

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rapamune 1 mg/ml geriamasis tirpalas

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename mililitre yra 1 mg sirolimuzo.
Viename 60 ml buteliuke yra 60 mg sirolimuzo.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

viename mililitre yra 20 mg etanolio ir 20 mg sojų aliejaus.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Geriamasis tirpalas.
Gelsvas arba geltonas tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Rapamune vartojamas persodinto inksto atmetimo profilaktikai suaugusiems pacientams, kuriems yra maža arba vidutinė imunologinės reakcijos rizika. Pirmuosius 2-3 mėnesius Rapamune patariama vartoti kartu su ciklosporino mikroemulsija bei kortikosteroidais. Vėliau palaikomajam gydymui galima vartoti tik Rapamune ir kortikosteroidų derinį, jei ciklosporino mikroemulsijos vartojimą įmanoma palaipsniui nutraukti (žr. 4.2 ir 5.1 skyrius).

Rapamune vartojamas pacientams, sergantiems sporadine limfangiolejomimotoze su vidutiniškai pažengusia plaučių liga arba blogėjančia plaučių funkcija, gydyti (žr. 4.2 ir 5.1 skyrius).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą pradėti ir jam vadovauti gali tik tinkamos kvalifikacijos transplantacijos specialistas.

Dozavimas

Organo atmetimo profilaktika

Pradinis gydymas (2-3 mėnesiai po transplantacijos)

Vienkartinę įprastinę 6 mg Rapamune įsotinimo dozę reikia išgerti kiek galima greičiau po transplantacijos. Po to kasdien kartą per dieną gerti po 2 mg, kol bus gauti vaistinio preparato veiksmingumo stebėjimo rezultatai (žr. *Vaistinio preparato veiksmingumo stebėjimas ir dozės koregavimas*). Vėliau Rapamune dozę būtina nustatyti kiekvienam ligoniui individualiai, kad vaisto koncentracija visame kraujyje prieš skiriant sekančią vaisto dozę būtų 4-12 nanogramų/ml (chromatografinis tyrimas). Rapamune reikia derinti su gydymu steroidais ir ciklosporino mikroemulsija mažinamomis dozėmis. Rekomenduojama, kad pirmuosius 2-3 mėnesius po transplantacijos ciklosporino koncentracija prieš skiriant sekančią vaisto dozę būtų 150-400 nanogramų/ml (nustatoma monokloninių antikūnų arba kitais lygiaverčiais tyrimais) (žr. 4.5 skyrių).

Kad poveikis mažiau kistų, Rapamune visada reikia gerti tuo pačiu metu ciklosporino atžvilgiu, t. y. praėjus 4 valandoms po ciklosporino pavartojimo, ir visada vienodai – valgio metu arba nevalgius (žr. 5.2 skyrių).

Palaikomasis gydymas

Per 4-8 savaites ciklosporino vartojimą reikia palaipsniui nutraukti ir vartoti tokią Rapamune dozę, kad vaisto koncentracija prieš skiriant sekančią vaisto dozę visame kraujyje būtų 12-20 nanogramų/ml (nustatoma chromatografiniu tyrimu, žr. *Vaistinio preparato veiksmingumo stebėjimas ir dozės koregavimas*). Rapamune reikia vartoti kartu su kortikosteroidais. Jei ciklosporino vartojimo nutraukti nepavyksta arba negalima, jo ir Rapamune kartu vartoti nereikia ilgiau kaip 3 mėnesius po transplantacijos. Tokiems pacientams, atsižvelgiant į būklę, Rapamune vartojimą reikia nutraukti ir pradėti gydyti kitokiais imunosupresantais.

Vaistinio preparato veiksmingumo stebėjimas ir dozės koregavimas

Sirolimuzo kiekį visame kraujyje būtina atidžiai stebėti šiems pacientams:

- 1) ligoniams, sergantiems kepenų ligomis;
- 2) ligoniams, kurie kartu su Rapamune vartoja CYP3A4 fermentus indukuojančius arba juos slopinančius vaistinius preparatus arba jų vartojimą nutraukė (žr. 4.5 skyrių); ir (arba)
- 3) pacientams, kuriems smarkiai sumažinamos ciklosporino dozės arba jo vartojimas nutraukiamas, nes šiems pacientams greičiausiai teks skirti kitokias vaistinio preparato dozes.

Vaistinio preparato veiksmingumo stebėjimas neturi būti vienintelis sirolimuzo dozės koregavimo pagrindas. Atidžiai reikia stebėti klinikinius požymius (simptomus) ir audinių biopsijos bei laboratorinių tyrimų duomenis.

Daugelio pacientų, išgėrusių 2 mg Rapamune praėjus 4 valandoms po ciklosporino pavartojimo, visame kraujyje sirolimuzo koncentracija prieš skiriant sekančią vaisto dozę svyravo nuo 4 iki 12 nanogramų/ml tikslines ribose (išreikšta tyrimo chromatografija reikšme). Norint, kad gydymas būtų veiksmingas, reikia visiems pacientams stebėti vaistinio preparato koncentraciją kraujyje.

Geriausia, kad Rapamune dozė būtų koreguojama, atsižvelgiant į daugiau nei vieno mažiausios vaistinio preparato koncentracijos matavimo, atliekamo daugiau kaip po 5 dienų nuo ankstesnio dozės pakeitimo, duomenis.

Nutraukus Rapamune geriamojo tirpalo vartojimą pacientai gali pradėti vartoti tabletes, skiriant tokią pat dozę miligramais, tačiau rekomenduojama po vaistinio preparato formos ar tablečių stiprumo pakeitimo praėjus 1-2 savaitėms iširti sirolimuzo koncentraciją prieš skiriant sekančią vaisto dozę, įsitikinant, kad ji atitinka rekomenduojamas tikslines ribas.

Rekomenduojama, kad nutraukus ciklosporino vartojimą Rapamune koncentracija prieš skiriant sekančią vaisto dozę būtų nuo 12 iki 20 nanogramų/ml (nustatoma chromatografiniu tyrimu). Ciklosporinas slopina sirolimuzo metabolizmą, todėl nutraukus pirmojo vartojimą ir nepadidinus sirolimuzo dozės, jo koncentracija sumažės. Ciklosporino vartojimą nutraukus, sirolimuzo dozę vidutiniškai reikės didinti 4 kartus: 2 kartus dėl to, kad nebus farmakokinetinės sąveikos, ir 2 kartus, kad padidėtų imunosupresinis poveikis, kuris priklausė nuo ciklosporino. Sirolimuzo dozės didinimo greitis turėtų atitikti ciklosporino eliminacijos greitį.

Jeigu palaikomojo gydymo metu (po ciklosporino vartojimo nutraukimo) Rapamune dozę reikės dar keisti, daugumai pacientų ją galima apskaičiuoti pagal paprastą formulę: nauja dozė = vartojama dozė x (tikslinė koncentracija/esama koncentracija). Jeigu reikia gerokai padidinti sirolimuzo koncentraciją prieš skiriant sekančią vaisto dozę, kartu su nauja palaikomoji doze reikia apgalvoti įsotinamąją dozę: įsotinamoji Rapamune dozė = 3 x (nauja palaikomoji dozė – vartojama palaikomoji dozė). Didžiausia bet kurią parą vartojama Rapamune dozė neturi būti didesnė kaip 40 mg. Jeigu apskaičiuota paros dozė dėl įsotinosios yra didesnė negu 40 mg, įsotinamąją dozę reikia išgerti per dvi dienas. Po įsotinosios dozės pavartojimo mažiausiai 3-4 dienas reikia matuoti sirolimuzo koncentraciją kraujyje prieš skiriant sekančią vaisto dozę.

Rekomenduojamos sirolimuzo koncentracijos prieš skiriant sekančią vaisto dozę ribos 24 val. laikotarpiu yra paremtos tyrimo chromatografija duomenimis. Sirolimuzo koncentracija visame kraujyje matuojama keliais metodais. Šiuo metu klinikinėje praktikoje sirolimuzo koncentracija visame kraujyje matuojama chromatografija ir imunologiniu metodu. Šiais skirtingais metodais nustatytos koncentracijos reikšmės nėra viena kitą galinčios pakeisti. Visos šioje vaistinio preparato charakteristikų santraukoje nurodytos sirolimuzo koncentracijos reikšmės buvo nustatytos chromatografijos metodais arba konvertuotos į šiais metodais nustatomus atitikmenis. Tikslines ribas reikia koreguoti atsižvelgiant į metodą, kuriuo buvo nustatyta sirolimuzo koncentracija prieš skiriant sekančią vaisto dozę. Kadangi rezultatai priklauso nuo tyrimo ir laboratorijos, taip pat laikui bėgant rezultatai gali keistis, reikia koreguoti tikslinį terapinį diapazoną, remiantis išsamia informacija apie tam tikro centro naudojamą tyrimą. Todėl atsakingi vietinės laboratorijos atstovai turi nuolat toliau informuoti gydytojus apie toje laboratorijoje naudojamą sirolimuzo koncentracijos nustatymo metodą.

Pacientai, sergantys sporadine limfangiolejomimotoze (S-LAM)

Pacientams, sergantiems S-LAM, iš pradžių reikia skirti 2 mg per parą Rapamune dozę. Kas 10-20 parų reikia matuoti sirolimuzo koncentraciją visame kraujyje prieš tolesnės dozės vartojimą ir koreguoti dozę, siekiant palaikyti 5–15 ng/ml koncentraciją.

Daugumai pacientų dozės keitimą galima apskaičiuoti paprasta lygtimi: nauja Rapamune dozė = dabartinė dozė x (tikslinė koncentracija / dabartinė koncentracija). Dažnai keičiant Rapamune dozę pagal ne pusiausvyrosios būsenos sirolimuzo koncentraciją, gali būti paskirta per didelė arba per maža dozė, nes sirolimuzo pusinės eliminacijos laikas ilgas. Suregulavus Rapamune palaikomąją dozę, pacientai turi tęsti gydymą vartodami naująją palaikomąją dozę ne trumpiau kaip 7–14 parų, tik tada galima vėl keisti dozę stebint koncentraciją. Pasiekus stabilią dozę, terapinį vaisto stebėjimą reikia atlikti ne rečiau kaip kas 3 mėnesius.

Šiuo metu nėra kontroliuojamų tyrimų metu gautų S-LAM gydymo duomenų, vaisto skiriant ilgesnį kaip vienerių metų laikotarpį, todėl vartojant ilgai gydymo naudą reikia įvertinti iš naujo.

Specialios populiacijos

Juodaodžiai pacientai

Yra kai kurių duomenų, rodančių, jog juodaodžiams (dažniausiai afroamerikiečiams) persodinto inksto recipientams tokiam pat vaistinio preparato poveikiui pasireikšti reikia ir didesnės sirolimuzo dozės, ir didesnės mažiausios vaistinio preparato koncentracijos kraujyje, nei nejuodaodžiams pacientams. Duomenų apie veiksmingumą ir saugumą yra pernelyg mažai, kad būtų galima rekomenduoti tinkamas sirolimuzo dozes juodaodžiams persodinto inksto recipientams.

Senyvo amžiaus pacientai

Klinikiniuose Rapamune geriamojo tirpalo tyrimuose vyresnių kaip 65 metų pacientų dalyvavo per mažai, todėl nebuvo galima nustatyti, ar tokio amžiaus pacientų organizmą vaistinis preparatas veikia taip pat, kaip ir jaunesnių (žr. 5.2 skyrių).

Inkstų ligos

Dozavimo keisti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Kepenų ligos

Kepenų ligomis sergantiems pacientams gali būti sumažėjęs sirolimuzo klirensas (žr. 5.2 skyrių). Sunkiomis kepenų ligomis sergantiems pacientams rekomenduojama palaikomąją Rapamune dozę sumažinti maždaug per pusę.

Rekomenduojama atidžiai stebėti ligonių, sergančių kepenų ligomis, visame kraujyje mažiausią sirolimuzo koncentraciją (žr. *Vaistinio preparato veiksmingumo stebėjimas ir dozės koregavimas*). Rapamune įsotrinimo dozės keisti nebūtina.

Sunkiomis kepenų ligomis sergantiems ligoniams po dozės koregavimo arba įsotinosios dozės skyrimo sirolimuzo koncentraciją prieš skiriant sekančią vaisto dozę reikia matuoti kas 5–7 dienas, kol 3 kartus iš eilės koncentracija bus pastovi, nes dėl ilgesnio pusinės eliminacijos laiko pastovi koncentracija pasiekama per ilgesnį laiką.

Vaikų populiacija

Rapamune saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 18 metų amžiaus vaikams ir paaugliams neištirti. Informacija apie šiuo metu esamus duomenis išdėstyta 4.8, 5.1 ir 5.2 skyriuose, tačiau jokių dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Vartojimo metodas

Rapamune skirtas vartoti tik per burną.

Rapamune tabletes reikia gerti visuomet vienodai – su maistu arba be jo, kad koncentracijos svyravimai būtų mažesni.

Su greipfrutų sultimis gerti negalima (žr. 4.5 skyrių).

Nurodymai, kaip praskiesti vaistinį preparatą prieš jį skiriant, pateikti 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Rapamune geriamojo tirpalo sudėtyje yra sojų aliejaus. Pacientams, kuriems yra alergija žemės riešutams arba sojai, šio vaisto vartoti negalima.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Rapamune poveikis pacientams, kuriems persodintas inkstas, priklausantiems didelės imuninės rizikos grupei, ištirtas nepakankamai, todėl tokiems pacientams preparato vartoti nerekomenduojama (žr. 5.1 skyrių).

Pacientams, kuriems persodintas inkstas ir transplantato funkcija uždelsta, sirolimuzas gali uždelsti inkstų funkcijos atsigavimą.

Padidėjusio jautrumo reakcijos

Sirolimuzo vartojimas gali sukelti padidėjusio jautrumo reakcijas, įskaitant anafilaksines ir anafilaktoidines reakcijas, angioneurozinę edemą, eksfoliacinį dermatitą bei hipersensibilizacinį vaskulitą (žr. 4.8 skyrių).

Vartojimas kartu

Imunosupresiniai preparatai (tik pacientams, kuriems persodintas inkstas)

Klinikinių tyrimų metu sirolimuzas buvo vartojamas kartu su takrolimuzu, ciklosporinu, azatioprinu, mikofenolato mofetiliu, kortikosteroidais ir citotoksinais antikūnais. Sirolimuzo ir kitų imunosupresinių vaistinių preparatų derinimas plačiai netirtas.

Pacientams, vartojantiems kartu Rapamune ir ciklosporiną, būtina stebėti inkstų funkciją. Jei padidėjęs kreatinino kiekis serume, būtina atitinkamai keisti imunosupresinį gydymą. Preparatus, kurie gali bloginti inkstų funkciją, vartoti kartu su Rapamune reikia atsargiai.

Nustatyta, kad pacientams, ilgiau kaip 3 mėnesius gydytiems Rapamune ir ciklosporinu, padidėjo kreatinino kiekis serume bei sumažėjo apskaičiuotasis glomerulų filtracijos greitis, palyginus su kontrolinės grupės pacientais, gydytais ciklosporinu ir placebo arba azatioprinu. Pacientų, kuriems

buvo sėkmingai nutrauktas ciklosporino vartojimas, kreatinino kiekis serume sumažėjo, apskaičiuotasis glomerulų filtracijos greitis padidėjo ir rečiau atsirado vėžinių susirgimų, palyginus su pacientų, toliau gydomų ciklosporinu. Negalima rekomenduoti Rapamune ir ciklosporino ilgai vartoti kartu palaikomajam gydymui.

Remiantis tolesnių klinikinių tyrimų duomenimis, pacientams, kuriems buvo *de novo* persodinti inkstai, vartoti Rapamune, mikofenolato mofetilį ir kortikosteroidus, kartu taikant indukcinį gydymą IL-2 receptoriaus antikūnu (IL2R Ab), nerekomenduojama (žr. 5.1 skyrių).

Rekomenduojama periodiškai kiekybiškai stebėti baltymų išsiskyrimą su šlapimu. Atliekant klinikinį tyrimą, kuriuo buvo vertinamas palaikomajam gydymui po inksto persodinimo pradedamas Rapamune vartojimas vietoj kalcineurino inhibitorių, paprastai praėjus nuo 6 iki 24 mėnesių nuo perėjimo prie Rapamune vartojimo buvo pastebimas padidėjęs baltymų išsiskyrimas su šlapimu (žr. 5.1 skyrių). Tyrimo metu 2 % pacientų taip pat buvo nustatyta pirmą kartą pasireiškusi nefrozė (nefrozinis sindromas) (žr. 4.8 skyrių). Atlikus atvirą atsitiktinių imčių tyrimą, perėjimas nuo kalcineurino inhibitoriaus takrolimuzo prie Rapamune po inksto persodinimo buvo susietas su didesniu nepageidaujamų reiškinių atvejų skaičiumi, nesant didesnio efektyvumo ir todėl negali būti rekomenduojamas (žr. 5.1 skyrių).

Kartu vartojant Rapamune ir kalcineurino inhibitorius gali padidėti pastarojo preparato sukeliama hemolizinio ureminio sindromo, trombinės trombocitopeninės purpuros arba trombinės mikroangiopatijos (HUS/TTP/TMA) pavojus.

HMG-CoA reduktazės inhibitoriai

Klinikinių tyrimų metu pacientai, kurie Rapamune vartojo kartu su HMG-CoA reduktazės inhibitoriais ir (arba) fibratais, gydymą toleravo gerai. Reikia stebėti, ar pacientams, vartojantiems Rapamune kartu su CsA arba atskirai, nepadidėja lipidų kiekis, ir ar pacientams, vartojantiems Rapamune kartu su HMG-CoA reduktazės inhibitoriais ir (arba) fibratais, neprasideda rbdmiolizė arba kitoks nepageidaujamas poveikis, minimas šių vaistinių preparatų charakteristikų santraukoje.

Citochromo P450 izofermentai

Vartoti sirolimuzą kartu su stipriai CYP3A4 slopinančiais (pvz., ketokonazolu, vorikonazolu, itraconazolu, telitromicinu arba klaritromicinu) arba CYP3A4 sužadinančiais (pvz., rifampinu, rifabutinu) preparatais nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

Angioneurozinė edema

Rapamune ir angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitorių kartu vartojantiems pacientams pasireiškėdavo angioneurozinei edemai būdingų reakcijų. Angioneurozinė edema gali sustiprėti ir dėl padidėjusios sirolimuzo koncentracijos, pvz., dėl sąveikos su stipriais CYP3A4 inhibitoriais (vartojant kartu su AKF inhibitoriais arba be jų) (žr. 4.5 skyrių). Tam tikrais atvejais angioneurozinė edema praėjo nutraukus Rapamune vartojimą arba sumažinus jo dozę.

Pacientams, kuriems persodintas inkstas, buvo pastebimos dažnesnės sirolimuzo, vartojant jį kartu su AKF inhibitoriais, biopsijos būdu patvirtintos ūminės atmetimo reakcijos (BCAR) (žr. 5.1 skyrių). Pacientai, kurie kartu su sirolimuzu vartoja AKF inhibitorius, turėtų būti atidžiai stebimi.

Skiepijimas

Imunosupresiniai vaistiniai preparatai gali keisti vakcinų poveikį. Vartojant imunosupresinius vaistinius preparatus, taip pat ir Rapamune, vakcinos gali būti mažiau veiksmingos. Vartojant Rapamune reikia vengti skiepyti gyvomis vakcinomis.

Piktybiniai augliai

Dėl imuninės sistemos slopinimo gali sumažėti atsparumas infekcijai, atsirasti limfoma ar kitoks piktybinis auglys, ypač odos (žr. 4.8 skyrių). Pacientams, kuriems padidėjusi odos vėžio rizika, reikia saugotis saulės ir ultravioletinių (UV) spindulių, dėvėti nuo jų apsaugančius drabužius ir naudoti gerai apsaugančius nuo saulės nudegimo kosmetinius preparatus.

Infekcijos

Per stiprus imuninės sistemos slopinimas gali padidinti imlumą infekcinėms ligoms, įskaitant oportunistines infekcijas (kurias sukelia bakterijos, grybeliai, virusai bei pirmuonys), mirtinas infekcijas ir sepsį.

Pavyzdžiui, pacientams, kuriems persodintas inkstas, tai gali būti BK virusinė nefropatija ir su JC virusu susijusi progresuojančioji daugiažidininė leukoencefalopatija (angl. *progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML). Šios infekcijos dažnai yra susijusios su didele bendra imuninės sistemos slopinimo rizika ir gali sukelti sunkias ar mirtinas būkles, į kurias gydytojai turi atsižvelgti taikydami diferencinę diagnostiką pacientams, kurių imunitetas susilpnėjęs ir kuriems nustatytas inkstų veiklos silpnėjimas arba neurologiniai simptomai.

Kai kurie pacientai, kuriems persodintas inkstas, profilaktiškai nevartoję antimikrobinių vaistinių preparatų, susirgo *Pneumocystis carinii* sukelta pneumonija. Todėl pirmuosius 12 mėnesių po transplantacijos reikia profilaktiškai vartoti antimikrobinių preparatų nuo *Pneumocystis carinii* sukeliama plaučių uždegimo.

Ligoniai 3 mėnesius po inksto transplantacijos turėtų profilaktiškai vartoti vaistinius preparatus nuo citomegaloviruso (CMV), ypač tie, kuriems gresia didesnė rizika susirgti CMV sukeliama infekcine liga.

Kepenų ligomis sergantys pacientai

Rekomenduojama atidžiai stebėti ligonių, sergančių kepenų ligomis, visame kraujyje mažiausią sirolimuzo koncentraciją. Sunkiomis kepenų ligomis sergantiems ligoniams rekomenduojama mažinti palaikomąją dozę per pusę, remiantis klirenso sumažėjimu (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius). Kadangi šiems ligoniams pusinės eliminacijos laikas yra ilgesnis, po įsotinosios dozės skyrimo arba dozės koregavimo vaistinio preparato veiksmingumas turi būti stebimas ilgesnį laiką, kol pasiekiamos pastovios koncentracijos (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Pacientai, kuriems persodintos kepenys ir plaučiai

Rapamune vartojimo ligonių imunosupresiniam gydymui po kepenų ir plaučių persodinimo saugumas ir veiksmingumas neiširtas, todėl tokiems pacientams preparato vartoti nerekomenduojama.

Dviejuose klinikiniuose tyrimuose pacientams, kuriems buvo *de novo* persodintos kepenys, vartojant sirolimuzą kartu su ciklosporinu ar takrolimuzu dažniau pasireiškė kepenų arterijos trombozė, o dėl jos – organo atmetimo reakcija arba mirtis.

Klinikiniame tyrime pacientams, kuriems buvo persodintos kepenys, atsitiktinai atrinktiems vietoj kalcineurino inhibitorių (CNI) pradėti vartoti sirolimuzą, lyginant su toliau 6–144 mėnesius po kepenų persodinimo CNI vartojusiais pacientais, pranašumo pagal nuo pradinių duomenų priklausančio GFR rodiklį po 12 mėnesių nenustatyta (atitinkamai $-4,45$ ml/min. ir $-3,07$ ml/min.). Tyrime taip pat nenustatyta mažesnio veiksmingumo pagal bendrus transplantato netekimo, trūkstumų išgyvenamumo duomenų ar mirčių rodiklius grupėje, kuri pradėjo vartoti sirolimuzą, lyginant su grupe, kuri toliau vartojo CNI. Mirčių dažnis grupėje, kuri pradėjo vartoti sirolimuzą, buvo didesnis nei CNI toliau vartojusioje grupėje, nors reikšmingų dažnio skirtumų nenustatyta. Ankstyvo pasitraukimo iš tyrimo, bendro nepageidaujamų reiškinių (ir ypač infekcijų) bei biopsija patvirtinto ūmaus kepenų transplantato atmetimo po 12 mėnesių dažnis grupėje, kuri pradėjo vartoti sirolimuzą, buvo reikšmingai didesnis nei CNI toliau vartojusioje grupėje.

Vartojant sirolimuzą sudėtiniam imunosupresiniam gydymui pacientams po *de novo* plaučių persodinimo pasireiškė bronchų anastomozinių nutrūkimas, dažniausiai sukėlęs paciento mirtį.

Sisteminis poveikis

Rapamune vartojantiems pacientams buvo žaizdų gijimo sutrikimo ar sulėtėjimo, įskaitant limfocele (pacientams, kuriems persodintas inkstas) ir žaizdų dehiscenciją, atvejų. Remiantis medicininės literatūros duomenimis, pacientams, kurių kūno masės indeksas (KMI) yra didesnis kaip 30 kg/m², gali būti padidėjusi sutrikusio žaizdų gijimo rizika.

Rapamune vartojantiems pacientams taip pat nustatytas skysčių kaupimasis, įskaitant periferinę edemą, limfoedemą, skystį pleuroje ir skystį perikarde (įskaitant hemodinamiškai reikšmingas skysčio sankaupas vaikams ir suaugusiesiems).

