú kezelési sémát a májtranszplantációt követő 6-144 hónapon keresztül. A vizsgálat nem tudta kimutatni, hogy a 12. hónapban a kiindulási értékre korrigált GFR jobb lett volna (sorrendben -4,45 ml/min és -3,07 ml/min). Ezen felül a vizsgálat azt sem tudta kimutatni, hogy a szirolimuszra átállított csoport a graft elvesztés, a hiányzó túlélési adat vagy a halálozás kombinált végpont aránya tekintetében nem rosszabb (non-inferior), mint a kalcineurin-gátló kezelést folytató csoport. A halálozási arány a szirolimuszra átállított csoportban magasabb volt, mint a kalcineurin-gátlóval tovább kezelt csoportban, noha az arányok nem különböztek jelentősen. A vizsgálat idő előtti abbahagyásának, az összes nemkívánatos esemény (és főként a fertőzéseké) előfordulásának és a bioszpiával igazolt akut májgraft kilökődésének az aránya a 12. hónapban lényegesen magasabb volt a szirolimuszra átállított csoportban, mint a kalcineurin-gátlóval tovább

kezelt csoportban.

Többnyire halálos kimenetelű bronchus anastomosis szétválás eseteit jelentették *de novo* tüdőtranszplantált betegek körében, amikor az immunszuppresszív kezelés részeként szirolimuszt is alkalmaztak.

Szisztémás hatások

Rapamune-t kapó betegeknél sebgyógyulási zavart vagy elhúzódó sebgyógyulást jelentettek, beleértve a lymphokelét is a vesetranszplantált betegeknél és a seb szétválását. Szakirodalmi adatok szerint a 30 kg/m²-nél nagyobb testtömeg-indexű (BMI) betegeknél nagyobb lehet a sebgyógyulási zavar kockázata.

Jelentettek továbbá Rapamune-t kapó betegek esetében folyadék-felhalmozódást, beleértve a perifériás oedemát, lymphoedemát, pleuralis és pericardialis folyadékgyülemet (köztük a hemodinamikailag is jelentős folyadékgyülemet gyermekeknél és felnőtteknél).

A Rapamune alkalmazása a szérum koleszterin- és trigliceridszint emelkedéssel járt, ami kezelést igényelhet. A Rapamune-t kapó betegeket a hyperlipidaemia felismerése érdekében laboratóriumi vizsgálatokkal ellenőrizni, és hyperlipidaemia esetén a megfelelő kezelést, úgymint diétát, mozgást, lipidszintcsökkentő gyógyszerek szedését kell kezdeményezni. Igazoltan hyperlipidaemiában szenvedő betegek esetében az immunszuppresszív kezelés (beleértve a Rapamune-t is) megkezdése előtt mérlegelni kell a kockázat/előny hányadost. Hasonlóképpen a súlyos, refrakter hyperlipidaemiás betegek esetében a folytatódó Rapamune-kezelés kockázat/előny hányadosának újbóli értékelése szükséges.

Etanol

A Rapamune belsőleges oldat legfeljebb 2,5 térfogat % etanolt (alkohol) tartalmaz. A 6 mg-os telítődózis legfeljebb 150 mg alkoholt tartalmaz, ami 3 ml sörnek vagy 1,25 ml bornak megfelelő adag. Ez az adag alkoholbetegségben szenvedő betegek számára potenciálisan ártalmas lehet, valamint figyelembe kell venni terhes vagy szoptató nők, gyermekek és magas kockázati csoportba tartozó betegek (mint pl. májbetegségben vagy epilepsziában szenvedők) esetén.

A 4 mg-os vagy annál kisebb fenntartó adagok kis mennyiségű (100 mg vagy annál kevesebb) etanolt tartalmaznak, amely valószínűleg túl alacsony ahhoz, hogy ártalmas legyen.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A szirolimusz a bélfalban és a májban intenzív, a CYP3A4 izoenzim által katalizált metabolizmuson megy át. A szirolimusz egy, a vékonybélben található multidrug efflux pumpának, a P-glikoproteinnak (P-gp) is szubsztrátja. Ezért a szirolimusz felszívódását és a szirolimusz azt követő kiürülését az ezen fehérjékre hatással lévő anyagok befolyásolják. A CYP3A4-inhibitorok (mint például a ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, telitromicin vagy klaritromicin) csökkentik a szirolimusz metabolizmusát, és növelik a szirolimusz szinteket. Szirolimusz és erős CYP3A4-inhibitorok vagy CYP3A4-induktorok együttadása nem javasolt (lásd 4.4 pont).

Rifampicin (CYP3A4-induktor)

Többszöri rifampicin adag alkalmazása csökkentette az egyszeri 10 mg-os Rapamune belsőleges oldat után mért szirolimusz teljesvér koncentrációt. A rifampicin a szirolimusz clearance-ét kb. 5,5-szeresére növelte, az AUC-értéket 82%-kal, a C_{max}-értéket 71%-kal csökkentette. Szirolimusz és rifampicin együttadása nem javasolt (lásd 4.4 pont).

Ketokonazol (CYP3A4-inhibitor)

Többszöri ketokonazol adag jelentősen befolyásolta a sziirolimusz felszívódásának sebességét és mértékét a Rapamune belsőleges oldatból, valamint a sziirolimusz-expozíciót, amit a C_{\max} -érték 4,4-szeresére, a t_{\max} -érték 1,4-szeresére, valamint az AUC-érték 10,9-szeresére történő emelkedése tükröz. Sziirolimusz és ketokonazol együttadása nem javasolt (lásd 4.4 pont).

Vorikonazol (CYP3A4-inhibitor)

Egészséges egyéneknél a sziirolimusz együttadása (2 mg egyszeri dózis) többszöri orális dózisban adott vorikonazzal (400 mg 12 óránként 1 napig, majd 100 mg 12 óránként 8 napig) a jelentések szerint a sziirolimusz C_{\max} -értékének és AUC-értékének átlagban 7-szeres, illetve 11-szeres emelkedését okozta. Sziirolimusz és vorikonazol együttadása nem javasolt (lásd 4.4 pont).

Diltiazem (CYP3A4-inhibitor)

10 mg Rapamune belsőleges oldat mellett 120 mg diltiazem adása jelentősen befolyásolta a sziirolimusz biohasznosulását. A C_{\max} -érték 1,4-szeresére, a t_{\max} -érték 1,3-szeresére, az AUC-érték 1,6-szeresére növekedett. A sziirolimusz sem a diltiazem, sem annak metabolitjai, a dezacetil-diltiazem és a dezmetil-diltiazem farmakokinetikáját nem befolyásolta. Diltiazem adásakor a sziirolimusz vérszinteket monitorozni kell, és dózismódosítás válhat szükségessé.

Verapamil (CYP3A4-inhibitor)

Verapamil és sziirolimusz belsőleges oldat többszöri dózisban történő adagolása jelentősen befolyásolta mindkét gyógyszer felszívódásának sebességét és mértékét. A sziirolimusz teljesvérben mért C_{\max} -értéke 2,3-szeresére, a t_{\max} -érték 1,1-szeresére és az AUC-érték 2,2-szeresére emelkedett. Az S(-) verapamil plazmában mért C_{\max} -érték és AUC-értéke egyaránt 1,5-szeresére emelkedett és a t_{\max} -érték 24%-kal csökkent. A sziirolimusz-szinteket monitorozni kell, és mérlegelni kell mindkét gyógyszer megfelelő dóziscsökkentését.

Eritromicin (CYP3A4-inhibitor)

Eritromicin és sziirolimusz belsőleges oldat többszöri dózisban történő adagolása jelentősen emelte mindkét gyógyszer felszívódásának sebességét és mértékét. A sziirolimusz teljesvérben mért C_{\max} -érték 4,4-szeresére, a t_{\max} -érték 1,4-szeresére és az AUC-érték 4,2-szeresére emelkedett. A plazma eritromicin C_{\max} -érték 1,6-szeresére, a t_{\max} -érték 1,3-szeresére és az AUC-érték 1,7-szeresére emelkedett. A sziirolimusz-szinteket monitorozni kell, és mérlegelni kell mindkét gyógyszer megfelelő dóziscsökkentését.

Ciklosporin (CYP3A4 szubsztát)

A sziirolimusz felszívódásának sebességét és mértékét a ciklosporin A (CsA) jelentős mértékben növelte. Ciklosporin A-val (300 mg) egy időben (5 mg), 2 óra múlva (5 mg), illetve 4 óra múlva (10 mg) adott sziirolimusz sorrendben megközelítőleg 183%-kal, 141%-kal, illetve 80%-kal emelte a sziirolimusz AUC-értéket. A CsA hatása a megnövekedett sziirolimusz C_{\max} -értékben és t_{\max} -értékben is jelentkezett. A CsA előtt 2 órával adva a sziirolimusz C_{\max} -értékei és AUC-értékei nem változtak. Az egyidejűleg vagy 4 óra különbséggel egészséges önkénteseknek, egyetlen dózisban beadott sziirolimusz nem befolyásolta a ciklosporin (mikroemulzió) farmakokinetikáját. A Rapamune adása a ciklosporin (mikroemulzió) után 4 órával javasolt.

Orális fogamzásgátlók

A Rapamune belsőleges oldat és 0,3 mg norgesztrel/0,03 mg etinilösztadiol együttadásakor klinikailag jelentős farmakokinetikai interakciót nem észleltek. Habár egy orális fogamzásgátlóval végzett egyszeri dózisú interakciós vizsgálat eredményei nem utaltak farmakokinetikai interakcióra, az eredmények nem zárják ki a farmakokinetikai változások lehetőségét, mely hosszútávú

Rapamune-kezelés alatt befolyásolhatná az orális fogamzásgátlók hatásosságát.

Egyéb lehetséges interakciók

A CYP3A4-gátlók csökkenthetik a szirolimusz metabolizmusát és emelhetik annak vérszintjét. Ilyen inhibitorok közé tartoznak bizonyos gombaellenes készítmények (pl. klotrimazol, flukonazol, itrakonazol, vorikonazol), bizonyos proteáz gátlók (pl. ritonavir, indinavir, boceprevir, telaprevir), a nikardipin, a bromokriptin, a cimetidin és a danazol.

A CYP3A4-induktorok (pl. orbáncfű [*Hypericum perforatum*], antikonvulzív szerek: karbamazepin, fenobarbitál, fenitoin) fokozhatják a szirolimusz metabolizmusát és csökkenthetik annak vérszintjét.

Bár a szirolimusz *in vitro* gátolja a humán máj mikroszomális citokróm P₄₅₀ CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 és CYP3A4/5 enzimeket, a hatóanyag *in vivo* várhatóan nem gátolja ezen izoenzimek hatásosságát, mivel az enzimgátló hatáshoz szükséges szirolimusz-koncentráció jóval magasabb, mint a terápiás Rapamune dózist kapó betegek esetében mért koncentráció. A P-gp inhibitorok csökkenthetik a szirolimusz kiáramlását a belsejtekből, és emelhetik a szirolimusz-szinteket.

A grépfrútlé befolyásolja a CYP3A4 mediált metabolizmust, ezért fogyasztását kerülni kell.

Farmakokinetikai kölcsönhatás léphet fel a tápcsatornára ható prokinetikus szerekkel, mint amilyen a cizaprid és a metoklopramid.

Nem észleltek klinikailag jelentős farmakokinetikai interakciót a szirolimusz és az alábbi hatóanyagok egyike esetén sem: aciklovir, atorvasztatin, digoxin, glibenklamid, metilprednizolon, nifedipin, prednizolon, valamint trimetoprim/szulfametoxazol.

Gyermekek

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

Fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a Rapamune-kezelés alatt és 12 hétig azt követően (lásd 4.5 pont).

Terhesség

A szirolimusz terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem, vagy csak korlátozott mennyiségben áll rendelkezésre információ. Az állatokon végzett kísérletek reprodukciós toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont). Emberben a potenciális veszély nem ismert. A Rapamune-t a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni, kivéve, ha erre egyértelműen szükség van. Fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a Rapamune-kezelés alatt és 12 hétig a Rapamune-kezelést követően.

Szoptatás

Radioaktívan jelzett szirolimusz adása után szoptató patkány anyatejében radioaktivitást mértek. Nem ismert, hogy a szirolimusz kiválasztódik-e az emberi anyatejbe. A szoptatott csecsemőnél fellépő, szirolimusz okozta mellékhatások lehetősége miatt a Rapamune-kezelés alatt a szoptatást fel kell függeszteni.

Termékenység

Néhány Rapamune-nal kezelt beteg esetében a spermioqram jellemzőinek romlását figyelték meg. Ezek a hatások a Rapamune elhagyását követően a legtöbb esetben reverzibilisek voltak

(lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Rapamune-nak nincs a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló ismert hatása. A készítménynek a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A szervkilökődés profilaxisakor megfigyelt nemkívánatos hatások vesetranszplantáció esetén

A leggyakrabban jelentett mellékhatások (a betegek több, mint 10%-ánál fordult elő): thrombocytopenia, anaemia, láz, hypertonia, hypokalaemia, hypophosphataemia, húgyúti fertőzések, hypercholesterinaemia, hyperglykaemia, hypertriglyceridaemia, hasi fájdalom, lymphocele, perifériás ödéma, arthralgia, acne, diarrhoea, fájdalom, székrekedés, hányinger, fejfájás, a vér emelkedett kreatininszintje és emelkedett laktát-dehidrogenáz- (LDH-) aktivitás a vérben.

Bármely mellékhatás incidenciája a szirolimusz minimális teljesvér szintjének növekedése nyomán emelkedhet.

A mellékhatások következő felsorolása klinikai vizsgálatok során és a forgalomba hozatalt követően szerzett tapasztalatokon alapul.

A szervrendszeri kategóriákon belül a mellékhatások előfordulási gyakoriság szerint vannak felsorolva (a mellékhatást várhatóan észlelő betegek száma), a következő kategóriáknak megfelelően: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$); nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

A betegek többsége immunszuppresszív gyógyszereket kapott, beleértve a Rapamune más immunszuppresszív szerekkel való egyidejű alkalmazását is.

Szervrendszer	Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$)	Ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$)	Nem ismert gyakoriság (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Tüdőgyulladás Gombafertőzés Vírusfertőzés Baktériumfertőzés Herpes simplex fertőzés Húgyúti fertőzések	Sepsis Pyelonephritis Cytomegalovirus fertőzés Varicella zoster vírus okozta herpes zoster	<i>Clostridium difficile</i> colitis Mycobacterium fertőzések (beleértve a tuberculosist is) Epstein-Barr vírusfertőzés		

Szervrendszer	Nagyon gyakori (≥1/10)	Gyakori (≥1/100 - <1/10)	Nem gyakori (≥1/1000 - <1/100)	Ritka (≥1/10 000 - <1/1000)	Nem ismert gyakoriság (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)		Nem melanoma eredetű bőrrák*	Lymphoma* / Melanoma malignum*; transzplantáció utáni lymphoproliferatív kórkép		Neuroendokrin bőrcarcinoma*
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Thrombocytopenia Anaemia Leukopenia	Haemolyticus uraemiás szindróma Neutropenia	Pancytopenia Thromboticus thrombocytopeniás purpura		
Immunszeri betegségek és tünetek		Túlérzékenység (beleértve az angiooedemát, az anaphylaxiás reakciókat és az anaphylactoid reakciókat is)			
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Hypokalaemia Hypophosphataemia Hyperlipidaemia (beleértve a hypercholesterinaemiát is) Hyperglykaemia Hypertriglyceridaemia Diabetes mellitus				
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás				Posterior reverzibilis encephalopathia szindróma
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Tachycardia	Pericardialis folyadékgyülem			
Érbetegségek és tünetek	Lymphocele Hypertonia	Vénás thrombosis (beleértve a mélyvénás thrombosis is)	Lymphoedema		

Szervrendszer	Nagyon gyakori (≥1/10)	Gyakori (≥1/100 - <1/10)	Nem gyakori (≥1/1000 - <1/100)	Ritka (≥1/10 000 - <1/1000)	Nem ismert gyakoriság (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		Tüdőembolia Pneumonitis* Pleurális folyadékgyülem Orrvérzés	Tüdővérzés	Alveolaris proteinosis	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasi fájdalom Diarrhoea Székrekedés Hányinger	Pancreatitis Stomatitis Ascites			
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Kóros májfunkciós vizsgálati eredmények (beleértve a megemelkedett alanin-aminotranszferáz-szintet és a megemelkedett aszpartát-aminotranszferáz-szintet is)		Májelégtelenség*		
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Kiütés Acne		Exfoliatív dermatitis	Allergiás vasculitis	
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Arthralgia	Osteonecrosis			
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Proteinuria		Nephrosis szindróma (lásd 4.4 pont) Focalis segmentalis glomerulosclerosis*		
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Menstruációs zavarok (köztük az amenorrhoea és a menorrhagia)	Petefészek ciszták			

Szervrendszer	Nagyon gyakori (≥1/10)	Gyakori (≥1/100 - <1/10)	Nem gyakori (≥1/1000 - <1/100)	Ritka (≥1/10 000 - <1/1000)	Nem ismert gyakoriság (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Oedema Perifériás oedema Láz Fájdalom Elhúzódó sebgyógyulás*				
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	LDH-szint emelkedés a vérben Kreatininszint emelkedés a vérben				

*Lásd az alábbi szakaszt.

Kiválasztott mellékhatások ismertetése

Az immunszuppresszió növeli a lymphoma és más, főként a bőrön jelentkező malignus elváltozások kialakulására való hajlamot (lásd 4.4 pont).

Az immunszuppresszánsokkal, köztük Rapamune-nal kezelt betegeknél BK vírussal összefüggő nephropathia, valamint JC vírussal összefüggő progresszív multifokális leukoencephalopathia (PML) eseteket jelentettek.

Májkárosító hatásról beszámoltak. Ennek kockázata a szirolimusz minimumszintjének emelkedésével nőhet. Ritka esetekben a szirolimusz minimumszintjének megemelkedett értékeinél halálos kimenetelű májnecrosisról számoltak be.

Az immunszuppresszív gyógyszereket – köztük Rapamune-t – kapó betegeknél előfordult interstitialis tüdőbetegség (többek között pneumonitis és ritkán bronchiolitis obliterans szervülő pneumoniával (BOOP), valamint tüdőfibrosis), mely esetenként halálos kimenetelű volt, azonosítható fertőző kórok nélkül. Egyes esetekben az interstitialis tüdőbetegség a Rapamune elhagyásakor vagy adagjának csökkentésekor megszűnt. A kockázat a szirolimusz minimumszintjének emelkedésével nőhet.

Transzplantációs műtetet követően elhúzódó sebgyógyulásról számoltak be, köztük fascia szétválást, hegservet és anastomosis szétválást (pl. seb, ér, légúti, ureter, epeút).

Néhány Rapamune-nal kezelt beteg esetében a spermioqram jellemzőinek romlását figyelték meg. Ezek a hatások a Rapamune elhagyását követően a legtöbb esetben reverzibilisek voltak (lásd 5.3 pont).

A késlekedő graft-működésű betegeknél a szirolimusz hátráltathatja a veseműködés helyreállítását.

A Rapamune kalcineurin inhibitorokkal történő együttadása növelheti a kalcineurin inhibitorok okozta haemolyticus uraemiás szindróma/a thromboticus thrombocytopeniás purpura/thromboticus microangiopathia (HUS/TTP/TMA) kockázatát.

Focalis segmentalis glomerulosclerosist jelentettek.

Jelentettek továbbá Rapamune-t kapó betegek esetében folyadék-felhalmozódást, beleértve a perifériás

oedemát, lymphoedemát, pleuralis és pericardialis folyadékgyülemet (köztük a hemodinamikailag is jelentős folyadékgyülemet gyermekeknél és felnőtteknél).

Egy vesetranszplantált betegekkel végzett, a kalcineurin gátlókról szirolimuszra (elérendő szintek 12-20 ng/ml) történő váltás biztonságosságát és hatásosságát elemző vizsgálatba történő bevonást az olyan betegek egy részénél (n = 90), akiknek a kiindulási glomerulus filtrációs rátája 40 ml/perc alatti volt, leállították (lásd 5.1 pont). A vizsgálatnak ezen a szirolimusz-kezelést kapó karján a súlyos nemkívánatos események, mint a pneumonia, akut kilökődés, graftvesztés és halál aránya nagyobb volt (n = 60, 36 hónapos középidő a transzplantáció után).

Petefészek ciszták kialakulását és menstruációs zavarokat (köztük amenorrhoeát és menorrhagiát) jelentettek. Tüneteket okozó petefészek ciszták esetén a betegeket további vizsgálatra kell küldeni. A petefészek ciszták incidenciája magasabb lehet a premenopauzában lévő nőknél, mint a posztmenopauzában lévő nőknél. Néhány esetben a petefészek ciszták és ezek a menstruációs zavarok megszűntek a Rapamun-kezelés abbahagyásakor.

Gyermekek

A Rapamune jelenlegi indikációjában felnőttek esetén történő alkalmazásához hasonló adagolással kontrollos klinikai vizsgálatokat gyermekek és serdülők (18 éves kor alatt) körében nem végeztek.

A biztonságosságot egy olyan, kontrollos klinikai vizsgálatban értékelték, amelybe 18 év alatti, magas immunológiai kockázatúnak tekintett vesetranszplantált betegeket vontak be, melynek definíciója az anamnézisben szereplő egy vagy több akut allograft kilökődési epizód és/vagy a vesebiopszián a krónikus allograft nephropathia kimutathatósága volt (lásd 5.1 pont). A Rapamune kalcineurin inhibitorokkal és kortikoszteroidokkal kombinációban történő alkalmazása a veseműködés romlásának, a szérumlipidszint-eltérések (beleértve, de nem csak a szérumtriglicerid-szint és a koleszterinszint emelkedése) és a húgyúti fertőzések kockázatának növekedésével járt. A vizsgált terápiás rezsim (a Rapamune folyamatos alkalmazása kalcineurin inhibitorral kombinálva) nem javallt sem felnőtteknél, sem gyermekgyógyászati betegeknél (lásd 4.1 pont).