Rapamune vartojimas buvo susijęs su cholesterolio bei trigliceridų koncentracijos serume padidėjimu, dėl kurio gali prireikti gydymo. Todėl reikia laboratoriniais metodais tikrinti, ar pacientams, vartojantiems Rapamune, neatsiranda hiperlipidemijos, o ją nustačius pradėti gydymą dieta, mankšta bei lipidų kiekį mažinančiais vaistiniais preparatais. Prieš pradėdant vartoti Rapamune kartu su kitais imunosupresantais pacientams, kuriems yra hiperlipidemija, būtina įvertinti galimą pavojų ir naudą. Jeigu yra atspari hiperlipidemija, būtina kartotinai nustatyti tolesnio gydymo Rapamune pavojaus ir naudos santykį.

Etanolis

Rapamune geriamojo tirpalo sudėtyje yra iki 2,5 tūrio % etanolio (alkoholio). 6 mg įsotinimo dozėje yra iki 150 mg alkoholio, tai atitinka 3 ml alaus arba 1,25 ml vyno. Ši dozė gali būti kenksminga sergantiems alkoholizmu, todėl būtinaį tai atsižvelgti skiriant nėščiosioms ar žindančioms moterims, vaikams ir didelės rizikos grupės (pvz., sergantiems kepenų ligomis ar epilepsija) pacientams.

4 mg arba mažesnėse palaikomosiose dozėse yra maži kiekiai etanolio (100 mg arba mažiau). Tikėtina, kad šis kiekis yra per mažas, kad būtų kenksmingas.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Daug sirolimuzo metabolizuoja CYP3A4 izofermentas žarnų sienelėje bei kepenyse. Sirolimuzas taip pat yra daugelio vaistinių preparatų eliminacijos siurblio P-glikoproteino (P-gp), esančio plonojoje žarnoje, substratas. Todėl sirolimuzo absorbciją ir eliminaciją gali keisti preparatai, kurie daro poveikį šiems baltymams. Preparatai, slopinantys CYP3A4 (pvz., ketokonazolas, vorikonazolas, itrakonazolas, telitromicinas ar klaritromicinas), slopina sirolimuzo metabolizmą ir didina sirolimuzo koncentraciją. Sužadinantys CYP3A4 (pvz., rifampinas ar rifabutinas) spartina sirolimuzo metabolizmą ir mažina sirolimuzo koncentraciją. Sirolimuzą vartoti kartu su preparatais, stipriai slopinančiais CYP3A4 arba sužadinančiais CYP3A4, nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

Rifampicinas (CYP3A4 induktorius)

Kartotines rifampicino dozes vartojančių pacientų, išgėrusių vieną 10 mg Rapamune geriamojo tirpalo dozę, kraujyje sirolimuzo koncentracija buvo mažesnė. Rifampicinas padidina sirolimuzo klirensą maždaug 5,5 karto bei sumažina AUC ir C_{max} atitinkamai apie 82 % ir 71 %. Vartoti kartu sirolimuzą ir rifampiciną nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

Ketokonazolas (CYP3A4 inhibitorius)

Vartojant kartotines ketokonazolo dozes smarkiai padidėja sirolimuzo absorbcijos greitis bei apimtis, taip pat sirolimuzo ekspozicija (vartojant Rapamune geriamąjį tirpalą); tai rodo atitinkamai 4,4, 1,4 ir 10,9 karto padidėję sirolimuzo C_{max}, t_{max} ir AUC duomenys. Vartoti kartu sirolimuzą ir ketokonazolą nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

Vorikonazolas (CYP3A4 inhibitorius)

Sveikiems savanoriams išgėrus sirolimuzo (vienkartinę 2 mg dozę) kartu su geriamosiomis kartotinėmis vorikonazolo dozėmis (400 mg kas 12 val. vieną dieną, po to 8 dienas po 100 mg kas 12 val.) sirolimuzo C_{max} padidėja vidutiniškai 7 kartus, o AUC – 11 kartų. Vartoti kartu sirolimuzą ir vorikonazolą nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

Diltiazemas (CYP3A4 inhibitorius)

Vartojant kartu 10 mg Rapamune tirpalo ir 120 mg diltiazemo labai pakinta sirolimuzo biologinis pasisavinimas. Sirolimuzo C_{max} , t_{max} ir AUC padidėja atitinkamai 1,4, 1,3 ir 1,6 karto. Sirolimuzas nedaro poveikio nei diltiazemo, nei jo metabolitų desacetildiltiazemo bei desmetildiltiazemo farmakokinetikai. Vartojantiesiems diltiazemą sirolimuzo koncentraciją kraujyje reikia matuoti, kad dozę būtų galima koreguoti.

Verapamilis (CYP3A4 inhibitorius)

Vartojant kartotines verapamilio ir sirolimuzo geriamojo tirpalo dozes, smarkiai sutrinka abiejų vaistinių preparatų absorbcijos greitis ir apimtis. Sirolimuzo C_{max} , t_{max} , ir AUC visame kraujyje padidėja atitinkamai 2,3, 1,1 ir 2,2 karto. S-(-) verapamilio C_{max} ir AUC plazmoje padidėja 1,5 karto, o t_{max} sumažėja 24 %. Sirolimuzo koncentraciją reikia matuoti, kad abiejų vaistinių preparatų dozę būtų galima atitinkamai sumažinti.

Eritromicinas (CYP3A4 inhibitorius)

Vartojant kartotines eritromicino ir sirolimuzo geriamojo tirpalo dozes smarkiai padidėja abiejų vaistinių preparatų absorbcijos greitis ir apimtis. Sirolimuzo C_{max} , t_{max} , ir AUC visame kraujyje padidėja atitinkamai 4,4, 1,4 ir 4,2 karto. Eritromicino C_{max} , t_{max} ir AUC padidėja atitinkamai 1,6, 1,3 ir 1,7 karto. Sirolimuzo koncentraciją reikia matuoti, kad abiejų vaistinių preparatų dozes būtų galima atitinkamai sumažinti.

Ciklosporinas (CYP3A4 substratas)

Ciklosporinas A (CsA) smarkiai didina sirolimuzo absorbcijos greitį bei apimtį. Išgėrus sirolimuzo (5 mg) kartu su CsA ir praėjus 2 valandoms (5 mg) bei 4 valandoms (10 mg) po ciklosporino A (CsA) (300 mg) pavartojimo, sirolimuzo AUC padidėja atitinkamai apie 183 %, 141 % ir 80 %. CsA poveikį patvirtina padidėję C_{max} ir t_{max} . Išgėrus sirolimuzo 2 val. prieš CsA vartojimą, sirolimuzo C_{max} ir AUC nepakinta. Sveikiems savanoriams vienkartinę sirolimuzo dozę, paskirta kartu ar praėjus 4 val., nekeičia ciklosporino (mikroemulsijos) farmakokinetikos. Rapamune reikia gerti praėjus 4 valandoms po ciklosporino (mikroemulsijos) pavartojimo.

Geriamieji kontraceptikai

Geriantiems Rapamune geriamąjį tirpalą ir kontraceptiką, kurio sudėtyje yra 0,3 mg norgestrelio ir 0,03 mg etinilestradiolio, klinikai reikšmingos farmakokinetinės sąveikos nepasireiškė. Nors vienos dozės sąveikos su geriamuoju kontraceptiku tyrimo rezultatai rodo, jog farmakokinetinės sąveikos nebūna, tačiau negalima paneigti tikimybės, kad ilgą laiką vartojant Rapamune gali pakisti farmakokinetika ir geriamojo kontraceptiko veiksmingumas.

Kita galima sąveika

CYP3A4 inhibitoriai gali mažinti sirolimuzo metabolizmą bei didinti jo koncentracijas kraujyje. Tokie inhibitoriai yra kai kurie priešgrybeliniai vaistiniai preparatai (pvz.: klotrimazolas, flukonazolas, itrakonazolas, vorikonazolas), kai kurie antibiotikai (pvz.: troleandomicinas, telitromicinas, klaritromicinas), kai kurie proteazės inhibitoriai (pvz.: ritonaviras, indinaviras, bocepreviras, telapreviras), nikardipinas, bromokriptinas, cimetidinas ir danazolis.

CYP3A4 induktoriai gali pagreitinti sirolimuzo metabolizmą ir sumažinti jo koncentraciją kraujyje (pvz., paprastoji jonažolė (*Hypericum perforatum*), vaistiniai preparatai nuo traukulių: karbamazepinas, fenobarbitalis, fenitoinas).

Nors sirolimuzas slopina žmogaus kepenų mikrosomų citochromo P₄₅₀ izofermentus CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ir CYP3A4/5 *in vitro*, manoma, kad veiklioji medžiaga neslopina šių izofermentų veiklos *in vivo*, kadangi tokiam poveikiui sukelti reikia daug didesnės sirolimuzo koncentracijos, negu atsirandančios vartojant gydomąją Rapamune dozę. P-glikoproteino inhibitoriai gali sumažinti sirolimuzo išskyrimą iš žarnyno ląstelių bei padidinti sirolimuzo koncentraciją.

Greipfrutų sultys keičia metabolizmą, kuriame dalyvauja CYP3A4, todėl vartojant vaistinį preparatą reikia jų negerti.

Farmakokinetinė sąveika gali pasireikšti su virškinimo trakto motoriką veikiančiais preparatais, pvz., cisapridu ir metoklopramidu.

Sirolimuzo ir acikloviro, atorvastatino, digoksino, glibenklamido, metilprednizolono, nifedipino, prednizolono, trimetoprino ir sulfametoksazolio farmakokinetinės sąveikos, galinčios turėti įtakos gydymui, nepastebėta.

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys

Vartojant Rapamune ir dar 12 savaičių po gydymosi juo reikia naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą (žr. 4.5 skyrių).

Nėštumas

Duomenų apie sirolimuzo vartojimą nėštumo metu nėra arba jų yra nedaug. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas. Rapamune nėštumo metu vartoti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus. Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir paskui bent 12 savaičių.

Žindymas

Nustatyta, kad žindymo laikotarpiu sugirdžius radioaktyviais atomais pažymėto sirolimuzo žiurkėms, radioaktyvios medžiagos išsiskiria su pienu. Ar vaistinio preparato patenka į moters pieną, nežinoma. Dėl galimo sirolimuzo nepageidaujamo poveikio žindomam kūdikiui, gydant Rapamune žindymą reikia nutraukti.

Vaisingumas

Kai kuriems Rapamune gydytiems pacientams nustatytas spermų parametru pablogėjimas. Daugumoje atvejų, nutraukus Rapamune vartojimą, šis poveikis išnyko (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Rapamune poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus nežinoma. Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Nepageidaujamas poveikis, pastebėtas vartojant persodinto inksto atmetimo profilaktikai

Dažniausiai (>10% pacientų) atsiradusios nepageidaujamos reakcijos yra trombocitopenija, anemija, karščiavimas, padidėjęs kraujospūdis, hipokalemija, hipofosfatemija, šlapimo takų infekcija, hipercholesterolemija, hiperglikemija, hipertrigliceridemija, pilvo skausmas, limfocista, periferinė edema, artralgija, spuogai, viduriavimas, skausmas, vidurių užkietėjimas, pykinimas, galvos skausmas, kreatinino ar laktatdehidrogenazės (LDH) kiekio padidėjimas kraujyje.

Bet kuri nepageidaujama reakcija (-os) gali atsirasti dažniau, didėjant mažiausiai sirolimuzo koncentracijai kraujyje.

Toliau išvardytos nepageidaujamos reakcijos, pastebėtos klinikinių tyrimų metu ir vaistiniu preparatu gydant po to, kai jis pateko į rinką.

Nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal organų sistemų klases ir pasireiškimo dažnį (pacientų, kuriems numatomas reakcijos pasireiškimas, skaičių), taikant šiuos dažnio apibrėžimus: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

Kiekvieno dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

Daugumai pacientų buvo taikomas imunosupresinis režimas, t. y., jie buvo gydomi Rapamune ir kartu kitais imunosupresantais.

Organų sistemų klasė	Labai dažni ($\geq 1/10$)	Dažni ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)	Nedažni ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$)	Reti ($\geq 1/10\,000$ to $< 1/1000$)	Dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis)
Infekcijos ir infestacijos	Pneumonija, grybelių infekcija, virusų infekcija, bakterijų infekcija, paprastoji pūslelinė, Šlapimo takų infekcija	Sepsis, pielonefritas, citomegalo virusų infekcija, juostinė pūslelinė, sukelta varicella zoster viruso	<i>Clostridium difficile</i> sukeltas kolitas, mikobakterijų infekcija (įskaitant tuberkuliozę), Epšteino Baro virusų infekcija		
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)		Nemelanominis odos vėžys*	Limfoma*/ piktybinė melanoma*; potransplantacinis limfoproliferacinis sutrikimas		Neuroendokrininė odos karcinoma*
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Trombocitopenija, anemija, leukopenija	Hemolizinis ureminis sindromas, neutropenija	Pancitopenija, trombozinė trombocitopeninė purpura		

Organų sistemų klasė	Labai dažni (≥1/10)	Dažni (≥1/100 to <1/10)	Nedažni (≥1/1000 to <1/100)	Reti (≥1/10,000 to <1/1000)	Dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis)
Imuninės sistemos sutrikimai		Padidėjusio jautrumo reakcija (įskaitant angioneurozinę edemą, anafilaksinę ir anafilaktoidinę reakciją)			
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Hipokalemija, hipofosfatemija, hiperlipidemija (įskaitant hipercholesterolemiją), hiperglikemija, hipertrigliceridemija, Cukrinis diabetas				
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas				Užpakalinės laikinosios encefalopatijos sindromas
Širdies sutrikimai	Tachikardija	Skystis perikarde			
Kraujagyslių sutrikimai	Limfocista, padidėjęs kraujospūdis	Venų trombozė (įskaitant giliųjų venų trombozę)	Edema dėl limfagyslių obstrukcijos		
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		Plaučių embolija, Pneumonitas*, skystis pleuroje, kraujavimas iš nosies	Kraujavimas iš plaučių	Alveolių proteinozė	
Virškinimo trakto sutrikimai	Pilvo skausmas, viduriavimas, vidurių užkietėjimas, pykinimas	Pankreatitas, Stomatitas Ascitas			
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Kepenų funkcijos tyrimų duomenų nuokrypis nuo normos (įskaitant alaninamino-transferazės ir aspartatamino-transferazės aktyvumo padidėjimą)		Kepenų nepakankamumas*		

Organų sistemų klasė	Labai dažni (≥1/10)	Dažni (≥1/100 to <1/10)	Nedažni (≥1/1000 to <1/100)	Reti (≥1/10,000 to <1/1000)	Dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis)
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Išbėrimas, spuogai		Eksfoliacinis dermatitas	Alerginis vaskulitas	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Artralgija	Osteonekrozė			
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Proteinurija		Nefrozinis sindromas (žr. 4.4 skyrių), židininė segmentinė glomerulosklero zė*		
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	Menstruacijų sutrikimai (įskaitant amenorėją ir menoragiją)	Kiaušidžių cistos			
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Edema, Periferinė edema, karščiavimas, skausmas, gijimo sutrikimas*				
Tyrimai	Laktatdehidrogenazės kiekio padidėjimas kraujyje, kreatinino kiekio padidėjimas kraujyje				

* Žr. toliau esantį skyrių.

Tam tikrų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Imunosupresija didina imlumą limfomai ir kitokiam piktybiniam procesui, ypač odos (žr. 4.4 skyrių).

Imunosupresantais, įskaitant Rapamune, gydomiems pacientams nustatyti BK virusinės nefropatijos ir su JC virusu susijusios progresuojančiosios daugiažidininės leukoencefalopatijos atvejai.

Buvo toksinio poveikio kepenims atvejų. Jo rizika gali didėti didėjant mažiausiai sirolimuzo koncentracijai kraujyje. Retais atvejais pasireiškė mirtina kepenų nekrozė, susijusi su padidėjusia mažiausia sirolimuzo koncentracija kraujyje.

Imunosupresantais, įskaitant Rapamune, gydomiems ligoniams buvo neidentifikuotos infekcinės

etiologijos intersticinės plaučių ligos (įskaitant pneumonitą, nedažną, pneumoniją skatinantį obliteruojantį bronchiolitą (angl. BOOP) bei plaučių fibrozę), kartais mirtinos, atvejų. Kai kada intersticinė plaučių liga praeidavo, sumažinus Rapamune dozę arba nutraukus jo vartojimą. Padidėjus mažiausiai sirolimuzo koncentracijai kraujyje, tokios ligos rizika gali padidėti.

Po transplantacijos operacijos buvo gijimo sutrikimo, įskaitant fascijų dehiscenciją, pooperacinę išvaržą ir anastomozės (pvz., žaizdų, kraujagyslių, kvėpavimo takų, šlapimtakijų ir tulžies latakų) irimą, atvejų.

Kai kuriems Rapamune gydytiems pacientams nustatytas spermų parametru pablogėjimas. Daugumoje atvejų, nutraukus Rapamune vartojimą, šis poveikis išnyko (žr. 5.3 skyrių).

Pacientams, kurių transplantato funkcija uždelsta, sirolimuzas gali uždelsti inkstų funkcijos atsigavimą.

Sirolimuzo vartojant kartu su kalcineurino inhibitoriais gali didėti pastarųjų vaistinių preparatų sukeliama HUS/TTP/TMA rizika.

Nustatyta židininė segmentinė glomerulosklerozė.

Rapamune vartojantiems pacientams taip pat nustatytas skysčių kaupimasis, įskaitant periferinę edemą, limfoedemą, skystį pleuroje ir skystį perikarde (įskaitant hemodinamiškai reikšmingas skysčio sankaupas vaikams ir suaugusiesiems).

Į klinikinį tyrimą, kuriuo vertinama, ar saugu ir veiksminga palaikomajam gydymui po inksto persodinimo vietoj kalcineurino inhibitorių pradėti vartoti sirolimuzą (siekiama koncentracija – 12 - 20 ng/ml) nauji tiriemieji į grupę pacientų (n = 90), kurių pradinis glomerulų filtracijos greitis mažesnis nei 40 ml/min., neįtraukiami (žr. 5.1 skyrių). Pastebėta, kad gydant sirolimuzu, šioje grupėje padaugėjo sunkių nepageidaujamų reakcijų, įskaitant pneumoniją, ūmų atmetimą, transplantato atmetimą, netgi pasibaigusius mirtimi (n = 60, laiko po persodinimo mediana – 36 mėnesiai).

Buvo pranešta apie kiaušidžių cistas ir menstruacijų sutrikimus (įskaitant amenorėją ir menoragiją). Pacientes, kurioms atsiranda simptomus sukeliančios kiaušidžių cistos, reikia nukreipti tolimesniam ištyrimui. Kiaušidžių cistų dažnis gali būti didesnis moterims prieš menopauzę, palyginti su moterimis po menopauzės. Kai kuriais atvejais kiaušidžių cistos ir menstruacijų sutrikimai išnyko, nutraukus Rapamune vartojimą.

Vaikų populiacija

Kontroliuojamų klinikinių tyrimų, kuriuose būtų taikytas panašus į dabar suaugusiesiems indikuotiną Rapamune dozavimą, su vaikais ar paaugliais (jaunesniais kaip 18 metų amžiaus) neatlikta.

Saugumas buvo įvertintas atliekant kontroliuojamą klinikinį tyrimą, kuriame dalyvavo jaunesni kaip 18 metų amžiaus pacientai, kuriems buvo persodintas inkstas ir kuriems nustatyta didelė imunologinė rizika, apibrėžiami kaip patyrę vieną ar kelis ūmius alotransplantatų atmetimo epizodus ir (arba) sergantys lėtine alotransplantato nefropatija, nustatyta atliekant inkstų biopsiją (žr. 5.1 skyrių). Rapamune vartojimas kartu su kalcineurino inhibitoriais ir kortikosteroidais buvo susijęs su padidėjusia inkstų veiklos silpnėjimo, lipidų kiekių serume (įskaitant padidėjusį trigliceridų kiekį serume bei cholesterolio kiekį ir kt.) pakitimais bei šlapimo takų infekcijų rizika. Tirtasis gydymo režimas (nuolatinis Rapamune vartojimas kartu su kalcineurino inhibitoriumi) suaugusiesiems ar vaikams ir paaugliams nėra indikuotinas (žr. 4.1 skyrių).

Atliekant kitą tyrimą, kuriame dalyvavo 20 metų amžiaus ir jaunesni pacientai su persodintu inkstu, skirtą įvertinti laipsniško kortikosteroidų vartojimo nutraukimo (pradedant po persodinimo praėjus šešiams mėnesiams) saugumą, taikant persodinimo metu pradėtą gydymą imunosupresantais, skiriant visą dozę imunosupresantų Rapamune ir kalcineurino inhibitoriaus kartu su indukcija basiliksimumu,

19 iš 274 dalyvavusių pacientų (6,9 %) pasireiškė potransplantacinis limfoproliferacinis sutrikimas (angl. *post-transplant lymphoproliferative disorder*, PTLD). Iš 89 pacientų, kurių Epšteino Baro virusų infekcijos (EBV) serume testas prieš persodinimą buvo neigiamas, 13 (15,6 %) atsirado PTLD. Visi pacientai, kuriems atsirado PTLD, buvo jaunesni kaip 18 metų amžiaus.

Duomenų nepakanka, kad būtų galima rekomenduoti vartoti Rapamune vaikams ir paaugliams (žr. 4.2 skyrių).

Nepageidaujamas poveikis, pastebėtas S-LAM sergantiems pacientams

Saugumas įvertintas kontroliuojamame tyrime su 89 LAM sergančiais pacientais, iš kurių 81 pacientas sirgo S-LAM ir 42 vartojo Rapamune (žr. 5.1 skyrių). Pacientams, sergantiems S-LAM, pastebėtos nepageidaujamos reakcijos į vaistą atitiko žinomą preparato saugumo pobūdį, nustatytą jį skiriant persodinto inksto atmetimo profilaktikai. Papildoma reakcija – kūno masės sumažėjimas, apie kurį tyrimo metu dažniau pranešta Rapamune grupėje, palyginti su placebo – dažnas (9,5 %), palyginti su dažnu (2,6 %).

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

4.9 Perdozavimas

Rapamune perdozavimo atvejų yra mažai. Pacientui, išgėrusiam 150 mg Rapamune, prasidėjo prieširdžių virpėjimo priepuolis. Apskritai, perdozavimo nepageidaujami reiškiniai atitinka aprašytuosius 4.8 skyriuje. Visais atvejais perdozavus vaistinio preparato pacientui skiriamos įprastinės palaikomosios priemonės. Dėl prasto Rapamune tirpumo vandenyje bei stipraus prisijungimo prie eritrocitų ir plazmos baltymų daug šio vaistinio preparato negalima pašalinti iš organizmo dializės būdu.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – imunosupresantai, selektyvaus poveikio imunosupresantai, ATC kodas – L04AA10.

Sirolimuzas slopina daugelio dirgiklių sukeltą T ląstelių sužadinimą, blokuodamas nuo kalcio priklausomą bei nepriklausomą signalų perdavimą ląstelės viduje. Tyrimai rodo, kad jo veikimo būdas skiriasi nuo ciklosporino, takrolimuzo ir kitų imunosupresantų veikimo būdų. Eksperimentiniais tyrimais nustatyta, kad sirolimuzas prisijungia prie specifinio citozolinio baltymo FKPB-12, o šio baltymo ir sirolimuzo kompleksas slopina žinduolių rapamicino taikinį (RT) – ląstelių ciklui būtina kinazę. Nuslopinus žinduolių RT blokuojama keletas specifinių signalo perdavimo būdų. Dėl to slopinamas limfocitų sužadinimas ir imuninė sistema.

Sirolimuzas tiesiogiai veikia gyvūnų T ir B ląstelių aktyvinimą, slopindamas imunines reakcijas, pvz., alotransplantatų atmetimą.

Sergant LAM be kita ko plaučių audinys infiltruojamas į lygiuosius raumenis panašiomis ląstelėmis, turinčiomis tuberozinės sklerozės komplekso (angl. *Tuberous sclerosis complex*, TSC) geną išaktyvinančių mutacijų (LAM ląstelėmis). Nefunkcionuojant TSC genams suaktyvinamas mechanistinio rapamicino taikinio (angl. mTOR) signalinis kelias, dėl ko ima vežėti ląstelės ir skirtis

limfangiogeniniai augimo veiksniai. Sirolimuzas slopina suaktyvintą mTOR signalinį kelią ir taip pat LAM ląstelių vešėjimą.

Klinikiniai tyrimai

Organų atmetimo profilaktika

Pagal 3 fazės gydymo ciklosporinu nutraukimo ir palaikomojo gydymo Rapamune tyrimą buvo tirti ligoniniai, kuriems yra maža arba vidutinė imuninė rizika ir persodinti mirusių arba gyvų donorų inkstai. Papildomai į tyrimą buvo įtraukti pacientai, kuriems inkstas buvo persodintas pakartotinai ir kuris pirmą kartą persodinus funkcionavo ne mažiau kaip 6 mėnesius. Ciklosporino vartojimas nenutrauktas pacientams, kurie patyrė III laipsnio (pagal Banff skalę) ūmines atmetimo reakcijas, kurių gyvybei palaikyti buvo reikalinga dializė, kurių kreatinino koncentracija kraujyje buvo didesnė kaip 400 $\mu\text{mol/l}$ arba kurių inkstų veikla buvo nepakankama, kad būtų galima nutraukti ciklosporino vartojimą. Ligoninių, kurių imuninė transplantato atmetimo rizika yra didelė, pagal gydymo ciklosporinu nutraukimo ir palaikomojo gydymo Rapamune tyrimus buvo tirta per mažai, todėl jiems šis gydymo būdas nerekomenduojamas.