Egy másik vizsgálatban, melybe 20 éves vagy annál fiatalabb vesetranszplantált betegeket vontak be, egy, a transzplantáció időpontjában kezdett, baziliximab indukció mellett Rapamune-nal és egy kalcineurin inhibitorral történő, teljes dózisú immunszuppressziót tartalmazó immunszuppresszív rezsimből történő progresszív kortikoszteroid elhagyás (a transzplantáció után 6 hónappal kezdve) biztonságosságát akarták felmérni, és a 274 beválogatott beteg közül 19-nél (6,9%) számoltak be poszt-transzplantációs lymphoproliferatív kórkép („post-transplant lymphoproliferative disorder” – PTLD) kialakulásáról. A transzplantáció előtt tudottan Epstein-Barr vírus (EBV-) szeronegatív 89 beteg közül 13-nál (15,6%) számoltak be PTLD kialakulásáról. Az összes olyan beteg, akinél PTLD alakult ki, 18 évnél fiatalabb volt.

Gyermekek és serdülők esetén nem áll rendelkezésre elegendő tapasztalat a Rapamune alkalmazásának ajánlásához (lásd 4.2 pont).

Az S-LAM-ban szenvedő betegeknél megfigyelt nemkívánatos hatások

A biztonságosságot egy olyan, kontrollos klinikai vizsgálatban értékelték, amelybe 89, LAM-ban szenvedő beteget vontak be, ebből 81 betegnek volt S-LAM-ja és 42 részesült Rapamune-kezelésben (lásd 5.1 pont). Az S-LAM betegek körében megfigyelt gyógyszer mellékhatások megfeleltek a gyógyszer ismert biztonságossági profiljának a vesetranszplantációt követő szervkilökődés profilaxisára vonatkozó javallata tekintetében, kiegészítve a testsúlycsökkenéssel, amelyet a Rapamune esetében nagyobb gyakorisággal figyeltek meg a placebo kapcsán megfigyelt gyakorisághoz képest (gyakori: 9,5% vs. gyakori: 2,6%).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Jelenleg a túlادagolásra vonatkozóan minimális tapasztalat áll rendelkezésre. Egy beteg esetében 150 mg Rapamune bevétele után pitvarfibrilláció lépett fel. Általában a túlادagolás okozta mellékhatások azonosak a 4.8 pontban felsoroltakkal. Túlادagoláskor minden esetben az általános szupportív eljárásokat kell alkalmazni. Gyenge vízdékonysága, valamint a vörösvértestekhez és a plazmafehérjékhez való erős kötődése miatt a Rapamune várhatóan nem dializálható jelentős mértékben.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinamiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Immunszuppresszánsok, szelektív immunszuppresszánsok, ATC kód: L04A A10.

A sziirolimusz a legtöbb stimulus okozta T-sejt aktivitást gátolja azáltal, hogy blokkolja a kalciumfüggő és nem kalciumfüggő intracelluláris szignáltranszdukciót. Vizsgálatok igazolták, hogy hatását olyan mechanizmus útján fejt ki, amely különbözik a ciklosporin, takrolimusz és más immunszuppresszív szerek hatásmechanizmusától. Kísérletes bizonyítékok alapján a sziirolimusz az FKPB 12-höz, egy, a cytosolban megtalálható, specifikus fehérjéhez kötődik és az FKPB 12-sziirolimusz komplex gátolja a „Mammalian Target Of Rapamycin”-t (mTOR-t), ami a sejtciklus folytatásához fontos kináz. Az mTOR gátlásának eredményeként számos specifikus szignáltranszdukciós útvonal gátlódik. A végeredmény a lymphocyta aktiváció gátlása, ami immunszuppresszióban nyilvánul meg.

Állatoknál a sziirolimusznak direkt hatása van a T és a B sejt aktivációra, így gátolva az immunmediált reakciókat, például az allograft kilökődést.

A LAM során a tüdőszövetbe olyan simaizomszerű sejtek infiltrálódnak, amelyek a sclerosis tuberosa complex (TSC) betegség génjének inaktíváló mutációját hordozzák (LAM-sejtek). A TSC gén funkcióvesztése aktiválja az mTOR jelátviteli útvonalat, ami sejtproliferációhoz és lymphangiogén növekedési faktorok kibocsátásához vezet. A sziirolimusz gátolja az aktivált mTOR útvonalat, így a LAM-sejtek proliferációját.

Klinikai vizsgálatok

A szervkilökődés profilaxisa

Fázis-III ciklosporin elimináció - fenntartó Rapamune-kezelés vizsgálatokban alacsony, közepes immunológiai kockázatú betegeket vizsgáltak. A vizsgálatban elhunyt és élő donortól vese allograftot kapó betegek egyaránt résztvettek, valamint olyan re-transzplantált recipiensek is, akiknek korábban a beültetett veséje legalább 6 hónapig működött. Banff Grade 3 akut kilökődés, dialízis dependencia, 400 $\mu\text{mol/l}$ -nél magasabb szérum kreatininszint, illetve nem megfelelő vesefunkció esetén a ciklosporint nem hagyták el. A beültetett szerv kilökődése szempontjából magas immunológiai kockázatú betegeket nem vizsgáltak megfelelő számban a ciklosporin elimináció - fenntartó Rapamune-kezelés vizsgálatokban, így esetükben ez a kezelési mód nem ajánlott.

A 12., 24. és 36. hónapban a graftok és a betegek túlélése mindkét csoportban hasonló volt. A 48. hónapban a Rapamune-nal együttadott ciklosporin terápiához képest a ciklosporin eliminációt követő Rapamune-kezelés javára statisztikailag szignifikáns különbség mutatkozott a graftok túlélésben (beleszámítva, illetve kizárva a követési szakasz során bekövetkezett lemorzsolódást). A posztrandomizációs időszakból a 12. hónapig terjedő periódus során szignifikánsan nagyobb arányban fordult elő első biopsziával igazolt kilökődés a ciklosporin eliminációs csoportban a ciklosporin-kezelést folytató csoporthoz képest (9,8% vs. 4,2% a fenti sorrendben). Ezt követően a két csoport közötti különbség nem volt szignifikáns.

Az átlagos számított glomeruláris filtrációs ráta (GFR) a 12., 24., 36., 48. és 60. hónapban szignifikánsan nagyobb volt a Rapamune-t ciklosporin eliminációt követően kapó, mint a Rapamune-t ciklosporin-kezeléssel együtt kapó betegek csoportjában. A 36. havi és ennél hosszabb időtartamú adatok elemzése alapján, amikor fokozódó különbséget mutattak ki a graftok túlélésében és a vesefunkcióban, továbbá a ciklosporin eliminációs csoportban lényegesen alacsonyabb vérnyomásértéket tapasztaltak, úgy döntöttek, hogy a Rapamune-t ciklosporinnal együtt alkalmazó csoportban nem folytatják a vizsgálatot. A 60. hónapban a nem bőreredetű rosszindulatú daganatok incidenciája lényegesen magasabb volt a ciklosporin-kezelést folytató, mint a ciklosporin-kezelést felfüggesztő kohorszban (8,4% vs. 3,8%, a fenti sorrendben). A bőrrák első megjelenéséig eltelt időtartam medián értéke jelentősen kitolódott.

A kalcineurin-gátlóról Rapamune-ra történő átállás biztonságosságát és hatékonyságát a vesetranszplantált betegek fenntartó kezelése során (6-120 hónappal a transzplantációt követően) egy randomizált, multicentrikus, kontrollos vizsgálatban értékelték, amelyben a betegeket a kiindulási időpontban számított GFR-értékek (20-40 ml/perc vs 40 ml/perc fölött) alapján csoportosították. Az egyidejűleg alkalmazott immunoszuppresszív hatóanyagok közé tartozott a mikofenolát-mofetil, az azatioprin és a kortikoszteroidok. A vizsgálat megkezdésekor a 40 ml/perc alatti számított GFR-értékű betegek csoportjába történő beválogatást egy, a gyógyszerbiztonsági eseményekben megfigyelt aránytalanság miatt felfüggesztették (lásd 4.8 pont).

A vizsgálat megkezdésekor a 40 ml/perc fölötti számított GFR-értékű betegek csoportjában a vesefunkció összességében nem javult. Az akut kilökődési, graft elvesztési és halálzási ráta hasonló volt az 1. és a 2. év során. A kezeléssel kapcsolatos nemkívánatos események gyakoribbá váltak a Rapamune-konverziót követő első 6 hónapban. A vizsgálat megkezdésekor a 40 ml/perc fölötti számított GFR-értékű betegek csoportjában a 24. hónapban az átlagos és a medián vizeletfehérje/kreatinin arány lényegesen nagyobb volt a Rapamune konverziós, mint a kalcineurin-gátlók alkalmazását folytató csoportban (4.4 pont). Újonnan kialakult nephrosis eseteket (nephrosis szindrómát) szintén jelentettek (lásd 4.8 pont).

A 2. évben a nem melanoma bőrrák-ráta lényegesen alacsonyabb volt a Rapamune konverziós, mint a kalcineurin-gátló kezelést tovább folytató csoportban (1,8%, ill. 6,9%). A vizsgálat megkezdésekor 40 ml/perc fölötti GFR-értékű és normális vizeletfehérje kiválasztású betegek körében a számított GFR az 1. és a 2. évben a Rapamune-ra átállított betegek esetében nagyobb volt, mint a kalcineurin-gátlót használó ugyanilyen beteg-alcsoportban. Az akut kilökődési, a graft elvesztési és a halálzási ráta hasonló volt, de a vizeletfehérje kiválasztódás nagyobbak mutatkozott ezen alcsoport Rapamune-kezelési karjában.

Egy nyílt, randomizált, összehasonlító, multicentrikus vizsgálatban, amelyben olyan vesetranszplantált betegeket vizsgáltak, akiket a transzplantáció után 3-5 hónappal vagy átállítottak takrolimuszról sziirolimuszra, vagy folytatták a takrolimusz alkalmazását, nem volt szignifikáns különbség a vesefunkcióban 2 év elteltével. Megemelkedett a nemkívánatos események száma (99,2% vs 91,1%, $p=0.002^*$), és megemelkedett a kezelés nemkívánatos esemény miatti abbahagyásának száma (26,7% vs 4,1%, $p<0.001^*$) a sziirolimusz konverziós csoportban a takrolimusz csoporthoz képest. A biopsziával igazolt akut kilökődés incidenciája ($p = 0,020^*$) magasabb volt a sziirolimusz csoportban (11; 8,4%) összehasonlítva a takrolimusz csoporttal (2; 1,6%) a 2 év során; a legtöbb kilökődés súlyosságát tekintve enyhe volt (9-ből 8 [89%] T-sejtes biopsziával igazolt akut kilökődés, és 4-ből 2 [50%] antitestmediált biopsziával igazolt akut kilökődés) a sziirolimusz csoportban. Azok a betegek, akiknél ugyanazon biopszia során antitestmediált és T-sejt-mediált kilökődés is igazolódott, mindkét

kategóriába bekerültek 1-1 esetként. A sziirolimuszra átállított betegeknek nagyobb arányban alakult ki új diabetes mellitus, amelynek meghatározása: 30 napig vagy ennél hosszabb ideig tartó folyamatos vagy legalább 25 napja tartó állandó (szünet nélküli) cukorbeteg-ellátás a randomizálást követően, ≥ 126 mg/dl éhomi vagy ≥ 200 mg/dl nem éhomi vércukorszint a randomizálás után (18,3% vs. 5,6%, $p=0.025^*$). A bőr squamosus carcinomájának alacsonyabb incidenciáját figyelték meg a sziirolimusz csoportban (0% vs. 4,9%).

*Megjegyzés: a p-értékeket nem ellenőrizték többszörös tesztelésen.

Két multicentrikus klinikai vizsgálatban a sziirolimuszsal, mikofenolát-mofetillemel (MMF-fel), kortikoszteroidokkal és egy IL-2 receptor-antagonistával kezelt *de novo* vesetranszplantált betegek esetében lényegesen nagyobb akut kilökődési rátát és számszerűen nagyobb halálozási rátát figyeltek meg, mint a kalcineurin-gátlóval, MMF-el, kortikoszteroidokkal és egy IL-2 receptor-antagonistával kezelt páciensek körében (lásd 4.4 pont). A vesefunkció nem volt jobb a kalcineurin-gátló nélküli *de novo* sziirolimusz-kezelési karokban. Az egyik vizsgálatban rövidített daklizumab adagolási rendet alkalmaztak.

Egy randomizált, összehasonlító kiértékelésben, amelyben a ramiprilt placebóval vetették össze kalcineurin-gátlóról sziirolimuszra átállított, vesetranszplantált betegek proteinuriájának prevenciója céljából, a biopsziával igazolt akut kilökődést mutató betegek számában eltérést észleltek az 52 hét alatt [13 (9,5%), ill. 5 (3,2%), a fenti sorrendben; $p = 0,073$]. A kezdetben 10 mg ramiprillel kezelt betegek esetében magasabb volt a biopsziával igazolt akut kilökődések száma (15%), mint a kezdetben 5 mg ramiprillel kezelt betegek esetében (5%). A legtöbb kilökődés az átállás utáni első hat hónapon belül következett be, és enyhe súlyosságú volt. A vizsgálat alatt nem számoltak be graftvesztésről (lásd 4.4 pont).

Sporadicus lymphangioliomyomatosisban (S-LAM) szenvedő betegek

A Rapamune S-LAM-kezelése során mutatott biztonságosságát és hatásosságát egy randomizált, kettős vak, multicentrikus, kontrolllos klinikai vizsgálatban értékelték. A vizsgálat egy 12 hónapos kezelési időszakban, majd egy azt követő 12 hónapos megfigyelési időszakban hasonlította össze a Rapamune-t (5-15 ng/ml koncentrációt biztosító adagban) a placebóval olyan betegeknek, akik TSC-LAM-ban vagy S-LAM-ban szenvedtek. Nyolcvankilenc (89) beteget vontak be összesen 13 vizsgálóhelyen az Egyesült Államokban, Kanadában és Japánban, ebből 81 betegnek volt S-LAM-ja, közülük 39 beteg került a randomizálás során a placebót kapó, és 42 beteg a Rapamune-t kapó csoportba. A fő beválasztási kritérium a hörgőtágító-kezelést követő erőltetett kilégzési másodperctérfogat (FEV1) $\leq 70\%$ értéke a kiindulási vizit előrejelzett értékéhez képest. Az S-LAM-ban szenvedő beválasztott betegek közepesen előrehaladott tüdőbetegséggel rendelkeztek, a kiindulási FEV1 érték az előrejelzethez képest $49,2 \pm 13,6\%$ (átlag \pm szórás) volt. Az elsődleges végpont az FEV1 változásának rátájában (meredekség) bekövetkező változás különbsége a két csoportban. A kezelési időszakban az S-LAM betegek körében az FEV1 meredeksége (átlag \pm szórás) havonta -12 ± 2 ml volt a placebo csoportban, és $0,3 \pm 2$ ml a Rapamune csoportban ($p < 0,001$). Az FEV1 átlagos változásának csoportok közötti abszolút különbsége 152 ml, vagyis az FEV1 beválasztáskori átlagértékének körülbelül 11%-a.

A placebo csoporttal összevetve a sziirolimusz csoportban a kiindulástól a 12. hónapig javult az erőltetett kilégzési vitálkapacitás (sorrendben -12 ± 3 vs. 7 ± 3 ml havonta, $p < 0.001$), a szérum vaszkuláris endoteliális növekedési faktor D szintje (VEGF-D; sorrendben $-8,6 \pm 15,2$ vs. $-85,3 \pm 14,2$ pg/ml havonta, $p < 0,001$), az életminőség (vizuális analóg skála – életminőség [VAS-QOL] eredménye sorrendben: $-0,3 \pm 0,2$ vs. $0,4 \pm 0,2$ havonta, $p = 0,022$) és a funkcionális teljesítmény ($-0,009 \pm 0,005$ vs. $0,004 \pm 0,004$ havonta, $p = 0,044$) az S-LAM-ban szenvedő betegeknek. Ebben az időintervallumban nem volt szignifikáns a funkcionális reziduális kapacitásban, a 6 perces sétatávolságban, a tüdő szén-monoxid-diffúziós kapacitásában és az általános jóllét eredményében megmutatkozó, csoportok közötti különbség az S-LAM-ban szenvedőknél.

Gyermekek

A Rapamune-t egy olyan, 36 hónapig tartó kontrollos klinikai vizsgálatban értékelték, amelybe 18 év alatti, magas immunológiai kockázatúnak tekintett vesetranszplantált betegeket vontak be, melynek definíciója az anamnézisben szereplő egy vagy több akut allograft kilökődési epizód és/vagy a vesebiopszián a krónikus allograft nephropathia kimutathatósága volt. A betegek Rapamune-t kaptak (a szirolimusz célkoncentráció 5 – 15 ng/ml) egy kalcineurin inhibitorral kombinációban és kortikoszteroidokat, vagy kalcineurin inhibitor-alapú immunszuppressziót Rapamune-nal. A Rapamune-csoportban nem sikerült a kontroll-csoporthoz képest jobb eredményt igazolni a biopsziával igazolt akut kilökődés, graft-vesztés vagy halálozás tekintetében. Mindegyik csoportban egy haláleset fordult elő. A Rapamune kalcineurin inhibitorokkal és kortikoszteroidokkal kombinációban történő alkalmazása a veseműködés romlásának, a szérumlipidszint-eltérések (beleértve, de nem csak a szérumtriglicerid-szint és a koleszterinszint emelkedése) és a húgyúti fertőzések kockázatának növekedésével járt (lásd 4.8 pont).

A PTLD elfogadhatatlanul magas gyakoriságát észlelték egy gyermekgyógyászati beteganyagban végzett transzplantációs klinikai vizsgálatban, amelyben a Rapamune-t teljes dózisban adták gyermekeknek és serdülőknek a baziliximabbal és kortikoszteroidokkal együtt teljes dózisban adott kalcineurin inhibitorok mellett (lásd 4.8 pont).

Egy retrospektív elemzés során az olyan, hepaticus veno-occlusiv betegségben (VOD) szenvedő betegeknél, akik ciklosporinmal és teljes test besugárással végzett myeloablatív őssejtbeültetésen estek át, a hepaticus veno-occlusiv betegség gyakoribb előfordulását figyelték meg a Rapamune-nal kezelt betegeknél, különösen metotrexáttal történő együttes alkalmazás során.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Belsőleges oldat

A Rapamune belsőleges oldat alkalmazása után a szirolimusz gyorsan felszívódik. Egészséges egyéneknek egyszeri adag után a csúskoncentráció eléréséig eltelt idő 1 óra, míg ismételt adagokat kapó, egészséges allografttal rendelkező betegek esetén 2 óra. A szirolimusz szisztémás biohasznosulása egyidejűleg adagolt ciklosporin (Sandimmune) mellett megközelítőleg 14%. Többszöri beadás után a szirolimusz átlagos koncentrációja a vérben megközelítőleg a 3-szorosára emelkedik. Stabil állapotú vesetranszplantált betegek esetében, többszöri orális adag után a terminális felezési idő 62 ± 16 óra. Az effektív felezési idő azonban rövidebb és az átlagos egyensúlyi koncentrációk 5-7 nap múlva alakultak ki. A 36-os vér-plazma (B/P) arány arra enged következtetni, hogy a szirolimusz jelentős mennyiségben particionálódik a vér alakos elemeiben.

A szirolimusz mind a citokróm P450 IIIA4-nek (CYP3A4), mind a P-glikoproteinnek szubsztrátja. A szirolimusz O-demetiláció és/vagy hidroxiláció révén nagymértékben metabolizálódik. Hét fő metabolit – köztük hidroxil-, demetil-, hidroxidemetil-származékok – azonosíthatók a teljesvérben. A humán teljesvér fő komponense maga a szirolimusz, amely az immunszuppresszív aktivitás több mint 90%-áért felelős. Egyszeri [¹⁴C] szirolimusz adag beadása után egészséges önkénteseknél a radioaktivitás zöme a székletből volt visszanyerhető (91,1%), míg a vizeletbe csak kis mennyiség (2,2%) választódott ki.

A Rapamune-nal végzett klinikai vizsgálatokban nem vett részt elegendő számú 65 évnél idősebb beteg annak meghatározásához, hogy az ilyen betegek a fiatal betegektől eltérően reagálnak-e a kezelésre. A szirolimusz minimális koncentrációi a 35 vizsgált, 65 év feletti betegnél azonosak voltak a 822 fős, 18-65 év közötti felnőtt populációban mértekkel.

Öt és 11 év közötti illetve 12-18 év közötti dializált (30-50%-os glomerulus filtrációs ráta csökkenés) pediátriai betegeknél az átlagos súly-normalizált látszólagos clearance a felnőttekével összehasonlítva (287 ml/h/kg) nagyobb volt a fiatalabb (580 ml/h/kg), mint az idősebb (450 ml/h/kg) gyermekeknél. Az egyes életkorcsoportokon belül igen nagy volt a variabilitás.

A sziirolimusz-koncentrációkat olyan, gyermekgyógyászati vesetranszplantált betegekkel végzett koncentráció-kontrollos vizsgálatokban mérték, ahol a betegek még ciklosporint és kortikoszteroidokat is kaptak. Az elérendő minimális koncentráció 10-20 ng/ml volt. Egyensúlyi állapotban 8, 6 – 11 éves gyermek átlagosan \pm SD $1,75 \pm 0,71$ mg/nap ($0,064 \pm 0,018$ mg/kg, $1,65 \pm 0,43$ mg/m²) dózisokat, míg 14, 12 – 18 éves serdülő átlagosan \pm SD $2,79 \pm 1,25$ mg/nap ($0,053 \pm 0,0150$ mg/kg, $1,86 \pm 0,61$ mg/m²) dózisokat kapott. A fiatalabb gyermekeknél magasabb volt a testtömegre korrigált CL/F (214 ml/h/kg), mint a serdülőknél (136 ml/h/kg). Ezek az adatok azt mutatják, hogy a fiatalabb gyermekeknél hasonló célkoncentrációk eléréséhez magasabb testtömegre korrigált adagokra lehet szükség, mint a serdülőknél és a felnőtteknél. Azonban a gyermekekre vonatkozó, ilyen, speciális adagolási javaslatok kialakításához több, kétségtelenül alátámasztott adatra van szükség.

Enyhe- és közepes fokú májműködési zavarban szenvedő betegeknek (Child-Pugh A vagy B stádium) az egészségesekhez viszonyítva a sziirolimusz átlagos AUC-értéke 61%-kal, a $t_{1/2}$ 43%-kal emelkedett, a látszólagos clearance 33%-kal csökkent. Súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknek (Child-Pugh C stádium) az egészségesekhez viszonyítva a sziirolimusz átlagos AUC-értéke 210%-kal, a $t_{1/2}$ 170%-kal nőtt, és a látszólagos clearance 67%-kal csökkent. A súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknek megfigyelt hosszabb felezési idő késlelteti az egyensúlyi állapot elérését.

Farmakokinetikai/farmakodinámiás összefüggés

A sziirolimusz farmakokinetikája különböző vesefunkciójú populációk (a normális vesefunkciótól a dialízisre szorulóig) esetén hasonló volt.

Lymphangioliomyomatosis (LAM)

Egy LAM-ban szenvedő betegek bevonásával végzett klinikai vizsgálatban a sziirolimusz teljesvér mélyponti koncentrációjának mediánja egy 3 hetes, sziirolimusz tablettákkal folytatott, napi 2 mg adagolású kezelést követően 6,8 ng/ml (interkvartilis tartomány: 4,6-9,0 ng/ml; n = 37). A koncentráció kontrollálásával (cél tartomány: 5-15 ng/ml) a sziirolimuszkoncentráció mediánja a 12 hónapos kezelési időszak végén 6,8 ng/ml (interkvartilis tartomány: 5,9-8,9 ng/ml; n = 37).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Azok a mellékhatások, amelyeket bár klinikai vizsgálatok során nem észleltek, de az állatkísérletekben az emberben alkalmazotthoz hasonló dózisoknál jelentkeztek, és amelyek esetlegesen klinikai jelentőséggel bírnak, a következők voltak: vacuolum-képződés a pancreas szigetsejtekben, testicularis tubularis degeneráció, gastrointestinalis fekélyképződés, csonttörés és callus-képződés, hepaticus haemopoiesis és pulmonalis phospholipidosis.

A sziirolimusz *in vitro* a bakteriális reverz mutációs vizsgálatok, a kínai hörcsög ovariumsejt kromoszóma aberrációs vizsgálat, az egér lymphoma sejt korai mutációs vizsgálat vagy az *in vivo* egér micronucleus vizsgálat egyikében sem bizonyult mutagénnek.

Az egéren és patkányon végzett karcinogenitási vizsgálatok a lymphomák (hím és nőstény egér), hepatocelluláris adenoma és carcinoma (hím egér) és granulocitás leukaemia (nőstény egér) nagyobb előfordulási gyakoriságát mutatták. Ismert, hogy az immunszuppresszív szerek tartós alkalmazásának következtében malignitás (lymphoma) fordulhat elő, és ritkán jelentettek ilyen eseteket. Egéren a krónikus bőrfekélyek előfordulása növekedett. A változásnak köze lehet a krónikus immunszuppresszióhoz. A patkányban előforduló testicularis intersticiális sejt adenoma valószínűleg egy, a luteinizáló hormonszintre adott fajspecifikus válasz, amit rendszerint csekély klinikai jelentőségűnek tekintenek.

Reprodukciós toxicitási vizsgálatokban hím patkányokban a fertilitás csökkenését tapasztalták. A patkányokon végzett 13-hetes vizsgálatban a spermiumszám részben reverzibilis csökkenéséről számoltak be. Patkányokon és majmokon végzett vizsgálatokban a here tömegének csökkenését és hisztológiai elváltozásokat (tubularis atrophia és tubularis óriássejtek) tapasztaltak. Patkányban a sziirolimusz embrio/foetotoxikus volt, ami mortalitásban vagy csökkent foetalis testtömegben (és a

csontváz ezzel együtt jelentkező, késői csontosodásában) nyilvánult meg (lásd 4.6 pont).

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Poliszorbát 80 (E433)

Phosal 50 PG (foszfatidilkolin, propilénglikol, mono- és digliceridek, etanol, szója zsírsavak, aszkorbil-palmitát).

6.2 Inkompatibilitások

A Rapamune oldatot vízen és a narancsleven kívül tilos bármilyen más folyadékkal vagy grépfrútlével hígítani (lásd 6.6 pont).

A Rapamune belsőleges oldat poliszorbát 80-at tartalmaz, ami köztudottan fokozza a di-(2-etilhexil)ftalát (DEHP) kioldódását polivinil kloridból (PVC). Fontos a Rapamune belsőleges oldat azonnali, egyszerre történő bevitelére vonatkozó utasítás betartása, ha a feloldásra és/vagy a beadásra műanyag tartályt alkalmaztak (lásd 6.6 pont).

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

Felbontott palack esetén 30 nap.

Adagoló fecskendőben 24 óra (25°C-ot meg nem haladó szobahőmérsékleten).

Hígítást követően (lásd 6.6 pont) a készítményt azonnal fel kell használni.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti palackban tárolandó.

Ha szükséges, a beteg rövid ideig (24 óra) tárolhatja a palackokat 25°C-ot meg nem haladó szobahőmérsékleten is.

A gyógyszer hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Tartalom dobozonként: 1 db, 60 ml Rapamune oldatot tartalmazó palack (borostyánszínű üveg), 1 db fecskendő adapter, 30 db adagolófecskendő (borostyánszínű polipropilén) és egy hordtáska a fecskendő számára.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

A készítmény felhasználására és kezelésére vonatkozó útmutatások:

A Rapamune előírt mennyiségének a palackból történő kivételéhez adagolófecskendőt kell használni. Ürítse a Rapamune megfelelő mennyiségét az adagolófecskendőből egy legalább 60 ml térfogatú vizet vagy narancslevet tartalmazó üveg vagy műanyag pohárba. A hígításhoz semmilyen más folyadék nem használható, ideértve a grépfrútlevet is. Alapos elkeverés után a pohár teljes tartalmát egyszerre kell meginni. Ezt követően a pohárba ismét (minimum 120 ml) vizet vagy narancslevet kell önteni, majd alaposan elkeverni és egyszerre meginni.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/01/171/001

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2001. március 13.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2011. március 13.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rapamune 0,5 mg bevont tablettá
Rapamune 1 mg bevont tablettá
Rapamune 2 mg bevont tablettá

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Rapamune 0,5 mg bevont tablettá
0,5 mg sziriolimusz bevont tablettánként.

Rapamune 1 mg bevont tablettá
1 mg sziriolimusz bevont tablettánként.

Rapamune 2 mg bevont tablettá
2 mg sziriolimusz bevont tablettánként.

Ismert hatású segédanyagok

Rapamune 0,5 mg bevont tablettá
86,4 mg laktóz-monohidrát és 215,7 mg szacharóz tablettánként.

Rapamune 1 mg bevont tablettá
86,4 mg laktóz-monohidrát és 215,8 mg szacharóz tablettánként.

Rapamune 2 mg bevont tablettá
86,4 mg laktóz-monohidrát és 214,4 mg szacharóz tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Bevont tablettá (tablettá).

Rapamune 0,5 mg bevont tablettá
Sárgásbarna színű, háromszög alakú bevont tablettá, egyik oldalán „RAPAMUNE 0,5 mg” jelzéssel.

Rapamune 1 mg bevont tablettá
Fehér színű, háromszög alakú bevont tablettá, egyik oldalán „RAPAMUNE 1 mg” jelzéssel.

Rapamune 2 mg bevont tablettá
Sárga vagy bézs színű, háromszög alakú bevont tablettá, egyik oldalán „RAPAMUNE 2 mg” jelzéssel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Rapamune a vesetranszplantációt követő szervkilökődés megelőzésére javallott, alacsony vagy közepes immunológiai kockázatú felnőtt betegeknél. Eleinte a Rapamune-t 2-3 hónapig ciklosporin mikroemulzióval és kortikoszteroidokkal kombinációban javasolt adni. A Rapamune fenntartó terápiaként is alkalmazható kortikoszteroidokkal, de csak akkor, ha a ciklosporin mikroemulzió alkalmazása fokozatosan megszüntethető (lásd 4.2 és 5.1 pont).

A Rapamune a sporadikuslymphangiomiomatosis közepesen súlyos tüdőelváltozással vagy rosszabbodó légzésfunkcióval járó formájában szenvedő betegek kezelésére javallott (lásd 4.2 és 5.1).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést egy megfelelően képzett transzplantációs szakember irányítása mellett kell megkezdeni és folytatni.

Adagolás

A szervkilökődés profilaxisa

Kezdő adagolás (2-3 hónapig a transzplantáció után)

A Rapamune szokásos adagolása egyszeri 6 mg-os orális telítő dózis a transzplantáció után adva, amilyen hamar lehetséges, majd naponta egyszer 2 mg, amíg a terápiás gyógyszer szint monitorozás eredményei rendelkezésre nem állnak (lásd *Terápiás gyógyszer szint monitorozás és dózismódosítás*). Ezt követően a Rapamune adagot az egyénre szabva kell beállítani, hogy a minimális teljesvér szint 4-12 ng/ml legyen (kromatográfiás vizsgálat). A Rapamune-kezelést egyre csökkenő szteroid és ciklosporin emulziós kezeléssel kell optimalizálni. A transzplantációt követő 2-3 hónapban az ajánlott minimális ciklosporin-koncentráció 150-400 ng/ml (monoklonális vizsgálat vagy azzal egyenértékű kimutatási módszer) (lásd 4.5 pont).

A variabilitás minimalizálása érdekében a Rapamune-t a ciklosporin adáshoz képest mindig ugyanabban az időben, 4 órával a ciklosporin adagja után kell bevenni, és következetesen vagy mindig étkezés közben, vagy mindig attól függetlenül (lásd 5.2 pont).

Fenntartó kezelés

A ciklosporint 4-8 hét alatt fokozatosan abba kell hagyni, és a Rapamune dózist úgy kell beállítani, hogy a minimális teljesvér szint 12-20 ng/ml legyen (kromatográfiás vizsgálat; lásd *Terápiás gyógyszer szint monitorozás és dózismódosítás*). A Rapamune-t kortikoszteroidokkal kell együtt adni. Azoknál a betegeknél, akiknél a ciklosporin elhagyása sikertelen vagy nem kísérhető meg, a ciklosporin-Rapamune kombináció a transzplantáció után 3 hónapnál tovább nem folytatható. Azoknál a betegeknél, akiknél az klinikailag indokolt, a Rapamune-kezelést fel kell függeszteni, és más immunszuppresszív kezelést kell alkalmazni.

Terápiás gyógyszer szint-monitorozás és dózismódosítás

A szirolimusz teljesvérszintet az alábbi betegcsoportokban gondosan monitorozni kell:

- (1) májkárosodásban szenvedő betegek,
- (2) CYP3A4-induktorok vagy -inhibitorok egyidejű alkalmazásakor és azok adásának befejezésekor (lásd 4.5 pont) és/vagy
- (3) a ciklosporin adagjának jelentős csökkentésekor vagy annak elhagyásakor, mivel ezeknél a betegcsoportoknál nagy valószínűséggel speciális adagolásra van szükség.

Önmagában a terápiás gyógyszer szint-monitorozás nem képezheti a szirolimusz-kezelés módosításának alapját. Gondosan figyelni kell a panaszokat/klinikai tüneteket, a szövethiopsziákat és a laboratóriumi paramétereket.

A legtöbb olyan betegnél, aki a ciklosporin után 4 órával 2 mg Rapamune-t kapott a szirolimusz minimális teljesvér szintje a 4-12 ng/ml-es céltartományon belül van (kromatográfiás vizsgálati értékben kifejezve). Az optimális kezelés minden betegnél megköveteli a gyógyszer terápiás koncentrációjának a monitorozását.

Optimális esetben a Rapamune dózisének módosítása ne csak egyetlen, az előző adagmódosítás után több mint 5 nappal mért minimális vérszint alapján történjen.

A Rapamune belsőleges oldatról tablettára történő átállítást követően a betegeknek ugyanaz a dózis adható, mint korábban. A gyógyszerformák közötti vagy a tabletták hatásereőségei közötti váltás után 1 – 2 héttel javasolt megmérni a minimális teljesvérszintet, annak igazolása érdekében, hogy a minimális vérszint a javasolt céltartományon belül van.

A ciklosporin-kezelés befejezése után a minimális teljesvérszintet javasolt egy 12-20 ng/ml-es (kromatográfiás vizsgálattal mért) céltartományon belül tartani. A ciklosporin gátolja a sziirolimusz metabolizmusát, és ennek következtében a ciklosporin adagolásának felfüggesztésekor a sziirolimusz-szint csökkenni fog, hacsak a sziirolimusz dózisát nem emelik. A sziirolimusz adagját átlagosan a 4-szeresére kell majd emelni, hogy kiegyenlítse a farmakokinetikai kölcsönhatások hiányát (2-szeres emelés) és a ciklosporin hiánya miatt megnövekedett immunszuppresszív igényt (2-szeres emelés). A sziirolimusz adag emelésének sebessége azonos kell legyen a ciklosporin elimináció sebességével.

Amennyiben a fenntartó kezelés ideje alatt további dózisémelések szükségesek (a ciklosporin abbahagyását követően), akkor ez a dózismódosítás a legtöbb betegnél egy egyszerű aránypárral kiszámítható: a Rapamune új dózisa = az aktuális dózis \times (elérendő koncentráció/aktuális koncentráció). Az új fenntartó dózis mellett egy telítő dózis adását is mérlegelni kell, ha arra a sziirolimusz mélyponti koncentrációjának jelentős emeléséhez szükség van: Rapamune telítő dózis = $3 \times$ (új fenntartó dózis – aktuális fenntartó dózis). A maximálisan adható Rapamune dózis egyetlen nap sem haladhatja meg a 40 mg-ot. Ha a becsült napi dózis a hozzáadott telítő dózis miatt meghaladja a 40 mg-ot, akkor a telítő dózist 2 nap alatt kell beadni. A sziirolimusz mélyponti koncentrációit a telítő dózis(ok) után legalább 3 – 4 nappal le kell ellenőrizni.

Sziirolimusz esetében a javasolt 24-órás mélyponti koncentráció-tartományok kromatográfiás módszereken alapulnak. A sziirolimusz teljesvér-koncentrációjának meghatározására különböző mérési módszereket alkalmaztak. A jelenlegi klinikai gyakorlat szerint a sziirolimusz teljesvér-koncentrációt kromatográfiás és immunoassay módszerekkel egyaránt mérik. Az ezzel a két, különböző módszerrel kapott koncentráció-értékek egymással nem felcserélhetők. Ebben az Alkalmazási előírásban szereplő minden sziirolimusz-koncentráció vagy kromatográfiás módszerrel került meghatározásra, vagy a kromatográfiás módszernek megfelelő értékre lett átváltva. A céltartomány elérése érdekében végzett dózismódosításokat a sziirolimusz mélyponti koncentrációjának meghatározásához alkalmazott vizsgálati módszernek megfelelően kell végezni. Mivel az eredmények assay- és laboratóriumfüggők, és az eredmények idővel változhatnak, ezért a kívánt terápiás tartomány eléréséhez szükséges módosításokat az adott laboratórium által használt assay részletes ismeretében kell végezni. Ezért a helyi laboratórium felelős képviselőjének folyamatosan tájékoztatnia kell az orvost a sziirolimusz-koncentráció meghatározásához helyileg használt módszerről.

A sporadicus lymphangioliomyomatosisban (S-LAM) szenvedő betegek

Az S-LAM-ban szenvedő betegeknek a Rapamune kezdő adagja 2 mg/nap. A sziirolimusz teljesvér-koncentrációt 10-20 napon belül mérni kell, és az adagot úgy kell módosítani, hogy a sziirolimusz teljesvér-koncentrációja 5-15 ng/ml között maradjon.

A legtöbb beteg esetében a dózismódosítás egy egyszerű aránypárral kiszámítható: a Rapamune új dózisa = az aktuális dózis \times (elérendő koncentráció/aktuális koncentráció). A Rapamune dózisának a nem dinamikus egyensúlyi állapotú sziirolimuszkoncentráción alapuló gyakori módosítása a sziirolimusz hosszú féléletideje miatt túladagoláshoz vagy aluladagoláshoz vezethet. A Rapamune fenntartó dózisának beállítását követően a betegeknek legalább 7-14 napon át kell követniük az új fenntartó dózist, mielőtt a koncentráció monitorozásával további dózisbeállításra kerülne sor. A stabil dózis elérése után a terápiás gyógyszer szint-monitorozást 3 havonta legalább egyszer el kell végezni.

Az S-LAM-kezelést vizsgáló egy évnél hosszabb kontrollos vizsgálatok adatai jelenleg nem állnak rendelkezésre, ezért hosszú távú alkalmazás esetén a kezelés előnyeit újra kell értékelni.

Speciális betegcsoportok

Fekete bőrű populáció

Korlátozott információ áll rendelkezésre arról, hogy a transzplantáción átesett fekete bőrű (elsősorban afroamerikai) betegeknek nagyobb szirolimusz adagokra és magasabb minimális teljesvér szintekre lenne szükség ugyanolyan hatásosság eléréséhez, mint a nem fekete bőrű egyéneknél. A hatásosságra és gyógyszerbiztonságosságra vonatkozó adatok jelenleg túlságosan korlátozottak ahhoz, hogy az specifikus adagolási ajánlás kidolgozását tenné lehetővé fekete bőrű recipiensek esetén.

Idősek

A Rapamune belsőleges oldattal végzett klinikai vizsgálatokban nem vett részt elegendő számú 65 évnél idősebb beteg annak meghatározásához, hogy az ilyen betegek a fiatal betegekkel eltérően reagálnak-e (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

Dózismódosításra nincs szükség (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Károsodott májműködésű betegek esetében a szirolimusz clearance-e csökkenhet (lásd 5.2 pont). Súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknek a Rapamune fenntartó dózisának körülbelül a felére történő csökkentése javasolt.

Csökkent májfunkciójú betegek esetén javasolt a szirolimusz minimális teljesvér szintjének szigorú monitorozása (lásd *Terápiás gyógyszer szint-monitorozás és dózismódosítás*). A Rapamune telítő dózisának módosítására nincs szükség.

Súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetében a monitorozást minden 5–7. napon el kell végezni mindaddig, amíg a dózismódosítás vagy a telítődózis után 3 egymást követő alkalommal mért minimális vérszint stabil szirolimusz-koncentrációt nem mutat, mivel a dinamikus egyensúlyi állapot elérésére a felezési idő megnyúlása miatt később kerül sor.

Gyermekek és serdülők

A Rapamune biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és 18 évesnél fiatalabb serdülők esetében nem igazolták.

A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása a 4.8, 5.1 és 5.2 pontban található, de nincs az adagolásra vonatkozó javaslat.

Az alkalmazás módja

A Rapamune csak szájon át történő alkalmazásra való.

A tabletták összetörése, összerágása vagy kettétörése nem javasolt, mivel biohasznosulását ilyen esetekben nem határozták meg.

A variabilitás minimálisra való csökkentése érdekében a Rapamune-t következetesen vagy étellel, vagy a nélkül kell bevenni.

A grépfrütlé fogyasztását kerülni kell (lásd 4.5 pont).

Az 1 mg-os vagy más hatáserősségű tablettát nem szabad több darab 0,5 mg-os tablettával helyettesíteni (lásd 5.2 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A Rapamune-t nem vizsgálták kellőképpen vesetranszplantált, magas immunológiai kockázatú betegek esetén, ezért alkalmazása ebben a betegcsoportban nem javasolt (lásd 5.1 pont).

Azoknál a vesetranszplantált betegeknél, akiknél késői graft működés áll fenn, a szirolimusz lassíthatja a veseműködés helyreállítását.

Túlérzékenységi reakciók

A szirolimusz alkalmazásával túlérzékenységi reakciókat, köztük anaphylaxiás/anaphylactoid reakciókat, angiooedemát, exfoliatív dermatitist, allergiás vasculitist hoztak összefüggésbe (lásd 4.8 pont).

Egyidejű kezelés

Immunszuppresszív szerek (csak vesetranszplantált betegek esetében)

A szirolimuszt klinikai vizsgálatokban a következő hatóanyagokkal adták együtt: takrolimuszt, ciklosporin, azatioprin, mikofenolát-mofetil, kortikoszteroidok és citotoxikus antitestek. A szirolimusz és más immunszuppresszív szerek kombinációját széles körben nem vizsgálták.