12, 24 ir 36 mėnesiais transplantatų ir pacientų išgyvenamumas abiejose grupėse buvo panašus. Praėjus 48 mėnesiams, transplantatų išgyvenamumas statistiškai skyrėsi vartojusių Rapamune po gydymo ciklosporinu nutraukimo grupės naudai, palyginti su vartojusių Rapamune nenutraukus gydymo ciklosporinu grupe (įskaitant ir neįskaitant pacientus, kurių tolesnis stebėjimas nutrūko). Per 12 mėnesių po randomizacijos pirmojo biopsija patvirtinto atmetimo reakcijų dažnis buvo daug didesnis gydymą ciklosporinu nutraukusių pacientų grupėje nei pacientų, kuriems buvo taikomas palaikomasis gydymas ciklosporinu, grupėje (atitinkamai 9,8 % ir 4,2 %). Vėliau skirtumas tarp šių dviejų grupių nebuvo reikšmingas.

Vidutinis nustatytas glomerulų filtracijos greitis (GFR) 12, 24, 36, 48 ir 60 mėnesiais buvo daug didesnis pacientams, kurie vartojo Rapamune nutraukus gydymą ciklosporinu nei tiems, kurie vartojo Rapamune nenutraukus gydymo ciklosporinu. Remiantis 36 mėnesių ir vėlesnių duomenų analize, kuri rodė didėjančią transplantato išgyvenamumo ir inkstų funkcijos skirtumą, taip pat daug mažesnę kraujospūdį pacientų, kuriems gydymas ciklosporinu buvo nutrauktas, grupėje, buvo nuspręsta nutraukti Rapamune ir ciklosporinu gydomų pacientų gydymą. Praėjus iki 60 mėnesių, ne odos piktybiškumo dažnis buvo daug didesnis grupėje, kuri buvo toliau gydoma ciklosporinu nei grupėje, kuriai gydymas ciklosporinu buvo nutrauktas (atitinkamai 8,4 % ir 3,8 %). Pirmojo odos karcinomos pasireiškimo mediana buvo labai uždelsta.

Ar saugu ir veiksminga palaikomajam gydymui po inksto persodinimo (po persodinimo praėjus 6-120 mėnesių) vietoj kalcineurino inhibitorių pradėti vartoti Rapamune, buvo vertinama randomizuoto, daugiacentrio, kontroliuojamo tyrimo metu, tyrimo pradžioje grupuojant pagal nustatytą GFR (20-40 ml/min. vs daugiau kaip 40 ml/min.). Tuo pat metu buvo skiriami imunosupresiniai preparatai: mikofenolato mofetilis, azatioprinas ir kortikosteroidai. Dalyvavimas pacientų grupėje, kurios tyrimo pradžioje nustatytas GFR buvo mažiau kaip 40 ml/min., buvo nutrauktas dėl nepakankamo saugumo (žr. 4.8 skyrių).

Pacientų grupės, kurios tyrimo pradžioje nustatytas GFR buvo daugiau kaip 40 ml/min., inkstų funkcija bendrai nepagerėjo. Ūmaus atmetimo, transplantato atmetimo ir mirties atvejų dažnis pirmaisiais ir antraisiais metais buvo panašus. Su vaistu susijusios staiga atsiradusios nepageidaujamos reakcijos daug dažniau pasireiškė per pirmuosius 6 mėnesius po perėjimo prie Rapamune vartojimo. Grupėje, kurios tyrimo pradžioje nustatytas GFR buvo daugiau kaip 40 ml/min., po 24 mėnesių vidutinis ir medianinis baltymų šlapime ir kreatinino santykis buvo daug didesnis grupėje, kuri pradėjo vartoti Rapamune nei grupėje, kuri toliau vartojo kalcineurino inhibitorius (žr. 4.4 skyrių). Taip pat buvo nustatyta pirmą kartą pasireiškusi nefrozė (nefrozinis sindromas) (žr. 4.8 skyrių).

Po 2 metų nemelanominio odos piktybiškumo atvejų dažnis buvo daug mažesnis pradėjusių vartoti Rapamune grupėje nei toliau vartojusių kalcineurino inhibitorius grupėje (1,8 % ir 6,9 %). Tyrimo pacientų pogrupyje, kurio pradinis GFR buvo daugiau kaip 40 ml/min., o baltymų išsiskyrimas su

šlapimu buvo normalus, pirmaisiais ir antraisiais metais pacientų, pradėjusių vartoti Rapamune, nustatytasis GFR buvo didesnis nei atitinkamo pacientų, toliau vartojusių kalcineurino inhibitorius, pogrupio. Ūmaus atmetimo, transplantato atmetimo ir mirties atvejų dažnis buvo panašus, o baltymų išsiskyrimas su šlapimu buvo padidėjęs Rapamune gydytiems šio pogrupio pacientams.

Atlikus atvirą, atsitiktinių imčių, lyginamąjį, daugiacentrį tyrimą, kai pacientai, kuriems persodintas inkstas, praėjus 3–5 mėnesiams po persodinimo perėjo nuo takrolimuzo prie sirolimuzo arba toliau vartojo takrolimuzą, reikšmingo inkstų funkcijos skirtumo po 2 metų nepastebėta. Pacientų, kurie perėjo prie sirolimuzo, grupėje nustatyta reikšmingai daugiau nepageidaujamų reiškinių (99,2 %, palyginti su 91,1 %, $p=0.002^*$) ir daugiau nutraukimo dėl nepageidaujamų reiškinių atvejų (26,7 %, palyginti su 4,1 %, $p<0.001^*$), palyginti su toliau takrolimuzą vartojusių pacientų grupe; apskritai reikšmingo skirtumo, susijusio su sunkiais nepageidaujamais reiškiniais, nepastebėta. Biopsijos būdu patvirtintų ūminių atmetimo reakcijų atvejų skaičius po 2 metų buvo reikšmingai didesnis ($p = 0,020^*$) prie sirolimuzo perėjusių pacientų grupėje (11, 8,4 %), palyginti su takrolimuzą vartojusių pacientų grupe (2, 1,6 %); prie sirolimuzo perėjusių pacientų grupėje dauguma atmetimo reakcijų buvo nesunkios (8 iš 9 [89 %] T ląstelių sukeltų biopsijos būdu patvirtintų ūminių atmetimo reakcijų, 2 iš 4 [50 %] antikūnų sukeltų biopsijos būdu patvirtintų ūminių atmetimo reakcijų). Pacientai, kuriems tuo pačiu biopsijos būdu nustatytos ir antikūnų, ir T ląstelių sukeltos atmetimo reakcijos, buvo suskaičiuoti po vieną kartą skaičiuojant kiekvienos kategorijos pacientus. Didesniam prie sirolimuzo perėjusių pacientų skaičiui naujai diagnozuotas cukrinis diabetas, t. y. pacientai 30 dienų arba ilgiau nuolat arba bent 25 dienas nenutraukdami vartojo bet kokius antidiabetinius vaistus po randomizacijos, šių pacientų gliukozės kiekis kraujyje nevalgius buvo ≥ 126 mg/dl arba gliukozės kiekis kraujyje pavalgis buvo ≥ 200 mg/dl po randomizacijos (18,3 %, palyginti su 5,6 %, $p=0.025^*$). Prie sirolimuzo perėjusių pacientų grupėje nustatytas mažesnis odos plokščialąstelinės karcinomos atvejų skaičius (0 %, palyginti su 4,9 %). *Pastaba: nekontroliuojami kartotinių tyrimų p-rodmenys.

Dviejų daugiacentrinių klinikinių tyrimų metu pacientams, kuriems buvo *de novo* persodinti inkstai, gydytiems sirolimuzu, mikofenolato mofetiliu (MMF), kortikosteroidais ir IL-2 receptoriaus antagonistu, ūmaus atmetimo dažnis ir mirčių skaičius buvo daug didesnis nei pacientams, gydytiems kalcineurino inhibitoriumi, MMF, kortikosteroidais ir IL-2 receptoriaus antagonistu (žr. 4.4 skyrių). Pacientų, kuriems buvo *de novo* persodinti inkstai, gydytų sirolimuzu be kalcineurino inhibitoriaus, grupės inkstų funkcija nebuvo geresnė. Viename iš klinikinių tyrimų buvo taikomas sutrumpintas daklizumabo dozavimo režimas.

Atlikus ramiprilio ir placebo, skiriamų proteinurijos profilaktikai pacientams po inkstų transplantacijos, kuriems kalcineurino inhibitoriai buvo pakeisti sirolimuzu, atsitiktinių imčių palyginamąjį įvertinimą nustatytas skirtingas pacientų, kuriems per 52 savaites pasireiškė BPAR, skaičius [atitinkamai 13 (9,5 %), palyginti su 5 (3,2 %), $p = 0,073$]. Pacientams, kuriems skirta 10 mg pradinė ramiprilio dozė, BPAR pasireiškė dažniau (15 %), nei pacientams, kuriems skirta 5 mg pradinė ramiprilio dozė (5 %). Dauguma atmetimo reakcijų įvyko per pirmuosius šešis mėnesius po pakeitimo ir buvo nesunkios. Vykdam tyrimą negauta pranešimų apie transplantato atmetimą (žr. 4.4 skyrių).

Sporadine limfangiolejomiozė (S-LAM) sergantys pacientai

S-LAM gydymo Rapamune saugumas ir veiksmingumas tirtas atsitiktinių imčių, dvigubai koduotame daugiacentriame kontroliuojamame tyrime. Šiame tyrime TSC-LAM arba S-LAM sergantiems pacientams Rapamune (dozė sureguliuota 5–15 ng/ml koncentracijai) poveikis lygintas su placebo, gydymą tęsiant 12 mėnesių, po ko sekė 12 mėnesių stebėjimo periodas. Aštuoniasdešimt devyni (89) pacientai įtraukti 13-oje tyrimo centrų JAV, Kanadoje ir Japonijoje; iš kurių 81 pacientas sirgo S-LAM, iš šių, sirgusių S-LAM, 39 atsitiktinių imčių būdu buvo atrinkti vartoti placebo, o 42 pacientai – vartoti Rapamune. Pagrindinis įtraukimo kriterijus buvo ≤ 70 % forsuoto iškvėpimo tūris per 1 sekundę (angl. FEV1) pavartojus bronchodilatatorių, palyginti su prognozuojama verte, pradinio vertinimo vizito metu. Iš sergančių S-LAM įtraukti pacientai sirgo vidutiniškai pažengusia plaučių liga, o jų pradinio vertinimo FEV1 siekė 49,2 % ($\pm 13,6$ %) (vidurkis (\pm SN)) nuo prognozuojamos vertės. Pirminė vertinamoji baigtis buvo FEV1 pokyčio rodiklio (krypties koeficiento) skirtumas grupėse. Gydymo laikotarpiu pacientų, sergančių S-LAM, vidutinis (\pm SP) FEV1 krypties koeficientas buvo

-12 ml (± 2 ml) per mėnesį placebo grupėje ir 0,3 ml (± 2 ml) per mėnesį Rapamune grupėje ($p < 0,001$). Absoliutusias vidutinio FEV1 pokyčio skirtumas tarp grupių gydymo metu buvo 152 ml arba maždaug 11 % nuo vidutinės FEV1 vertės įtraukiant į tyrimą.

Palyginti su placebo grupe, S-LAM sergančių pacientų sirolimuzo vartojusiųjų grupėje nuo pradinio vertinimo iki 12 mėn. trukmės gydymo pabaigos pagerėjo forsuito iškvėpimo tūris (atitinkamai -12 ml (± 3 ml), palyginti su 7 ml (± 3 ml) per mėnesį, $p < 0,001$), kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus D vertė serume (angl. VEGF-D; atitinkamai -8,6 ($\pm 15,2$) pg/ml, palyginti su -85,3 ($\pm 14,2$) pg/ml per mėnesį, $p < 0,001$), gyvenimo kokybė (pagal gyvenimo kokybės vaizdinės analoginės skalės (angl. VAS-QOL) balus: atitinkamai -0,3 ($\pm 0,2$), palyginti su 0,4 ($\pm 0,2$) per mėnesį, $p = 0,022$) ir fizinis pajėgumas (atitinkamai -0,009 ($\pm 0,005$), palyginti su 0,004 ($\pm 0,004$) per mėnesį, $p = 0,044$). Reikšmingo skirtumo tarp grupių S-LAM sergantiems pacientams lyginant funkcinės liekamosios talpos, per 6 minutes nueinamo atstumo, plaučių gebos atlikti anglies monoksido difuziją arba bendrosios savijautos balų pokyčius per nurodytą laikotarpį, nenustatyta.

Vaikų populiacija

Rapamune buvo įvertintas atliekant 36 mėnesių trukmės kontroliuotą klinikinį tyrimą, kuriame dalyvavo jaunesni kaip 18 metų amžiaus pacientai, kuriems buvo persodintas inkstas ir kuriems nustatyta didelė imunologinė rizika, apibrėžiami kaip patyrę vieną ar kelis ūmius alotransplantatų atmetimo epizodus ir (arba) sergantys lėtine alotransplantato nefropatija, nustatyta atliekant inkstų biopsiją. Tiriamieji turėjo vartoti Rapamune (planuojamos 5–15 ng/ml sirolimuzo koncentracijos) kartu su kalcineurino inhibitoriumi ir kortikosteroidais arba turėjo vartoti kalcineurino inhibitorių tipo imunosupresantus be Rapamune. Rapamune vartojusiųjų grupėje, lyginant su kontroline grupe, pranašumo pagal pirmąją biopsija patvirtintą ūmaus atmetimo, transplantato netekimo ar mirties atvejį, nenustatyta. Kiekvienoje grupėje nustatytas vienas mirties atvejis. Rapamune vartojimas kartu su kalcineurino inhibitoriais ir kortikosteroidais buvo susijęs su padidėjusia inkstų veiklos silpnėjimo, lipidų kiekių serume (įskaitant padidėjusį trigliceridų kiekį serume bei bendrąjį cholesterolį ir kt.) pakitimais bei šlapimo takų infekcijų rizika (žr. 4.8 skyrių).

Nepriimtinais didelis PTLD dažnis nustatytas klinikinio vaikų ir paauglių, kuriems atliktas persodinimas, tyrimo metu, kai visa Rapamune dozė vaikams ir paaugliams buvo skiriama papildomai kartu su visa kalcineurino inhibitorių doze ir basiliksimumu bei kortikosteroidais (žr. 4.8 skyrių).

Atliekant retrospektyvų kepenų venų okliuzinės ligos įvertinimą pacientams, kuriems buvo atliktas mieloabliacinis kamieninių ląstelių persodinimas naudojant ciklofosfamidą ir bendrą organizmo švitinimą, kepenų venų okliuzinė liga dažniau nustatyta Rapamune vartojusiems pacientams, ypač kartu vartojusiems metotreksatą.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Geriamasis tirpalas

Išgėrus Rapamune geriamojo tirpalo, sirolimuzas greitai absorbuojamas; didžiausia koncentracija sveikų žmonių organizme išgėrus vieną dozę susidaro po valandos, o kartotines dozes vartojančių pacientų, kurių inkstų transplantatas stabilus, – po 2 valandų. Sisteminiis sirolimuzo, vartojamo kartu su ciklosporinu (Sandimune), pasisavinimas yra apie 14 %. Vartojant kartotines dozes, vidutinė sirolimuzo koncentracija kraujyje padidėja maždaug 3 kartus. Pacientų, kurių inkstų transplantatas stabilus, organizme kartotinių vaistinio preparato dozių galutinis pusinės eliminacijos laikas yra 62 ± 16 val. Tačiau veiksmingas pusinės eliminacijos laikas yra trumpesnis ir vidutinė pastovi koncentracija susidaro po 5-7 dienų. Kadangi vaistinio preparato koncentracijos kraujyje ir plazmoje santykinė reikšmė (B/P) yra 36, vadinasi, daug sirolimuzo patenka į kraujo ląsteles.

Sirolimuzas yra citochromo P450 IIIA4 (CYP3A4) ir P glikoproteino substratas. Daug vaistinio preparato metabolizuojama O-demetilinimo ir (arba) hidroksilinimo būdu. Kraujyje nustatomos septynios svarbiausių metabolitų, tarp jų hidroksilo, demetilo ir hidroksidemetilo, rūšys. Žmogaus kraujyje daugiausiai būna sirolimuzo ir nuo jo priklauso daugiau kaip 90 % imunosupresinio poveikio.

Iš sveikų savanorių, išgėrusių vieną [¹⁴C] sirolimuzo dozę, organizmo didžioji jos dalis (91,1 %) išsiskyrė su išmatomis, nedidelis kiekis (2,2 %) – su šlapimu.

Klinikiniuose Rapamune tyrimuose vyresnių kaip 65 metų pacientų dalyvavo per mažai, todėl nebuvo galima nustatyti, ar tokio amžiaus pacientų organizmą vaistinis preparatas veikia taip pat, kaip ir jaunesnių. 35 vyresnių kaip 65 metų pacientų, kuriems persodintas inkstas, organizme sirolimuzo mažiausia koncentracija buvo tokia pat, kaip 18-65 metų ligonių (n = 822).

Dializėmis gydomų (glomerulų filtracijos greitis sumažėjęs nuo 30 iki 50 %) 5-11 metų pacientų pagal svorį apskaičiuota vidutinė CL/F reikšmė buvo didesnė (580 ml/h/kg) negu 12-18 metų pacientų (450 ml/h/kg), palyginti su suaugusių žmonių (287 ml/h/kg). Vienos amžiaus grupės asmenų duomenys buvo labai skirtingi.

Sirolimuzo koncentracijos buvo matuojamos atliekant klinikinius vaikų ir paauglių, kuriems persodintas inkstas, kontroliuojamos koncentracijos tyrimus, jiems taip pat skiriant ciklosporiną ir kortikosteroidus. Planuojamos mažiausios koncentracijos buvo 10–20 ng/ml. Esant pastoviai koncentracijai, 8–11 metų vaikai vartojo vidutines \pm SN $1,75 \pm 0,71$ mg paros dozes ($0,064 \pm 0,018$ mg/kg, $1,65 \pm 0,43$ mg/m²), o 14–18 metų paauglių vartojo vidutines \pm SD $2,79 \pm 1,25$ mg paros dozes ($0,053 \pm 0,0150$ mg/kg, $1,86 \pm 0,61$ mg/m²). Jaunesnių vaikų pagal svorį apskaičiuota vidutinė CL/F reikšmė buvo didesnė (214 ml/h/kg), lyginant su paauglių (136 ml/h/kg). Šie duomenys rodo, kad jaunesniems vaikams gali reikėti didesnių pagal svorį koreguojamų dozių nei paaugliams ir suaugusiesiems, kad būtų pasiektos panašios planuojamos koncentracijos. Tačiau tokioms specialioms dozavimo rekomendacijoms vaikams paruošti reikia daugiau galutinai patvirtintų duomenų.

Pacientų, sergančių lengvu arba vidutinio sunkumo kepenų nepakankamumu (pagal Child-Pugh klasifikaciją A arba B), organizme vidutiniai sirolimuzo AUC ir t_{1/2} duomenys, palyginti su sveikų žmonių, buvo padidėję atitinkamai 61 % ir 43 %, o CL/F – 33 % mažesnis. Pacientų, sergančių sunkiu kepenų nepakankamumu (pagal Child-Pugh klasifikaciją C), organizme vidutiniai sirolimuzo AUC ir t_{1/2} duomenys, palyginti su sveikų žmonių, buvo padidėję atitinkamai 210 % ir 170 %, o CL/F – 67 % mažesnis. Pacientų, sergančių kepenų nepakankamumu, organizme dėl ilgesnio pusinės eliminacijos laiko pastovi koncentracija pasiekama per ilgesnį laiką.

Santykis tarp farmakokinetikos ir farmakodinamikos

Tiriamųjų, kurių inkstų funkcija buvo įvairi – nuo normalios iki visai sutrikusios (dializuojami ligoniai), – sirolimuzo farmakokinetika buvo panaši.

Limfangiolejomiozė (LAM)

Klinikiniame LAM sergančių pacientų tyrime sirolimuzo koncentracijos prieš tolesnės dozės vartojimą visame kraujyje po 3 savaičių gydymo sirolimuzo tabletėmis (2 mg per parą dozėmis) mediana siekė 6,8 ng/ml (intervalas tarp kvartilų – nuo 4,6 iki 9,0 ng/ml; n = 37). Kontroliuojant koncentraciją (palaikant tikslinę 5–15 ng/ml koncentraciją), sirolimuzo koncentracijos mediana 12 mėnesių trukmės gydymo pabaigoje buvo 6,8 ng/ml (intervalas tarp kvartilų – nuo 5,9 iki 8,9 ng/ml; n = 37).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Klinikinių tyrimų metu nepastebėtos nepageidaujamos reakcijos, kurios pasireiškė gyvūnams esant panašiai į klinikinę ekspoziciją ir kurios gali turėti klinikinės reikšmės, yra: kasos salelių ląstelių vakuolizacija, sėklidžių kanalėlių degeneracija, opų atsiradimas skrandyje ir žarnose, kaulų lūžiai ir rumbai, kraujo gamyba kepenyse ir plaučių fosfolipidozė.

Atliekant *in vitro* bakterijų reversinės mutacijos testą, kininių žiurkėnukų kiaušidžių ląstelių chromosomų aberacijos tyrimą, pelių limfomos ląstelių pagreitėjusios mutacijos arba pelių mikrobranduolių tyrimą *in vivo*, mutageninio sirolimuzo poveikio nepastebėta.

Vaistinio preparato kancerogeniškumo tyrimų metu pelėms ir žiurkėms dažniau atsirado limfoma

(pelių patinams ir patelėms), kepenų ląstelių adenoma ir karcinoma (pelių patinams) bei granulocitinė leukemija (pelių patelėms). Žinoma, jog nuo ilgai vartojamų imunosupresantų gali vystytis piktybinis auglys (limfoma), ir jis retai atsiranda pacientų organizme. Pelėms dažniau atsirado lėtinis odos išopėjimas. Šių pažeidimų atsiradimą galima sieti su nuolatinio imuniteto slopinimu. Žiurkių sėklidžių intersticinių ląstelių adenoma greičiausiai priklauso nuo gyvūno rūšiai būdingo atsako į liuteinizuojančio hormono kiekį; manoma, kad tai neturi didelės klinikinės reikšmės.

Toksinio poveikio reprodukcijai tyrimais nustatyta, jog preparatas trikdo žiurkių patinų vaisingumą. Iš dalies praeinantis žiurkių patinų spermos kiekio sumažėjimas pastebėtas atliekant 13 savaičių trukmės tyrimą. Taip pat pastebėta, kad žiurkių ir beždžionių patinams sumažėja sėklidžių svoris ir (arba) atsiranda histologinių pokyčių (pvz., kanalėlių atrofija ir gigantiškos ląstelės). Žiurkėms sirolimuzas darė embriotoksinį ir fetotoksinį poveikį – padažnėjo vaisių žuvimas, sumažėjo jų svoris (kartu sulėtėjo griaučių kaulėjimas) (žr. 4.6 skyrių).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Polisorbatas 80 (E433)

Fosalis 50 PG [fosfatidilcholinas, propilenglikolis, monogliceridai ir digliceridai, etanolis, sojų riebalų rūgštys ir askorbilo palmitatas].

6.2 Nesuderinamumas

Rapamune negalima skiesti greipfrutų sultimis ir jokiais kitais skysčiais, išskyrus vandenį ir apelsinų sultis (žr. 6.6 skyrių).

Rapamune geriamojo tirpalo sudėtyje yra polisorbato 80, kuris didina di-(2-etilheksil)ftalato (DEHP) ekstrakciją iš polivinilchlorido (PVC). Jeigu Rapamune geriamasis tirpalas skiedžiamas plastiko talpyklėje ir (arba) iš jos geriamas, būtina vykdyti gėrimo instrukcijos nurodymus (žr. 6.6 skyrių).

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

Atidarius buteliuką – 30 dienų.

Dozavimo švirkšte – 24 valandos (kambario temperatūroje, bet ne aukštesnėje kaip 25 °C).

Praskiestą vaistinį preparatą (žr. 6.6 skyrių) reikia suvartoti tuoj pat.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C– 8 °C).

Laikyti gamintojo buteliuke, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Jei tokių sąlygų nėra, trumpai (24 valandas) buteliuką galima laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Kiekvienoje pakuotėje yra: vienas gintaro spalvos stiklinis buteliukas, kuriame yra 60 ml Rapamune

tirpalo, vienas švirkšto adapteris, 30 gintaro spalvos polipropileninių dozavimo švirkštų ir vienas švirkštų dėklas.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Vartojimo ir darbo su vaistiniu preparatu instrukcija

Dozavimo švirkštas naudojamas pritraukti paskirtam Rapamune kiekiui iš buteliuko. Reikiamą kiekį Rapamune iš švirkšto išspausti tik į stiklinį ar plastikinį indą su vandeniu arba apelsinų sultimis. Skysčio turi būti ne mažiau kaip 60 ml. Jokiais kitais skysčiais, tarp jų ir greipfrutų sultimis, vaistinio preparato skiesti negalima. Gerai išmaišyti ir tirpalą tuoj pat išgerti. Tada į indą vėl įpilti vandens arba apelsinų sulčių (ne mažiau kaip 120 ml), gerai išmaišyti ir iš karto išgerti.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/01/171/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2001 m. kovo 13 d.
Paskutinio perregistravimo data 2011 m. kovo 13 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rapamune 0,5 mg dengtos tabletės
Rapamune 1 mg dengtos tabletės
Rapamune 2 mg dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Rapamune 0,5 mg dengtos tabletės
Kiekvienoje dengtoje tabletėje yra 0,5 mg sirolimuzo.