A Rapamune és a ciklosporin együttes alkalmazása alatt a vesefunkciót ellenőrizni kell. Emelkedett szérum kreatininszintű betegeknél mérlegelni kell az immunszuppresszív kezelés megfelelő módosítását. Olyan szerek együttes alkalmazásakor, melyekről ismert, hogy károsítják a vesefunkciót, elővigyázatosság szükséges.

A ciklosporinnal és Rapamune-nal 3 hónapnál tovább kezelt betegeknél a szérum kreatininszint magasabb és a számított glomerulus filtrációs ráta alacsonyabb volt, mint a ciklosporinnal és placeboval vagy azatioprinnal kezelt kontroll betegeknél. Azoknál a betegeknél, akiknél a ciklosporin-kezelést sikeresen leállították, a szérum kreatininszint alacsonyabb, a számított glomerulus filtrációs ráta magasabb, a malignitások előfordulási gyakorisága pedig kisebb volt, mint a továbbra is ciklosporin-kezelést kapó betegeknél. A ciklosporin és Rapamune fenntartó kezelésként történő tartós együttes alkalmazása nem javasolható.

A későbbi klinikai vizsgálatokból származó információk alapján *de novo* vesetranszplantáció esetén a Rapamune, a mikofenolát-mofetil és a kortikoszteroidok használata IL-2 receptor antitest (IL2R Ab) indukcióval kombinálva nem ajánlott (lásd 5.1 pont).

A vizelettel történő fehérjeürítés rendszeres kvantitatív monitorozása ajánlott. Egy vizsgálatban, amely a kalcineurin-gátlókról a Rapamune fenntartó kezelésre történő átállást vizsgálta vesetranszplantált betegeknél, gyakran figyeltek meg a vizelettel történő fokozott fehérje-kiválasztódást 6-24 hónappal a Rapamune-ra történő váltást követően (lásd 5.1 pont). A vizsgálatban résztvevő betegek 2%-ánál újonnan kialakuló nephrosist (nephrosis szindrómát) is jelentettek (lásd 4.8 pont). Egy nyílt, randomizált klinikai vizsgálatból származó információ alapján, a kalcineurin-gátló takrolimuszról a Rapamune-ra történő átállás fenntartó kezelésben részesülő vesetranszplantált betegek esetében hatásossági előny nélküli kedvezőtlen biztonságossági profillal járt, ezért nem ajánlott (lásd 5.1 pont). A kalcineurin-gátlókról Rapamune-ra történő átállás biztonságosságát és hatásosságát vesetranszplantált betegek fenntartó kezelése során nem igazolták.

A Rapamune kalcineurin inhibitorokkal történő együttes alkalmazása növelheti a kalcineurin inhibitorok okozta haemolytic uraemiás szindróma/thromboticus thrombocytopeniás purpura/thromboticus microangiopathia (HUS/TTP/TMA) kockázatát.

HMG-CoA reduktáz inhibitorok

Klinikai vizsgálatokban a Rapamune és a HMG-CoA reduktáz inhibitorok és/vagy fibrátok együttes alkalmazása jól tolerálható volt. Akár ciklosporin A-val egyidejűleg alkalmazzák a Rapamune-t, akár a

nélkül, a kezelés alatt a betegeknél ellenőrizni kell a lipidszintek emelkedését, és a HMG-CoA redukáz inhibitor és/vagy fibrátot kapó betegeknél figyelni kell a rhabdomyolysis esetleges kialakulását, valamint a többi mellékhatást, ezeknek a készítményeknek az Alkalmazási előírásaiban leírtak szerint.

Citokróm P450 izoenzimek

A szirolimusz erős CYP3A4-inhibitorokkal (mint például ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, telitromicin vagy klaritromicin) vagy CYP3A4-induktorokkal (mint például rifampicin, rifabutin) történő együttes alkalmazása nem javasolt (lásd 4.5 pont).

Angiooedema

A Rapamune és az angiotenzin-konvertáló enzim (ACE-) inhibitorok egyidejű alkalmazása angioneuroticus oedema-típusú reakciókat eredményezett. A megemelkedett szirolimuszsztint, például erős CYP3A4-inhibitorokkal történő kölcsönhatás miatt (ACE-inhibitorok egyidejű alkalmazásával vagy anélkül) elősegítheti az angiooedema kialakulását is (lásd 4.5 pont). Néhány esetben a Rapamune elhagyását vagy adagjának csökkentését követően az angiooedema elmúlt.

A biopsziával igazolt akut kilökődés megnövekedett gyakoriságát figyelték meg vesetranszplantált betegeknél szirolimusz és ACE-inhibitorok egyidejű alkalmazásakor (lásd 5.1 pont). A szirolimuszt kapó betegeket szoros megfigyelés alatt kell tartani, ha egyidejűleg ACE-inhibitor is szednek.

Védőoltások

Az immunszuppresszánsok módosíthatják a védőoltásokra adott választ. Az immunszuppresszánsokkal, köztük a Rapamune-nal végzett kezelés alatt a védőoltás hatásossága csökkenhet. A Rapamune-kezelés alatt kerülni kell az élő vakcinák alkalmazását.

Malignitások

Az immunszuppresszió a fertőzésekkel szembeni fogékonyság növekedését, valamint lymphoma és főleg a bőrön, egyéb malignitások lehetséges kialakulását eredményezheti (lásd 4.8 pont). Amint az a bőrrák fokozott veszélyének kitett személyeknél megszokott, védelmet nyújtó ruházat viselésével és magas faktorszámú fényvédő krém használatával kell korlátozni a napfény-, illetve az ultraibolya (UV-) fény-expozíciót.

Fertőzések

Az immunrendszer fokozott szuppressziója szintén növelheti a fertőzésekkel, köztük az opportunistá fertőzésekkel (bakteriális, gomba, vírus és protozoon), a fatális fertőzésekkel és a sepsissel szembeni fogékonyságot.

Vesetranszplantált betegeknél ezek közé a betegségek közé tartozik a BK vírussal összefüggő nephropathia és a JC vírussal összefüggő progresszív multifokális leukoencephalopathia (PML). Ezek a fertőzések gyakran az erős, teljes immunszuppresszív terheléssel függenek össze, és súlyos vagy fatális állapotok kialakulásához vezethetnek, ezért a romló vesefunkciójú vagy neurológiai tünetekkel bíró, immunszupprimált betegek differenciáldiagnózisa során az orvosoknak gondolniuk kell erre.

Antimikrobás profilaxisban nem részesülő vesetranszplantált betegekkel kapcsolatban *Pneumocystis carinii* okozta pneumonia eseteket jelentettek. Ezért a transzplantációt követő első 12 hónapban *Pneumocystis carinii* okozta pneumonia elleni antimikrobás profilaxist kell alkalmazni.

A vesetranszplantációt követő első 3 hónapban cytomegalovírus (CMV) profilaxis javasolt, különösen olyan betegeknél, akiknél fokozott a CMV betegség kockázata.

Májkárosodás

Májkárosodásban szenvedő betegeknél javasolt a szirolimusz minimális teljesvér szintjének szoros monitorozása. Súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél a csökkent clearance miatt a fenntartó

dózis felére történő csökkentése javasolt (lásd 4.2 és 5.2 pont). Mivel ezeknél a betegeknél a felezési idő megnyúlik, a telítődési vagy dózismódosítás után hosszabb időn keresztül szükséges a terápiás gyógyszer-szint-monitorozás, mindaddig, míg a koncentrációk nem állandósulnak (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Tüdő- és májtranszplantált betegpopuláció

A Rapamune mint immunszuppresszív kezelés biztonságosságát és hatásosságát nem igazolták máj- vagy tüdőtranszplantált betegek esetében, így ilyen irányú alkalmazása nem javasolt.

Két, *de novo* májtranszplantált betegek bevonásával végzett klinikai vizsgálatban a szirolimusz plusz ciklosporin vagy takrolimus alkalmazása az arteria hepatica thrombosis előfordulásának emelkedésével járt, amely többnyire a graft elvesztéséhez vagy halálhoz vezetett.

Egy klinikai vizsgálatban a májtranszplantált betegeket random módon egy kalcineurin-gátló alapú kezelési sémáról szirolimusz alapú kezelési sémára állították át, illetve továbbra is folytatták a kalcineurin-gátló alapú kezelési sémát a májtranszplantációt követő 6-144 hónapon keresztül. A vizsgálat nem tudta kimutatni, hogy a 12. hónapban a kiindulási értékre korrigált GFR jobb lett volna (sorrendben -4,45 ml/min és -3,07 ml/min). Ezen felül a vizsgálat azt sem tudta kimutatni, hogy a szirolimuszra átállított csoport a graft elvesztés, a hiányzó túlélési adat vagy a halálozás kombináltaránya tekintetében nem rosszabb (non-inferior), mint a kalcineurin-gátló kezelést folytató csoport. A halálozási arány a szirolimuszra átállított csoportban magasabb volt, mint a kalcineurin-gátlóval tovább kezelt csoportban, noha az arányok nem különböztek jelentősen. A vizsgálat idő előtti abbahagyásának, az összes nemkívánatos esemény (és főként a fertőzéseké) előfordulásának és a bioszpiával igazolt akut májgraft kilökődésének az aránya a 12. hónapban lényegesen magasabb volt a szirolimuszra átállított csoportban, mint a kalcineurin-gátlóval tovább kezelt csoportban.

Többnyire halálos kimenetelű bronchus anastomosis szétválás eseteit jelentették a *de novo* tüdőtranszplantált betegek körében, amikor az immunszuppresszív kezelés részeként szirolimuszt is alkalmaztak.

Szisztémás hatások

Rapamune-t kapó betegeknél sebgyógyulási zavart vagy elhúzódó sebgyógyulást jelentettek, beleértve a lymphokelét is a vesetranszplantált betegeknél és a seb szétválását. Szakirodalmi adatok szerint a 30 kg/m²-nél nagyobb testtömeg-indexű (BMI) betegeknél nagyobb lehet a sebgyógyulási zavar kockázata.

Jelentettek továbbá Rapamune-t kapó betegek esetében folyadék-felhalmozódást, beleértve a perifériás oedemát, lymphoedemát, pleurális és pericardialis folyadékgyülemet (köztük a hemodinamikailag is jelentős folyadékgyülemet gyermekeknél és felnőtteknél).

A Rapamune alkalmazása a szérum koleszterin- és trigliceridszint emelkedéssel járt, ami kezelést igényelhet. A Rapamune-t kapó betegeket a hyperlipidaemia felismerése érdekében laboratóriumi vizsgálatokkal ellenőrizni kell, és hyperlipidaemia esetén a megfelelő kezelést, úgymint diétát, mozgást, lipidszintcsökkentő gyógyszerek szedését kell kezdeményezni. Igazoltan hyperlipidaemiában szenvedő betegek esetében az immunszuppresszív kezelés (beleértve a Rapamune-t is) megkezdése előtt mérlegelni kell a kockázat/előny hányadost. Hasonlóképpen a súlyos, refrakter hyperlipidaemiás betegek esetében a folytatódó Rapamune-kezelés kockázat/előny hányadosának újbóli értékelése szükséges.

Szacharóz és laktóz

Szacharóz

Ritkán előforduló, örökletes fruktóz intoleranciában, glükóz-galaktóz malabszorpcióban vagy szacharáz-izomaltáz hiányban a készítmény nem szedhető.

Laktóz

Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, Lapp laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A szirolimusz a bélfalban és a májban intenzív, a CYP3A4 izoenzim által katalizált metabolizmuson megy át. A szirolimusz egy, a vékonybélben található multidrug efflux pumpának, a P-glikoproteinnek (P-gp) is szubsztrátja. Ezért a szirolimusz felszívódását és a szirolimusz azt követő kiürülését az ezen fehérjékre hatással lévő anyagok befolyásolják. A CYP3A4-inhibitorok (mint például a ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, telitromicin vagy klaritromicin) csökkentik a szirolimusz metabolizmusát és növelik a szirolimusz szinteket. Szirolimusz és erős CYP3A4-inhibitorok vagy CYP3A4-induktorok együttadása nem javasolt (lásd 4.4 pont).

Rifampicin (CYP3A4-induktor)

Többszöri rifampicin adag alkalmazása csökkentette az egyszeri 10 mg-os Rapamune belsőleges oldat után mért szirolimusz teljesvér koncentrációt. A rifampicin a szirolimusz clearance-ét kb. 5,5-szeresére növelte, az AUC-értéket 82%-kal, a C_{max} -értéket 71%-kal csökkentette. Szirolimusz és rifampicin együttadása nem javasolt (lásd 4.4 pont).

Ketokonazol (CYP3A4-inhibitor)

Többszöri ketokonazol adag jelentősen befolyásolta a szirolimusz felszívódásának sebességét és mértékét a Rapamune belsőleges oldatból, valamint a szirolimusz-expozíciót, amit a C_{max} -érték 4,4-szeresére, a t_{max} -érték 1,4-szeresére, valamint az AUC-érték 10,9-szeresére történő emelkedése tükröz. Szirolimusz és ketokonazol együttadása nem javasolt (lásd 4.4 pont).

Vorikonazol (CYP3A4-inhibitor)

Egészséges egyéneknél a szirolimusz együttadása (2 mg egyszeri dózis) többszöri orális dózisban adott vorikonazzal (400 mg 12 óránként 1 napig, majd 100 mg 12 óránként 8 napig) a jelentések szerint a szirolimusz C_{max} -értékének és AUC-értékének átlagban 7-szeres, illetve 11-szeres emelkedését okozta. Szirolimusz és vorikonazol együttadása nem javasolt (lásd 4.4 pont).

Diltiazem (CYP3A4-inhibitor)

10 mg Rapamune belsőleges oldat mellett 120 mg diltiazem adása jelentősen befolyásolta a szirolimusz biohasznosulását. A C_{max} -érték 1,4-szeresére, a t_{max} -érték 1,3-szeresére, az AUC-érték 1,6-szeresére növekedett. A szirolimusz sem a diltiazem, sem annak metabolitjai, a dezacetil-diltiazem és a dezmetil-diltiazem farmakokinetikáját nem befolyásolta. Diltiazem adásakor a szirolimusz vérszinteket monitorozni kell, és dózismódosítás válhat szükségessé.

Verapamil (CYP3A4-inhibitor)

Verapamil és szirolimusz belsőleges oldat többszöri dózisban történő adagolása jelentősen befolyásolta mindkét gyógyszer felszívódásának sebességét és mértékét. A szirolimusz teljesvérben mért C_{max} -értéke 2,3-szeresére, a t_{max} -érték 1,1-szeresére és az AUC-érték 2,2-szeresére emelkedett. Az S-(-) verapamil plazmában mért C_{max} -értéke és AUC-értéke egyaránt 1,5-szeresére emelkedett és a t_{max} -érték 24%-kal csökkent. A szirolimusz-szinteket monitorozni kell, és mérlegelni kell mindkét gyógyszer megfelelő dóziscsökkentését.

Eritromicin (CYP3A4-inhibitor)

Eritromicin és szirolimusz belsőleges oldat többszöri dózisban történő adagolása jelentősen emelte mindkét gyógyszer felszívódásának sebességét és mértékét. A szirolimusz teljesvérben mért C_{max} érték

4,4-szeresére, a t_{max} -érték 1,4-szeresére és az AUC-érték 4,2-szeresére emelkedett. A plazma eritromicin C_{max} -érték 1,6-szeresére, a t_{max} -érték 1,3-szeresére és az AUC-érték 1,7-szeresére emelkedett. A sziirolimusz-szinteket monitorozni kell és mérlegelni kell mindkét gyógyszer megfelelő dóziscsökkentését.

Ciklosporin (CYP3A4 szubsztrát)

A sziirolimusz felszívódásának sebességét és mértékét a ciklosporin A (CsA) jelentős mértékben növelte. Ciklosporin A-val (300 mg) egy időben (5 mg), 2 óra múlva (5 mg), illetve 4 óra múlva (10 mg) adott sziirolimusz sorrendben megközelítőleg 183%-kal, 141%-kal, illetve 80%-kal emelte a sziirolimusz AUC-értéket. A CsA hatása a megnövekedett sziirolimusz C_{max} -értékben és t_{max} -értékben is jelentkezett. A CsA előtt 2 órával adva a sziirolimusz C_{max} -értékei és AUC-értékei nem változtak. Az egyidejűleg vagy 4 óra különbséggel egészséges önkénteseknek, egyetlen dózisban beadott sziirolimusz nem befolyásolta a ciklosporin (mikroemulzió) farmakokinetikáját. A Rapamune adása a ciklosporin (mikroemulzió) után 4 órával javasolt.

Orális fogamzásgátlók

Sziirolimusz és 0,3 mg norgesztrel/0,03 mg etinilösztadiol együttadásakor klinikailag jelentős farmakokinetikai interakciót nem észleltek. Habár egy orális fogamzásgátlóval végzett egyszeri dózisu interakciós vizsgálat eredményei nem utaltak farmakokinetikai interakcióra, az eredmények nem zárják ki a farmakokinetikai változások lehetőségét, mely hosszútávú Rapamune-kezelés alatt befolyásolhatná az orális fogamzásgátlók hatásosságát.

Egyéb lehetséges interakciók

A CYP3A4-gátlók csökkenthetik a sziirolimusz metabolizmusát és emelhetik annak vérszintjét. Ilyen inhibitorok közé tartoznak bizonyos gombaellenes készítmények (pl. klotrimazol, flukonazol, itraconazol, vorikonazol), bizonyos proteáz gátlók (pl. ritonavir, indinavir, boceprevir, telaprevir), a nikardipin, a bromokriptin, a cimetidin és a danazol.

A CYP3A4-induktorok (pl. orbáncfű [*Hypericum perforatum*], antikonvulzív szerek: karbamazepin, fenobarbitál, fenitoin) fokozhatják a sziirolimusz metabolizmusát és csökkenthetik annak vérszintjét.

Bár a sziirolimusz *in vitro* gátolja a humán máj mikroszomális citokróm P₄₅₀ CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 és CYP3A4/5 enzimeket, a hatóanyag *in vivo* várhatóan nem gátolja ezen izoenzimek hatásosságát, mivel az enzimgátló hatáshoz szükséges sziirolimusz-koncentráció jóval magasabb, mint a terápiás Rapamune dózist kapó betegek esetében mért koncentráció. A P-gp inhibitorok csökkenthetik a sziirolimusz kiáramlását a belsejtekből, és emelhetik a sziirolimusz-szinteket.

A grépfrútlé befolyásolja a CYP3A4 mediált metabolizmust, ezért fogyasztását kerülni kell.

Farmakokinetikai kölcsönhatás léphet fel a tápcsatornára ható prokinetikus szerekkel, mint amilyen a cizaprid és a metoklopramid.

Nem észleltek klinikailag jelentős farmakokinetikai interakciót a sziirolimusz és az alábbi hatóanyagok egyike esetén sem: aciklovir, atorvasztatin, digoxin, glibenklamid, metilprednizolon, nifedipin, prednizolon, valamint trimetoprim/sulfametoxazol.

Gyermekek

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

Fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a Rapamune-kezelés alatt és

12 hétig azt követően (lásd 4.5 pont).

Terhesség

A szirolimusz terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem, vagy csak korlátozott mennyiségben áll rendelkezésre információ. Az állatokon végzett kísérletek reprodukciós toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont). Emberben a potenciális veszély nem ismert. A Rapamune-t a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni, kivéve, ha erre egyértelműen szükség van. Fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a Rapamune-kezelés alatt és 12 hétig a Rapamune-kezelést követően.

Szoptatás

Radioaktívan jelzett szirolimusz adása után szoptató patkány anyatejében radioaktivitást mértek. Nem ismert, hogy a szirolimusz kiválasztódik-e az emberi anyatejbe. A szoptatott csecsemőnél fellépő, szirolimusz okozta mellékhatások lehetősége miatt a Rapamune-kezelés alatt a szoptatást fel kell függeszteni.

Termékenység

Néhány Rapamune-nal kezelt beteg esetében a spermioqram jellemzőinek romlását figyelték meg. Ezek a hatások a Rapamune elhagyását követően a legtöbb esetben reverzibilisek voltak (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Rapamune-nak nincs a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló ismert hatása. A készítménynek a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A szervkilökődés profilaxisakor megfigyelt nemkívánatos hatások vesetranszplantáció esetén

A leggyakrabban jelentett mellékhatások (a betegek több, mint 10%-ánál fordult elő): thrombocytopenia, anaemia, láz, hypertonia, hypokalaemia, hypophosphataemia, húgyúti fertőzések, hypercholesterinaemia, hyperglykaemia, hypertriglyceridaemia, hasi fájdalom, lymphocele, perifériás ödéma, arthralgia, acne, diarrhoea, fájdalom, székrekedés, hányinger, fejfájás, a vér emelkedett kreatininszintje és emelkedett laktát-dehidrogenáz- (LDH-) aktivitás a vérben.

Bármely mellékhatás incidenciája a szirolimusz minimális teljesvér szintjének növekedése nyomán emelkedhet.

A mellékhatások következő felsorolása klinikai vizsgálatok során és a forgalomba hozatalt követően szerzett tapasztalatokon alapul.

A szervrendszeri kategóriákon belül a mellékhatások előfordulási gyakoriság szerint vannak felsorolva (a mellékhatást várhatóan észlelő betegek száma), a következő kategóriáknak megfelelően: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$); nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

A betegek többsége immunszuppresszív gyógyszereket kapott, beleértve a Rapamune más immunszuppresszív szerekkel való egyidejű alkalmazását is.