Rapamune 1 mg dengtos tabletės
Kiekvienoje dengtoje tabletėje yra 1 mg sirolimuzo.

Rapamune 2 mg dengtos tabletės
Kiekvienoje dengtoje tabletėje yra 2 mg sirolimuzo.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Rapamune 0,5 mg dengtos tabletės
kiekvienoje tabletėje yra 86,4 mg laktozės monohidrato ir 215,7 mg sacharozės.

Rapamune 1 mg dengtos tabletės
kiekvienoje tabletėje yra 86,4 mg laktozės monohidrato ir 215,8 mg sacharozės.

Rapamune 2 mg dengtos tabletės
kiekvienoje tabletėje yra 86,4 mg laktozės monohidrato ir 214,4 mg sacharozės.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Dengta tabletė (tabletė).

Rapamune 0,5 mg dengtos tabletės
Gelsvai rudos, trikampės dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje yra užrašas „RAPAMUNE 0,5 mg“.

Rapamune 1 mg dengtos tabletės
Baltos, trikampės dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje yra užrašas „RAPAMUNE 1 mg“.

Rapamune 2 mg dengtos tabletės
Geltonos arba gelsvai rudos, trikampės dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje yra užrašas „RAPAMUNE 2 mg“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Rapamune vartojamas persodinto inksto atmetimo profilaktikai suaugusiems pacientams, kuriems yra maža arba vidutinė imunologinės reakcijos rizika. Pirmuosius 2-3 mėnesius Rapamune patariama vartoti kartu su ciklosporino mikroemulsija bei kortikosteroidais. Vėliau palaikomajam gydymui galima vartoti tik Rapamune ir kortikosteroidų derinį, jei ciklosporino mikroemulsijos vartojimą įmanoma palaipsniui nutraukti (žr. 4.2 ir 5.1 skyrius).

Rapamune vartojamas pacientams, sergantiems sporadine limfangiolejomimotoze su vidutiniškai pažengusia plaučių liga arba blogėjančia plaučių funkcija, gydyti (žr. 4.2 ir 5.1 skyrius).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą pradėti ir jam vadovauti gali tik tinkamos kvalifikacijos transplantacijos specialistas.

Dozavimas

Organo atmetimo profilaktika

Pradinis gydymas (2-3 mėnesiai po transplantacijos)

Vienkartinę įprastinę 6 mg Rapamune įsotinimo dozę reikia išgerti kiek galima greičiau po transplantacijos. Po to kasdien kartą per dieną gerti po 2 mg, kol bus gauti vaistinio preparato veiksmingumo stebėjimo rezultatai (žr. *Vaistinio preparato veiksmingumo stebėjimas ir dozės koregavimas*). Vėliau Rapamune dozę būtina nustatyti kiekvienam ligoniui individualiai, kad vaisto koncentracija visame kraujyje prieš skiriant sekančią vaisto dozę būtų 4-12 nanogramų/ml (chromatografinis tyrimas). Rapamune reikia derinti su gydymu steroidais ir ciklosporino mikroemulsija mažinamomis dozėmis. Rekomenduojama, kad pirmuosius 2-3 mėnesius po transplantacijos ciklosporino koncentracija prieš skiriant sekančią vaisto dozę būtų 150-400 nanogramų/ml (nustatoma monokloninių antikūnų arba kitais lygiaverčiais tyrimais) (žr. 4.5 skyrių).

Kad poveikis mažiau kistų, Rapamune visada reikia gerti tuo pačiu metu ciklosporino atžvilgiu, t. y. praėjus 4 valandoms po ciklosporino pavartojimo, ir visada vienodai – valgio metu arba nevalgius (žr. 5.2 skyrių).

Palaikomasis gydymas

Per 4-8 savaites ciklosporino vartojimą reikia palaipsniui nutraukti ir vartoti tokią Rapamune dozę, kad vaisto koncentracija prieš skiriant sekančią vaisto dozę visame kraujyje būtų 12-20 nanogramų/ml (nustatoma chromatografiniu tyrimu, žr. *Vaistinio preparato veiksmingumo stebėjimas ir dozės koregavimas*). Rapamune reikia vartoti kartu su kortikosteroidais. Jei ciklosporino vartojimo nutraukti nepavyksta arba negalima, jo ir Rapamune kartu vartoti nereikia ilgiau kaip 3 mėnesius po transplantacijos. Tokiems pacientams, atsižvelgiant į būklę, Rapamune vartojimą reikia nutraukti ir pradėti gydyti kitokiais imunosupresantais.

Vaistinio preparato veiksmingumo stebėjimas ir dozės koregavimas

Sirolimuzo kiekį visame kraujyje būtina atidžiai stebėti šiems pacientams:

- 1) ligoniams, sergantiems kepenų ligomis;
- 2) ligoniams, kurie kartu su Rapamune vartoja CYP3A4 fermentus indukuojančius arba juos slopinančius vaistinius preparatus arba jų vartojimą nutraukė (žr. 4.5 skyrių); ir (arba)
- 3) pacientams, kuriems smarkiai sumažinamos ciklosporino dozės arba jo vartojimas nutraukiamas, nes šiems pacientams greičiausiai teks skirti kitokias vaistinio preparato dozes.

Vaistinio preparato veiksmingumo stebėjimas neturi būti vienintelis sirolimuzo dozės koregavimo pagrindas. Atidžiai reikia stebėti klinikinius požymius (simptomus) ir audinių biopsijos bei laboratorinių tyrimų duomenis.

Daugelio pacientų, išgėrusių 2 mg Rapamune praėjus 4 valandoms po ciklosporino pavartojimo, visame kraujyje sirolimuzo koncentracija prieš skiriant sekančią vaisto dozę svyravo nuo 4 iki 12 nanogramų/ml tikslinėse ribose (išreikšta tyrimo chromatografija reikšme). Norint, kad gydymas būtų veiksmingas, reikia visiems pacientams stebėti vaistinio preparato koncentraciją kraujyje.

Geriausia, kad Rapamune dozė būtų koreguojama, atsižvelgiant į daugiau nei vieno mažiausios vaistinio preparato koncentracijos matavimo, atliekamo daugiau kaip po 5 dienų nuo ankstesnio dozės pakeitimo, duomenis.

Nutraukus Rapamune geriamojo tirpalo vartojimą pacientai gali pradėti vartoti tabletes, skiriant tokią pat dozę miligramais, tačiau rekomenduojama po vaistinio preparato formos ar tablečių stiprumo pakeitimo praėjus 1-2 savaitėms iširti sirolimuzo koncentraciją prieš skiriant sekančią vaisto dozę, įsitikinant, kad ji atitinka rekomenduojamas tikslines ribas.

Rekomenduojama, kad nutraukus ciklosporino vartojimą Rapamune koncentracija prieš skiriant sekančią vaisto dozę būtų nuo 12 iki 20 nanogramų/ml (nustatoma chromatografiniu tyrimu). Ciklosporinas slopina sirolimuzo metabolizmą, todėl nutraukus pirmojo vartojimą ir nepadidinus sirolimuzo dozės, jo koncentracija sumažės. Ciklosporino vartojimą nutraukus, sirolimuzo dozę vidutiniškai reikės didinti 4 kartus: 2 kartus dėl to, kad nebus famakokinetinės sąveikos, ir 2 kartus, kad padidėtų imunosupresinis poveikis, kuris priklausė nuo ciklosporino. Sirolimuzo dozės didinimo greitis turėtų atitikti ciklosporino eliminacijos greitį.

Jeigu palaikomojo gydymo metu (po ciklosporino vartojimo nutraukimo) Rapamune dozę reikės dar keisti, daugumai pacientų ją galima apskaičiuoti pagal paprastą formulę: nauja dozė = vartojama dozė x (tikslinė koncentracija/esama koncentracija). Jeigu reikia gerokai padidinti sirolimuzo koncentraciją prieš skiriant sekančią vaisto dozę, kartu su nauja palaikomąja doze reikia apgalvoti įsotinamąją dozę: įsotinamoji Rapamune dozė = 3 x (nauja palaikomoji dozė – vartojama palaikomoji dozė). Didžiausia bet kurią parą vartojama Rapamune dozė neturi būti didesnė kaip 40 mg. Jeigu apskaičiuota paros dozė dėl įsotinosios yra didesnė negu 40 mg, įsotinamąją dozę reikia išgerti per dvi dienas. Po įsotinosios dozės pavartojimo mažiausiai 3-4 dienas reikia matuoti sirolimuzo koncentraciją kraujyje prieš skiriant sekančią vaisto dozę.

Rekomenduojamos sirolimuzo koncentracijos prieš skiriant sekančią vaisto dozę ribos 24 val. laikotarpiu yra paremtos tyrimo chromatografija duomenimis. Sirolimuzo koncentracija visame kraujyje matuojama keliais metodais. Šiuo metu klinikinėje praktikoje sirolimuzo koncentracija visame kraujyje matuojama chromatografija ir imunologiniu metodu. Šiais skirtingais metodais nustatytos koncentracijos reikšmės nėra viena kitą galinčios pakeisti. Visos šioje vaistinio preparato charakteristikų santraukoje nurodytos sirolimuzo koncentracijos reikšmės buvo nustatytos chromatografijos metodais arba konvertuotos į šiais metodais nustatomus atitikmenis. Tikslines ribas reikia koreguoti atsižvelgiant į metodą, kuriuo buvo nustatyta sirolimuzo koncentracija prieš skiriant sekančią vaisto dozę. Kadangi rezultatai priklauso nuo tyrimo ir laboratorijos, taip pat laikui bėgant rezultatai gali keistis, reikia koreguoti tikslinį terapinį diapazoną, remiantis išsamia informacija apie tam tikro centro naudojamą tyrimą. Todėl atsakingi vietinės laboratorijos atstovai turi nuolat toliau informuoti gydytojus apie toje laboratorijoje naudojamą sirolimuzo koncentracijos nustatymo metodą.

Pacientai, sergantys sporadine limfangiolejomiozė (S-LAM)

Pacientams, sergantiems S-LAM, iš pradžių reikia skirti 2 mg per parą Rapamune dozę. Kas 10–20 parų reikia matuoti sirolimuzo koncentraciją visame kraujyje prieš tolesnės dozės vartojimą ir koreguoti dozę, siekiant palaikyti 5–15 ng/ml koncentraciją.

Daugumai pacientų dozės keitimą galima apskaičiuoti paprasta lygtimi: nauja Rapamune dozė = dabartinė dozė x (tikslinė koncentracija / dabartinė koncentracija). Dažnai keičiant Rapamune dozę pagal ne pusiausvyrosios būsenos sirolimuzo koncentraciją, gali būti paskirta per didelė arba per maža dozė, nes sirolimuzo pusinės eliminacijos laikas ilgas. Suregulavus Rapamune palaikomąją dozę, pacientai turi tęsti gydymą vartodami naująją palaikomąją dozę ne trumpiau kaip 7–14 parų, tik tada galima vėl keisti dozę stebint koncentraciją. Pasiekus stabilią dozę, terapinį vaisto stebėjimą reikia atlikti ne rečiau kaip kas 3 mėnesius.

Šiuo metu nėra kontroliuojamų tyrimų metu gautų S-LAM gydymo duomenų, vaisto skiriant ilgesnį kaip vienerių metų laikotarpį, todėl vartojant ilgai gydymo naudą reikia įvertinti iš naujo.

Specialios populiacijos

Juodaodžiai pacientai

Yra kai kurių duomenų, rodančių, jog juodaodžiams (dažniausiai afroamerikiečiams) persodinto inksto recipientams tokiam pat vaistinio preparato poveikiui pasireikšti reikia ir didesnės sirolimuzo dozės, ir didesnės mažiausios vaistinio preparato koncentracijos kraujyje, nei nejuodaodžiams pacientams. Duomenų apie veiksmingumą ir saugumą yra pernelyg mažai, kad būtų galima rekomenduoti tinkamas sirolimuzo dozes juodaodžiams persodinto inksto recipientams.

Senyvo amžiaus pacientai

Klinikiniuose Rapamune geriamojo tirpalo tyrimuose vyresnių kaip 65 metų pacientų dalyvavo per mažai, todėl nebuvo galima nustatyti, ar tokio amžiaus pacientų organizmą vaistinis preparatas veikia taip pat, kaip ir jaunesnių (žr. 5.2 skyrių).

Inkstų ligos

Dozavimo keisti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Kepenų ligos

Kepenų ligomis sergantiems pacientams gali būti sumažėjęs sirolimuzo klirensas (žr. 5.2 skyrių). Sunkiomis kepenų ligomis sergantiems pacientams rekomenduojama palaikomąją Rapamune dozę sumažinti maždaug per pusę.

Rekomenduojama atidžiai stebėti ligonių, sergančių kepenų ligomis, visame kraujyje mažiausią sirolimuzo koncentraciją (žr. *Vaistinio preparato veiksmingumo stebėjimas ir dozės koregavimas*). Rapamune įsotinimo dozės keisti nebūtina.

Sunkiomis kepenų ligomis sergantiems ligoniams po dozės koregavimo arba įsotinosios dozės skyrimo sirolimuzo koncentraciją prieš skiriant sekančią vaisto dozę reikia matuoti kas 5–7 dienas, kol 3 kartus iš eilės koncentracija bus pastovi, nes dėl ilgesnio pusinės eliminacijos laiko pastovi koncentracija pasiekama per ilgesnį laiką.

Vaikų populiacija

Rapamune saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 18 metų amžiaus vaikams ir paaugliams neištirti. Informacija apie šiuo metu esamus duomenis išdėstyta 4.8, 5.1 ir 5.2 skyriuose, tačiau jokių dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Vartojimo metodas

Rapamune skirtas vartoti tik per burną.

Sutraiškytų, sukramtytų ar perskeltų tablečių biologinis prieinamumas netirtas, todėl tokio vartojimo rekomenduoti negalima.

Rapamune tabletes reikia gerti visuomet vienodai – su maistu arba be jo, kad koncentracijos svyravimai būtų mažesni.

Su greipfrutų sultimis gerti negalima (žr. 4.5 skyrių).

Negalima vartoti kartotinių 0,5 mg tablečių dozių vietoj 1 mg ar kito stiprumo tablečių (žr. 5.2 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Rapamune poveikis pacientams, kuriems persodintas inkstas, priklausantiems didelės imuninės rizikos grupei, iširtas nepakankamai, todėl tokiems pacientams preparato vartoti nerekomenduojama (žr. 5.1 skyrių).

Pacientams, kuriems persodintas inkstas ir transplantato funkcija uždelsta, sirolimuzas gali uždelsti inkstų funkcijos atsigavimą.

Padidėjusio jautrumo reakcijos

Sirolimuzo vartojimas gali sukelti padidėjusio jautrumo reakcijas, įskaitant anafilaksines ir anafilaktoidines reakcijas, angioneurozinę edemą, eksfoliacinį dermatitą bei hipersensibilizacinį vaskulitą (žr. 4.8 skyrių).

Vartojimas kartu

Imunosupresiniai preparatai (tik pacientams, kuriems persodintas inkstas)

Klinikinių tyrimų metu sirolimuzas buvo vartojamas kartu su takrolimuzu, ciklosporinu, azatioprinu, mikofenolato mofetiliu, kortikosteroidais ir citotoksinais antikūnais. Sirolimuzo ir kitų imunosupresinių vaistinių preparatų derinimas plačiai netirtas.

Pacientams, vartojantiems kartu Rapamune ir ciklosporiną, būtina stebėti inkstų funkciją. Jei padidėjęs kreatinino kiekis serume, būtina atitinkamai keisti imunosupresinį gydymą. Preparatus, kurie gali bloginti inkstų funkciją, vartoti kartu su Rapamune reikia atsargiai.

Nustatyta, kad pacientams, ilgiau kaip 3 mėnesius gydytiems Rapamune ir ciklosporinu, padidėjo kreatinino kiekis serume bei sumažėjo apskaičiuotasis glomerulų filtracijos greitis, palyginus su kontrolinės grupės pacientais, gydytais ciklosporinu ir placebo arba azatioprinu. Pacientų, kuriems buvo sėkmingai nutrauktas ciklosporino vartojimas, kreatinino kiekis serume sumažėjo, apskaičiuotasis glomerulų filtracijos greitis padidėjo ir rečiau atsirado vėžinių susirgimų, palyginus su pacientų, toliau gydomų ciklosporinu. Negalima rekomenduoti Rapamune ir ciklosporino ilgai vartoti kartu palaikomajam gydymui.

Remiantis tolesnių klinikinių tyrimų duomenimis, pacientams, kuriems buvo *de novo* persodinti inkstai, vartoti Rapamune, mikofenolato mofetilį ir kortikosteroidus, kartu taikant indukcinį gydymą IL-2 receptoriaus antikūnu (IL2R Ab), nerekomenduojama (žr. 5.1 skyrių).

Rekomenduojama periodiškai kiekybiškai stebėti baltymų išsiskyrimą su šlapimu. Atliekant klinikinį tyrimą, kuriuo buvo vertinamas palaikomajam gydymui po inksto persodinimo pradamas Rapamune vartojimas vietoj kalcineurino inhibitorių, paprastai praėjus nuo 6 iki 24 mėnesių nuo perėjimo prie Rapamune vartojimo buvo pastebimas padidėjęs baltymų išsiskyrimas su šlapimu (žr. 5.1 skyrių). Tyrimo metu 2 % pacientų taip pat buvo nustatyta pirmą kartą pasireiškusi nefrozė (nefrozinis sindromas) (žr. 4.8 skyrių). Atlikus atvirą atsitiktinių imčių tyrimą, perėjimas nuo kalcineurino inhibitoriaus takrolimuzo prie Rapamune po inksto persodinimo buvo susietas su didesniu nepageidaujamų reiškinių atvejų skaičiumi, nesant didesnio efektyvumo ir todėl negali būti rekomenduojamas (žr. 5.1 skyrių).

Kartu vartojant Rapamune ir kalcineurino inhibitorius gali padidėti pastarojo preparato sukeliama hemolizinio ureminio sindromo, trombinės trombocitopeninės purpuros arba trombinės mikroangiopatijos (HUS/TTP/TMA) pavojus.

HMG-CoA reduktazės inhibitoriai

Klinikinių tyrimų metu pacientai, kurie Rapamune vartojo kartu su HMG-CoA reduktazės inhibitoriais ir (arba) fibratais, gydymą toleravo gerai. Reikia stebėti, ar pacientams, vartojantiems Rapamune kartu su CsA arba atskirai, nepadidėja lipidų kiekis ir ar pacientams, vartojantiems Rapamune kartu su HMG-CoA reduktazės inhibitoriais ir (arba) fibratais, neprasideda rabdomiolizė arba kitoks nepageidaujamas poveikis, minimas šių vaistinių preparatų charakteristikų santraukoje.

Citochromo P450 izofermentai

Vartoti sirolimuzą kartu su stipriai CYP3A4 slopinančiais (pvz., ketokonazolu, vorikonazolu, itrakonazolu, telitromicinu arba klaritromicinu) arba CYP3A4 sužadinančiais (pvz., rifampinu, rifabutinu) preparatais nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

Angioneurozinė edema

Rapamune ir angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitorių kartu vartojantiems pacientams pasireiškėdavo angioneurozinei edemai būdingų reakcijų. Angioneurozinė edema gali sustiprėti ir dėl padidėjusios sirolimuzo koncentracijos, pvz., dėl sąveikos su stipriais CYP3A4 inhibitoriais (vartojant kartu su AKF inhibitoriais arba be jų) (žr. 4.5 skyrių). Tam tikrais atvejais angioneurozinė edema praėjo nutraukus Rapamune vartojimą arba sumažinus jo dozę.

Pacientams, kuriems persodintas inkstas, buvo pastebimos dažnesnės sirolimuzo, vartojant jį kartu su AKF inhibitoriais, biopsijos būdu patvirtintos ūminės atmetimo reakcijos (BCAR) (žr. 5.1 skyrių). Pacientai, kurie kartu su sirolimuzu vartoja AKF inhibitorius, turėtų būti atidžiai stebimi.

Skiepijimas

Imunosupresiniai vaistiniai preparatai gali keisti vakcinų poveikį. Vartojant imunosupresinius vaistinius preparatus, taip pat ir Rapamune, vakcinos gali būti mažiau veiksmingos. Vartojant Rapamune reikia vengti skiepyti gyvomis vakcinomis.

Piktybiniai augliai

Dėl imuninės sistemos slopinimo gali sumažėti atsparumas infekcijai, atsirasti limfoma ar kitoks piktybinis auglys, ypač odos (žr. 4.8 skyrių). Pacientams, kuriems padidėjusi odos vėžio rizika, reikia saugotis saulės ir ultravioletinių (UV) spindulių, dėvėti nuo jų apsaugančius drabužius ir naudoti gerai apsaugančius nuo saulės nudegimo kosmetinius preparatus.

Infekcijos

Per stiprus imuninės sistemos slopinimas gali padidinti imlumą infekcinėms ligoms, įskaitant oportunistines infekcijas (kurias sukelia bakterijos, grybeliai, virusai bei pirmuonys), mirtinas infekcijas ir sepsį.

Pavyzdžiui, pacientams, kuriems persodintas inkstas, tai gali būti BK virusinė nefropatija ir su JC virusu susijusi progresuojančioji daugiažidininė leukoencefalopatija (angl. *progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML). Šios infekcijos dažnai yra susijusios su didele bendra imuninės sistemos slopinimo rizika ir gali sukelti sunkias ar mirtinas būkles, į kurias gydytojai turi atsižvelgti taikydami diferencinę diagnostiką pacientams, kurių imunitetas susilpnėjęs ir kuriems nustatytas inkstų veiklos silpnėjimas arba neurologiniai simptomai.

Kai kurie pacientai, kuriems persodintas inkstas, profilaktiškai nevartoję antimikrobinių vaistinių preparatų, susirgo *Pneumocystis carinii* sukelta pneumonija. Todėl pirmuosius 12 mėnesių po transplantacijos reikia profilaktiškai vartoti antimikrobinių preparatų nuo *Pneumocystis carinii* sukeliama plaučių uždegimo.

Ligoniai 3 mėnesius po inksto transplantacijos turėtų profilaktiškai vartoti vaistinius preparatus nuo citomegaloviruso (CMV), ypač tie, kuriems gresia didesnė rizika susirgti CMV sukeliama infekcine liga.

Kepenų ligomis sergantys pacientai

Rekomenduojama atidžiai stebėti ligonių, sergančių kepenų ligomis, visame kraujyje mažiausią sirolimuzo koncentraciją. Sunkiomis kepenų ligomis sergantiems ligoniams rekomenduojama mažinti palaikomąją dozę per pusę, remiantis klirenso sumažėjimu (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius). Kadangi šiems ligoniams pusinės eliminacijos laikas yra ilgesnis, po įsotinamosios dozės skyrimo arba dozės koregavimo vaistinio preparato veiksmingumas turi būti stebimas ilgesnį laiką, kol pasiekiamos pastovios koncentracijos (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Pacientai, kuriems persodintos kepenys ir plaučiai

Rapamune vartojimo ligonių imunosupresiniam gydymui po kepenų ir plaučių persodinimo saugumas ir veiksmingumas neištirtas, todėl tokiems pacientams preparato vartoti nerekomenduojama.

Dviejuose klinikiniuose tyrimuose pacientams, kuriems buvo *de novo* persodintos kepenys, vartojant sirolimuzą kartu su ciklosporinu ar takrolimuzu dažniau pasireiškė kepenų arterijos trombozė, o dėl jos – organo atmetimo reakcija arba mirtis.

Klinikiniame tyrime pacientams, kuriems buvo persodintos kepenys, atsitiktinai atrinktiems vietoj kalcineurino inhibitorių (CNI) pradėti vartoti sirolimuzą, lyginant su toliau 6–144 mėnesius po kepenų persodinimo CNI vartojusiais pacientais, pranašumo pagal nuo pradinių duomenų priklausančio GFR rodiklį po 12 mėnesių nenustatyta (atitinkamai -4,45 ml/min. ir -3,07 ml/min.). Tyrime taip pat nenustatyta mažesnio veiksmingumo pagal bendrus transplantato netekimo, trūkstumų išgyvenamumo duomenų ar mirčių rodiklius grupėje, kuri pradėjo vartoti sirolimuzą, lyginant su grupe, kuri toliau vartojo CNI. Mirčių dažnis grupėje, kuri pradėjo vartoti sirolimuzą, buvo didesnis nei CNI toliau vartojusioje grupėje, nors reikšmingų dažnio skirtumų nenustatyta. Ankstyvo pasitraukimo iš tyrimo, bendro nepageidaujamų reiškinių (ir ypač infekcijų) bei biopsija patvirtinto ūmaus kepenų transplantato atmetimo po 12 mėnesių dažnis grupėje, kuri pradėjo vartoti sirolimuzą, buvo reikšmingai didesnis nei CNI toliau vartojusioje grupėje.

Vartojant sirolimuzą sudėtiniam imunosupresiniam gydymui pacientams po *de novo* plaučių persodinimo pasireiškė bronchų anastomozių nutrūkimas, dažniausiai sukėlęs paciento mirtį.

Sisteminis poveikis

Rapamune vartojantiems pacientams buvo žaizdų gijimo sutrikimo ar sulėtėjimo, įskaitant limfocelę (pacientams, kuriems persodintas inkstas) ir žaizdų dehiscenciją, atvejų. Remiantis medicininės literatūros duomenimis, pacientams, kurių kūno masės indeksas (KMI) yra didesnis kaip 30 kg/m², gali būti padidėjusi sutrikusio žaizdų gijimo rizika.

Rapamune vartojantiems pacientams taip pat nustatytas skysčių kaupimasis, įskaitant periferinę edemą, limfoedemą, skystį pleuroje ir skystį perikarde (įskaitant hemodinamiškai reikšmingas skysčio sankaupas vaikams ir suaugusiesiems).

Rapamune vartojimas buvo susijęs su cholesterolio bei trigliceridų koncentracijos serume padidėjimu, dėl kurio gali prireikti gydymo. Todėl reikia laboratoriniais metodais tikrinti, ar pacientams, vartojantiems Rapamune, neatsiranda hiperlipidemijos, o ją nustačius pradėti gydymą dieta, mankšta bei lipidų kiekį mažinančiais vaistiniais preparatais. Prieš pradėdant vartoti Rapamune kartu su kitais imunosupresantais pacientams, kuriems yra hiperlipidemija, būtina įvertinti galimą pavojų ir naudą. Jeigu yra atspari hiperlipidemija, būtina kartotinai nustatyti tolesnio gydymo Rapamune pavojaus ir naudos santykį.

Sacharozė ir laktozė

Sacharozė

Šio vaisto negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – fruktozės netoleravimas, gliukozės ir galaktozės malabsorbcija arba sacharazės ir izomaltazės stygius.

Laktozė

Šio vaisto negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – Lapp laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Daug sirolimuzo metabolizuoja CYP3A4 izofermentas žarnų sienelėje bei kepenyse. Sirolimuzas taip pat yra daugelio vaistinių preparatų eliminacijos siurblio P-glikoproteino (P-gp), esančio plonojoje žarnoje, substratas. Todėl sirolimuzo absorbciją ir eliminaciją gali keisti preparatai, kurie daro poveikį šiems baltymams. Preparatai, slopinantys CYP3A4 (pvz., ketokonazolas, vorikonazolas, itrakonazolas, telitromicinas ar klaritromicinas), slopina sirolimuzo metabolizmą ir didina sirolimuzo koncentraciją. Sužadinantys CYP3A4 (pvz., rifampinas ar rifabutinas) spartina sirolimuzo metabolizmą ir mažina sirolimuzo koncentraciją. Sirolimuzą vartoti kartu su preparatais, stipriai slopinančiais CYP3A4 arba sužadinančiais CYP3A4, nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

Rifampicinas (CYP3A4 induktorius)

Kartotines rifampicino dozes vartojančių pacientų, išgėrusių vieną 10 mg Rapamune geriamojo tirpalo dozę, kraujyje sirolimuzo koncentracija buvo mažesnė. Rifampicinas padidina sirolimuzo klirensą maždaug 5,5 karto bei sumažina AUC ir C_{max} atitinkamai apie 82 % ir 71 %. Vartoti kartu sirolimuzą ir rifampiciną nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

Ketokonazolas (CYP3A4 inhibitorius)

Vartojant kartotines ketokonazolo dozes smarkiai padidėja sirolimuzo absorbcijos greitis bei apimtis, taip pat sirolimuzo ekspozicija (vartojant Rapamune geriamąjį tirpalą); tai rodo atitinkamai 4,4, 1,4 ir 10,9 karto padidėję sirolimuzo C_{max} , t_{max} ir AUC duomenys. Vartoti kartu sirolimuzą ir ketokonazolą nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

Vorikonazolas (CYP3A4 inhibitorius)

Sveikiems savanoriams išgėrus sirolimuzo (vienkartinę 2 mg dozę) kartu su geriamosiomis kartotinėmis vorikonazolo dozėmis (400 mg kas 12 val. vieną dieną, po to 8 dienas po 100 mg kas 12 val.) sirolimuzo C_{max} padidėja vidutiniškai 7 kartus, o AUC – 11 kartų. Vartoti kartu sirolimuzą ir vorikonazolą nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

Diltiazemas (CYP3A4 inhibitorius)

Vartojant kartu 10 mg Rapamune tirpalo ir 120 mg diltiazemo labai pakinta sirolimuzo biologinis pasisavinimas. Sirolimuzo C_{max} , t_{max} ir AUC padidėja atitinkamai 1,4, 1,3 ir 1,6 karto. Sirolimuzas nedaro poveikio nei diltiazemo, nei jo metabolitų desacetildiltiazemo bei desmetildiltiazemo farmakokinetikai. Vartojantiesiems diltiazemą sirolimuzo koncentraciją kraujyje reikia matuoti, kad dozę būtų galima koreguoti.

Verapamilis (CYP3A4 inhibitorius)

Vartojant kartotines verapamilio ir sirolimuzo geriamojo tirpalo dozes, smarkiai sutrinka abiejų vaistinių preparatų absorbcijos greitis ir apimtis. Sirolimuzo C_{max} , t_{max} ir AUC visame kraujyje padidėja atitinkamai 2,3, 1,1 ir 2,2 karto. S(-) verapamilio C_{max} ir AUC plazmoje padidėja 1,5 karto, o t_{max} sumažėja 24 %. Sirolimuzo koncentraciją reikia matuoti, kad abiejų vaistinių preparatų dozė būtų galima atitinkamai sumažinti.

Eritromicinas (CYP3A4 inhibitorius)

Vartojant kartotines eritromicino ir sirolimuzo geriamojo tirpalo dozes smarkiai padidėja abiejų vaistinių preparatų absorbcijos greitis ir apimtis. Sirolimuzo C_{max} , t_{max} ir AUC visame kraujyje

padidėja atitinkamai 4,4, 1,4 ir 4,2 karto. Eritromicino C_{max} , t_{max} ir AUC padidėja atitinkamai 1,6, 1,3 ir 1,7 karto. Sirolimuzo koncentraciją reikia matuoti, kad abiejų vaistinių preparatų dozes būtų galima atitinkamai sumažinti.

Ciklosporinas (CYP3A4 substratas)

Ciklosporinas A (CsA) smarkiai didina sirolimuzo absorbcijos greitį bei apimtį. Išgėrus sirolimuzo (5 mg) kartu su CsA ir praėjus 2 valandoms (5 mg) bei 4 valandoms (10 mg) po ciklosporino A (CsA) (300 mg) pavartojimo, sirolimuzo AUC padidėja atitinkamai apie 183 %, 141 % ir 80 %. CsA poveikį patvirtina padidėję C_{max} ir t_{max} . Išgėrus sirolimuzo 2 val. prieš CsA vartojimą, sirolimuzo C_{max} ir AUC nepakinta. Sveikiems savanoriams vienkartinė sirolimuzo dozė, paskirta kartu ar praėjus 4 val., nekeičia ciklosporino (mikroemulsijos) farmakokinetikos. Rapamune reikia gerti praėjus 4 valandoms po ciklosporino (mikroemulsijos) pavartojimo.

Geriamieji kontraceptikai

Geriantiems Rapamune geriamąjį tirpalą ir kontraceptiką, kurio sudėtyje yra 0,3 mg norgestrelio ir 0,03 mg etinilestradiolio, klinikai reikšmingos farmakokinetinės sąveikos nepasireiškė. Nors vienos dozės sąveikos su geriamuoju kontraceptiku tyrimo rezultatai rodo, jog farmakokinetinės sąveikos nebūna, tačiau negalima paneigti tikimybės, kad ilgą laiką vartojant Rapamune gali pakisti farmakokinetika ir geriamojo kontraceptiko veiksmingumas.

Kita galima sąveika

CYP3A4 inhibitoriai gali mažinti sirolimuzo metabolizmą bei didinti jo koncentraciją kraujyje. Tokie inhibitoriai yra kai kurie priešgrybeliniai vaistiniai preparatai (pvz.: klotrimazolas, flukonazolas, itrakonazolas, vorikonazolas), kai kurie antibiotikai (pvz.: troleandomicinas, telitromicinas, klaritromicinas), kai kurie proteazės inhibitoriai (pvz.: ritonaviras, indinaviras, bocepreviras, telapreviras), nikardipinas, bromokriptinas, cimetidinas ir danazolis.

CYP3A4 induktoriai gali pagreitinti sirolimuzo metabolizmą ir sumažinti jo koncentraciją kraujyje (pvz., paprastoji jonažolė (*Hypericum perforatum*), vaistiniai preparatai nuo traukulių: karbamazepinas, fenobarbitalis, fenitoinas).

Nors sirolimuzas slopina žmogaus kepenų mikrosomų citochromo P₄₅₀ izofermentus CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ir CYP3A4/5 *in vitro*, manoma, kad veiklioji medžiaga neslopina šių izofermentų veiklos *in vivo*, kadangi tokiam poveikiui sukelti reikia daug didesnės sirolimuzo koncentracijos, negu atsirandačios vartojant gydomąją Rapamune dozę. P-glikoproteino inhibitoriai gali sumažinti sirolimuzo išskyrimą iš žarnyno ląstelių bei padidinti sirolimuzo koncentraciją.

Greipfrutų sultys keičia metabolizmą, kuriame dalyvauja CYP3A4, todėl vartojant vaistinį preparatą reikia jų negerti.

Farmakokinetinė sąveika gali pasireikšti su virškinimo trakto motoriką veikiančiais preparatais, pvz., cisapridu ir metoklopramidu.

Sirolimuzo ir acikloviro, atorvastatino, digoksino, glibenklamido, metilprednizolono, nifedipino, prednizolono, trimetoprino ir sulfametoksazolio farmakokinetinės sąveikos, galinčios turėti įtakos gydymui, nepastebėta.

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys

Vartojant Rapamune ir dar 12 savaičių po gydymosi juo reikia naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą (žr. 4.5 skyrių).

Nėštumas

Duomenų apie sirolimuzo vartojimą nėštumo metu nėra arba jų yra nedaug. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas. Rapamune nėštumo metu vartoti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus. Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir paskui bent 12 savaičių.

Žindymas

Nustatyta, kad žindymo laikotarpiu sugirdžius radioaktyviais atomais pažymėto sirolimuzo žiurkėms, radioaktyvios medžiagos išsiskiria su pienu. Ar vaistinio preparato patenka į moters pieną, nežinoma. Dėl galimo sirolimuzo nepageidaujamo poveikio žindomam kūdikiui, gydant Rapamune žindymą reikia nutraukti.

Vaisingumas

Kai kuriems Rapamune gydytiems pacientams nustatytas spermos parametrų pablogėjimas. Daugumoje atvejų, nutraukus Rapamune vartojimą, šis poveikis išnyko (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Rapamune poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus nežinoma. Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Nepageidaujamas poveikis, pastebėtas vartojant persodinto inksto atmetimo profilaktikai

Dažniausiai (>10% pacientų) atsiradusios nepageidaujamos reakcijos yra trombocitopenija, anemija, karščiavimas, padidėjęs kraujospūdis, hipokalemija, hipofosfatemija, šlapimo takų infekcija, hipercholesterolemija, hiperglikemija, hipertrigliceridemija, pilvo skausmas, limfocista, periferinė edema, artralgija, spuogai, viduriavimas, skausmas, vidurių užkietėjimas, pykinimas, galvos skausmas, kreatinino ar laktatdehidrogenazės (LDH) kiekio padidėjimas kraujyje.

Bet kuri nepageidaujama reakcija (-os) gali atsirasti dažniau, didėjant mažiausiai sirolimuzo koncentracijai kraujyje.

Toliau išvardytos nepageidaujamos reakcijos, pastebėtos klinikinių tyrimų metu ir vaistiniu preparatu gydant po to, kai jis pateko į rinką.

Nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal organų sistemų klases ir pasireiškimo dažnį (pacientų, kuriems numatomas reakcijos pasireiškimas, skaičių), taikant šiuos dažnio apibrėžimus: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

Kiekvieno dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

Daugumai pacientų buvo taikomas imunosupresinis režimas, t. y., jie buvo gydomi Rapamune ir kartu kitais imunosupresantais.

Organų sistemų klasė	Labai dažni (≥1/10)	Dažni (≥1/100 to <1/10)	Nedažni (≥1/1000 to <1/100)	Reti (≥1/10,000 to <1/1000)	Dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis)
Infekcijos ir infestacijos	Pneumonija, grybelių infekcija, virusų infekcija, bakterijų infekcija, paprastoji pūslelinė, Šlapimo takų infekcija	Sepsis, pielonefritas, citomegalo virusų infekcija, juostinė pūslelinė, sukelta varicella zoster viruso	<i>Clostridium difficile</i> sukeltas kolitas, mikobakterijų infekcija (įskaitant tuberkuliozę), Epšteino Baro virusų infekcija		
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)		Nemelanominis odos vėžys*	Limfoma*/ piktybinė melanoma*; potransplantacinis limfoproliferacinis sutrikimas		Neuroendokrininė odos karcinoma*
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Trombocitopenija, anemija, leukopenija	Hemolizinis ureminis sindromas, neutropenija	Pancitopenija, trombozinė trombocitopeninė purpura		
Imuninės sistemos sutrikimai		Padidėjusio jautrumo reakcija (įskaitant angioneurozinę edemą, anafilaksinę ir anafilaktoidinę reakciją)			
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Hipokalemija, hipofosfatemija, hiperlipidemija (įskaitant hipercholesterolemiją), hiperglikemija, hipertrigliceridemija, Cukrinis diabetas				
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas				Užpakalinės laikinosios encefalopatijos sindromas
Širdies sutrikimai	Tachikardija	Skystis perikarde			

Organų sistemų klasė	Labai dažni (≥1/10)	Dažni (≥1/100 to <1/10)	Nedažni (≥1/1000 to <1/100)	Reti (≥1/10,000 to <1/1000)	Dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis)
Kraujagyslių sutrikimai	Limfocista, padidėjęs kraujospūdis	Venų trombozė (įskaitant giliųjų venų trombozė)	Edema dėl limfagyslių obstrukcijos		
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		Plaučių embolija, Pneumonitas*, skystis pleuroje, kraujavimas iš nosies	Kraujavimas iš plaučių	Alveolių proteinozė	
Virškinimo trakto sutrikimai	Pilvo skausmas, viduriavimas, vidurių užkietėjimas, pykinimas	Pankreatitas, Stomatitas Ascitas			
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Kepenų funkcijos tyrimų duomenų nuokrypis nuo normos (įskaitant alaninaminotransferazės ir aspartataminotransferazės aktyvumo padidėjimą)		Kepenų nepakankamumas*		
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Išbėrimas, spuogai		Eksfoliacinis dermatitas	Alerginis vaskulitas	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Artralgija	Osteonekrozė			
Inkstų ir šlapimtakų sutrikimai	Proteinurija		Nefrozinis sindromas (žr. 4.4 skyrių), židininė segmentinė glomerulosklerozė*		
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	Menstruacijų sutrikimai (įskaitant amenorėją ir menoragiją)	Kiaušidžių cistos,			

Organų sistemų klasė	Labai dažni (≥1/10)	Dažni (≥1/100 to <1/10)	Nedažni (≥1/1000 to <1/100)	Reti (≥1/10,000 to <1/1000)	Dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis)
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Edema, Periferinė edema, karščiavimas, skausmas gijimo sutrikimas*				
Tyrimai	Laktatdehidrogenazės kiekio padidėjimas kraujyje, kreatinino kiekio padidėjimas kraujyje				

* Žr. toliau esantį skyrių.

Tam tikrų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Imunosupresija didina imlumą limfomai ir kitokiam piktybiniam procesui, ypač odos (žr. 4.4 skyrių).

Imunosupresantais, įskaitant Rapamune, gydomiems pacientams nustatyti BK virusinės nefropatijos ir su JC virusu susijusios progresuojančiosios daugiažidininės leukoencefalopatijos atvejai.

Buvo toksinio poveikio kepenims atvejų. Jo rizika gali didėti didėjant mažiausiai sirolimuzo koncentracijai kraujyje. Retais atvejais pasireiškė mirtina kepenų nekrozė, susijusi su padidėjusia mažiausia sirolimuzo koncentracija kraujyje.

Imunosupresantais, įskaitant Rapamune, gydomiems ligoniams buvo neidentifikuotos infekcinės etiologijos intersticinės plaučių ligos (įskaitant pneumonitą, nedažną, pneumoniją skatinantį obliteruojantį bronchiolitą (angl. BOOP) bei plaučių fibrozę), kartais mirtinos, atvejų. Kai kada intersticinė plaučių liga praeidavo, sumažinus Rapamune dozę arba nutraukus jo vartojimą. Padidėjus mažiausiai sirolimuzo koncentracijai kraujyje, tokios ligos rizika gali padidėti.

Po transplantacijos operacijos buvo gijimo sutrikimo, įskaitant fascijų dehiscenciją, pooperacinę išvaržą ir anastomozės (pvz., žaizdų, kraujagyslių, kvėpavimo takų, šlapimtakų ir tulžies latakų) irimą, atvejų.

Kai kuriems Rapamune gydytiems pacientams nustatytas spermų parametru pablogėjimas. Daugumoje atvejų, nutraukus Rapamune vartojimą, šis poveikis išnyko (žr. 5.3 skyrių).

Pacientams, kurių transplantato funkcija uždelsta, sirolimuzas gali uždelsti inkstų funkcijos atsigavimą.

Sirolimuzo vartojant kartu su kalcineurino inhibitoriais gali didėti pastarųjų vaistinių preparatų sukeliama HUS/TTP/TMA rizika.

Nustatyta židininė segmentinė glomerulosklerozė.

Rapamune vartojantiems pacientams taip pat nustatytas skysčių kaupimasis, įskaitant periferinę edemą, limfoedemą, skystį pleuroje ir skystį perikarde (įskaitant hemodinamiškai reikšmingas skysčio sankaupas vaikams ir suaugusiesiems).

Į klinikinį tyrimą, kuriuo vertinama, ar saugu ir veiksminga palaikomajam gydymui po inksto persodinimo vietoj kalcineurino inhibitorių pradėti vartoti sirolimuzą (siekiama koncentracija – 12–

20 ng/ml) nauji tiriamieji į grupę pacientų (n = 90), kurių pradinis glomerulų filtracijos greitis mažesnis nei 40 ml/min., nebeįtraukiami (žr. 5.1 skyrių). Pastebėta, kad gydant sirolimuzu, šioje grupėje padaugėjo sunkių nepageidaujamų reakcijų, įskaitant pneumoniją, ūmų atmetimą, transplantato atmetimą, netgi pasibaigusį mirtimi (n = 60, laiko po persodinimo mediana – 36 mėnesiai).

Buvo pranešta apie kiaušidžių cistas ir menstruacijų sutrikimus (įskaitant amenorėją ir menoragiją). Pacientes, kurioms atsiranda simptomus sukeliančios kiaušidžių cistos, reikia nukreipti tolimesniam ištyrimui. Kiaušidžių cistų dažnis gali būti didesnis moterims prieš menopauzę, palyginti su moterimis po menopauzės. Kai kuriais atvejais kiaušidžių cistos ir menstruacijų sutrikimai išnyko, nutraukus Rapamune vartojimą.

Vaikų populiacija

Kontroliuojamų klinikinių tyrimų, kuriuose būtų taikytas panašus į dabar suaugusiesiems indikuotiną Rapamune dozavimą, su vaikais ar paaugliais (jaunesniais kaip 18 metų amžiaus) neatlikta.

Saugumas buvo įvertintas atliekant kontroliuojamą klinikinį tyrimą, kuriame dalyvavo jaunesni kaip 18 metų amžiaus pacientai, kuriems buvo persodintas inkstas ir kuriems nustatyta didelė imunologinė rizika, apibrėžiami kaip patyrę vieną ar kelis ūmius alotransplantatų atmetimo epizodus ir (arba) sergantys lėtine alotransplantato nefropatija, nustatyta atliekant inkstų biopsiją (žr. 5.1 skyrių). Rapamune vartojimas kartu su kalcineurino inhibitoriais ir kortikosteroidais buvo susijęs su padidėjusia inkstų veiklos silpnėjimo, lipidų kiekių serume (įskaitant padidėjusį trigliceridų kiekį serume bei cholesterolio kiekį ir kt.) pakitimais bei šlapimo takų infekcijų rizika. Tirtasis gydymo režimas (nuolatinis Rapamune vartojimas kartu su kalcineurino inhibitoriumi) suaugusiesiems ar vaikams ir paaugliams nėra indikuotinas (žr. 4.1 skyrių).

Atliekant kitą tyrimą, kuriame dalyvavo 20 metų amžiaus ir jaunesni pacientai su persodintu inkstu, skirtą įvertinti laipsniško kortikosteroidų vartojimo nutraukimo (pradedant po persodinimo praėjus šešiams mėnesiams) saugumą, taikant persodinimo metu pradėtą gydymą imunosupresantais, skiriant visą dozę imunosupresantų Rapamune ir kalcineurino inhibitoriaus kartu su indukcija basiliksimumu, 19 iš 274 dalyvavusių pacientų (6,9 %) pasireiškė potransplantacinis limfoproliferacinis sutrikimas (angl. *post-transplant lymphoproliferative disorder*, PTLD). Iš 89 pacientų, kurių Epšteino Baro virusų infekcijos (EBV) serume testas prieš persodinimą buvo neigiamas, 13 (15,6 %) atsirado PTLD. Visi pacientai, kuriems atsirado PTLD, buvo jaunesni kaip 18 metų amžiaus.

Duomenų nepakanka, kad būtų galima rekomenduoti vartoti Rapamune vaikams ir paaugliams (žr. 4.2 skyrių).

Nepageidaujamas poveikis, pastebėtas S-LAM sergantiems pacientams

Saugumas įvertintas kontroliuojamame tyrime su 89 LAM sergančiais pacientais, iš kurių 81 pacientas sirgo S-LAM ir 42 iš jų vartojo Rapamune (žr. 5.1 skyrių). Pacientams, sergantiems S-LAM, pastebėtos nepageidaujamos reakcijos į vaistą atitiko žinomą preparato saugumopobūdį, nustatytą jį skiriant persodinto inksto atmetimo profilaktikai. Papildoma reakcija – kūno masės sumažėjimas, apie kurį tyrimo metu dažniau pranešta Rapamune grupėje, palyginti su placebo – dažnas (9,5 %), palyginti su dažnu (2,6 %).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

4.9 Perdozavimas

Rapamune perdozavimo atvejų yra mažai. Pacientui, išgėrusiam 150 mg Rapamune, prasidėjo prieširdžių virpėjimo priepuolis. Apskritai, perdozavimo nepageidaujami reiškiniai atitinka aprašytuosius 4.8 skyriuje. Visais atvejais perdozavus vaistinio preparato pacientui skiriamos įprastinės palaikomosios priemonės. Dėl prasto Rapamune tirpumo vandenyje bei stipraus prisijungimo prie eritrocitų ir plazmos baltymų daug šio vaistinio preparato negalima pašalinti iš organizmo dializės būdu.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – imunosupresantai, selektyvaus poveikio imunosupresantai, ATC kodas – L04AA10.

Sirolimuzas slopina daugelio dirgiklių sukeltą T ląstelių sužadinimą, blokuodamas nuo kalcio priklausomą bei nepriklausomą signalų perdavimą ląstelės viduje. Tyrimai rodo, kad jo veikimo būdas skiriasi nuo ciklosporino, takrolimuzo ir kitų imunosupresantų veikimo būdų. Eksperimentiniais tyrimais nustatyta, kad sirolimuzas prisijungia prie specifinio citozolinio baltymo FKBP-12, o šio baltymo ir sirolimuzo kompleksas slopina žinduolių rapamicino taikinių (RT) – ląstelių ciklui būtiną kinazę. Nuslopinus žinduolių RT blokuojama keletas specifinių signalo perdavimo būdų. Dėl to slopinamas limfocitų sužadinimas ir imuninė sistema.

Sirolimuzas tiesiogiai veikia gyvūnų T ir B ląstelių aktyvinimą, slopindamas imunines reakcijas, pvz., alotransplantatų atmetimą.

Sergant LAM be kita ko plaučių audinys infiltruojamas į lygiuosius raumenis panašiomis ląstelėmis, turinčiomis tuberozinės sklerozės kompleksą (angl. *Tuberous sclerosis complex*, TSC) geną išaktyvinančių mutacijų (LAM ląstelėmis). Nefunkcionuojant TSC genams suaktyvinamas mechanistinio rapamicino taikinio (angl. mTOR) signalinis kelias, dėl ko ima vešėti ląstelės ir skirtis limfangiogeniniai augimo veiksniai. Sirolimuzas slopina suaktyvintą mTOR signalinį kelią ir taip pat LAM ląstelių vešėjimą.