Szervrendszer	Nagyon gyakori (≥1/10)	Gyakori (≥1/100 - <1/10)	Nem gyakori (≥1/1000 - <1/100)	Ritka (≥1/10 000 - <1/1000)	Nem ismert gyakoriság (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Tüdőgyulladás Gombafertőzés Vírusfertőzés Baktériumfertőzés Herpes simplex fertőzés Húgyúti fertőzések	Sepsis Pyelonephritis Cytomegalovirus fertőzés Varicella zoster vírus okozta herpes zoster	<i>Clostridium difficile</i> colitis Mycobacterium fertőzések (beleértve a tuberculosist is) Epstein-Barr vírusfertőzés		
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)		Nem melanoma eredetű bőrrák*	Lymphoma* / Melanoma malignum*; transzplantáció utáni lymphoproliferatív kórkép		Neuroendokrin bőrcarcinoma*
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Thrombocytopenia Anaemia Leukopenia	Haemolyticus uraemiás szindróma Neutropenia	Pancytopenia Thromboticus thrombocytopeniás purpura		
Immunrendszeri betegségek és tünetek		Túlérzékenység (beleértve az angiooedemát, az anaphylaxiás reakciókat és az anaphylactoid reakciókat is)			
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Hypokalaemia Hypophosphataemia Hyperlipidaemia (beleértve a hypercholesterinaemiát is) Hyperglykaemia Hypertriglyceridaemia Diabetes mellitus				

Szervrendszer	Nagyon gyakori (≥1/10)	Gyakori (≥1/100 - <1/10)	Nem gyakori (≥1/1000 - <1/100)	Ritka (≥1/10 000 - <1/1000)	Nem ismert gyakoriság (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás				Posterior reverzibilis encephalopathia szindróma
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Tachycardia	Pericardialis folyadékgyülem			
Érbetegségek és tünetek	Lymphocele Hypertonia	Vénás thrombosis (beleértve a mélyvénás thrombosis is)	Lymphoedema		
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		Tüdőembolia Pneumonitis* Pleuralis folyadékgyülem Orrvérzés	Tüdővérzés	Alveolaris proteinosis	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasi fájdalom Diarrhoea Székrekedés Hányinger	Pancreatitis Stomatitis Ascites			
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Kóros májfunkciós vizsgálati eredmények (beleértve a megemelkedett alanin-aminotranszferáz-szintet és a megemelkedett aszpartát-aminotranszferáz-szintet is)		Májelégtelenség*		
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Kiütés Acne		Exfoliatív dermatitis	Allergiás vasculitis	
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Arthralgia	Osteonecrosis			

Szervrendszer	Nagyon gyakori (≥1/10)	Gyakori (≥1/100 - <1/10)	Nem gyakori (≥1/1000 - <1/100)	Ritka (≥1/10 000 - <1/1000)	Nem ismert gyakoriság (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Proteinuria		Nephrosis szindróma (lásd 4.4 pont) Focalis segmentalis glomerulosclerosis*		
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Menstruációs zavarok (köztük az amenorrhoea és a menorrhagia)	Petefészek ciszták			
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Oedema Perifériás oedema Láz Fájdalom Elhúzódó sebgyógyulás*				
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	LDH-szint emelkedés a vérben Kreatininszint emelkedés a vérben				

*Lásd az alábbi szakaszt.

Kiválasztott mellékhatások ismertetése

Az immunszuppresszió növeli a lymphoma és más, főként a bőrön jelentkező malignus elváltozások kialakulására való hajlamot (lásd 4.4 pont).

Az immunszuppresszánsokkal, köztük Rapamune-nal kezelt betegeknél BK vírussal összefüggő nephropathia, valamint JC vírussal összefüggő progresszív multifokális leukoencephalopathia (PML) eseteket jelentettek.

Májkárosító hatásról beszámoltak Ennek kockázata a sziriolimusz minimumszintjének emelkedésével nőhet. Ritka esetekben a sziriolimusz minimumszintjének megemelkedett értékeinél halálos kimenetelű májnecrosisról számoltak be.

Az immunszuppresszív gyógyszereket – köztük Rapamune-t – kapó betegeknél előfordult interstitialis tüdőbetegség (többek között pneumonitis és ritkán bronchiolitis obliterans szervülő pneumoniával (BOOP), valamint tüdőfibrosis), mely esetenként halálos kimenetelű volt, azonosítható fertőző kórok nélkül. Egyes esetekben az interstitialis tüdőbetegség a Rapamune elhagyásakor vagy adagjának csökkentésekor megszűnt. A kockázat a sziriolimusz minimumszintjének emelkedésével nőhet.

Transzplantációs műtetet követően elhúzódó sebgyógyulásról számoltak be, köztük fascia szétválást, hegservet és anastomosis szétválást (pl. seb, ér, légúti, ureter, epeút).

Néhány Rapamune-nal kezelt beteg esetében a spermioqram jellemzőinek romlását figyelték meg. Ezek a hatások a Rapamune elhagyását követően a legtöbb esetben reverzibilisek voltak (lásd 5.3 pont).

A késlekedő graft-működésű betegeknél a szirolimusz hátráltathatja a veseműködés helyreállítását.

A Rapamune kalcineurin inhibitorokkal történő együttadása növelheti a kalcineurin inhibitorok okozta haemolyticus uraemiás szindróma / a thromboticus thrombocytopeniás purpura / thromboticus microangiopathia (HUS / TTP / TMA) kockázatát.

Focalis segmentalis glomerulosclerosist jelentettek.

Jelentettek továbbá Rapamune-t kapó betegek esetében folyadék-felhalmozódást, beleértve a perifériás oedemát, lymphoedemát, pleuralis és pericardialis folyadékgyülemet (köztük hemodinamikailag is jelentős folyadékgyülemet gyermekeknél és felnőtteknél).

Egy vesetranszplantált betegekkel végzett, a kalcineurin gátlókról szirolimuszra (elérendő szintek 12-20 ng/ml) történő váltás biztonságosságát és hatásosságát elemző vizsgálatba történő bevonást az olyan betegek egy részénél (n = 90), akiknek a kiindulási glomerulus filtrációs rátája 40 ml/perc alatti volt, leállították (lásd 5.1 pont). A vizsgálatnak ezen a szirolimusz-kezelést kapó karján a súlyos nemkívánatos események, mint a pneumonia, akut kilökődés, graftvesztés és halál aránya nagyobb volt (n = 60, 36 hónapos középidő a transzplantáció után).

Petefészek ciszták kialakulását és menstruációs zavarokat (köztük amenorrhoeát és menorrhagiát) jelentettek. Tüneteket okozó petefészek ciszták esetén a betegeket további vizsgálatra kell küldeni. A petefészek ciszták incidenciája magasabb lehet a premenopauzában lévő nőknél, mint a posztmenopauzában lévő nőknél. Néhány esetben a petefészek ciszták és ezek a menstruációs zavarok megszűntek a Rapamun-kezelés abbahagyásakor.

Gyermekek

A Rapamune jelenlegi indikációjában felnőttek esetén történő alkalmazásához hasonló adagolással kontrollos klinikai vizsgálatokat gyermekek és serdülők (18 éves kor alatt) körében nem végeztek.

A biztonságosságot egy olyan, kontrollos klinikai vizsgálatban értékelték, amelybe 18 év alatti, magas immunológiai kockázatúnak tekintett vesetranszplantált betegeket vontak be, melynek definíciója az anamnézisben szereplő egy vagy több akut allograft kilökődési epizód és/vagy a vesebiopszián a krónikus allograft nephropathia kimutathatósága volt (lásd 5.1 pont). A Rapamune kalcineurin inhibitorokkal és kortikoszteroidokkal kombinációban történő alkalmazása a veseműködés romlásának, a szérumlipidszint-eltérések (beleértve, de nem csak a szérumtriglicerid-szint és a koleszterinszint emelkedése) és a húgyúti fertőzések kockázatának növekedésével járt. A vizsgált terápiás rezsim (a Rapamune folyamatos alkalmazása kalcineurin inhibitorral kombinálva) nem javallt sem felnőtteknél, sem gyermekgyógyászati betegeknél (lásd 4.1 pont).

Egy másik vizsgálatban, melybe 20 éves vagy annál fiatalabb vesetranszplantált betegeket vontak be, egy, a transzplantáció időpontjában kezdett, baziliximab indukció mellett Rapamune-nal és egy kalcineurin inhibitorral történő, teljes dózisú immunszuppressziót tartalmazó immunszuppresszív rezsimből történő progresszív kortikoszteroid elhagyás (a transzplantáció után 6 hónappal kezdve) biztonságosságát akarták felmérni, és a 274 beválogatott beteg közül 19-nél (6,9%) számoltak be poszt-transzplantációs lymphoproliferatív kórkép („post-transplant lymphoproliferative disorder” – PTLD) kialakulásáról. A transzplantáció előtt tudottan Epstein-Barr vírus (EBV-) szeronegatív 89 beteg közül 13-nál (15,6%) számoltak be PTLD kialakulásáról. Az összes olyan beteg, akinél PTLD alakult ki, 18 évnél fiatalabb volt.

Gyermekek és serdülők esetén nem áll rendelkezésre elegendő tapasztalat a Rapamune alkalmazásának ajánlásához (lásd 4.2 pont).

Az S-LAM-ban szenvedő betegeknél megfigyelt nemkívánatos hatások

A biztonságosságot egy olyan, kontrolllos klinikai vizsgálatban értékelték, amelybe 89 LAM-ban szenvedő beteget vontak be, ebből 81 betegnek volt S-LAM-ja és 42 részesült Rapamune-kezelésben (lásd 5.1 pont). Az S-LAM betegek körében megfigyelt gyógyszer-mellékhatások megfeleltek a gyógyszer ismert biztonságossági profiljának a vesetranszplantációt követő szervkilökődés profilaxisára vonatkozó javallata tekintetében, kiegészítve a testsúlycsökkenéssel, amelyet a Rapamune esetében nagyobb gyakorisággal figyeltek meg a placebo kapcsán megfigyelt gyakorisághoz képest (gyakori: 9,5% vs. gyakori: 2,6%).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Jelenleg a túladagolásra vonatkozóan minimális tapasztalat áll rendelkezésre. Egy beteg esetében 150 mg Rapamune bevétele után pitvarfibrilláció lépett fel. Általában a túladagolás okozta mellékhatások azonosak a 4.8 pontban felsoroltakkal. Túladagoláskor minden esetben az általános szupportív eljárásokat kell alkalmazni. Gyenge vízdékonysága, valamint a vörösvértestekhez és a plazmafehérjékhez való erős kötődése miatt a Rapamune várhatóan nem dializálható jelentős mértékben.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinamiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Immunszuppresszánsok, szelektív immunszuppresszánsok, ATC kód: L04A A10.

A szirolimusz a legtöbb stimulus okozta T-sejt aktivitást gátolja azáltal, hogy blokkolja a kalciumfüggő és nem kalciumfüggő intracelluláris szignáltranszdukciót. Vizsgálatok igazolták, hogy hatását olyan mechanizmus útján fejt ki, amely különbözik a ciklosporin, takrolimus és más immunszuppresszív szerek hatásmechanizmusától. Kísérletes bizonyítékok alapján a szirolimusz az FKPB 12-höz, egy, a cytosolban megtalálható, specifikus fehérjéhez kötődik és az FKPB 12-szirolimusz komplex gátolja a „Mammalian Target Of Rapamycin”-t (mTOR-t), ami a sejtciklus folytatásához fontos kináz. Az mTOR gátlásának eredményeként számos specifikus szignáltranszdukciós útvonal gátlódik. A végeredmény a lymphocyta aktiváció gátlása, ami immunszuppresszióban nyilvánul meg.

Állatoknál a szirolimusznak direkt hatása van a T és a B sejt aktivációra, így gátolva az immunmediált reakciókat, például az allograft kilökődést.

A LAM során a tüdőszövetbe olyan simaizomszerű sejtek infiltrálódnak, amelyek a sclerosis tuberosa complex (TSC) betegség génjének inaktíváló mutációját hordozzák (LAM-sejtek). A TSC gén funkcióvesztése aktiválja az mTOR jelátviteli útvonalat, ami sejtproliferációhoz és lymphangiogén növekedési faktorok kibocsátásához vezet. A szirolimusz gátolja az aktivált mTOR útvonalat, így a LAM-sejtek proliferációját.

Klinikai vizsgálatok

A szervkilökődés profilaxisa

Fázis-III ciklosporin elimináció - fenntartó Rapamune-kezelés vizsgálatokban alacsony, közepes immunológiai kockázatú betegeket vizsgáltak. A vizsgálatban elhunyt és élő donortól vese allograftot kapó betegek egyaránt résztvettek, valamint olyan re-transzplantált recipiensek is, akiknek korábban a beültetett veséje legalább 6 hónapig működött. Banff Grade 3 akut kilökődés, dialízis dependencia, 400 $\mu\text{mol/l}$ -nél magasabb szérum kreatininszint, illetve nem megfelelő vesefunkció esetén a ciklosporint nem hagyták el. A beültetett szerv kilökődése szempontjából magas immunológiai kockázatú betegeket nem vizsgáltak megfelelő számban a ciklosporin elimináció - fenntartó Rapamune-kezelés vizsgálatokban, így esetükben ez a kezelési mód nem ajánlott.

A 12., 24. és 36. hónapban a graftok és a betegek túlélése mindkét csoportban hasonló volt. A 48. hónapban a Rapamune-nal együttadott ciklosporin terápiához képest a ciklosporin eliminációt követő Rapamune-kezelés javára statisztikailag szignifikáns különbség mutatkozott a graftok túlélésben (beleszámítva, illetve kizárva a követési szakasz során bekövetkezett lemorzsolódást). A posztrandomizációs időszakból a 12. hónapig terjedő periódus során szignifikánsan nagyobb arányban fordult elő első biopsziával igazolt kilökődés a ciklosporin eliminációs csoportban a ciklosporin-kezelést folytató csoporthoz képest (9,8% vs. 4,2% a fenti sorrendben). Ezt követően a két csoport közötti különbség nem volt szignifikáns.

Az átlagos számított glomeruláris filtrációs ráta (GFR) a 12., 24., 36., 48. és 60. hónapban szignifikánsan nagyobb volt a Rapamune-t ciklosporin eliminációt követően kapó, mint a Rapamune-t ciklosporin-kezeléssel együtt kapó betegek csoportjában. A 36. havi és ennél hosszabb időtartamú adatok elemzése alapján, amikor fokozódó különbséget mutattak ki a graftok túlélésében és a vesefunkcióban, továbbá a ciklosporin eliminációs csoportban lényegesen alacsonyabb vérnyomásértéket tapasztaltak, úgy döntöttek, hogy a Rapamune-t ciklosporinnal együtt alkalmazó csoportban nem folytatják a vizsgálatot. A 60. hónapban a nem bőreredetű rosszindulatú daganatok incidenciája lényegesen magasabb volt a ciklosporin-kezelést folytató, mint a ciklosporin-kezelést felfüggesztő kohorszban (8,4% vs. 3,8%, a fenti sorrendben). A bőrrák első megjelenéséig eltelt időtartam medián értéke jelentősen kitolódott.

A kalcineurin-gátlóról Rapamune-ra történő átállás biztonságosságát és hatékonyságát a vesetranszplantált betegek fenntartó kezelése során (6-120 hónappal a transzplantációt követően) egy randomizált, multicentrikus, kontrollos vizsgálatban értékelték, amelyben a betegeket a kiindulási időpontban számított GFR-értékek (20-40 ml/perc vs 40 ml/perc fölött) alapján csoportosították. Az egyidejűleg alkalmazott immunoszuppresszív hatóanyagok közé tartozott a mikofenolát-mofetil, az azatioprin és a kortikoszteroidok. A vizsgálat megkezdésekor a 40 ml/perc alatti számított GFR-értékű betegek csoportjába történő beválogatást egy, a gyógyszerbiztonsági eseményekben megfigyelt aránytalanság miatt felfüggesztették (lásd 4.8 pont).

A vizsgálat megkezdésekor a 40 ml/perc fölötti számított GFR-értékű betegek csoportjában a vesefunkció összességében nem javult. Az akut kilökődési, graft elvesztési és halálozási ráta hasonló volt az 1. és 2. év során. A kezeléssel kapcsolatos nemkívánatos események gyakoribbá váltak a Rapamune-konverziót követő első 6 hónapban. A vizsgálat megkezdésekor a 40 ml/perc fölötti számított GFR-értékű betegek csoportjában a 24. hónapban az átlagos és a medián vizeletfehérje/kreatinin arány lényegesen nagyobb volt a Rapamune konverziós, mint a kalcineurin-gátlók alkalmazását folytató csoportban (4.4 pont). Újonnan kialakult nephrosis eseteket (nephrosis szindrómát) szintén jelentettek (lásd 4.8 pont).

A 2. évben a nem-melanoma bőrrák-ráta lényegesen alacsonyabb volt a Rapamune konverziós, mint a kalcineurin-gátló kezelést tovább folytató csoportban (1,8%, ill. 6,9%). A vizsgálat megkezdésekor 40 ml/perc fölötti GFR-értékű és normális vizeletfehérje kiválasztású betegek körében a számított GFR az 1. és 2. évben a Rapamune-ra átállított betegek esetében nagyobb volt, mint a kalcineurin-gátlót használó ugyanilyen beteg-alcsoportban. Az akut kilökődési, a graft elvesztési és a halálozási ráta hasonló volt, de a vizeletfehérje kiválasztódás nagyobbak mutatkozott ezen alcsoport

Rapamune-kezelési karjában.

Egy nyílt, randomizált, összehasonlító, multicentrikus vizsgálatban, amelyben olyan vesetranszplantált betegeket vizsgáltak, akiket a transzplantáció után 3-5 hónappal vagy átállítottak takrolimuszról sziirolimuszra, vagy folytatták a takrolimusz alkalmazását, nem volt szignifikáns különbség a vesefunkcióban 2 év elteltével. Megemelkedett a nemkívánatos események száma (99,2% vs 91,1%, $p=0.002^*$), és megemelkedett a kezelés nemkívánatos esemény miatti abbahagyásának száma (26,7% vs 4,1%, $p<0.001^*$) a sziirolimusz konverziós csoportban a takrolimusz csoporthoz képest. A biopsziával igazolt akut kilökődés incidenciája ($p = 0,020^*$) magasabb volt a sziirolimusz csoportban (11; 8,4%) összehasonlítva a takrolimusz csoporttal (2; 1,6%) a 2 év során; a legtöbb kilökődés súlyosságát tekintve enyhe volt (9-ből 8 [89%] T-sejtes biopsziával igazolt akut kilökődés, és 4-ből 2 [50%] antitestmediált biopsziával igazolt akut kilökődés) a sziirolimusz csoportban. Azok a betegek, akiknél ugyanazon biopszia során antitestmediált és T-sejt-mediált kilökődés is igazolódott, mindkét kategóriába bekerültek 1-1 esetként. A sziirolimuszra átállított betegeknél nagyobb arányban alakult ki új diabetes mellitus, amelynek meghatározása: 30 napig vagy ennél hosszabb ideig tartó folyamatos vagy legalább 25 napja tartó állandó (szünet nélküli) cukorbeteg-ellátás a randomizálást követően, ≥ 126 mg/dl éhomi vagy ≥ 200 mg/dl nem éhomi vércukorszint a randomizálás után (18,3% vs. 5,6%, $p=0.025^*$). A bőr squamosus carcinomájának alacsonyabb incidenciáját figyelték meg a sziirolimusz csoportban (0% vs 4,9%).

*Megjegyzés: a p-értékeket nem ellenőrizték többszörös tesztelésen.

Két multicentrikus klinikai vizsgálatban a Rapamune-nal, mikofenolát-mofetillel (MMF-el), kortikoszteroidokkal és egy IL-2 receptor-antagonistával kezelt *de novo* vesetranszplantált betegek esetében lényegesen nagyobb akut kilökődési rátát és számszerűen nagyobb halálozási rátát figyeltek meg, mint a kalcineurin-gátlóval, MMF-fel, kortikoszteroidokkal és egy IL-2 receptor-antagonistával kezelt páciensek körében (lásd 4.4 pont). A vesefunkció nem volt jobb a kalcineurin-gátló nélküli *de novo* Rapamune-kezelési karokban. Az egyik vizsgálatban rövidített daklizumab adagolási rendet alkalmaztak.

Egy randomizált, összehasonlító kiértékelésben, amelyben a ramipril placeboval vetették össze kalcineurin-gátlóról sziirolimuszra átállított, vesetranszplantált betegek proteinuriájának prevenciója céljából, a biopsziával igazolt akut kilökődést mutató betegek számában eltérést észleltek az 52 hét alatt [13 (9,5%), ill. 5 (3,2%), a fenti sorrendben; $p = 0,073$]. A kezdetben 10 mg ramiprillel kezelt betegek esetében magasabb volt a biopsziával igazolt akut kilökődések száma (15%), mint a kezdetben 5 mg ramiprillel kezelt betegek esetében (5%). A legtöbb kilökődés az átállás utáni első hat hónapon belül következett be, és enyhe súlyosságú volt. A vizsgálat alatt nem számoltak be graftvesztésről (lásd 4.4 pont).

Sporadicus lymphangioliomyomatosisban (S-LAM) szenvedő betegek

A Rapamune az S-LAM-kezelése során mutatott biztonságosságát és hatásosságát egy randomizált, kettős vak, multicentrikus, kontrolllos klinikai vizsgálatban értékelték. A vizsgálat egy 12 hónapos kezelési időszakban, majd egy azt követő 12 hónapos megfigyelési időszakban hasonlította össze a Rapamune-t (5-15 ng/ml koncentrációt biztosító adagban) a placeboval olyan betegeknél akik TSC-LAM-ban vagy S-LAM-ban szenvedtek. Nyolcvankilenc (89) beteget vontak be összesen 13 vizsgálóhelyen az Egyesült Államokban, Kanadában és Japánban; ebből 81 betegnek volt S-LAM-ja, közülük 39 beteg került a randomizálás során a placebo-t kapó és 42 beteg a Rapamune-t kapó csoportba. A fő beválasztási kritérium a hörgőtágító-kezelést követő erőltetett kilégzési másodperctérfogat (FEV1) $\leq 70\%$ értéke a kiindulási vizit előrejelzett értékéhez képest. Az S-LAM-ban szenvedő beválasztott betegek közepesen előrehaladott tüdőbetegséggel rendelkeztek, a kiindulási FEV1 érték az előrejelzethez képest $49,2 \pm 13,6\%$ (átlag \pm szórás) volt. Az elsődleges végpont az FEV1 változásának rátájában (meredekség) bekövetkező változás különbsége a két csoportban. A kezelési időszakban az S-LAM betegek körében az FEV1 meredeksége (átlag \pm szórás) havonta -12 ± 2 ml volt a placebo csoportban és $0,3 \pm 2$ ml a Rapamune csoportban ($p < 0,001$). Az FEV1 átlagos változásának csoportok közötti abszolút különbsége 152 ml, vagyis az FEV1 beválasztáskori átlagértékének körülbelül 11%-a.

A placebo csoporttal összevetve a szirolimusz csoportban a kiindulástól a 12. hónapig javult az erőltetett kilégzési vitálkapacitás (sorrendben -12 ± 3 vs. 7 ± 3 ml havonta, $p < 0.001$), a szérumszűz vaszkuláris endoteliális növekedési faktor D szintje (VEGF-D; sorrendben $-8,6 \pm 15,2$ vs. $-85,3 \pm 14,2$ pg/ml havonta, $p < 0,001$), az életminőség (vizuális analóg skála – életminőség [VAS-QOL] eredménye sorrendben: $-0,3 \pm 0,2$ vs. $0,4 \pm 0,2$ havonta, $p = 0,022$) és a funkcionális teljesítmény ($-0,009 \pm 0,005$ vs. $0,004 \pm 0,004$ havonta, $p = 0,044$) az S-LAM-ban szenvedő betegeknel. Ebben az időintervallumban nem volt szignifikáns a funkcionális reziduális kapacitásban, a 6 perces sétatávolságban, a tüdő szén-monoxid-diffúziós kapacitásában és az általános jóllét eredményében megmutatózó, csoportok közötti különbség az S-LAM-ban szenvedőknél.

Gyermekek

A Rapamune-t egy olyan, 36 hónapig tartó kontrollós klinikai vizsgálatban értékelték, amelybe 18 év alatti, magas immunológiai kockázatúnak tekintett vesetranszplantált betegeket vontak be, melynek definíciója az anamnézisben szereplő egy vagy több akut allograft kilökődési epizód és/vagy a vesebiopszián a krónikus allograft nephropathia kimutathatósága volt. A betegek Rapamune-t kaptak (a szirolimusz célkoncentráció $5 - 15$ ng/ml) egy kalcineurin inhibitorral kombinációban és kortikoszteroidokat, vagy kalcineurin inhibitor-alapú immunszuppressziót Rapamune-nal. A Rapamune-csoportban nem sikerült a kontroll-csoporthoz képest jobb eredményt igazolni a biopsziával igazolt akut kilökődés, graft-vesztés vagy halálozás tekintetében. Mindegyik csoportban egy haláleset fordult elő. A Rapamune kalcineurin inhibitorokkal és kortikoszteroidokkal kombinációban történő alkalmazása a veseműködés romlásának, a szérumlipidszint-eltérések (beleértve, de nem csak a szérumtriglicerid-szint és a koleszterinszint emelkedése) és a húgyúti fertőzések kockázatának növekedésével járt (lásd 4.8 pont).

A PTLD elfogadhatatlanul magas gyakoriságát észlelték egy gyermekgyógyászati beteganyagon végzett transzplantációs klinikai vizsgálatban, amelyben a Rapamune-t teljes dózisban adták gyermekeknek és serdülőknek a baziliximabbal és kortikoszteroidokkal együtt teljes dózisban adott kalcineurin inhibitorok mellett (lásd 4.8 pont).

Egy retrospektív elemzés során az olyan hepaticus veno-occlusiv betegségben (VOD) szenvedő betegeknel, akik ciklosporinmal és teljes test besugárással végzett myeloablatív őssejtbeültetésen estek át, a hepaticus veno-occlusiv betegség gyakoribb előfordulását figyelték meg a Rapamune-nal kezelt betegeknel, különösen metotrexáttal történő együttes alkalmazás során.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az általános farmakokinetikai információk nagy részét a Rapamune belsőleges oldattal nyerték, ami elsőként került összefoglalásra. A kifejezetten a tablettá gyógyszerformára vonatkozó információk a *Tabletta* pontban kerülnek összefoglalásra.

Belsőleges oldat

A Rapamune belsőleges oldat alkalmazása után a szirolimusz gyorsan felszívódik. Egészséges egyéneknél egyszeri adag után a csúcskoncentráció eléréséig eltelt idő 1 óra, míg ismételt adagokat kapó, egészséges allografttal rendelkező betegek esetén 2 óra. A szirolimusz szisztémás biohasznosulása egyidejűleg adagolt ciklosporin (Sandimmune) mellett megközelítőleg 14%. Többszöri beadás után a szirolimusz átlagos koncentrációja a vérben megközelítőleg a 3-szorosára emelkedik. Stabil állapotú vesetranszplantált betegek esetében, többszöri orális adag után a terminális felezési idő 62 ± 16 óra. Az effektív felezési idő azonban rövidebb és az átlagos egyensúlyi koncentrációk 5-7 nap múlva alakultak ki. A 36-os vér-plazma (B/P) arány arra enged következtetni, hogy a szirolimusz jelentős mennyiségben particionálódik a vér alakos elemeiben.

A szirolimusz mind a citokróm P450 IIIA4-nek (CYP3A4), mind a P-glikoproteinnek szubsztrátja. A szirolimusz O-demetiláció és/vagy hidroxiláció révén nagymértékben metabolizálódik. Hét fő metabolit – köztük hidroxil-, demetil-, hidroxidemetil-származékok – azonosíthatók a teljesvérben. A humán teljesvér fő komponense maga a szirolimusz, amely az immunszuppresszív aktivitás több mint

90%-áért felelős. Egyszeri [¹⁴C] sziirolimusz adag beadása után egészséges önkénteseknél a radioaktivitás zöme a székletből volt visszanyerhető (91,1%), míg a vizeletbe csak kis mennyiség (2,2%) választódott ki.

A Rapamune-nal végzett klinikai vizsgálatokban nem vett részt elegendő számú 65 évnél idősebb beteg annak meghatározásához, hogy az ilyen betegek a fiatal betegektől eltérően reagálnak-e a kezelésre. A sziirolimusz minimális koncentrációi a 35 vizsgált, 65 év feletti betegnél azonosak voltak a 822 fős, 18-65 év közötti felnőtt populációban mértekkel.

Öt és 11 év közötti illetve 12-18 év közötti dializált (30-50%-os glomerulus filtrációs ráta csökkenés) pediátriai betegeknél az átlagos súly-normalizált látszólagos clearance a felnőttekével összehasonlítva (287 ml/h/kg) nagyobb volt a fiatalabb (580 ml/h/kg), mint az idősebb (450 ml/h/kg) gyermekeknél. Az egyes életkorcsoportokon belül igen nagy volt a variabilitás.

A sziirolimusz-koncentrációkat olyan, gyermekgyógyászati vesetranszplantált betegekkel végzett koncentráció-kontrollos vizsgálatokban mérték, ahol a betegek még ciklosporint és kortikoszteroidokat is kaptak. Az elérendő minimális koncentráció 10-20 ng/ml volt. Egyensúlyi állapotban 8, 6 – 11 éves gyermek átlagosan \pm SD $1,75 \pm 0,71$ mg/nap ($0,064 \pm 0,018$ mg/kg, $1,65 \pm 0,43$ mg/m²) dózist, míg 14, 12 – 18 éves serdülő átlagosan \pm SD $2,79 \pm 1,25$ mg/nap ($0,053 \pm 0,0150$ mg/kg, $1,86 \pm 0,61$ mg/m²) dózist kapott. A fiatalabb gyermekeknél magasabb volt a testtömegre korrigált CL/F (214 ml/h/kg), mint a serdülőknél (136 ml/h/kg). Ezek az adatok azt mutatják, hogy a fiatalabb gyermekeknél hasonló célkoncentrációk eléréséhez magasabb testtömegre korrigált adagokra lehet szükség, mint a serdülőknél és a felnőtteknél. Azonban a gyermekekre vonatkozó, ilyen, speciális adagolási javaslatok kialakításához több, kétségtelenül alátámasztott adatra van szükség.

Enyhe- és közepes fokú májműködési zavarban szenvedő betegeknél (Child-Pugh A vagy B stádium) az egészségesekhez viszonyítva a sziirolimusz átlagos AUC-értéke 61%-kal, a $t_{1/2}$ 43%-kal emelkedett, a látszólagos clearance 33%-kal csökkent. Súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (Child-Pugh C stádium) az egészségesekhez viszonyítva a sziirolimusz átlagos AUC-értéke 210%-kal, a $t_{1/2}$ 170%-kal nőtt, és a látszólagos clearance 67%-kal csökkent. A súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél megfigyelt hosszabb felezési idő késlelteti az egyensúlyi állapot elérését.

Farmakokinetikai/farmakodinámiás összefüggés

A sziirolimusz farmakokinetikája különböző vesefunkciójú populációk (a normális vesefunkciótól a dialízisre szorulóig) esetén hasonló volt.

Tabletta

A C_{max} -értékek összehasonlítása alapján a 0,5 mg-os tabletta nem teljesen bioegyenértékű az 1 mg-os, 2 mg-os és 5 mg-os tablettákkal. Ezért több darab 0,5 mg-os tabletta nem helyettesítheti a más hatáserősségű tablettákat.

Egészséges egyéneknél a sziirolimusz biohasznosulásának átlagos mértéke a tabletta gyógyszerforma egyszeri dózisban való beadását követően mintegy 27%-kal nagyobb, mint a belsőleges oldat esetében. Az átlagos C_{max} -érték 35%-kal csökkent, az átlagos t_{max} -érték pedig 82%-kal nőtt. A biohasznosulásban kimutatható különbség steady-state adagolás mellett kevésbé volt jelentős a veseátültetésben részesült recipienseknél, és egy 477 beteg bevonásával végzett randomizált vizsgálatban kimutatták a két gyógyszerforma terápiás egyenértékűségét. A belsőleges oldat és tabletta gyógyszerforma közötti átváltáskor a betegeknél javasolt ugyanazt a dózist adni, majd annak igazolására, hogy az az ajánlott céltartományon belül marad, 1-2 héttel később meghatározni a sziirolimusz minimális koncentrációt. A minimális koncentráció ellenőrzése a tabletta különböző hatáserősségei közötti váltáskor is javasolt.

Huszonnégy egészséges önkéntesnél, akik egy magas zsírtartalmú étkezéssel együtt vették be a Rapamune tablettákat, a C_{max} -érték 65%-kal, a t_{max} -érték 32%-kal és az AUC-érték 23%-kal nőtt. A variabilitás minimálisra csökkentése érdekében a Rapamune tablettákat következetesen vagy

étkezéssel együtt, vagy étkezéstől függetlenül kell bevenni. A grépfrútlé befolyásolja a CYP3A4 mediált metabolizmust, ezért fogyasztását kerülni kell.

A Rapamune tabletták (5 mg) egészséges önkénteseknek egyszeri dózisban való beadását követően a sziirolimusz koncentrációk 5 és 40 mg között dóziszfüggőek.

A Rapamune-nal végzett klinikai vizsgálatokban nem vett részt elegendő számú 65 évnél idősebb beteg annak meghatározásához, hogy az ilyen betegek a fiatal betegektől eltérően reagálnak-e. A 12, 65 évesnél idősebb vesetranszplantált betegnél alkalmazott Rapamune tabletta a 18-65 éves felnőtt betegekéhez (n = 167) hasonló eredményeket adott.

A terápia megkezdése (2-3 hónappal a transzplantáció után): A legtöbb betegnél, akik a Rapamune tablettákat 6 mg-os telítődózt követően 2 mg-os kezdeti fenntartó dózisban kapják, a teljesvérben mért minimális sziirolimusz koncentrációk gyorsan elérték a javasolt céltartományon (4-12 ng/ml, kromatográfias meghatározás) belüli egyensúlyi koncentrációkat. A (Rapamune tabletták adása előtt 4 órával beadott) ciklosporin-mikroemulzióval és kortikoszteroidokkal kombináltan alkalmazott 2 mg-os Rapamune tabletták napi adagjait követően 13, vesetranszplantált betegnél a sziirolimusz farmakokinetikai paraméterei a transzplantáció után 1-3 hónappal gyűjtött adatok alapján a következők voltak: $C_{\min,ss}$, $7,39 \pm 2,18$ ng/ml, $C_{\max,ss}$, $15,0 \pm 4,9$ ng/ml, $t_{\max,ss}$, $3,46 \pm 2,40$ óra, $AUC_{\tau,ss}$, 230 ± 67 ng · h/ml, clearance/tesztömeg (CL/F/WT) 139 ± 63 ml/h/kg (tandem tömegspektrometria [LC-MS/MS] vizsgálat eredményei alapján számított paraméterek). Ugyanebben a klinikai vizsgálatban a belsőleges oldattal kapott megfelelő eredmények a következők voltak: $C_{\min,ss}$, $5,40 \pm 2,50$ ng/ml, $C_{\max,ss}$, $14,4 \pm 5,3$ ng/ml, $t_{\max,ss}$, $2,12 \pm 0,84$ óra, $AUC_{\tau,ss}$, 194 ± 78 ng · h/ml, CL/F/WT 173 ± 50 ml/h/kg. A teljesvér LC/MS/MS eljárással mért sziirolimusz platókoncentrációi kifejezett összefüggést mutattak ($r^2=0,85$) az $AUC_{\tau,ss}$ -értékkel.

A ciklosporinnal való egyidejű kezelés időszakában az összes betegen végzett monitorozás szerint az átlagos (10. és 90. percentilis) minimális koncentrációk (kromatográfiai vizsgálati értékben kifejezve) $8,6 \pm 3,0$ ng/ml (5,0-13 ng/ml) és a napi adagok $2,1 \pm 0,70$ mg (1,5-2,7 mg) voltak (lásd 4.2 pont).

Fenntartó kezelés: A ciklosporin elhagyását követően a 3. hónaptól a 12. hónapig az átlagos (10., 90. percentilis) minimális koncentrációk (kromatográfiai vizsgálati értékben kifejezve) $19 \pm 4,1$ ng/ml (14-24 ng/ml) és a napi adagok $8,2 \pm 4,2$ mg (3,6-13,6 mg) voltak (lásd 4.2 pont). Ezért a sziirolimusz dózisa mintegy négyszer magasabb volt, amit mind a ciklosporinnal való farmakokinetikai kölcsönhatás hiánya (kétszeres emelkedés), mind pedig a ciklosporin hiányában megnövekedett immunszuppresszív igény (kétszeres emelkedés) magyaráz.

Lymphangiomiomatosis (LAM)

Egy LAM-ban szenvedő betegek bevonásával végzett klinikai vizsgálatban a sziirolimusz teljesvér mélyponti koncentrációjának mediánja egy 3 hetes, sziirolimusztablettákkal folytatott napi 2 mg adagolású kezelést követően 6,8 ng/ml (interkvartilis tartomány: 4,6-9,0 ng/ml; n = 37). A koncentráció kontrollálásával (céltartomány: 5-15 ng/ml) a sziirolimuszkoncentráció mediánja a 12 hónapos kezelési időszak végén 6,8 ng/ml (interkvartilis tartomány: 5,9-8,9 ng/ml; n = 37).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Azok a mellékhatások, amelyeket bár klinikai vizsgálatok során nem észleltek, de az állatkísérletekben az emberben alkalmazotthoz hasonló dózisoknál jelentkeztek, és amelyek esetlegesen klinikai jelentőséggel bírnak, a következők voltak: vacuolumképződés a pancreas szigetsejtekben, testicularis tubularis degeneráció, gastrointestinalis fekélyképződés, csonttörés és callus-képződés, hepaticus haemopoiesis és pulmonalis phospholipidosis.

A sziirolimusz *in vitro* a bakteriális reverz mutációs vizsgálatok, a kínai hörcsög ovariumsejt kromoszóma aberrációs vizsgálat, az egér lymphoma sejt korai mutációs vizsgálat vagy az *in vivo* egér micronucleus vizsgálat egyikében sem bizonyult mutagénnek.

Az egéren és patkányon végzett karcinogenitási vizsgálatok a lymphomák (hím és nőstény egér), hepatocelluláris adenoma és carcinoma (hím egér) és granulocitás leukaemia (nőstény egér) nagyobb előfordulási gyakoriságát mutatták. Ismert, hogy az immunszuppresszív szerek tartós alkalmazásának következtében malignitás (lymphoma) fordulhat elő, és ritkán jelentettek ilyen eseteket. Egérben a krónikus bőrfekélyek előfordulása növekedett. A változásnak köze lehet a krónikus immunszuppresszióhoz. A patkányban előforduló testicularis intersticiális sejt adenoma valószínűleg egy, a luteinizáló hormonszintre adott fajspecifikus válasz, amit rendszerint csekély klinikai jelentőségűnek tekintenek.

Reprodukciós toxicitási vizsgálatokban hím patkányokban a fertilitás csökkenését tapasztalták. A patkányokon végzett 13-hetes vizsgálatban a spermiumszám részben reverzibilis csökkenéséről számoltak be. Patkányokon és majmokon végzett vizsgálatokban a here tömegének csökkenését és hisztológiai elváltozásokat (tubularis atrophia és tubularis óriássejtek) tapasztaltak. Patkányban a szirilimusz embrio/foetotoxikus volt, ami mortalitásban vagy csökkent foetalis testtömegben (és a csontváz ezzel együtt jelentkező, késői csontosodásában) nyilvánult meg (lásd 4.6 pont).

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag:

Laktóz-monohidrát
Makrogol
Magnézium-sztearát
Talkum

Tablettabevonat:

Rapamune 0,5 mg bevont tablettá

Makrogol
Glicerín-monooleát
Gyógyszerészeti bevonó (sellak)
Kalcium-szulfát
Mikrokristályos cellulóz
Szacharóz
Titán-dioxid
Poloxamer 188
 α -tokoferol
Polividon
Karnaubaviasz
Jelölőfesték (sellak, vörös vas-oxid, propilén-glikol, ammónium-hidroxid, szimetikon)

Rapamune 1 mg bevont tablettá

Makrogol
Glicerín-monooleát
Gyógyszerészeti bevonó (sellak)
Kalcium-szulfát
Mikrokristályos cellulóz
Szacharóz
Titán-dioxid
Poloxamer 188
 α -tokoferol
Polividon
Karnaubaviasz
Jelölőfesték (sellak, vörös vas-oxid, propilén-glikol, ammónium-hidroxid, szimetikon)

Rapamune 2 mg bevont tableta

Makrogol

Glicerín-monooleát

Gyógyszerészeti bevonó (sellak)

Kalcium-szulfát

Mikrokristályos cellulóz

Szacharóz

Titán-dioxid

Sárga vas-oxid (E172)

Barna vas-oxid (E172)

Poloxamer 188

α -tokoferol

Polividon

Karnaubaviasz

Jelölőfesték (sellak, vörös vas-oxid, propilén-glikol, ammónium-hidroxid, szimetikon)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Rapamune 0,5 mg bevont tableta

2 év.

Rapamune 1 mg bevont tableta

3 év.

Rapamune 2 mg bevont tableta

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében a buboréksomagolást tartsa a dobozában.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

30 és 100 bevont tableta szintelen átlátszó tiszta polivinilklorid (PVC) / polietilén (PE) / poliklorotrifluoroetilén (Aclar) alumínium buboréksomagolásban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Rapamune 0,5 mg bevont tableta

EU/1/01/171/013-14

Rapamune 1 mg bevont tableta

EU/1/01/171/007-8

Rapamune 2 mg bevont tableta

EU/1/01/171/009-010

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

Az forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2001. március 13.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2011. március 13.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

Rapamune 1 mg/ml belsőleges oldat:

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane Havant
Hants PO9 2NG
Nagy-Britannia

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

Rapamune 0,5 mg bevont tablettá, Rapamune 1 mg bevont tablettá, Rapamune 2 mg bevont tablettá:

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

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Németország

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

RAPAMUNE 60 ml OLDAT, KÜLSŐ DOBOZ (TARTALMA: FECSKENDŐK/PALACK DOBOZBAN)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rapamune 1 mg/ml belsőleges oldat
szirolimusz

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

A Rapamune milliliterenként 1 mg szirolimuszt tartalmaz.
Egy db 60 ml-es palack Rapamune 60 mg szirolimuszt tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

További összetevők: etanol, szója zsírsavak. További információért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Belsőleges oldat

1 db palack
30 db adagoló fecskendő
1 fecskendő adapter
1 hordozható táska

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti palackban tárolandó.

A palack felbontása után 30 napon belül felhasználandó.

Az adagolófecskendő megtöltése után 24 órán belül felhasználandó.