Klinikiniai tyrimai

Organų atmetimo profilaktika

Pagal 3 fazės gydymo ciklosporinu nutraukimo ir palaikomojo gydymo Rapamune tyrimą buvo tirti ligoniai, kuriems yra maža arba vidutinė imuninė rizika ir persodinti mirusių arba gyvų donorų inkstai. Papildomai į tyrimą buvo įtraukti pacientai, kuriems inkstas buvo persodintas pakartotinai ir kuris pirmą kartą persodinus funkcionavo ne mažiau kaip 6 mėnesius. Ciklosporino vartojimas nenutrauktas pacientams, kurie patyrė III laipsnio (pagal Banff skalę) ūmines atmetimo reakcijas, kurių gyvybei palaikyti buvo reikalinga dializė, kurių kreatinino koncentracija kraujyje buvo didesnė kaip 400 μmol/l arba kurių inkstų veikla buvo nepakankama, kad būtų galima nutraukti ciklosporino vartojimą. Ligonų, kurių imuninė transplantato atmetimo rizika yra didelė, pagal gydymo ciklosporinu nutraukimo ir palaikomojo gydymo Rapamune tyrimus buvo tirta per mažai, todėl jiems šis gydymo būdas nerekomenduojamas.

12, 24 ir 36 mėnesiais transplantatų ir pacientų išgyvenamumas abiejose grupėse buvo panašus. Praėjus 48 mėnesiams, transplantatų išgyvenamumas statistiškai skyrėsi vartojusių Rapamune po gydymo ciklosporinu nutraukimo grupės naudai, palyginti su vartojusių Rapamune nenutraukus gydymo ciklosporinu grupe (įskaitant ir neįskaitant pacientus, kurių tolesnis stebėjimas nutrūko). Per 12 mėnesių po randomizacijos pirmojo biopsija patvirtinto atmetimo reakcijų dažnis buvo daug didesnis gydymą ciklosporinu nutraukusių pacientų grupėje nei pacientų, kuriems buvo taikomas palaikomasis gydymas ciklosporinu, grupėje (atitinkamai 9,8 % ir 4,2 %). Vėliau skirtumas tarp šių

dviejų grupių nebuvo reikšmingas.

Vidutinis nustatytas glomerulų filtracijos greitis (GFR) 12, 24, 36, 48 ir 60 mėnesiais buvo daug didesnis pacientams, kurie vartojo Rapamune nutraukus gydymą ciklosporinu nei tiems, kurie vartojo Rapamune nenutraukus gydymo ciklosporinu. Remiantis 36 mėnesių ir vėlesnių duomenų analize, kuri rodė didėjantį transplantato išgyvenamumo ir inkstų funkcijos skirtumą, taip pat daug mažesni kraujospūdį pacientų, kuriems gydymas ciklosporinu buvo nutrauktas, grupėje, buvo nuspręsta nutraukti Rapamune ir ciklosporinu gydomų pacientų gydymą. Praėjus iki 60 mėnesių, ne odos piktybiškumo dažnis buvo daug didesnis grupėje, kuri buvo toliau gydoma ciklosporinu nei grupėje, kuriai gydymas ciklosporinu buvo nutrauktas (atitinkamai 8,4 % ir 3,8 %). Pirmojo odos karcinomos pasireiškimo mediana buvo labai uždelsta.

Ar saugu ir veiksminga palaikomajam gydymui po inksto persodinimo (po persodinimo praėjus 6-120 mėnesių) vietoj kalcineurino inhibitorių pradėti vartoti Rapamune, buvo vertinama randomizuoto, daugiacentrio, kontroliuojamo tyrimo metu, tyrimo pradžioje grupuojant pagal nustatytą GFR (20-40 ml/min. vs daugiau kaip 40 ml/min.). Tuo pat metu buvo skiriami imunosupresiniai preparatai: mikofenolato mofetilis, azatioprinas ir kortikosteroidai. Dalyvavimas pacientų grupėje, kurios tyrimo pradžioje nustatytas GFR buvo mažiau kaip 40 ml/min., buvo nutrauktas dėl nepakankamo saugumo (žr. 4.8 skyrių).

Pacientų grupės, kurios tyrimo pradžioje nustatytas GFR buvo daugiau kaip 40 ml/min., inkstų funkcija bendrai nepagerėjo. Ūmaus atmetimo, transplantato atmetimo ir mirties atvejų dažnis pirmaisiais ir antraisiais metais buvo panašus. Su vaistu susijusios staiga atsiradusios nepageidaujamos reakcijos daug dažniau pasireiškė per pirmuosius 6 mėnesius po perėjimo prie Rapamune vartojimo. Grupėje, kurios tyrimo pradžioje nustatytas GFR buvo daugiau kaip 40 ml/min., po 24 mėnesių vidutinis ir medianinis baltymų šlapime ir kreatinino santykis buvo daug didesnis grupėje, kuri pradėjo vartoti Rapamune nei grupėje, kuri toliau vartojo kalcineurino inhibitorius (žr. 4.4 skyrių). Taip pat buvo nustatyta pirmą kartą pasireiškusi nefrozė (nefrozinis sindromas) (žr. 4.8 skyrių).

Po 2 metų nemelanominio odos piktybiškumo atvejų dažnis buvo daug mažesnis pradėjusių vartoti Rapamune grupėje nei toliau vartojusių kalcineurino inhibitorius grupėje (1,8 % ir 6,9 %). Tyrimo pacientų pogrupyje, kurio pradinis GFR buvo daugiau kaip 40 ml/min., o baltymų išsiskyrimas su šlapimu buvo normalus, pirmaisiais ir antraisiais metais pacientų, pradėjusių vartoti Rapamune, nustatytasis GFR buvo didesnis nei atitinkamo pacientų, toliau vartojusių kalcineurino inhibitorius, pogrupio. Ūmaus atmetimo, transplantato atmetimo ir mirties atvejų dažnis buvo panašus, o baltymų išsiskyrimas su šlapimu buvo padidėjęs Rapamune gydytiems šio pogrupio pacientams.

Atlikus atvirą, atsitiktinių imčių, lyginamąjį, daugiacentrį tyrimą, kai pacientai, kuriems persodintas inkstas, praėjus 3–5 mėnesiams po persodinimo perėjo nuo takrolimuzo prie sirolimuzo arba toliau vartojo takrolimuzą, reikšmingo inkstų funkcijos skirtumo po 2 metų nepastebėta. Pacientų, kurie perėjo prie sirolimuzo, grupėje nustatyta reikšmingai daugiau nepageidaujamų reiškinių (99,2 %, palyginti su 91,1 %, $p=0.002^*$) ir daugiau nutraukimo dėl nepageidaujamų reiškinių atvejų (26,7 %, palyginti su 4,1 %, $p<0.001^*$), palyginti su toliau takrolimuzą vartojusių pacientų grupe; apskritai reikšmingo skirtumo, susijusio su sunkiais nepageidaujamais reiškiniais, nepastebėta. Biopsijos būdu patvirtintų ūminių atmetimo reakcijų atvejų skaičius po 2 metų buvo reikšmingai didesnis ($p = 0,020^*$) prie sirolimuzo perėjusių pacientų grupėje (11, 8,4 %), palyginti su takrolimuzą vartojusių pacientų grupe (2, 1,6 %); prie sirolimuzo perėjusių pacientų grupėje dauguma atmetimo reakcijų buvo nesunkios (8 iš 9 [89 %] T ląstelių sukeltų biopsijos būdu patvirtintų ūminių atmetimo reakcijų, 2 iš 4 [50 %] antikūnų sukeltų biopsijos būdu patvirtintų ūminių atmetimo reakcijų). Pacientai, kuriems tuo pačiu biopsijos būdu nustatytos ir antikūnų, ir T ląstelių sukeltos atmetimo reakcijos, buvo suskaičiuoti po vieną kartą skaičiuojant kiekvienos kategorijos pacientus. Didesniam prie sirolimuzo perėjusių pacientų skaičiui naujai diagnozuotas cukrinis diabetas, t. y. pacientai 30 dienų arba ilgiau nuolat arba bent 25 dienas nenutraukdami vartojo bet kokius antidiabetinius vaistus po randomizacijos, šių pacientų gliukozės kiekis kraujyje nevalgius buvo ≥ 126 mg/dl arba gliukozės kiekis kraujyje pavalgis buvo ≥ 200 mg/dl po randomizacijos (18,3 %, palyginti su 5,6 %). Prie sirolimuzo perėjusių pacientų grupėje nustatytas mažesnis odos plokščialąstelinės karcinomos atvejų skaičius (0 %, palyginti su 4,9 %). *Pastaba: nekontroliuojami kartotinių tyrimų p-rodmenys.

Dviejų daugiacentrių klinikinių tyrimų metu pacientams, kuriems buvo *de novo* persodinti inkstai, gydytiems sirolimuzu, mikofenolato mofetiliu (MMF), kortikosteroidais ir IL-2 receptoriaus antagonistu, ūmaus atmetimo dažnis ir mirčių skaičius buvo daug didesnis nei pacientams, gydytiems kalcineurino inhibitoriumi, MMF, kortikosteroidais ir IL-2 receptoriaus antagonistu (žr. 4.4 skyrių). Pacientų, kuriems buvo *de novo* persodinti inkstai, gydytų sirolimuzu be kalcineurino inhibitoriaus, grupės inkstų funkcija nebuvo geresnė. Viename iš klinikinių tyrimų buvo taikomas sutrumpintas daklizumabo dozavimo režimas.

Atlikus ramiprilio ir placebo, skiriamų proteinurijos profilaktikai pacientams po inkstų transplantacijos, kuriems kalcineurino inhibitoriai buvo pakeisti sirolimuzu, atsitiktinių imčių palyginamąjį įvertinimą nustatytas skirtingas pacientų, kuriems per 52 savaites pasireiškė BPAR, skaičius [atitinkamai 13 (9,5 %), palyginti su 5 (3,2 %), $p = 0,073$]. Pacientams, kuriems skirta 10 mg pradinė ramiprilio dozė, BPAR pasireiškė dažniau (15 %), nei pacientams, kuriems skirta 5 mg pradinė ramiprilio dozė (5 %). Dauguma atmetimo reakcijų įvyko per pirmuosius šešis mėnesius po pakeitimo ir buvo nesunkios. Vykdam tyrimą negauta pranešimų apie transplantato atmetimą (žr. 4.4 skyrių).

Sporadine limfangiolejomiozė (S-LAM) sergantys pacientai

S-LAM gydymo Rapamune saugumas ir veiksmingumas tirtas atsitiktinių imčių, dvigubai koduotame daugiacentriame kontroliuojamame tyrime. Šiame tyrime TSC-LAM arba S-LAM sergantiems pacientams Rapamune (dozė sureguliuota 5–15 ng/ml koncentracijai) poveikis lygintas su placebo, gydymą tęsiant 12 mėnesių, po ko sekė 12 mėnesių stebėjimo periodas. Aštuoniasdešimt devyni (89) pacientai įtraukti 13-oje tyrimo centrų JAV, Kanadoje ir Japonijoje; iš kurių 81 pacientas sirgo S-LAM, iš šių pacientų, sirgusių S-LAM, 39 atsitiktinių imčių būdu buvo atrinkti vartoti placebo, o 42 pacientai – vartoti Rapamune. Pagrindinis įtraukimo kriterijus buvo ≤ 70 % forsuoto iškvėpimo tūris per 1 sekundę (angl. FEV1) pavartojus bronchodilatatorių, palyginti su prognozuojama verte, pradinio vertinimo vizito metu. Iš sergančių S-LAM pacientų, įtraukti pacientai sirgo vidutiniškai pažengusia plaučių liga, o jų pradinio vertinimo FEV1 siekė 49,2% ($\pm 13,6$ %) (vidurkis (\pm SN)) nuo prognozuojamos vertės. Pirminė vertinamoji baigtis buvo FEV1 pokyčio rodiklio (krypties koeficiento) skirtumas grupėse. Gydymo laikotarpiu pacientų, sergančių S-LAM, vidutinis (\pm SP) FEV1 krypties koeficientas buvo -12 ml (± 2 ml) per mėnesį placebo grupėje ir $0,3$ ml (± 2 ml) per mėnesį Rapamune grupėje ($p < 0,001$). Absoliutusias vidutinio FEV1 pokyčio skirtumas tarp grupių gydymo metu buvo 152 ml arba maždaug 11 % nuo vidutinės FEV1 vertės įtraukiant į tyrimą.

Palyginti su placebo grupe, S-LAM sergančių pacientų sirolimuzo vartojusiųjų grupėje nuo pradinio vertinimo iki 12 mėn. trukmės gydymo pabaigos pagerėjo forsuoto iškvėpimo tūris (atitinkamai -12 ml (± 3 ml), palyginti su 7 ml (± 3 ml) per mėnesį, $p < 0,001$), kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus D vertė serume (angl. VEGF-D; atitinkamai $-8,6$ ($\pm 15,2$) pg/ml, palyginti su $-85,3$ ($\pm 14,2$) pg/ml per mėnesį, $p < 0,001$), gyvenimo kokybė (pagal gyvenimo kokybės vaizdinės analoginės skalės (angl. VAS-QOL) balus: atitinkamai $-0,3$ ($\pm 0,2$), palyginti su $0,4$ ($\pm 0,2$) per mėnesį, $p = 0,022$) ir fizinis pajėgumas (atitinkamai $-0,009$ ($\pm 0,005$), palyginti su $0,004$ ($\pm 0,004$) per mėnesį, $p = 0,044$). Reikšmingo skirtumo tarp grupių S-LAM sergantiems pacientams lyginant funkcinės liekamosios talpos, per 6 minutes nueinamo atstumo, plaučių gebos atlikti anglies monoksido difuziją arba bendrosios savijautos balų pokyčius per nurodytą laikotarpį nenustatyta.

Vaikų populiacija

Rapamune buvo įvertintas atliekant 36 mėnesių trukmės kontroliuotą klinikinį tyrimą, kuriame dalyvavo jaunesni kaip 18 metų amžiaus pacientai, kuriems buvo persodintas inkstas ir kuriems nustatyta didelė imunologinė rizika, apibrėžiami kaip patyrę vieną ar kelis ūmius alotransplantatų atmetimo epizodus ir (arba) sergantys lėtine alotransplantato nefropatija, nustatyta atliekant inkstų biopsiją. Tiriamieji turėjo vartoti Rapamune (planuojamos 5–15 ng/ml sirolimuzo koncentracijos) kartu su kalcineurino inhibitoriumi ir kortikosteroidais arba turėjo vartoti kalcineurino inhibitorių tipo imunosupresantus be Rapamune. Rapamune vartojusiųjų grupėje, lyginant su kontroline grupe, pranašumo pagal pirmąją biopsiją patvirtintą ūmaus atmetimo, transplantato netekimo ar mirties atveji,

nenustatyta. Kiekvienoje grupėje nustatytas vienas mirties atvejis. Rapamune vartojimas kartu su kalcineurino inhibitoriais ir kortikosteroidais buvo susijęs su padidėjusia inkstų veiklos silpnėjimo, lipidų kiekių serume (įskaitant padidėjusį trigliceridų kiekį serume bei bendrąjį cholesterolį ir kt.) pakitimais bei šlapimo takų infekcijų rizika (žr. 4.8 skyrių).

Nepriimtinais didelis PTLD dažnis nustatytas klinikinio vaikų ir paauglių, kuriems atliktas persodinimas, tyrimo metu, kai visa Rapamune dozė vaikams ir paaugliams buvo skiriama papildomai kartu su visa kalcineurino inhibitorių doze ir basiliksimabu bei kortikosteroidais (žr. 4.8 skyrių).

Atliekant retrospektyvų kepenų venų okliuzinės ligos įvertinimą pacientams, kuriems buvo atliktas mieloabliacinis kamieninių ląstelių persodinimas naudojant ciklosporiną ir bendrą organizmo švitinimą, kepenų venų okliuzinė liga dažniau nustatyta Rapamune vartojusiems pacientams, ypač kartu vartojusiems metotreksatą.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Farmakokinetika plačiau ištirta vartojant Rapamune geriamąjį tirpalą, kuris aprašomas pirmiau. Specialieji duomenys apie tablečių farmakokinetiką pateikti skirsnyje *Geriamosios tabletės*.

Geriamasis tirpalas

Išgėrus Rapamune geriamojo tirpalo, sirolimuzas greitai absorbuojamas; didžiausia koncentracija sveikų žmonių organizme išgėrus vieną dozę susidaro po valandos, o kartotines dozes vartojančių pacientų, kurių inkstų transplantatas stabilus, – po 2 valandų. Sisteminis sirolimuzo, vartojamo kartu su ciklosporinu (Sandimune), pasisavinimas yra apie 14 %. Vartojant kartotines dozes, vidutinė sirolimuzo koncentracija kraujyje padidėja maždaug 3 kartus. Pacientų, kurių inkstų transplantatas stabilus, organizme kartotinių vaistinio preparato dozių galutinis pusinės eliminacijos laikas yra 62 ± 16 val. Tačiau veiksmingas pusinės eliminacijos laikas yra trumpesnis ir vidutinė pastovi koncentracija susidaro po 5-7 dienų. Kadangi vaistinio preparato koncentracijos kraujyje ir plazmoje santykinė reikšmė (B/P) yra 36, vadinasi, daug sirolimuzo patenka į kraujo ląsteles.

Sirolimuzas yra citochromo P450 IIIA4 (CYP3A4) ir P glikoproteino substratas. Daug vaistinio preparato metabolizuojama O-demetilinimo ir (arba) hidroksilinimo būdu. Kraujyje nustatomos septynios svarbiausių metabolitų, tarp jų hidroksilo, demetilo ir hidroksidemetilo, rūšys. Žmogaus kraujyje daugiausiai būna sirolimuzo ir nuo jo priklauso daugiau kaip 90 % imunosupresinio poveikio. Iš sveikų savanorių, išgėrusių vieną [¹⁴C] sirolimuzo dozę, organizmo didžioji jos dalis (91,1 %) išsiskyrė su išmatomis, nedidelis kiekis (2,2 %) – su šlapimu.

Klinikiniuose Rapamune tyrimuose vyresnių kaip 65 metų pacientų dalyvavo per mažai, todėl nebuvo galima nustatyti, ar tokio amžiaus pacientų organizmą vaistinis preparatas veikia taip pat, kaip ir jaunesnių. 35 vyresnių kaip 65 metų pacientų, kuriems persodintas inkstas, organizme sirolimuzo mažiausia koncentracija buvo tokia pat, kaip 18-65 metų ligonių (n = 822).

Dializėmis gydomų (glomerulų filtracijos greitis sumažėjęs nuo 30 iki 50 %) 5-11 metų pacientų pagal svorį apskaičiuota vidutinė CL/F reikšmė buvo didesnė (580 ml/h/kg) negu 12-18 metų pacientų (450 ml/h/kg), palyginti su suaugusių žmonių (287 ml/h/kg). Vienos amžiaus grupės asmenų duomenys buvo labai skirtingi.

Sirolimuzo koncentracijos buvo matuojamos atliekant klinikinius vaikų ir paauglių, kuriems persodintas inkstas, kontroliuojamos koncentracijos tyrimus, jiems taip pat skiriant ciklosporiną ir kortikosteroidus. Planuojamos mažiausios koncentracijos buvo 10–20 ng/ml. Esant pastoviai koncentracijai, 8 6–11 metų vaikai vartojo vidutines \pm SN $1,75 \pm 0,71$ mg paros dozes ($0,064 \pm 0,018$ mg/kg, $1,65 \pm 0,43$ mg/m²), o 14 12–18 metų paauglių vartojo vidutines \pm SD $2,79 \pm 1,25$ mg paros dozes ($0,053 \pm 0,0150$ mg/kg, $1,86 \pm 0,61$ mg/m²). Jaunesnių vaikų pagal svorį apskaičiuota vidutinė CL/F reikšmė buvo didesnė (214 ml/h/kg), lyginant su paauglių (136 ml/h/kg). Šie duomenys rodo, kad jaunesniems vaikams gali reikėti didesnių pagal svorį koreguojamų dozių nei paaugliams ir suaugusiems, kad būtų pasiektos panašios planuojamos koncentracijos. Tačiau tokioms specialioms

dozavimo rekomendacijoms vaikams paruošti reikia daugiau galutinai patvirtintų duomenų.

Pacientų, sergančių lengvu arba vidutinio sunkumo kepenų nepakankamumu (pagal Child-Pugh klasifikaciją A arba B), organizme vidutiniai sirolimuzo AUC ir $t_{1/2}$ duomenys, palyginti su sveikų žmonių, buvo padidėję atitinkamai 61 % ir 43 %, o CL/F – 33 % mažesnis. Pacientų, sergančių sunkiu kepenų nepakankamumu (pagal Child-Pugh klasifikaciją C), organizme vidutiniai sirolimuzo AUC ir $t_{1/2}$ duomenys, palyginti su sveikų žmonių, buvo padidėję atitinkamai 210 % ir 170 %, o CL/F – 67 % mažesnis. Pacientų, sergančių kepenų nepakankamumu, organizme dėl ilgesnio pusinės eliminacijos laiko pastovi koncentracija pasiekama per ilgesnį laiką.

Santykis tarp farmakokinetikos ir farmakodinamikos

Tiriamųjų, kurių inkstų funkcija buvo įvairi – nuo normalios iki visai sutrikusios (dializuojami ligoniai), – sirolimuzo farmakokinetika buvo panaši.

Geriamosios tabletės

0,5 mg tabletė nėra visiškai biologiškai lygiavertė 1 mg, 2 mg ir 5 mg tabletėms, lyginant C_{max} . Todėl negalima vartoti kartotinių 0,5 mg tablečių dozių vietoj kito stiprumo tablečių.

Sveikiems asmenims išgėrus vienkartinę sirolimuzo tablečių dozę, vaistinio preparato biologinis pasisavinimas yra maždaug 27 % didesnis nei išgėrus tirpalo. C_{max} sumažėja 35 %, o t_{max} padidėja 82 %. Pacientams po inkstų transplantacijos, esant pastoviai koncentracijai, biologinis pasisavinimas skiriasi mažiau, o terapinis ekvivalentiškumas patvirtintas randomizuotu tyrimu, kuriame dalyvavo 477 ligoniai. Patariama ligoniams, gėrusiems tirpalą ir pradedantiems vartoti tabletes, skirti tokią pat dozę ir praėjus 1-2 savaitėms iširti mažiausią sirolimuzo koncentraciją, kad būtų įsitikinta, jog ji atitinka tikslines ribas. Taip pat mažiausią koncentraciją rekomenduojama iširti pradėjus vartoti kitokio stiprumo tabletes.

Sveikų 24 savanorių, valgiusių riebų maistą, sirolimuzo C_{max} , t_{max} ir AUC padidėjo atitinkamai 65 %, 32 % ir 23 %. Todėl Rapamune tabletes reikia gerti visuomet vienodai – su maistu arba be jo, kad koncentracijos svyravimai būtų mažesni. Greipfrutų sultys keičia metabolizmą, kuris vyksta dalyvaujant CYP3A4 izofermentui, todėl jų gerti negalima.

Sveikiems asmenims vieną kartą davus išgerti Rapamune tablečių (5 mg), sirolimuzo koncentracija, susidariusi nuo 5-40 mg dozių, buvo proporcinga dozei.

Klinikiniuose Rapamune tyrimuose vyresnių kaip 65 metų pacientų dalyvavo per mažai, todėl nebuvo galima nustatyti, ar tokio amžiaus pacientų organizmą vaistinis preparatas veikia taip pat, kaip ir jaunesnių. Rapamune tabletes vartojus 12 vyresnių kaip 65 metų pacientų, kuriems persodintas inkstas, rezultatai buvo panašūs į suaugusių 18-65 metų ligonių (n = 167).

Pradinis gydymas (2-3 mėnesiai po transplantacijos). Daugumai ligonių, vartojusių įsotinamąsias 6 mg, paskui pradines palaikomąsias 2 mg Rapamune tablečių dozes, mažiausioji sirolimuzo koncentracija kraujyje greitai tapo pastovi, atitinkanti rekomenduojamąją (4-12 nanogramų/ml, tiriant chromatografijos metodu). Trylikos pacientų, po inkstų persodinimo vartojusių 2 mg per parą Rapamune tablečių dozes kartu su ciklosporino mikroemulsija (geriama 4 valandos prieš Rapamune tabletes) ir kortikosteroidais, remiantis 1 ir 3 mėnesiais po transplantacijos gautais duomenimis, sirolimuzo farmakokinetikos parametrai buvo tokie: $C_{min,ss}$ $7,39 \pm 2,18$ nanogramo/ml; $C_{max,ss}$ $15,0 \pm 4,9$ nanogramo/ml; $t_{max,ss}$ $3,46 \pm 2,40$ val.; $AUC_{\tau,ss}$ 230 ± 67 nanogramai/h/ml; CL/F/WT 139 ± 63 ml/h/kg (parametrai apskaičiuoti pagal LC-MS/MS tyrimo rezultatus). Rezultatai, gauti to paties klinikinio tyrimo metu vartojant geriamąjį tirpalą, buvo tokie: $C_{min,ss}$ $5,40 \pm 2,50$ nanogramo/ml; $C_{max,ss}$ $14,4 \pm 5,3$ nanogramo/ml; $t_{max,ss}$ $2,12 \pm 0,84$ val.; $AUC_{\tau,ss}$ 194 ± 78 nanogramai/h/ml; CL/F/W 173 ± 50 ml/h/kg. Mažiausiosios sirolimuzo koncentracijos kraujyje, nustatytos tiriant LC/MS/MS metodika, labai koreliavo ($r^2 = 0,85$) su $AUC_{\tau,ss}$ duomenimis.

Visų pacientų, kartu vartojusių ciklosporiną, tyrimo duomenimis, vidutinė (nuo 10-osios iki 90-osios procentilės) mažiausia sirolimuzo koncentracija (išreikšta tyrimo chromatografija reikšme) buvo $8,6 \pm 3$ nanogramai/ml (5-13 nanogramų/ml), o paros dozė $2,1 \pm 0,7$ mg (1,5-2,7 mg) (žr. 4.2 skyrių).

Palaikomasis gydymas. Nuo 3 iki 12 mėnesių, nutraukus ciklosporino vartojimą, vidutinė (nuo 10-osios iki 90-osios procentilės) mažiausia koncentracija (išreikšta tyrimo chromatografija reikšme) buvo $19 \pm 4,1$ nanogramo/ml (14-24 ng/ml), o paros dozė $8,2 \pm 4,2$ mg (3,6-13,6 mg) (žr. 4.2 skyrių). Taigi sirolimuzo dozė buvo maždaug 4 kartus didesnė, nes nebuvo farmakokinetinės sąveikos su ciklosporinu (padidėjo 2 kartus) ir, nevartojant ciklosporino, reikėjo stipriau slopinti imunitetą (2 kartus).

Limfangiolejomiomatozė (LAM)

Klinikiniame LAM sergančių pacientų tyrime sirolimuzo koncentracijos prieš tolesnės dozės vartojimą visame kraujyje po 3 savaičių gydymo sirolimuzo tabletėmis (2 mg per parą dozėmis) mediana siekė 6,8 ng/ml (intervalas tarp kvartilų – nuo 4,6 iki 9,0 ng/ml; n = 37). Kontroliuojant koncentraciją (palaikant tikslinę 5–15 ng/ml koncentraciją), sirolimuzo koncentracijos mediana 12 mėnesių trukmės gydymo pabaigoje buvo 6,8 ng/ml (intervalas tarp kvartilų – nuo 5,9 iki 8,9 ng/ml; n = 37).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Klinikinių tyrimų metu nepastebėtos nepageidaujamos reakcijos, kurios pasireiškė gyvūnams esant panašiai į klinikinę ekspozicijai ir kurios gali turėti klinikinės reikšmės, yra: kasos salelių ląstelių vakuolizacija, sėklidžių kanalėlių degeneracija, opų atsiradimas skrandyje ir žarnose, kaulų lūžiai ir rumbai, kraujo gamyba kepenyse ir plaučių fosfolipidozė.

Atliekant *in vitro* bakterijų reversinės mutacijos testą, kininių žiurkėnukų kiaušidžių ląstelių chromosomų aberacijos tyrimą, pelių limfomos ląstelių pagreitėjusios mutacijos arba pelių mikrobranduolių tyrimą *in vivo*, mutageninio sirolimuzo poveikio nepastebėta.

Vaistinio preparato kancerogeniškumo tyrimų metu pelėms ir žiurkėms dažniau atsirado limfoma (pelių patinams ir patelėms), kepenų ląstelių adenoma ir karcinoma (pelių patinams) bei granulocitinė leukemija (pelių patelėms). Žinoma, jog nuo ilgai vartojamų imunosupresantų gali vystytis piktybinis auglys (limfoma), ir jis retai atsiranda pacientų organizme. Pelėms dažniau atsirado lėtinis odos išopėjimas. Šių pažeidimų atsiradimą galima sieti su nuolatiniu imuniteto slopinimu. Žiurkių sėklidžių intersticinių ląstelių adenoma greičiausiai priklauso nuo gyvūno rūšiai būdingo atsako į liuteinizuojančio hormono kiekį; manoma, kad tai neturi didelės klinikinės reikšmės.

Toksinio poveikio reprodukcijai tyrimais nustatyta, jog preparatas trikdo žiurkių patinų vaisingumą. Iš dalies praeinantis žiurkių patinų spermos kiekio sumažėjimas pastebėtas atliekant 13 savaičių trukmės tyrimą. Taip pat pastebėta, kad žiurkių ir beždžionių patinams sumažėja sėklidžių svoris ir (arba) atsiranda histologinių pokyčių (pvz., kanalėlių atrofija ir gigantiškos ląstelės). Žiurkėms sirolimuzas darė embriotoksinį ir fetotoksinį poveikį – padažnėjo vaisių žuvimas, sumažėjo jų svoris (kartu sulėtėjo griaučių kaulėjimas) (žr. 4.6 skyrių).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės branduolys

Laktozė monohidratas
Makrogolis
Magnio stearatas
Talkas

Tabletės apvalkalas

Rapamune 0,5 mg dengtos tabletės

Makrogolis
Glicerolio monooleatas
Farmacinė glazūra (šlakas)
Kalcio sulfatas
Mikrokristalinė celiuliozė
Sacharozė
Titano dioksidas
Geltonasis geležies oksidas (E172)
Rudasis geležies oksidas (E172)
Poloksameras 188
alfa-tokoferolis
Povidonas
Karnaubo vaškas
Spausdinimo dažai (šlakas, raudonasis geležies oksidas, propilenglikolis, amonio hidroksidas, simetikonas)

Rapamune 1 mg dengtos tabletės

Makrogolis
Glicerolio monooleatas
Farmacinė glazūra (šlakas)
Kalcio sulfatas
Mikrokristalinė celiuliozė
Sacharozė
Titano dioksidas
Poloksameras 188
alfa-tokoferolis
Povidonas
Karnaubo vaškas
Spausdinimo dažai (šlakas, raudonasis geležies oksidas, propilenglikolis, amonio hidroksidas, simetikonas)

Rapamune 2 mg dengtos tabletės

Makrogolis
Glicerolio monooleatas
Farmacinė glazūra (šlakas)
Kalcio sulfatas
Mikrokristalinė celiuliozė
Sacharozė
Titano dioksidas
Geltonasis geležies oksidas (E172)
Rudasis geležies oksidas (E172)
Poloksameras 188
alfa-tokoferolis
Povidonas
Karnaubo vaškas
Spausdinimo dažai (šlakas, raudonasis geležies oksidas, propilenglikolis, amonio hidroksidas, simetikonas)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

Rapamune 0,5 mg dengtos tabletės
2 metai.

Rapamune 1 mg dengtos tabletės
3 metai.

Rapamune 2 mg dengtos tabletės
3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Lizdines plokšteles laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Pakuotėje yra 30 ir 100 tablečių permatomose polivinilchlorido (PVC)/polietileno(PE)/polichlorotrifluoretileno (*Aclar*) aliuminio lizdinėse plokštelėse.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

Rapamune 0,5 mg dengtos tabletės
EU/1/01/171/013-14

Rapamune 1 mg dengtos tabletės
EU/1/01/171/007-8

Rapamune 2 mg dengtos tabletės
EU/1/01/171/009-010

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2001 m. kovo 13 d.
Paskutinio perregistravimo data 2011 m. kovo 13 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

Rapamune 1 mg/ml geriamasis tirpalas

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane Havant
Hants PO9 2NG
Jungtinė Karalystė

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

Rapamune 0,5 mg dengtos tabletės, Rapamune 1 mg dengtos tabletės, Rapamune 2 mg dengtos tabletės:

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

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Vokietija

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS

TEKSTAS ANT 60 ML IŠORINĖS PAKUOTĖS (PAKUOTĖJE YRA ŠVIRKŠTAI IR BUTELIUKAS)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rapamune 1 mg/ml geriamasis tirpalas
sirolimuzas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

1 ml Rapamune tirpalo yra 1 mg sirolimuzo.
Viename 60 ml Rapamune buteliuke yra 60 mg sirolimuzo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: etanolis, sojų riebalų rūgštys. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Geriamasis tirpalas

1 buteliukas
30 dozuojamų švirkštų
1 švirkšto adapteris
1 dėklas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Laikyti gamintojo buteliuke, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Atidarius buteliuką, suvartoti per 30 dienų.

Užpildžius dozavimo švirkštą, suvartoti per 24 valandas.

Praskiestą vaistą reikia vartoti nedelsiant.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/01/171/001

13. SERIJOS NUMERIS

Seriija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Rapamune 1 mg/ml

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS

VIDINĖ PAKUOTĖ: 60 ML BUTELIUKAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rapamune 1 mg/ml geriamasis tirpalas
sirolimuzas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

1 ml Rapamune tirpalo yra 1 mg sirolimuzo.
Viename 60 ml Rapamune buteliuke yra 60 mg sirolimuzo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: etanolis, sojų riebalų rūgštys. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Geriamasis tirpalas
60 ml buteliukas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Laikyti gamintojo buteliuke, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Atidarius buteliuką, suvartoti per 30 dienų.
Užpildžius dozavimo švirkštą, suvartoti per 24 valandas.

Praskiestą vaistą reikia vartoti nedelsiant.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/01/171/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**BUTELIUKO ETIKETĖ: 60 ML BUTELIUKAS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Rapamune 1 mg/ml geriamasis tirpalas
sirolimuzas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

1 ml Rapamune tirpalo yra 1 mg sirolimuzo.
Viename 60 ml Rapamune buteliuke yra 60 mg sirolimuzo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: etanolis, sojų riebalų rūgštys. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

60 ml geriamojo tirpalo

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

Atkimšimo data

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Laikyti gamintojo buteliuke, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Atidarius buteliuką, suvartoti per 30 dienų.
Užpildžius dozavimo švirkštą, suvartoti per 24 valandas.

Praskiestą vaistą reikia vartoti nedelsiant.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/01/171/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ – 30 IR 100 TABLEČIŲ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rapamune 0,5 mg dengtos tabletės
sirolimuzas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje dengtoje tabletėje yra 0,5 mg sirolimuzo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: laktozė monohidratas, sacharozė. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 dengtų tablečių
100 dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Negalima traiškyti, kramtyti arba skelti.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.
Lizdines plokšteles laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Rapamune 0,5 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rapamune 0,5 mg tabletės
sirolimuzas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Pfizer Europe MA EEIG

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ – 30 IR 100 TABLEČIŲ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rapamune 1 mg dengtos tabletės
sirolimuzas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje dengtoje tabletėje yra 1 mg sirolimuzo

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: laktozė monohidratas, sacharozė. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 dengtų tablečių
100 dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Negalima traiškyti, kramtyti arba skelti.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.
Lizdines plokšteles laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Rapamune 1 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rapamune 1 mg tabletės
sirolimuzas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Pfizer Europe MA EEIG

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ – 30 IR 100 TABLEČIŲ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rapamune 2 mg dengtos tabletės
sirolimuzas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje dengtoje tabletėje yra 2 mg sirolimuzo

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: laktozė monohidratas, sacharozė. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 dengtų tablečių
100 dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Negalima traiškyti, kramtyti arba skelti.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.
Lizdines plokšteles laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Rapamune 2 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rapamune 2 mg tabletės
sirolimuzas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Pfizer Europe MA EEIG

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Rapamune 1 mg/ml geriamasis tirpalas sirolimuzas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Rapamune ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Rapamune
3. Kaip vartoti Rapamune
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Rapamune
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Rapamune ir kam jis vartojamas

Rapamune sudėtyje yra veikliosios medžiagos sirolimuzo, priklausančio vadinamųjų imunosupresantų grupei. Jis padeda reguliuoti Jūsų organizmo imuninę sistemą po inkstų persodinimo.

Rapamune skiriamas suaugusiesiems, jis saugo organizmą nuo persodintų inkstų atmetimo reakcijų. Dažniausiai Rapamune vartojamas kartu su kitais imunosupresantais, vadinamais kortikosteroidais, o pradžioje (pirmuosius 2–3 mėnesius) ir su ciklosporinu.

Rapamune taip pat vartojamas pacientams, sergantiems sporadine limfangiolejomiozatoze (S-LAM) su vidutiniškai pažengusia plaučių liga arba blogėjančia plaučių funkcija, gydyti. S-LAM – tai reta progresuojanti plaučių liga, kuria dažniausiai serga vaisingo amžiaus moterys. Dažniausiai S-LAM pasireiškia dusuliu.

2. Kas žinotina prieš vartojant Rapamune

Rapamune vartoti negalima:

- jeigu yra alergija sirolimuzui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu yra alergija žemės rešutams arba sojai.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Rapamune.

- Jei sergate kepenų liga arba sirgote liga, kuri galėjo sutrikdyti kepenų veiklą; pasakykite apie tai savo gydytojui, nes gali tekti pakeisti Rapamune dozę ir atlikti papildomus kraujo tyrimus.
- Rapamune, kaip ir kiti imunosupresantai, gali sumažinti Jūsų organizmo atsparumą infekcijai, be to, gali padidėti limfinio audinio ir odos vėžio galimybė.
- Jeigu Jūsų kūno masės indeksas (KMI) yra didesnis kaip 30 kg/m², gali būti padidėjusi sutrikusio žaizdų gijimo rizika.

- Jeigu Jums priskiriama didelė inksto atmetimo rizika, pvz., jeigu anksčiau Jums buvo persodintas transplantatas, kurio netekote dėl pasireiškusių atmetimo reakcijų.

Gydytojas pastoviai stebės Rapamune koncentraciją Jūsų kraujyje. Jūsų gydytojas taip pat pastoviai stebės inkstų veiklą, riebalų (cholesterolio ir (arba) trigliceridų) kiekį kraujyje ir galbūt kepenų veiklą, kol vartosite Rapamune.

Kadangi yra padidėjusi odos vėžio rizika, vartojant Rapamune reikia saugotis saulės ir UV spindulių – dengti odą drabužiais ir naudoti gerai apsaugančius nuo saulės nudegimo kosmetinius preparatus.

Vaikams ir paaugliams

Rapamune vartojimo vaikams ir paaugliams, jaunesniems kaip 18 metų, patirties yra nedaug. Šiai populiacijai Rapamune vartoti negalima.

Kiti vaistai ir Rapamune

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Kai kurie vaistai gali sąveikauti su Rapamune, todėl gali reikėti koreguoti Rapamune dozę. Itin svarbu pasakyti gydytojui ar vaistininkui, jeigu vartojate bent vieną iš šių medikamentų:

- bet kokių kitų imunosupresantų;
- antibiotikų ar vaistų nuo grybelių sukeltų ligų, vartojamų infekcijai gydyti, pvz., klaritromicino, eritromicino, telitromicino, troleandomicino, rifabutino, klotrimazolo, flukonazolo, itrakonazolo. Rapamune nerekomenduojama vartoti kartu su rifampicinu, ketokonazolu ar vorikonazolu;
- bet kokių vaistų nuo padidėjusio kraujospūdžio arba nuo širdies ligų, įskaitant nikardipiną, verapamilį ir diltiazemą;
- vaistų nuo epilepsijos, įskaitant karbamazepiną, fenobarbitalį, fenitoiną;
- vaistų nuo opos ir kitų skrandžio bei žarnyno ligų, įskaitant cisapridą, cimetidiną, metoklopramidą;
- bromokriptiną (vartojamą Parkinsono ligai ir įvairiems hormonų sutrikimams gydyti), danazolį (vartojamą ginekologinėms ligoms gydyti) arba proteazės inhibitorius (pvz., vaistų ŽIV ir hepatitui C gydyti, pavyzdžiui: ritonavirą, indinavirą, boceprevirą ar telaprevirą);
- paprastosios jonažolės (*Hypericum perforatum*).

Vartojant Rapamune reikia vengti skiepyti gyvomis vakcinomis. Prieš skiepijimą praneškite gydytojui arba vaistininkui, kad vartojate Rapamune.

Vartojant Rapamune gali padidėti cholesterolio ir trigliceridų (kraujo riebalų) koncentracija kraujyje, dėl to gali tekti skirti gydymą. Padidėjus cholesterolio ir trigliceridų kiekiui vartojami vaistai, žinomi kaip „statinai“ ir „fibratai“, kurie yra susiję su padidėjusia raumenų irimo (rabdomiolizės) rizika. Praneškite gydytojui, jei vartojate vaistus nuo padidėjusio lipidų kiekio kraujyje.

Vartojant Rapamune kartu su angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitoriais (vaistais, vartojamais kraujospūdžiui mažinti), gali pasireikšti alerginių reakcijų. Praneškite gydytojui, jei vartojate bet kurį iš šių vaistų.

Rapamune vartojimas su maistu ir gėrimais

Rapamune reikia vartoti visada vienodai – arba valgant, arba nevalgus. Jei norite Rapamune vartoti valgydami, visada turite vartoti šį preparatą valgydami. Jei norite Rapamune vartoti nevalgę, visada turite vartoti šį preparatą nevalgę. Nuo maisto gali priklausyti, koks vaisto kiekis pateks į kraujotaką. Todėl visuomet vartodami vaistą vienodai, užtikrinsite stabilesnį Rapamune kiekį kraujyje.

Su greipfrutų sultimis Rapamune gerti negalima.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Rapamune nėštumo metu vartoti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus. Vartojant Rapamune ir dar 12 savaičių po gydymosi juo reikia naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą. Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Ar Rapamune patenka į motinos pieną, nežinoma. Vartojant Rapamune maitinimą krūtimi reikia nutraukti.

Su Rapamune vartojimu susijęs sumažėjęs spermatozoidų skaičius, kuris nutraukus vartojimą paprastai vėl normalizuojasi.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Nors nėra tikėtina, kad Rapamune gali veikti gebėjimą vairuoti, jeigu dėl ko nors pradėdate nerimauti, kreipkitės į gydytoją.

Rapamune sudėtyje yra etanolio (alkoholio)

Rapamune sudėtyje yra iki 2,5 tūrio % etanolio (alkoholio). Pradinėje 6 mg dozėje yra iki 150 mg alkoholio; tai atitinka 3 ml alaus arba 1,25 ml vyno. Šis alkoholio kiekis gali būti kenksmingas sergantiems alkoholizmu, nėščiosioms, žندانčioms moterims, vaikams ir didelės rizikos grupės (pvz., sergantiems kepenų ligomis arba epilepsija) pacientams. Alkoholis gali keisti ar didinti kitų vaistų poveikį.

4 mg arba mažesnėse palaikomosiose dozėse yra maži kiekiai etanolio (100 mg arba mažiau); tikėtina, kad šis kiekis yra per mažas, kad būtų kenksmingas.

3. Kaip vartoti Rapamune

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Kokią Rapamune dozę ir kaip dažnai gerti, nurodys gydytojas. Gydytojo nurodymų būtina tiksliai laikytis, be jo leidimo vaisto dozės keisti negalima.

Rapamune skirtas vartoti tik per burną. Jei geriamąjį tirpalą sunku praryti, praneškite gydytojui.

Rapamune reikia vartoti visada vienodai – arba valgant, arba nevalgus.

Inksto transplantatas

Gydytojas pirmiausia skiria 6 mg dozę išgerti kiek galima greičiau po inksto transplantacijos. Po to, kol gydytojas nepaskiria kitaip, kasdien reikia gerti po 2 mg Rapamune. Vaisto dozė keičiama atsižvelgiant į koncentraciją kraujyje. Jūsų gydytojas turės atlikti kraujo tyrimus Rapamune koncentracijai nustatyti.

Jei Jūs vartojate dar ir ciklosporiną, Rapamune galima gerti tik maždaug po 4 valandų.

Rekomenduojama iš pradžių vartoti Rapamune kartu su ciklosporinu ir kortikosteroidais. Po 3 mėnesių gydytojas gali nutraukti Rapamune arba ciklosporino vartojimą, nes po šio laikotarpio šių vaistų vartoti kartu nerekomenduojama.

Sporadinė Limfangiolejomimotozė (S-LAM)

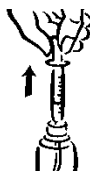
Gydytojas Jums skirs 2 mg Rapamune dozę kasdien; šią dozę reikės vartoti, kol gydytojas nenurodys kitaip. Jūsų dozė bus reguliuojama atsižvelgiant į Rapamune koncentraciją kraujyje. Gydytojui reikės atlikti kraujo tyrimus Rapamune koncentracijai nustatyti.

Rapamune skiedimo instrukcija

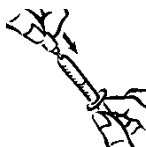
1. Nuplėškite apsaugos dangtelį nuo buteliuko, jį paspaudę ir pasukę. Švirkšto adapterį įkiškite į buteliuką, kol jo galas atsidurs buteliuko viduje. Jau įkišto švirkšto adapterio iš buteliuko ištraukti negalima.



2. Iki galo nuspaudę vieno dozavimo švirkšto stūmoklį, įkiškite švirkštą į adapterį.



3. Kad įtrauktumėte tiksliai gydytojo nurodytą Rapamune geriamojo tirpalo kiekį, švelniai traukite švirkšto stūmoklį, kol juoda stūmoklio apačios linija atsidurs ties pažymėta ant švirkšto reikiamos dozės riba. Buteliuką reikia laikyti vertikaliai, kol traukiamas tirpalas. Jei įtrauktame skystyje yra burbuliukų, sušvirkškite jį atgal į buteliuką ir pakartokite traukimo procedūrą.



4. Jums gali būti nurodyta vartoti Rapamune geriamąjį tirpalą tam tikru dienos metu. Jei turite nešiotis vaistus su savimi, užpildykite švirkštą iki reikiamos žymės ir tampa uždarykite apsauginiu kamšteliu – uždaromas kamštelis turi trakstelėti. Užkimštą dozavimo švirkštą įdėkite į nešiojamąją dėžutę. Švirkštą, pripildytą vaisto, galima laikyti kambario temperatūroje (ne aukštesnėje nei 25 °C) arba šaldytuve ne ilgiau kaip 24 valandas.



5. Vaistą iš dozavimo švirkšto išspauskite į stiklinį arba plastikinį indą, kuriame yra vandens arba apelsinų sulčių. Skysčio turi būti ne mažiau kaip 60 ml. Gerai išmaišę tirpalą tuoj pat vienu kartu išgerkite. Tada į indą vėl įpilkite vandens arba apelsinų sulčių (ne mažiau kaip 120 ml), gerai išmaišykite ir iš karto išgerkite. Jokiais kitais skysčiais, tarp jų ir greipfrutų sultimis, vaisto skiesti negalima. Dozavimo švirkštą ir kamštelį naudokite vieną kartą ir išmeskite.



Išimtas iš šaldytuvo tirpalas gali būti šiek tiek drumstas. Jeigu tai pastebėjote, paprasčiausiai palaikykite geriamąjį tirpalą kambario temperatūroje ir nesmarkiai pakratykite. Drumstumas Rapamune kokybės nepablogina.

Ką daryti pavartojus per didelę Rapamune dozę?

Jei išgėrėte didesnę vaisto dozę nei buvo nurodyta, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba vykite į artimiausios ligoninės skubios pagalbos skyrių. Turėkite su savimi vaisto buteliuką su etikete, kad ir tuščią.

Pamiršus pavartoti Rapamune

Jei pamiršote Rapamune išgerti įprastu laiku, tai padarykite iškart prisiminę, bet jeigu iki ciklosporino vartojimo yra likę mažiau negu 4 valandos, pamirštos dozės gerti nereikia. Toliau vaistas vartojamas kaip įprasta. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą Rapamune dozę. Tarp Rapamune ir ciklosporino vartojimo visada turi praeiti maždaug 4 valandos. Apie praleistą dozę pasakykite gydytojui.

Nustojus vartoti Rapamune

Rapamune vartojimą galima nutraukti tik tada, kai liepia gydytojas. Jeigu nutrauksite vaisto vartojimą, kils transplantato praradimo pavojus.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Alerginės reakcijos

Jei pasireišk tam tikri simptomai, pvz., pradės tinti veidas, liežuvis ir (arba) užpakalinė burnos dalis (ryklė) ir (arba) pasunkės kvėpavimas (pasireišk angioneurozinė edema) arba oda pradės luptis (eksfoliacinis dermatitas), **nedelsdami kreipkitės į gydytoją**. Tai gali būti sunkios alerginės reakcijos simptomai.

Inkstų pažeidimas ir ląstelių kiekio kraujyje sumažėjimas (trombocitopeninė purpura / hemolizinis ureminis sindromas)

Jei kartu vartojama vaistų, vadinamų kalcineurino inhibitoriais (ciklosporino ar takrolimuzo), Rapamune gali didinti inkstų pažeidimo, kartu sumažėjant trombocitų ir eritrocitų kiekiui bei atsirandant išbėrimui arba ne (trombocitopeninės purpuros ar hemolizinio ureminio sindromo), pavojų. Jeigu pasireiškė tokie simptomai kaip mėlynės arba išbėrimas, šlapimo pakitimai arba elgsenos pakitimai ar kiti sunkūs, neįprasti arba ilgalaikiai simptomai, kreipkitės į gydytoją.

Infekcijos

Rapamune silpnina Jūsų organizmo apsaugos mechanizmus. Todėl Jūsų organizmas ne taip gerai kaip įprasta kovos su infekcijomis. Taigi, jei vartojate Rapamune, galite dažniau nei įprasta susirgti infekcijomis, pvz., odos, burnos, skrandžio ir žarnyno, plaučių bei šlapimo takų infekcijomis (žr. toliau pateiktą sąrašą). Jeigu pasireiškė sunkūs, neįprasti arba ilgalaikiai simptomai, kreipkitės į gydytoją.