Hígítás után a készítményt azonnal fel kell használni.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/01/171/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Rapamune 1 mg/ml

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÖZVETLEN DOBOZ: 60 ML-ES PALACK

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rapamune 1 mg/ml belsőleges oldat
szirolimusz

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

A Rapamune milliliterenként 1 mg szirolimuszt tartalmaz.
Egy db 60 ml-es palack Rapamune 60 mg szirolimuszt tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

További összetevők: etanol, szója zsírsavak. További információért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Belsőleges oldat
60 ml-es palack

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó. A fénytől való védelem érdekében az eredeti palackban tárolandó.

A palack felbontása után 30 napon belül felhasználandó.
Az adagolófecskendő megtöltése után 24 órán belül felhasználandó.
Hígítás után a készítményt azonnal fel kell használni.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/01/171/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**PALACK CÍMKE: 60 ML-ES PALACK****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Rapamune 1 mg/ml belsőleges oldat
szirolimusz

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

A Rapamune milliliterenként 1 mg szirolimuszt tartalmaz.
Egy db 60 ml-es palack Rapamune 60 mg szirolimuszt tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

További összetevők: etanol, szója zsírsavak. További információért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

60 ml belsőleges oldat

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható

A felbontás dátuma:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó. A fénytől való védelem érdekében az eredeti palackban tárolandó.

A palack felbontása után 30 napon belül felhasználandó.
Az adagolófecskendő megtöltése után 24 órán belül felhasználandó.
Hígítás után a készítményt azonnal fel kell használni.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/01/171/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ – 30 ÉS 100 DB-OS KISZERELÉS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rapamune 0,5 mg bevont tableta
szirolimusz

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

0,5 mg szirolimusz bevont tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Egyéb összetevők: laktóz-monohidrát, szacharóz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 bevont tableta
100 bevont tableta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Ne törje össze, ne rágja szét és ne törje ketté a tablettát!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.
A fénytől való védelem érdekében a buborékcsomagolást tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Rapamune 0,5 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rapamune 0,5 mg tableta
szirolimusz

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Pfizer Europe MA EEIG

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ – 30 ÉS 100 DB-OS KISZERELÉS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rapamune 1 mg bevont tablettá
sziirolimusz

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1 mg sziirolimuszt tartalmaz bevont tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Egyéb összetevők: laktóz-monohidrát, szacharóz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 bevont tablettá
100 bevont tablettá

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Ne törje össze, ne rágja szét és ne törje ketté a tablettát!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MEL Y SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.
A fénytől való védelem érdekében a buborékcsomagolás a dobozban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Rapamune 1 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

3. A GYÓGYSZER NEVE

Rapamune 1 mg tableta
szirolimusz

4. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Pfizer Europe MA EEIG

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ – 30 ÉS 100 DB-OS KISZERELÉS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rapamune 2 mg bevont tableta
szirolimusz

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

2 mg szirolimuszt tartalmaz bevont tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Egyéb összetevők: laktóz-monohidrát, szacharóz. További információkért lásd a betegájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 bevont tableta
100 bevont tableta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Ne törje össze, ne rágja szét és ne törje ketté a tablettát!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.
A fénytől való védelem érdekében a buborékcsomagolás a dobozban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Rapamune 2 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rapamune 2 mg tableta
szirolimusz

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Pfizer Europe MA EEIG

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Rapamune 1 mg/ml belsőleges oldat szirolimusz

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Rapamune és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Rapamune szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Rapamune-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Rapamune-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Rapamune és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Rapamune egy szirolimusz nevű hatóanyagot tartalmaz, ami az úgynevezett immunszuppresszív gyógyszerek családjába tartozik. Veseátültetés (transzplantáció) után segít az immunrendszer szabályozásában.

A Rapamune-t felnőtteknél arra használják, hogy megakadályozza az átültetett vese kilökődését a szervezetből. Rendszerint más, az immunrendszer működését gátló szerekkel, úgynevezett kortikoszteroidokkal, és kezdetben (az első 2-3 hónapban) ciklosporint tartalmazó készítménnyel együtt alkalmazzák.

A Rapamune-t a szórványosan előforduló, limfangioleiomiomatózis (S-LAM) közepesen súlyos tüdőelváltozással vagy rosszabbodó légzésfunkcióval járó formájában szenvedő betegek kezelésére is alkalmazzák. Az S-LAM egy ritka, előrehaladott tüdőbetegség, amely elsősorban a fogamzóképes korú nőket érinti. Az S-LAM leggyakoribb tünete a légszomj.

2. Tudnivalók a Rapamune szedése előtt

Ne szedje a Rapamune-t:

- ha allergiás a szirolimuszra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha allergiás a földimogyoróra vagy a szójára.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Rapamune szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével

- ha bármilyen májbetegsége van vagy olyan betegsége volt, amely hatással lehet a máj működésére, arról számoljon be kezelőorvosának, mert ez befolyásolhatja az Ön által kapott Rapamune adagját, és további vérvizsgálatok elvégzését teheti szükségessé.

- a Rapamune, más immunszuppresszív gyógyszerekhez hasonlóan, csökkentheti a fertőzésekkel szembeni ellenállóképeséget, valamint növelheti a nyirokszövet és a bőr rákos megbetegedésének veszélyét.
- ha a testtömeg-indexe (BMI) nagyobb, mint 30 kg/m², a kóros sebgyógyulás kockázata fokozottabb lehet Önnél.
- ha Önnél magas a vesekilőkődés kockázata, pl. azért, mert volt már korábban olyan átültetett szerve, ami kilőkődött.

Kezelőorvosa vizsgálatokat fog végezni, hogy ellenőrizze a Rapamune szintjét az Ön vérében. A Rapamune-terápia folyamán kezelőorvosa az Ön veseműködését, vérsírszintjét (koleszterin és trigliceridek) és esetleg májműködését is ellenőrizni fogja.

Napfénynek és ultraibolya sugárzásnak való kitettség esetén a bőrrák fokozott kockázatát csökkentse a bőrét védő ruházat viselésével, és nagy védőfaktorú naptej (fényvédő krém) alkalmazásával.

Gyermekek és serdülők

A Rapamune gyermekeknél és 18 év alatti serdülőknél történő alkalmazásával kevés a tapasztalat. A Rapamune alkalmazása ebben a betegcsoportban nem javasolt.

Egyéb gyógyszerek és a Rapamune

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Egyes gyógyszerek befolyásolhatják a Rapamune hatását. Különösen akkor beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerésszel, ha az alábbi gyógyszerek valamelyikét szedi:

- bármilyen más immunszuppresszív gyógyszer;
- fertőzések kezelésére szolgáló antibiotikumok, illetve gombaellenes szerek: pl. klaritromicin, eritromicin, telitromicin, troleandomicin, rifabutin, klotrimazol, flukonazol, itrakonazol. Nem javasolt, hogy a Rapamune-t rifampicinnel, ketokonazzal vagy vorikonazzal együtt alkalmazzák.
- bármilyen magas vérnyomás vagy szívbetegségek elleni gyógyszer, pl. nikardipin, verapamil, diltiazem;
- epilepszia elleni gyógyszerek, pl. karbamazepin, fenobarbitál, fenitoin;
- fekélyek és egyéb gyomor-, bélrendszeri betegségek kezelésére szolgáló gyógyszerek, mint a ciszaprid, a cimetidin és a metoklopramid;
- bromokriptin (a Parkinson-kór és különböző hormonzavarok kezelésére szolgáló hatóanyag), danazol (nőgyógyászati betegségek kezelésében alkalmazott hatóanyag), illetve proteázgátlók (pl. HIV-fertőzés és hepatitisz C kezelésére ritonavir, indinavir, boceprevir és telaprevir);
- közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*).

A Rapamune alkalmazása mellett az élő kórokozókat tartalmazó oltóanyagok alkalmazását kerülni kell. Kérjük, az oltóanyag beadása előtt tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gyógyszerészt arról, hogy Rapamune-t kap.

A Rapamune alkalmazása a vér emelkedett koleszterin- és trigliceridszintjéhez (vérsírok) vezethet, amelyek kezelést igényelhetnek. A magas koleszterin- és trigliceridszint kezelésére szolgáló „sztatin” és „fibrát” gyógyszerek alkalmazását összefüggésbe hozták az izomszövet kóros lebomlásával (rabdomiolízissel). Kérjük, tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön vérsírszint-csökkentő gyógyszert szed.

A Rapamune angiotenzin-konvertáló enzim (ACE) gátlókkal (a vérnyomás csökkentésére használt gyógyszerek egyik fajtája) történő együttes alkalmazása allergiás reakciókat idézhet elő. Kérjük, tájékoztassa kezelőorvosát, ha ilyen gyógyszert szed.

A Rapamune egyidejű alkalmazása étellel vagy itallal

A Rapamune-t következetesen vagy mindig étellel, vagy mindig étel nélkül kell bevenni. Ha szívesebben veszi be a Rapamune-t étkezés közben, akkor mindig étellel együtt kell bevennie. Ha szívesebben veszi be a Rapamune-t étkezéstől függetlenül, akkor mindig étkezéstől függetlenül kell bevennie. A táplálék befolyásolhatja a vérkeringésébe jutó gyógyszer mennyiségét, és ha következetesen szedi gyógyszerét, az azt jelenti, hogy a Rapamune vérszintje egyenletesebb lesz.

A Rapamune-t soha ne vegye be grépfrútlével.

Terhesség, szoptatás és termékenység

A Rapamune-t a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni, csak akkor, ha erre egyértelműen szükség van. A Rapamune szedése közben és annak leállítása után még további 12 hétig megfelelő fogamzásgátlásról kell gondoskodni. Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Nem ismeretes, hogy a Rapamune kiválasztódik-e az anyatejbe. A Rapamune-t szedő betegeknek a szoptatást fel kell függeszteniük.

A Rapamune szedésével összefüggésben ondósejtszám-csökkenést figyeltek meg, mely a szedés abbahagyása után általában rendeződik.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Bár a Rapamune-kezelés várhatóan nem befolyásolja a gépjárművezetéshez szükséges képességeket, ha bármilyen kétsége volna, forduljon kezelőorvosához.

A Rapamune etanolt (alkoholt) tartalmaz

A Rapamune legfeljebb 2,5 térfogat % etanolt (alkohol) tartalmaz. A 6 mg-os telítődózis legfeljebb 150 mg alkoholt tartalmaz, ami 3 ml sörnek vagy 1,25 ml bornak megfelelő adag. Ez az alkohol mennyiség ártalmas lehet alkoholbetegségben szenvedők, valamint terhes vagy szoptató nők, gyermekek és magas kockázati csoportba tartozó betegek (mint. pl. májbetegségben vagy epilepsziában szenvedő betegek) számára.

A 4 mg-os vagy annál kisebb fenntartó adagok kis mennyiségű (100 mg vagy annál kevesebb) etanolt tartalmaznak, ami valószínűleg túl alacsony ahhoz, hogy ártalmas legyen.

3. Hogyan kell szedni a Rapamune-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Kezelőorvosa pontosan meghatározza a Rapamune adagját és azt, hogy milyen gyakran kell szednie. Pontosán kövesse kezelőorvosa utasításait, soha ne változtassa meg az adagolást saját maga.

A Rapamune kizárólag szájon át történő alkalmazásra való. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha a belsőleges oldat bevétele gondot okoz Önnek.

A Rapamune-t következetesen vagy mindig étellel, vagy mindig étel nélkül kell bevenni.

Veseátültetés

A veseátültetést követően, amilyen hamar csak lehet, kezelőorvosa rendszerint egy 6 mg-os kezdőadagot fog adni Önnek. Ezután mindennap 2 mg Rapamune-t kell szednie, hacsak kezelőorvosa

másképp nem rendel. Kezelőorvosa az Ön vérében mért Rapamune-szint alapján módosítja az adagot. A Rapamune-koncentráció ellenőrzése céljából kezelőorvosának vérvizsgálatokat kell végeztetnie.

Amennyiben ciklosporint is szed, úgy a két gyógyszer bevétele között tartson körülbelül 4 óra szünetet.

A Rapamune-t először ciklosporinnal és kortikoszteroidokkal együtt javasolt alkalmazni. Három hónap után kezelőorvosa leállíthatja vagy a Rapamune, vagy a ciklosporin szedését, mert ezeknek a gyógyszereknek az együttes alkalmazása ezután az időszak után már nem javasolt.

Szórványosan előforduló limfangioleiomiomatózis (S-LAM)

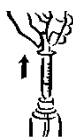
Kezelőorvosa mindennap 2 mg Rapamune-t ad Önnek, hacsak kezelőorvosa másképp nem rendel. Kezelőorvosa az Ön vérében mért Rapamune-szint alapján módosítja az adagot. A Rapamune-koncentráció ellenőrzése céljából kezelőorvosának vérvizsgálatokat kell végeztetnie.

A Rapamune hígítására vonatkozó utasítások

1. A kupakon lévő fülek összenyomásával és a kupak megcsavarásával távolítsa el a biztonsági kupakot. Tegye a fecskendő adaptert a palackra úgy, hogy egy szintbe kerüljön a palack tetejével. A már a palackra szerelt fecskendő adaptert ne próbálja meg eltávolítani.



2. Az egyik adagoló fecskendőt teljesen benyomott dugattyúval helyezze az adapter nyílásába.



3. Az adagoló fecskendő dugattyújának lassú kihúzásával szívja fel a kezelőorvos által előírt mennyiségű Rapamune belsőleges oldatot úgy, hogy a dugattyú fekete vonalának alja egy szintre kerüljön az adagoló fecskendő megfelelő térfogatjelzésével. A palack az oldat kiszívása közben maradjon függőleges helyzetben. Amennyiben a kiszívás közben buborék alakul ki az adagoló fecskendőben, nyomja vissza a palackba az összes Rapamune oldatot, és ismételje meg az oldat kiszívását.



4. Lehet, hogy kezelőorvosa azt az utasítást adta Önnek, hogy a Rapamune belsőleges oldatot a nap egy meghatározott időszakában alkalmazza. Amennyiben szüksége van arra, hogy az oldatot magával vigye, töltsse fel az adagoló fecskendőt a megfelelő jelig, és tegyen szorosan egy kupakot a fecskendő végére. A kupaknak rá kell pattannia a fecskendő végére. Ezt követően helyezze a kupakkal lezárt adagoló fecskendőt a gyógyszer mellé adott, szállításra szolgáló dobozba. A fecskendőben lévő gyógyszer (25°C-ot meg nem haladó) szobahőmérsékleten vagy hűtőszekrényben tárolható, és 24 órán belül fel kell használni.



5. Ürítse az adagoló fecskendő tartalmát egy legalább 60 ml térfogatú vizet vagy narancslevet tartalmazó üveg vagy műanyag pohárba. Alaposan keverje egy percig, majd azonnal, egyszerre igya meg. Töltsön ismét a pohárba legalább 120 ml vizet vagy narancslevet, alaposan keverje el, és azonnal igya meg. A hígításhoz semmilyen más folyadék sem használható, ideértve a grépfrütlevet is. Az adagoló fecskendő és a kupak egyszer használatos, utána eldobandó.



A palackban lévő lehűtött oldat kissé zavaros lehet. Ha ez előfordul, a Rapamune belsőleges oldatot engedje szobahőmérsékletűre melegedni, és enyhén rázogassa. Ez a fátyolozottság nem befolyásolja a Rapamune oldat minőségét.

Ha az előírtnál több Rapamune-t vett be

Ha a kezelőorvos által előírt adagnál több Rapamune-t vett be, azonnal forduljon orvoshoz, vagy keresse fel a legközelebbi kórház sürgősségi osztályát. Mindig vigye magával a felcímkézett gyógyszeres palackot, még akkor is, ha az üres.

Ha elfelejtette bevenni a Rapamune-t

Ha elfelejtette bevenni a Rapamune-t, vegye be, amint eszébe jut, de nem a következő ciklosporin adaghoz számított 4 órán belül. Ezután a szokásos rend szerint folytassa a gyógyszereszedést. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására, és a Rapamune-t és a ciklosporint egymástól mindig körülbelül 4 órás időkülönbséggel vegye be. Ha teljesen elfelejtett bevenni egy Rapamune adagot, értesítse kezelőorvosát.

Ha idő előtt abbahagyja a Rapamune szedését

Csak akkor hagyja abba a Rapamune szedését, ha kezelőorvosa utasította erre. Ellenkező esetben a beültetett szerv kilökődését kockáztatja.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Allergiás reakciók

Azonnal orvoshoz kell fordulnia, ha a következő tüneteket észleli: az arc, a nyelv és/vagy a szájüreg hátsó részének, a garatnak a feldagadása, és/vagy nehézlégzés (angioödéma), vagy egy olyan bőrbetegség, amikor a bőre lehámlik (exfoliatív dermatítisz). Ezek súlyos allergiás reakció tünetei lehetnek.

Alacsony vérsejtszámok kíséretében fellépő vesekárosodás (trombocitopéniás purpura/hemolitikus urémiás szindróma)

Amennyiben az úgynevezett kalcineurin-gátló gyógyszerekkel (ciklosporin, takrolimusz) együtt szedi a Rapamune-t, nőhet a vesekárosodás veszélye, amit alacsony vérlemezke- és alacsony

vörösvértestszám kísér, bőrkiütéssel vagy a nélkül (trombocitopéniás purpura / hemolitikus urémiás szindróma). Ha a következő tünetek valamelyikét észleli, értesítse kezelőorvosát: véraláfutás vagy kiütés, vizeletének megváltozása, viselkedésének megváltozása, továbbá bármilyen tünet, ami súlyos, szokatlan vagy elhúzódó.

Fertőzések

A Rapamune gátolja az Ön szervezetének saját védekezőmechanizmusait. Ennek következtében szervezete nem képes olyan jól védekezni a fertőzésekkel szemben, mint általában. Ezért, ha Rapamune-t szed, lehet, hogy a szokottnál több fertőzést kap el, így például bőr-, szájüregi-, gyomor- és bélrendszeri-, tüdő és húgyúti fertőzéseket (lásd a lenti listát). Ha súlyos, szokatlan vagy elhúzódó tünetet észlel, értesítse kezelőorvosát.

Mellékhatás gyakoriságok

Az alább felsorolt mellékhatások előfordulási gyakoriságát a következő megállapodás szerint határozták meg:

Nagyon gyakori (10 betegből 1-nél többet érinthet):

- Folyadék-felhalmozódás a vese körül,
- testrészek – például a kezek és a lábak – megdagadása,
- fájdalom,
- láz,
- fejfájás,
- emelkedett vérnyomás,
- hasi fájdalom, hasmenés, székrekedés, hányinger,
- alacsony vörösvértestszám, alacsony vérlemezkeszám,
- a vérzsírszint emelkedése (koleszterin és/vagy trigliceridek), emelkedett vércukorszint, a vér alacsony káliumszintje, a vér alacsony foszforszintje, a vér emelkedett laktát dehidrogenáz szintje, a vér emelkedett kreatininszintje,
- ízületi fájdalom,
- faggyúmirigy-gyulladás (akne),
- húgyúti fertőzés,
- tüdőgyulladás és egyéb baktérium-, vírus- vagy gombafertőzés,
- a fertőzések ellen küzdő vérsejtek (fehérvérsejtek) számának a csökkenése,
- cukorbetegség,
- kóros májfunkciós vizsgálati eredmények, emelkedett májenzimszintek (AST és/vagy ALT),
- bőrkiütés,
- emelkedett mennyiségű fehérje a vizeletben,
- menstruációs zavarok (beleértve a kimaradt, szabálytalan vagy erős havivérzéseket is),
- lassú gyógyulás (ez lehet a műtéti seb rétegeinek vagy a varratoknak a szétválása is),
- gyorsult szívverés,
- általános jelenség a különböző szövetekben történő folyadék felhalmozódásra való hajlam.

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- Fertőzések (köztük életveszélyes fertőzések),
- vérrögképződés az alsó végtagokban,
- vérrög a tüdőben,
- szájfekélyek,
- folyadékgyülem a hasüregben,
- alacsony vérlemezkeszámmal és alacsony vörösvértestszámmal járó vesekárosodás, amit vagy kísér bőrkiütés, vagy nem (hemolitikus urémiás szindróma),
- a neutrofilnek nevezett fehérvérsejtek számának a csökkenése,
- csontelhalás,
- gyulladások, amelyek a tüdő károsodásához vezethetnek, folyadékgyülem a tüdő körül,

- orrvérzés,
- bőrrák,
- vesefertőzés,
- petefészek ciszták,
- folyadék-felhalmozódás a szívburokban, ami egyes esetekben csökkentheti a szív azon képességét, hogy vért pumpáljon,
- hasnyálmirigy-gyulladás,
- allergiás reakciók,
- övsömör,
- citomegalovírus-fertőzés.

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- A nyirokszövet rákos daganata (limfóma/szervátültetést követő limfoproliferatív megbetegedés), a vörösvértestek, a fehérvérsejtek és a vérlemezkék számának együttes csökkenése,
- tüdővérzés,
- fehérje a vizeletben, ami esetenként súlyos lehet, és olyan mellékhatásokkal társulhat, mint a vizenyő,
- hegesedés a vesékben, ami csökkentheti a veseműködést,
- a nyirokrendszer működési zavara miatt túl nagy mennyiségű folyadék felhalmozódása a szövetekben,
- alacsony vérlemezkeszám, amit vagy kísér bőrkiütés, vagy nem (trombocitopénias purpura),
- súlyos allergiás reakciók, amelyek a bőr lehámlását okozhatják,
- tuberkulózis,
- Epstein-Barr vírusfertőzés,
- *Clostridium difficile* által okozott fertőző hasmenés
- súlyos májkárosodás.