Šalutinio poveikio pasireiškimo dažnis

Labai dažni (pasireiškia daugiau kaip 1 iš 10 vartotojų):

- skysčio susikaupimas apie inkstą;
- kūno, įskaitant plaštakas ir pėdas, patinimas;
- skausmas;
- karščiavimas;
- galvos skausmas;
- padidėjęs kraujospūdis;
- pilvo skausmas, viduriavimas, vidurių užkietėjimas, pykinimas;
- anemija, trombocitopenija;
- padidėjęs riebalų (cholesterolio ir (arba) trigliceridų) kiekis kraujyje, padidėjęs cukraus kiekis kraujyje, sumažėjęs kalio, fosforo kiekis kraujyje, padidėjęs laktatdehidrogenazės baltymo kiekis kraujyje, padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje;
- sąnarių skausmai;
- spuogai;
- šlapimo organų infekcinės ligos;
- plaučių uždegimas ir kitos bakterijų, virusų ar grybelių sukeltos infekcinės ligos;
- su infekcija kovojančių ląstelių (baltųjų kraujo ląstelių) kiekio kraujyje sumažėjimas;
- diabetas;
- nenormalūs kepenų veiklos tyrimų rezultatai, padidėjęs kepenų fermentų aspartataminotransferazės (AST) ir (arba) alaninaminotransferazės (ALT) kiekis;
- išbėrimas;
- padidėjęs baltymų kiekis šlapime;
- menstruacijų sutrikimai (įskaitant mėnesinių išnykimą, retesnes ar gausias mėnesines);
- gijimo sulėtėjimas (apima ir chirurginių žaizdų arba siūlių kraštų atsiskyrimą);
- dažnas širdies plakimas;
- nustatytas bendras skysčio kaupimosi įvairiuose audiniuose polinkis.

Dažni (pasireiškia 1–10 iš 100 vartotojų):

- infekcijos (apima gyvybei pavojingas infekcijas);
- kraujo krešulių atsiradimas kojų kraujagyslėse;
- kraujo krešulių atsiradimas plaučių kraujagyslėse;
- burnos opelės (pūslelinė);
- skysčių sankaupos pilve;
- inkstų ligos, lydimos sumažėjusio trombocitų ir raudonųjų kraujo ląstelių kiekio, su arba be išbėrimo (hemolizinis ureminis sindromas);
- baltųjų kraujo ląstelių, vadinamų neutrofilais, kiekio sumažėjimas;
- kaulų irimas;
- uždegimas, galintis pažeisti plaučius, skystis aplink plaučius;
- kraujavimas iš nosies;
- odos vėžys;
- inkstų infekcinės ligos;
- kiaušidžių cistos;
- skysčių kaupimasis maišelyje aplink širdį, dėl kurio kai kuriais atvejais gali sumažėti širdies gebėjimas pumpuoti kraują;
- kasos uždegimas;
- alerginės reakcijos;
- juostinė pūslelinė;
- citomegalo virusų infekcija.

Nedažni (pasireiškia 1–10 iš 1 000 vartotojų):

- limfinio audinio vėžys (limfoma arba potransplantacinis limfoproliferacinis sutrikimas), bendras raudonųjų ir baltųjų kraujo ląstelių bei trombocitų kiekio kraujyje sumažėjimas;
- kraujavimas iš plaučių;
- baltymas šlapime (kartais toks poveikis būna sunkus ir susijęs su kitu šalutiniu poveikiu, pvz., patinimu);
- inkstų randėjimas, galintis silpninti inkstų veiklą;
- per didelis skysčio susikaupimas audiniuose dėl sutrikusios limfinės sistemos funkcijos;
- kraujo plokštelių kiekio sumažėjimas su bėrimu arba be jo (trombocitopeninė purpura);
- sunkios alerginės reakcijos, galinčios sukelti odos lupimąsi;
- tuberkuliozė;
- Epšteino Baro virusų infekcija;
- bakterijų *Clostridium difficile* sukeltas infekcinis viduriavimas;
- sunkus kepenų pažeidimas.

Reti (pasireiškia 1–10 iš 10 000 vartotojų):

- baltymų kaupimasis plaučių oro maišeliuose, galintis trikdyti kvėpavimą;
- sunkios alerginės reakcijos, galinčios pažeisti kraujagysles (žr. aukščiau esantį skyrių apie alergines reakcijas).

Dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis):

- užpakalinės laikinosios encefalopatijos sindromas (ULES) yra sunkus nervų sistemos sindromas, kurį lydi šie simptomai: galvos skausmas, pykinimas vėmimas, sumišimas, traukuliai ar regos praradimas. Jeigu bet kurie iš šių simptomų pasireiškia kartu, prašom kreiptis į gydytoją.

S-LAM sergantys pacientai patyrė panašų šalutinį poveikį kaip pacientai, kuriems persodintas inkstas, išskyrus vieną papildomą poveikį – kūno masės sumažėjimą, kuris gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu Jums arba Jūsų vaikui pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Rapamune

Šį vaistą laikykite vaikams nepasiekiamoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant kartono dėžutės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Rapamune geriamąjį tirpalą laikyti gamintojo buteliuke, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos. Atidarytą buteliuką laikyti tik šaldytuve ne ilgiau kaip 30 dienų. Jei reikia, trumpą laiką, bet ne ilgiau kaip 24 valandas buteliuką galima laikyti kambario temperatūroje (ne aukštesnėje kaip 25 °C).

Užpildžius dozuojamąjį švirkštą Rapamune geriamuoju tirpalu, jį reikia laikyti kambario (ne daugiau kaip 25 °C) temperatūroje ne ilgiau kaip 24 valandas.

Dozuojamojo švirkšto turinį praskiedus vandeniui arba apelsinų sultimis, vaistą reikia nedelsiant išgerti.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Rapamune sudėtis

Veiklioji medžiaga yra sirolimuzas. Viename Rapamune geriamojo tirpalo mililitre yra 1 mg sirolimuzo.

Pagalbinės medžiagos yra

polisorbatas 80 (E433) ir fosalis 50 PG [fosfatidilcholinas, propilenglikolis, monogliceridai ir digliceridai, etanolis, sojų riebalų rūgštys ir askorbilo palmitatas].

Rapamune išvaizda ir kiekis pakuotėje

Rapamune geriamasis tirpalas yra gelsvas arba geltonas tirpalas, tiekiamas 60 ml buteliuke. Kiekvienoje pakuotėje yra vienas gintaro spalvos stiklinis buteliukas, kuriame yra 60 ml Rapamune tirpalo, vienas švirkšto adapteris, 30 gintaro spalvos plastikinių dozavimo švirkštų ir vienas švirkštų dėklas.

Registruotojas ir gamintojas

Registruotojas:

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

Gamintojas:

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane Havant
Hants PO9 2NG
Jungtinė Karalystė

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

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

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

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

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

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

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

España

Pfizer, S.L.
Télf:+34914909900

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf
Tel: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská Republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas MMMM-mm.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Rapamune 0,5 mg dengtos tabletės Rapamune 1 mg dengtos tabletės Rapamune 2 mg dengtos tabletės sirolimuzas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr.4 skyrių

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Rapamune ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Rapamune
3. Kaip vartoti Rapamune
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Rapamune
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Rapamune ir kam jis vartojamas

Rapamune sudėtyje yra veikliosios medžiagos sirolimuzo, priklausančio vadinamųjų imunosupresantų grupei. Jis padeda reguliuoti Jūsų organizmo imuninę sistemą po inkstų persodinimo.

Rapamune skiriamas suaugusiesiems, jis saugo organizmą nuo persodintų inkstų atmetimo reakcijų. Dažniausiai Rapamune vartojamas kartu su kitais imunosupresantais, vadinamais kortikosteroidais, o pradžioje (pirmuosius 2–3 mėnesius) ir su ciklosporinu.

Rapamune taip pat vartojamas pacientams, sergantiems sporadine limfangiolejomimotoze (S-LAM) su vidutiniškai pažengusia plaučių liga arba blogėjančia plaučių funkcija, gydyti. S-LAM – tai reta progresuojanti plaučių liga, kuria dažniausiai serga vaisingo amžiaus moterys. Dažniausiai S-LAM pasireiškia dusuliu.

2. Kas žinotina prieš vartojant Rapamune

Rapamune vartoti negalima, jeigu yra alergija sirolimuzui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Rapamune.

- Jei sergate kepenų liga arba sirgote liga, kuri galėjo sutrikdyti kepenų veiklą; pasakykite apie tai savo gydytojui, nes gali tekti pakeisti Rapamune dozę ir atlikti papildomus kraujo tyrimus.
- Rapamune, kaip ir kiti imunosupresantai, gali sumažinti Jūsų organizmo atsparumą infekcijai, be to gali padidėti limfinio audinio ir odos vėžio galimybė.
- Jeigu Jūsų kūno masės indeksas (KMI) yra didesnis kaip 30 kg/m², gali būti padidėjusi sutrikusio žaizdų gijimo rizika.
- Jeigu Jums priskiriama didelė inksto atmetimo rizika, pvz., jeigu anksčiau Jums buvo

persodintas transplantatas, kurio netekote dėl pasireiškusios atmetimo reakcijos.

Gydytojas pastoviai stebės Rapamune koncentraciją Jūsų kraujyje. Jūsų gydytojas taip pat pastoviai stebės inkstų veiklą, riebalų (cholesterolio ir (arba) trigliceridų) kiekį kraujyje ir galbūt kepenų veiklą, kol vartosite Rapamune.

Kadangi yra padidėjusi odos vėžio rizika, vartojant Rapamune reikia saugotis saulės ir UV spindulių – dengti odą drabužiais ir naudoti gerai apsaugančius nuo saulės nudegimo kosmetinius preparatus.

Vaikams ir paaugliams

Rapamune vartojimo vaikams ir paaugliams, jaunesniems kaip 18 metų, patirties yra nedaug. Šiai populiacijai Rapamune vartoti negalima.

Kiti vaistai ir Rapamune

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Kai kurie vaistai gali sąveikauti su Rapamune, todėl gali reikėti koreguoti Rapamune dozę. Itin svarbu pasakyti gydytojui ar vaistininkui, jeigu vartojate bent vieną iš šių medikamentų:

- bet kokių kitų imunosupresantų;
- antibiotikų ar vaistų nuo grybelių sukeltų ligų, vartojamų infekcijai gydyti, pvz., klaritromicino, eritromicino, telitromicino, troleandomicino, rifabutino, klotrimazolo, flukonazolo, itrakonazolo. Rapamune nerekomenduojama vartoti kartu su rifampicinu, ketokonazolu ar vorikonazolu;
- bet kokių vaistų nuo padidėjusio kraujospūdžio arba nuo širdies ligų, įskaitant nikardipiną, verapamilį ir diltiazemą;
- vaistų nuo epilepsijos, įskaitant karbamazepiną, fenobarbitalį, fenitoiną;
- vaistų nuo opos ir kitų skrandžio bei žarnyno ligų, įskaitant cisapridą, cimetidiną, metoklopramidą;
- bromokriptiną (vartojamą Parkinsono ligai ir įvairiems hormonų sutrikimams gydyti), danazolį (vartojamą ginekologinėms ligoms gydyti) arba proteazės inhibitorius (pvz., vaistų ŽIV ir hepatitui C gydyti, pavyzdžiui: ritonavirą, indinavirą, boceprevirą ar telaprevirą);
- paprastosios jonažolės (*Hypericum perforatum*).

Vartojant Rapamune reikia vengti skiepyti gyvomis vakcinomis. Prieš skiepijimą praneškite gydytojui arba vaistininkui, kad vartojate Rapamune.

Vartojant Rapamune gali padidėti cholesterolio ir trigliceridų (kraujo riebalų) koncentracija kraujyje, dėl to gali tekti skirti gydymą. Padidėjus cholesterolio ir trigliceridų kiekiui vartojami vaistai, žinomi kaip „statinai“ ir „fibratai“, kurie yra susiję su padidėjusia raumenų irimo (rabdomiolizės) rizika. Praneškite gydytojui, jei vartojate vaistus nuo padidėjusio lipidų kiekio kraujyje.

Vartojant Rapamune kartu su angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitoriais (vaistais, vartojamais kraujospūdžiui mažinti), gali pasireikšti alerginių reakcijų. Praneškite gydytojui, jei vartojate bet kurį iš šių vaistų.

Rapamune vartojimas su maistu ir gėrimais

Rapamune reikia vartoti visada vienodai – arba valgant, arba nevalgus. Jei norite Rapamune vartoti valgydami, visada turite vartoti šį preparatą valgydami. Jei norite Rapamune vartoti nevalgę, visada turite vartoti šį preparatą nevalgę. Nuo maisto gali priklausyti, koks vaisto kiekis pateks į kraujotaką. Todėl visuomet vartodami vaistą vienodai, užtikrinsite stabilesnę Rapamune kiekį kraujyje.

Su greipfrutų sultimis Rapamune gerti negalima.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Rapamune nėštumo metu vartoti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus. Vartojant Rapamune ir dar 12 savaičių po gydymosi juo reikia naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą. Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Ar Rapamune patenka į motinos pieną, nežinoma. Vartojant Rapamune maitinimą krūtimi reikia nutraukti.

Su Rapamune vartojimu susijęs sumažėjęs spermatozoidų skaičius, kuris nutraukus vartojimą paprastai vėl normalizuojasi.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Nors nėra tikėtina, kad Rapamune gali veikti gebėjimą vairuoti, jeigu dėl ko nors pradėdate nerimauti, kreipkitės į gydytoją.

Rapamune sudėtyje yra laktozės ir sacharozės

Rapamune sudėtyje yra 86,4 mg laktozės ir iki 215,8 mg cukraus (sacharozės). Jeigu Jums gydytojas yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

3. Kaip vartoti Rapamune

Šį vaistą visada vartokite tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Kokią Rapamune dozę ir kaip dažnai gerti, nurodys gydytojas. Gydytojo nurodymų būtina tiksliai laikytis, be jo leidimo vaisto dozės keisti negalima.

Rapamune skirtas vartoti tik per burną. Tablečių netraiškykite, nekramtykite ir neskelkite. Jei tabletę sunku praryti, praneškite gydytojui.

Negalima vartoti kelių 0,5 mg tablečių dozių vietoje 1 mg ir 2 mg stiprumo tablečių, nes skirtingo stiprumo dozių tiesiogiai keisti vieną kita negalima.

Rapamune reikia vartoti visada vienodai – arba valgant, arba nevalgus.

Inkstų transplantatas

Gydytojas pirmiausia skiria 6 mg dozę išgerti kiek galima greičiau po inksto transplantacijos. Po to, kol gydytojas nepaskiria kitaip, kasdien reikia gerti po 2 mg Rapamune. Vaisto dozė keičiama atsižvelgiant į koncentraciją kraujyje. Jūsų gydytojas turės atlikti kraujo tyrimus Rapamune koncentracijai nustatyti.

Jei Jūs vartojate dar ir ciklosporiną, Rapamune galima gerti tik maždaug po 4 valandų.

Rekomenduojama iš pradžių vartoti Rapamune kartu su ciklosporinu ir kortikosteroidais. Po 3 mėnesių gydytojas gali nutraukti Rapamune arba ciklosporino vartojimą, nes po šio laikotarpio šių vaistų vartoti kartu nerekomenduojama.

Sporadine Limfangiolejomiozė (S-LAM)

Gydytojas Jums skirs 2 mg Rapamune dozę kasdien; šią dozę reikės vartoti, kol gydytojas nenurodys kitaip. Jūsų dozė bus reguliuojama atsižvelgiant į Rapamune koncentraciją kraujyje. Gydytojui reikės atlikti kraujo tyrimus Rapamune koncentracijai nustatyti.

Pavartojus per didelę Rapamune dozę

Jei išgėrėte didesnę vaisto dozę, nei buvo nurodyta, kiek galima greičiau kreipkitės į gydytoją arba vykite į artimiausios ligoninės skubios pagalbos skyrių. Turėkite su savimi vaisto lizdinę plokštelę su etikete, kad ir tuščią.

Pamiršus pavartoti Rapamune

Jei pamiršote Rapamune išgerti įprastu laiku, tai padarykite iškart prisiminę, bet jeigu iki ciklosporino vartojimo yra likę mažiau negu 4 valandos, pamirštos dozės gerti nereikia. Toliau vaistas vartojamas kaip įprasta. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą Rapamune dozę. Tarp Rapamune ir ciklosporino vartojimo visada turi praeiti maždaug 4 valandos. Apie praleistą dozę pasakykite gydytojui.

Nustojus vartoti Rapamune

Rapamune vartojimą galima nutraukti tik tada, kai liepia gydytojas. Jeigu nutrauksite vaisto vartojimą, kils transplantato praradimo pavojus.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Alerginės reakcijos

Jei pasireišk tam tikri simptomai, pvz., pradės tinti veidas, liežuvis ir (arba) užpakalinė burnos dalis (ryklė) ir (arba) pasunkės kvėpavimas (pasireišk angioneurozinė edema) arba oda pradės lupstis (eksfoliacinis dermatitas), **nedelsdami kreipkitės į gydytoją**. Tai gali būti sunkios alerginės reakcijos simptomai.

Inkstų pažeidimas ir ląstelių kiekio kraujyje sumažėjimas (trombocitopeninė purpura / hemolizinis ureminis sindromas)

Jei kartu vartojama vaistų, vadinamų kalcineurino inhibitoriais (ciklosporino ar takrolimuzo), Rapamune gali didinti inkstų pažeidimo, kartu sumažėjant trombocitų ir eritrocitų kiekiui bei atsirandant išbėrimui arba ne (trombocitopeninės purpuros ar hemolizinio ureminio sindromo), pavojų. Jeigu pasireiškė tokie simptomai kaip mėlynės arba išbėrimas, šlapimo pakitimai arba elgsenos pakitimai ar kiti sunkūs, neįprasti arba ilgalaikiai simptomai, kreipkitės į gydytoją.

Infekcijos

Rapamune silpnina Jūsų organizmo apsaugos mechanizmus. Todėl Jūsų organizmas ne taip gerai kaip įprasta kovos su infekcijomis. Taigi, jei vartojate Rapamune, galite dažniau nei įprasta susirgti infekcijomis, pvz., odos, burnos, skrandžio ir žarnyno, plaučių bei šlapimo takų infekcijomis (žr. toliau pateiktą sąrašą). Jeigu pasireiškė sunkūs, neįprasti arba ilgalaikiai simptomai, kreipkitės į gydytoją.

Šalutinio poveikio pasireiškimo dažnis

Labai dažni (pasireiškia daugiau kaip 1 iš 10 vartotojų):

- skysčio susikaupimas apie inkstą;
- kūno, įskaitant plaštakas ir pėdas, patinimas;
- skausmas;
- karščiavimas;

- galvos skausmas;
- padidėjęs kraujospūdis;
- pilvo skausmas, viduriavimas, vidurių užkietėjimas, pykinimas;
- anemija, trombocitopenija;
- padidėjęs riebalų (cholesterolio ir (arba) trigliceridų) kiekis kraujyje, padidėjęs cukraus kiekis kraujyje, sumažėjęs kalio, fosforo kiekis kraujyje, padidėjęs laktatdehidrogenazės baltymo kiekis kraujyje, padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje;
- sąnarių skausmai;
- spuogai;
- šlapimo organų infekcinės ligos;
- plaučių uždegimas ir kitos bakterijų, virusų ar grybelių sukeltos infekcinės ligos;
- su infekcija kovojančių ląstelių (baltųjų kraujo ląstelių) kiekio kraujyje sumažėjimas;
- diabetas;
- nenormalūs kepenų veiklos tyrimų rezultatai, padidėjęs kepenų fermentų aspartataminotransferazės (AST) ir (arba) alaninaminotransferazės (ALT) kiekis;
- išbėrimas;
- padidėjęs baltymų kiekis šlapime;
- menstruacijų sutrikimai (įskaitant mėnesinių išnykimą, retesnes ar gausias mėnesines);
- gijimo sulėtėjimas (apima ir chirurginių žaizdų arba siūlių kraštų atsiskyrimą);
- dažnas širdies plakimas;
- nustatytas bendras skysčio kaupimosi įvairiuose audiniuose polinkis.

Dažni (pasireiškia 1–10 iš 100 vartotojų):

- infekcijos (apima gyvybei pavojingas infekcijas);
- kraujo krešulių atsiradimas kojų kraujagyslėse;
- kraujo krešulių atsiradimas plaučių kraujagyslėse;
- burnos opelės (pūslelinė);
- skysčių sankaupos pilve;
- inkstų ligos, lydimos sumažėjusio trombocitų ir raudonųjų kraujo ląstelių kiekio, su arba be išbėrimo (hemolizinis ureminis sindromas);
- baltųjų kraujo ląstelių, vadinamų neutrofilais, kiekio sumažėjimas;
- kaulų irimas;
- uždegimas, galintis pažeisti plaučius, skystis aplink plaučius;
- kraujavimas iš nosies;
- odos vėžys;
- inkstų infekcinės ligos;
- kiaušidžių cistos;
- skysčių kaupimasis maišelyje aplink širdį, dėl kurio kai kuriais atvejais gali sumažėti širdies gebėjimas pumpuoti kraują;
- kasos uždegimas;
- alerginės reakcijos;
- juostinė pūslelinė;
- citomegalo virusų infekcija.

Nedažni (pasireiškia 1–10 iš 1 000 vartotojų):

- limfinio audinio vėžys (limfoma arba potransplantacinis limfoproliferacinis sutrikimas), bendras raudonųjų ir baltųjų kraujo ląstelių bei trombocitų kiekio kraujyje sumažėjimas;
- kraujavimas iš plaučių;
- baltymas šlapime (kartais toks poveikis būna sunkus ir susijęs su kitu šalutiniu poveikiu, pvz., patinimu);
- inkstų randėjimas, galintis silpninti inkstų veiklą;
- per didelis skysčio susikaupimas audiniuose dėl sutrikusios limfinės sistemos funkcijos;
- kraujo plokštelių kiekio sumažėjimas su bėrimu arba be jo (trombocitopeninė purpura);
- sunkios alerginės reakcijos, galinčios sukelti odos lupimąsi;

- tuberkuliozė;
- Epšteino Baro virusų infekcija;
- bakterijų *Clostridium difficile* sukeltas infekcinis viduriavimas;
- sunkus kepenų pažeidimas.

Reti (pasireiškia 1–10 iš 10 000 vartotojų):

- baltymų kaupimasis plaučių oro maišeliuose, galintis trikdyti kvėpavimą;
- sunkios alerginės reakcijos, galinčios pažeisti kraujagysles (žr. aukščiau esantį skyrių apie alergines reakcijas).

Dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis):

- užpakalinės laikinosios encefalopatijos sindromas (ULES) yra sunkus nervų sistemos sindromas, kurį lydi šie simptomai: galvos skausmas, pykinimas vėmimas, sumišimas, traukuliai ar regos praradimas. Jeigu bet kurie iš šių simptomų pasireiškia kartu, prašom kreiptis į gydytoją.

S-LAM sergantys pacientai patyrė panašų šalutinį poveikį kaip pacientai, kuriems persodintas inkstas, išskyrus vieną papildomą poveikį – kūno masės sumažėjimą, kuris gali pasireikšti ne daugiau kaip iki 1 iš 10 žmonių.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu Jums arba Jūsų vaikui pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Rapamune

Šį vaistą laikykite vaikams nepasiekiamoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant lizdinės plokštelės ir kartono dėžutės po „EXP“ ir „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Lizdines plokšteles laikyti dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba kartu su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Rapamune sudėtis

Veiklioji medžiaga yra sirolimuzas.

Kiekvienoje Rapamune 0,5 mg dengtoje tabletėje yra 0,5 mg sirolimuzo.

Kiekvienoje Rapamune 1 mg dengtoje tabletėje yra 1 mg sirolimuzo.

Kiekvienoje Rapamune 2 mg dengtoje tabletėje yra 2 mg sirolimuzo.

Pagalbinės medžiagos yra

tabletės branduolys: laktozė monohidratas, makrogolis, magnio stearatas, talkas;

tabletės apvalkalas: makrogolis, glicerolio monooleatas, farmacinė glazūra, kalcio sulfatas, mikrokristalinė celiuliozė, sacharozė, titano dioksidas, poloksameras 188, *alfa*-tokoferolis, povidonas, karnaubo vaškas, spausdinimo rašalas (šelakas, raudonasis geležies oksidas, propilenglikolis, amonio hidroksidas, simetikonas). 0,5 mg ir 2 mg tablečių sudėtyje taip pat yra geltonojo geležies oksido (E172) ir rudojo geležies oksido (E172).

Rapamune išvaizda ir kiekis pakuotėje

Rapamune 0,5 mg yra gelsvai rudos, trikampės dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje yra užrašas „RAPAMUNE 0,5 mg“.

Rapamune 1 mg yra baltos, trikampės dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje yra užrašas „RAPAMUNE 1 mg“.

Rapamune 2 mg yra geltonos arba gelsvai rusvos, trikampės dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje yra užrašas „RAPAMUNE 2 mg“.

Tabletės supakuotos po 30 ir 100 tablečių lizdinėse plokštelėse. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas ir gamintojas

Registruotojas:

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

Gamintojas:

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Little Connell
Newbridge
Co. Kildare
Airija

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

Luxembourg/Luxemburg

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

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

България

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

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Česká Republika

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

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

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

España

Pfizer, S.L.
Télf:+34914909900

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf
Tel: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská Republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas MMMM-mm.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros interneto tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>