Ritka (1000 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- Fehérje lerakódása a tüdő légshólyagocskáiban, ami ronthatja a légzést,
- súlyos allergiás reakciók, amelyek hatással lehetnek a vérerekre (lásd az előző bekezdést az allergiás reakciókról).

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- Poszterior reverzibilis enkefalopátia szindróma (PRES), ami egy súlyos idegrendszeri tünetegyüttes, amely a következő tünetekkel jár: fejfájás, hányinger, hányás, zavartság, görcsrohamok, látásvesztés. Ha ezek bármelyike egyszerre fellép, kérjük, keresse fel kezelőorvosát.

Az S-LAM-betegek a vesetranszplantált betegekhez hasonló mellékhatásokról számoltak be, kiegészítve a testsúlycsökkenéssel, amely 10 betegből 1-et érinthet.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben található elérhetőségeken keresztül](#).

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Rapamune-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon feltüntetett lejárati idő („Felhasználható”) után ne szedje a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.

A Rapamune belsőleges oldat a fénytől való védelem érdekében az eredeti palackban tárolandó.

A palack felnyitását követően a gyógyszer hűtőszekrényben tárolandó, és 30 napon belül fel kell használni. Szükség esetén a palack 25°C-ot meg nem haladó szobahőmérsékleten, rövid, de 24 óránál nem hosszabb időtartamon át tárolható.

Ha az adagolófecskendő megöltötte Rapamune belsőleges oldattal, legfeljebb 24 órán keresztül szobahőmérsékleten, de 25°C-nál nem magasabb hőmérsékleten kell azt tárolni.

Amint az adagolófecskendő tartalmát vízzel vagy narancslével felhígította, a készítményt azonnal meg kell inni.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Rapamune?

A készítmény hatóanyaga a szirolimusz. A Rapamune belsőleges oldat milliliterenként 1 milligramm szirolimuszt tartalmaz.

Egyéb összetevők:

Poliszorbát 80 (E433) és phosal 50 PG (foszfatidilkolin, propilénglikol, mono- és digliceridek, etanol, szója zsírsavak, aszkorbil-palmitát).

Milyen a Rapamune külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Rapamune belsőleges oldat világossárga-sárga oldat, mely egy 60 ml-es palackban kerül forgalomba.

Tartalom dobozonként: 1 db, 60 ml Rapamune oldatot tartalmazó palack (borostyánszínű üveg), 1 db fecskendő adapter, 30 db adagolófecskendő (borostyánszínű műanyag) és egy hordtáska a fecskendő számára.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

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

Gyártó:

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane Havant
Hants PO9 2NG
Nagy-Britannia

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

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

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

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

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

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

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

España
Pfizer, S.L.
Télf:+34914909900

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

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

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

Ísland
Icepharma hf
Tel: +354 540 8000

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

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: ÉÉÉÉ. HH.

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Rapamune 0,5 mg bevont tablettá

Rapamune 1 mg bevont tablettá

Rapamune 2 mg bevont tablettá

szirolimusz

Mielőtt elkezdí szedni ezt a gyógyszerí, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatóí, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatóí, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszerí az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményí másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnel bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Rapamune és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Rapamune szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Rapamune-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Rapamune-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Rapamune és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Rapamune egy szirolimusz nevű hatóanyagot tartalmaz, ami az úgynevezett immunszuppresszív gyógyszerek családjába tartozik. Veseátültetés (transzplantáció) után segít az immunrendszer szabályozásában.

A Rapamune-t felnőtteknél arra használják, hogy megakadályozza az átültetett vese kilökődését a szervezetből. Rendszerint más, az immunrendszer működését gátló szerekkel, úgynevezett kortikoszteroidokkal, és kezdetben (az első 2-3 hónapban) ciklosporinnal együtt alkalmazzák.

A Rapamune-t a szorványosan előforduló limfangioleiomiomatózis (S-LAM) közepesen súlyos tüdőelváltozással vagy rosszabbodó légzésfunkcióval járó formájában szenvedő betegek kezelésére isalkalmazzák. Az S-LAM egy ritka, előrehaladott tüdőbetegség, amely elsősorban a fogamzóképes korú nőket érinti. Az S-LAM leggyakoribb tünete a légszomj.

2. Tudnivalók a Rapamune szedése előtt

Ne szedje a Rapamune-t:

- ha allergiás a szirolimuszra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével a Rapamune szedése előtt

- ha bármilyen májbetegsége van vagy olyan betegsége volt, amely hatással lehet a máj működésére, arról számoljon be kezelőorvosának, mert ez befolyásolhatja az Ön által kapott Rapamune adagját, és további vérvizsgálatok elvégzését teheti szükségessé.
- a Rapamune, más immunszuppresszív gyógyszerekhez hasonlóan, csökkentheti a fertőzésekkel

szembeni ellenállóképességet, valamint növelheti a nyirokszövet és a bőr rákos megbetegedésének veszélyét.

- ha a testtömeg-indexe (BMI) nagyobb, mint 30 kg/m^2 , a kóros sebgyógyulás kockázata fokozottabb lehet Önnél.
- ha Önnél magas a vesekilökődés kockázata, pl. azért, mert volt már korábban olyan átültetett szerve, ami kilökődött.

Kezelőorvosa vizsgálatokat fog végezni, hogy ellenőrizze a Rapamune szintjét az Ön vérében. A Rapamune-terápia folyamán kezelőorvosa az Ön veseműködését, vérsírszintjét (koleszterin és trigliceridek) és esetleg májműködését is ellenőrizni fogja.

Napfénynek és ultraibolya sugárzásnak való kitettség esetén a bőrrák fokozott kockázatát csökkentse a bőrét védő ruházat viselésével, és nagy védőfaktorú naptej (fényvédő krém) alkalmazásával.

Gyermekek és serdülők

A Rapamune gyermekeknél és 18 év alatti serdülőknél történő alkalmazásával kevés a tapasztalat. A Rapamune alkalmazása ebben a betegcsoportban nem javasolt.

Egyéb gyógyszerek és a Rapamune

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről

Egyes gyógyszerek befolyásolhatják a Rapamune hatását, ezért a Rapamune adagjának módosítását tehetik szükségessé. Különösen akkor beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerésszel, ha az alábbi gyógyszerek valamelyikét szedi:

- bármilyen más immunszuppresszív gyógyszer;
- fertőzések kezelésére szolgáló antibiotikumok, illetve gombaellenes szerek: pl. klaritromicin, eritromicin, telitromicin, troleandomicin, rifabutin, klotrimazol, flukonazol, itraconazol. Nem javasolt, hogy a Rapamune-t rifampicinnel, ketokonazzal vagy vorikonazzal együtt alkalmazzák.
- bármilyen magas vérnyomás vagy szívbetegségek elleni gyógyszer, pl. nikardipin, verapamil, diltiazem;
- epilepszia elleni gyógyszerek, pl. karbamazepin, fenobarbitál, fenitoin;
- fekélyek és egyéb gyomor-, bélrendszeri betegségek kezelésére szolgáló gyógyszerek, mint a ciszaprid, a cimetidin és a metoklopramid;
- bromokriptin (a Parkinson-kór és különböző hormonzavarok kezelésére szolgáló hatóanyag), danazol (nőgyógyászati betegségek kezelésében alkalmazott hatóanyag), illetve proteázgátlók (pl. HIV-fertőzés és hepatitisz kezelésére ritonavir, indinavir, boceprevir és telaprevir);
- közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*).

A Rapamune alkalmazása mellett az élő kórokozókat tartalmazó oltóanyagok alkalmazását kerülni kell. Kérjük, az oltóanyag beadása előtt tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gyógyszerészt arról, hogy Rapamune-t kap.

A Rapamune alkalmazása a vér emelkedett koleszterin- és trigliceridszintjéhez (vérsírok) vezethet, amelyek kezelést igényelhetnek. A magas koleszterin- és trigliceridszint kezelésére szolgáló „sztatin” és „fibrát” gyógyszerek alkalmazását összefüggésbe hozták az izomszövet kóros lebomlásával (rabdomiolízissel). Kérjük, tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön vérsírszint-csökkentő gyógyszert szed.

A Rapamune angiotenzin-konvertáló enzim (ACE) gátlókkal (a vérnyomás csökkentésére használt gyógyszerek egyik fajtája) történő együttes alkalmazása allergiás reakciókat idézhet elő. Kérjük, tájékoztassa kezelőorvosát, ha ilyen gyógyszert szed.

A Rapamune egyidejű alkalmazása étellel vagy itallal

A Rapamune-t következetesen vagy mindig étellel, vagy mindig étel nélkül kell bevenni. Ha szívesebben veszi be a Rapamune-t étkezés közben, akkor mindig étellel együtt kell bevennie. Ha szívesebben veszi be a Rapamune-t étkezéstől függetlenül, akkor mindig étkezéstől függetlenül kell bevennie. A táplálék befolyásolhatja a vérkeringésébe jutó gyógyszer mennyiségét, és ha következetesen szedi gyógyszerét, az azt jelenti, hogy a Rapamune vérszintje egyenletesebb lesz.

A Rapamune-t soha ne vegye be grépfrútlével.

Terhesség, szoptatás és termékenység

A Rapamune-t a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni, csak akkor, ha erre egyértelműen szükség van. A Rapamune szedése közben és annak leállítása után még további 12 hétig megfelelő fogamzásgátlásról kell gondoskodni. Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészával.

Nem ismeretes, hogy a Rapamune kiválasztódik-e az anyatejbe. A Rapamune-t szedő betegeknek a szoptatást fel kell függeszteniük.

A Rapamune szedésével összefüggésben ondósejtszám-csökkenést figyeltek meg, ami a kezelés abbahagyása után általában visszaáll a normál értékre.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Bár a Rapamune-kezelés várhatóan nem befolyásolja a gépjárművezetéshez szükséges képességeket, ha bármilyen kétsége volna, forduljon kezelőorvosához.

A Rapamune laktózt és szacharózt tartalmaz

A Rapamune 86,4 mg laktózt (tejcukrot) és legfeljebb 215,8 mg szacharózt (répacukrot) tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

3. Hogyan kell szedni a Rapamune-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Kezelőorvosa pontosan meghatározza a Rapamune adagját és azt, hogy milyen gyakran kell szednie. Pontosan kövesse kezelőorvosa utasításait, soha ne változtassa meg az adagolást saját maga.

A Rapamune kizárólag szájon át történő alkalmazásra való. Ne törje össze, ne rágja szét és ne törje ketté a tablettákat. Ha nehézséget okoz Önnél a tabletták bevétele, beszéljen kezelőorvosával.

Az 1 mg-os vagy a 2 mg-os tabletták helyett nem szabad több, 0,5 mg-os tablettát bevenni, mivel a különböző hatáserőségek egymással nem helyettesíthetők közvetlenül.

A Rapamune-t következetesen vagy mindig étellel, vagy mindig étel nélkül kell bevenni.

Veseátültetés

A veseátültetést követően, amilyen hamar csak lehet, kezelőorvosa rendszerint egy 6 mg-os kezdőadagot fog adni Önnél. Ezután mindennap 2 mg Rapamune-t kell szednie, hacsak kezelőorvosa másképp nem rendel. Kezelőorvosa az Ön vérében mért Rapamune-szint alapján módosítja az adagot.

A Rapamune-koncentráció ellenőrzése céljából kezelőorvosának vérvizsgálatokat kell végeztetnie.

Amennyiben ciklosporint is szed, úgy a két gyógyszer bevétele között tartson körülbelül 4 óra szünetet.

A Rapamune-t először ciklosporinnal és kortikoszteroidokkal együtt javasolt alkalmazni. Három hónap után kezelőorvosa leállíthatja vagy a Rapamune, vagy a ciklosporin szedését, mert ezeknek a gyógyszereknek az együttes alkalmazása ezután az időszak után már nem javasolt.

Szórványosan előforduló limfangioleiomiomatózis (S-LAM)

Kezelőorvosa mindennap 2 mg Rapamune-t ad Önnek, hacsak kezelőorvosa másképp nem rendel. Kezelőorvosa az Ön vérében mért Rapamune-szint alapján módosítja az adagot. A Rapamune-koncentráció ellenőrzése céljából kezelőorvosának vérvizsgálatokat kell végeztetnie.

Ha az előírtnál több Rapamune-t vett be

Ha a kezelőorvos által előírt adagnál több Rapamune-t vett be, azonnal forduljon orvoshoz, vagy keresse fel a legközelebbi kórház sürgősségi osztályát. Mindig vigye magával a felcímkézett buborécsomagolást, még akkor is, ha az üres.

Ha elfelejtette bevenni a Rapamune-t

Ha elfelejtette bevenni a Rapamune-t, vegye be, amint eszébe jut, de nem a következő ciklosporin adaghoz számított 4 órán belül. Ezután a szokásos rend szerint folytassa a gyógyszereszedést. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására, és a Rapamune-t és a ciklosporint egymástól mindig körülbelül 4 órás időkülönbséggel vegye be. Ha teljesen elfelejtett bevenni egy Rapamune adagot, értesítse kezelőorvosát.

Ha idő előtt abbahagyja a Rapamune szedését

Csak akkor hagyja abba a Rapamune szedését, ha kezelőorvosa utasította erre. Ellenkező esetben a beültetett szerv kilökődését kockáztatja.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Allergiás reakciók

Azonnal orvoshoz kell fordulnia, ha a következő tüneteket észleli: az arc, a nyelv és/vagy a szájüreg hátsó részének, a garatnak a feldagadása, és/vagy nehézlégzés (angioödéma), vagy egy olyan bőrbetegség, amikor a bőre lehámlik (exfoliatív dermatitisz). Ezek súlyos allergiás reakció tünetei lehetnek.

Alacsony vérsejtszámok kíséretében fellépő vesekárosodás (trombocitopéniás purpura/hemolitikus urémiás szindróma)

Amennyiben az úgynevezett kalcineurin-gátló gyógyszerekkel (ciklosporin, takrolimusz) együtt szedi a Rapamune-t, nőhet a vesekárosodás veszélye, amit alacsony vérlemezke- és alacsony vörösvértestszám kísér, bőrkiütéssel vagy a nélkül (trombocitopéniás purpura / hemolitikus urémiás szindróma). Ha a következő tünetek valamelyikét észleli, értesítse kezelőorvosát: véraláfutás vagy kiütés, vizeletének megváltozása, viselkedésének megváltozása, továbbá bármilyen tünet, ami súlyos,

szokatlan vagy elhúzódó.

Fertőzések

A Rapamune gátolja az Ön szervezetének saját védekezőmechanizmusait. Ennek következtében szervezete nem képes olyan jól védekezni a fertőzésekkel szemben, mint általában. Ezért, ha Rapamune-t szed, lehet, hogy a szokottnál több fertőzést kap el, így például bőr-, szájüregi-, gyomor- és bélrendszeri-, tüdő és húgyúti fertőzéseket (lásd a lenti listát). Ha súlyos, szokatlan vagy elhúzódó tünetet észlel, értsítse kezelőorvosát.

Mellékhatás gyakoriságok

Az alább felsorolt mellékhatások előfordulási gyakoriságát a következő megállapodás szerint határozták meg:

Nagyon gyakori (10 betegből 1-nél többet érinthet):

- Folyadék-felhalmozódás a vese körül,
- testrészek – például a kezek és a lábak – megdagadása,
- fájdalom,
- láz,
- fejfájás,
- emelkedett vérnyomás,
- hasi fájdalom, hasmenés, székrekedés, hányinger,
- alacsony vörösvértestszám, alacsony vérlemezkeszám,
- a vérzsírszint emelkedése (koleszterin és/vagy trigliceridek), emelkedett vércukorszint, a vér alacsony káliumszintje, a vér alacsony foszforszintje, a vér emelkedett laktát dehidrogenáz szintje, a vér emelkedett kreatininszintje,
- ízületi fájdalom,
- faggyúmirigy-gyulladás (akne),
- húgyúti fertőzés,
- tüdőgyulladás és egyéb baktérium-, vírus- vagy gombafertőzés,
- a fertőzések ellen küzdő vérszámok (fehérvérsejtek) számának a csökkenése,
- cukorbetegség,
- kóros májfunkciós vizsgálati eredmények, emelkedett májenzimszintek (AST és/vagy ALT),
- bőrkiütés,
- emelkedett mennyiségű fehérje a vizeletben,
- menstruációs zavarok (beleértve a kimaradt, szabálytalan vagy erős havivérzéseket is),
- lassú gyógyulás (ez lehet a műtéti seb rétegeinek vagy a varratoknak a szétválása is),
- gyorsult szívverés,
- általános jelenség a különböző szövetekben történő folyadék felhalmozódásra való hajlam.

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- Fertőzések (köztük életveszélyes fertőzések),
- vérrögképződés az alsó végtagokban,
- vérrög a tüdőben,
- szájfekélyek,
- folyadékgyülem a hasüregben,
- alacsony vérlemezkeszámmal és alacsony vörösvértestszámmal járó vesekárosodás, amit vagy kísér bőrkiütés, vagy nem (hemolitikus urémiás szindróma),
- a neutrofilnek nevezett fehérvérsejtek számának a csökkenése,
- csontelhalás,
- gyulladások, amelyek a tüdő károsodásához vezethetnek, folyadékgyülem a tüdő körül,
- orrvérzés,
- bőrrák,
- vesefertőzés,

- petefészek ciszták,
- folyadék-felhalmozódás a szívburokban, ami egyes esetekben csökkentheti a szív azon képességét, hogy vért pumpáljon,
- hasnyálmirigy-gyulladás,
- allergiás reakciók,
- övsömör,
- citomegalovírus-fertőzés.

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- A nyirokszövet rákos daganata (limfóma/szervátültetést követő limfoproliferatív megbetegedés), a vörösvértestek, a fehérvérsejtek és a vérlemezkék számának együttes csökkenése,
- tüdővérzés,
- fehérje a vizeletben, ami esetenként súlyos lehet, és olyan mellékhatásokkal társulhat, mint a vizenyő,
- hegesedés a vesékben, ami csökkentheti a veseműködést,
- a nyirokrendszer működési zavara miatt túl nagy mennyiségű folyadék felhalmozódása a szövetekben,
- alacsony vérlemezkeszám, amit vagy kísér bőrkiütés, vagy nem (trombocitopéniás purpura),
- súlyos allergiás reakciók, amelyek a bőr lehámlását okozhatják,
- tuberkulózis,
- Epstein-Barr vírusfertőzés,
- *Clostridium difficile* által okozott fertőző hasmenés
- súlyos májkárosodás.

Ritka (1000 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- Fehérje lerakódása a tüdő léghólyagocskáiban, ami ronthatja a légzést,
- súlyos allergiás reakciók, amelyek hatással lehetnek a vérerekre (lásd az előző bekezdést az allergiás reakciókról).

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- Poszterior reverzibilis enkefalopátia szindróma (PRES), ami egy súlyos idegrendszeri tünetegyüttes, amely a következő tünetekkel jár: fejfájás, hányinger, hányás, zavartság, görcsrohamok, látásvesztés. Ha ezek bármelyike egyszerre fellép, kérjük, keresse fel kezelőorvosát.

Az S-LAM-betegek a vesetranszplantált betegekhez hasonló mellékhatásokról számoltak be, kiegészítve a testsúlycsökkenéssel, amely 10 betegből 1-et érinthet.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben található elérhetőségeken keresztül](#).

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Rapamune-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buborékcsomagoláson feltüntetett lejárati idő („Felhasználható”) után ne szedje a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében a buborékcsomagolást tartsa a dobozában.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Rapamune?

A készítmény hatóanyaga a szirolimusz.

Egy Rapamune 0,5 mg-os bevont tablettát 0,5 mg szirolimuszt tartalmaz.

Egy Rapamune 1 mg-os bevont tablettát 1 mg szirolimuszt tartalmaz.

Egy Rapamune 2 mg-os bevont tablettát 2 mg szirolimuszt tartalmaz.

Egyéb összetevők:

Tablettamag: laktóz-monohidrát, makrogol, magnézium-sztearát, talkum.

Tablettabevonat: makrogol, glicerín-monooleát, gyógyszerészeti bevonó, kalcium-szulfát, mikrokristályos cellulóz, szacharóz, titán-dioxid, poloxamer 188, α -tokoferol, polividon, karnaubaviasz, jelölőfesték (sellak, vörös vas-oxid, propilén-glikol, ammónium-hidroxid, szimetikon). A 0,5 mg-os és a 2 mg-os tabletták sárga vas-oxidot (E172) és barna vas-oxidot (E172) is tartalmaznak.

Milyen a Rapamune külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Rapamune 0,5 mg sárgásbarna színű, háromszög alakú bevont tablettát formájában kerül forgalomba. A bevont tablettát egyik oldalán a „RAPAMUNE 0.5 mg” jelölés látható.

A Rapamune 1 mg fehér színű, háromszög alakú bevont tablettát formájában kerül forgalomba. A bevont tablettát egyik oldalán a „RAPAMUNE 1 mg” jelölés látható.

A Rapamune 2 mg sárga vagy bézs színű, háromszög alakú bevont tablettát formájában kerül forgalomba. A bevont tablettát egyik oldalán a „RAPAMUNE 2 mg” jelölés látható.

A készítmény 30, illetve 100 bevont tablettát tartalmazó buborékcsomagolásban kapható. Nem feltétlenül kerül mindegyik kiszerelés kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

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

Gyártó:

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Little Connell
Newbridge
Co. Kildare
Írország

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

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

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

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

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

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

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

España
Pfizer, S.L.
Télf:+34914909900

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

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

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

Ísland
Icepharma hf
Tel: +354 540 8000

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

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

Norge
Pfizer NorgeAS
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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: ÉÉÉÉ. HH.

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.