

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rapamune 1 mg/mL soluzzjoni orali

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull mL għandu 1 mg sirolimus.

Kull flixxun ta' 60 mL fih 60 mg ta' sirolimus.

Eċċipjenti b'effett magħruf

Kull mL fih 20 mg ta' ethanol u 20 mg ta' żejt tas-sojja.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni orali.

Soluzzjoni safra ċara għal safra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Rapamune hu indikat f'pazjenti adulti għall-prevenzjoni ta' rifjut tal-organi b'riskju immunologiku minn baxx sa moderat, li jirċievu trapjant renali. Hu rakkomandat li għall-ewwel Rapamune jingħata flimkien ma' mikroemulsjoni ta' ciclosporin u ta' kortikosteroidi għal bejn xahrejn u 3 xhur.

Rapamune jista' jitkompla bhala terapija ta' manteniment flimkien ma' kortikosteroidi, dejjem jekk il-mikroemulsjoni ta' ciclosporin tista' tiġi progressivament imwaqqfa (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.1).

Rapamune huwa indikat għall-kura ta' pazjenti b'limfangjolejomijomatozi sporadika b'marda tal-pulmun moderata jew b'funzjoni tal-pulmun li qed tonqos (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura għandha tinbeda u għandha tibqa' taht il-harsien ta' speċjalista adattat u kwalifikat fit-trapjanti.

Pożoloġija

Profilassi ta' rifjut tal-organi

Terapija tal-bidu (minn xahrejn sa 3 xhur wara t-trapjant)

Il-kors ta' doża normalment rakkomandat għal kors ta' terapija b'Rapamune huwa doża waħda inizjali qawwija ta' 6 mg meħuda mill-ħalq, li tingħata kemm jista' jkun malajr wara t-trapjant, u segwita b'2 mg darba kuljum sakemm ir-rizultati tal-monitoraġġ terapewtiku tal-prodott mediċinali jkun disponibbli (ara *Monitoraġġ terapewtiku tal-prodott mediċinali u aġġustament fid-doża*). Id-doża ta' Rapamune trid imbagħad tkun assenjata għall-individwu, sakemm jintlaħaq il-livell l-aktar baxx ta' bejn 4 sa 12 ng/mL fid-dem (assaġġ kromatografiku). It-terapija ta' Rapamune għandha tilhaq l-ahjar kundizzjoni bi tnaqqis skont skeda programmata ta' steroidi u mikroemulsjoni ta' ciclosporin. Il-livelli suġġeriti tal-koncentrazzjoni l-aktar baxxa ta' ciclosporin għall-ewwel xahrejn sa 3 xhur wara t-trapjant, huma bejn 150-400 ng/mL (analizi monoklonali jew xi tip ta' analizi simili) (ara sezzjoni 4.5).

Biex tiġi mminimizzata l-varjabilità, Rapamune għandu jittiehed fl-istess hin fir-rigward ta' ciclosporin, 4 sigħat wara d-doża ta' ciclosporin, u b'mod konsistenti jew mal-ikel jew fuq stonku vojta (ara sezzjoni 5.2).

Terapija ta' manteniment

Ciclosporin għandu jitwaqqaf gradwalment fuq perjodu ta' minn 4 sa 8 ġimgħat, u d-doża ta' Rapamune għandha tkun aġġustata biex tikseb l-inqas livell ta' 12 sa 20 ng/mL fid-demm (assaġġ kromatografiku; ara *Monitoraġġ terapewtiku tal-prodott mediċinali u aġġustament fid-doża*). Rapamune għandu jingħata ma' kortikosteroidi. F'pazjenti li għalihom it-twaqqif ta' ciclosporin jew ma jirnexxi jew ma jkunx jista' jiġi ppruvat, il-kombinazzjoni ta' ciclosporin u ta' Rapamune m'għandhiex titkompla għal aktar minn 3 xhur wara t-trapjant. F'pazjenti bħal dawn, meta jkun klinikament xieraq, Rapamune għandu jitwaqqaf u jinbeda xi kors ta' kura alternattiva maħsuba biex tnaqqas l-immunità.

Monitoraġġ terapewtiku tal-prodott mediċinali u aġġustament fid-doża

Il-livelli ta' sirolimus fid-demm shiħ għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib fil-popolazzjonijiet li ġejjin:

- (1) f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied
- (2) meta indutturi jew inibituri ta' CYP3A4 jingħataw fl-istess hin u wara t-twaqqif tagħhom (ara sezzjoni 4.5) u/jew
- (3) jekk id-dożaġġ ta' ciclosporin jitnaqqas b'mod notevoli jew jitwaqqaf, għax dawn il-popolazzjonijiet huma l-aktar li għandhom ċans li jkunu jeħtieġu dożaġġ speċjali.

Il-monitoraġġ terapewtiku tal-prodott mediċinali m'għandux ikun l-unika bażi biex tiġi aġġustata t-terapija b'sirolimus. Għandha tingħata attenzjoni bir-reqqa lil sinjali/sintomi kliniċi, bijopsiji ta' tessuti u parametri tal-laboratorju.

Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti li rċievew 2 mg ta' Rapamune 4 sigħat wara ciclosporin, kellhom l-inqas konċentrazzjonijiet ta' sirolimus fid-demm shiħ fil-medda mixtieqa ta' 4 sa 12 ng/mL (espressi bħala valuri ta' assaġġ kromatografiku). L-aħjar terapija teħtieġ monitoraġġ tal-konċentrazzjoni terapewtika tal-prodott mediċinali fil-pazjenti kollha.

L-aħjar li jsir hu li, aġġustamenti fid-doża ta' Rapamune għandhom jiġu bbażati fuq iktar minn livell minimu wiehed miksub wara iżjed minn 5 ijiem wara bidla li tkun saret qabel fid-dożaġġ.

Il-pazjenti jistgħu jaqilbu minn soluzzjoni orali ta' Rapamune għall-formulazzjoni tal-pillola fuq il-bażi ta' mg għal kull mg. Hu rakkomandat li titkejjel l-inqas konċentrazzjoni ġimgħa jew ġimagħtejn wara li pazjent jaqleb minn formulazzjoni għal oħra jew jibdel il-qawwa tal-pillola biex jiġi kkonfermat li l-inqas konċentrazzjoni tkun fil-medda mixtieqa rakkomandata.

Wara t-twaqqif ta' terapija b'ciclosporin, hu rakkomandat li jkun hemm medda ta' konċentrazzjoni minima mixtieqa bejn 12 u 20 ng/mL (assaġġ kromatografiku). Ciclosporin jinibixxi l-metabolizmu ta' sirolimus, u konsegwentement il-livelli ta' sirolimus ser jonqsu meta ciclosporin jitwaqqaf, jekk id-doża ta' sirolimus ma tizdiedx. Bħala medja, id-doża ta' sirolimus jeħtieġ li tkun 4 darbiet oghla biex tagħmel tajjeb kemm għall-assenza tal-interazzjoni farmakokinetika (zieda bid-doppju) u zieda fil-ħtieġa immunosoppressiva fl-assenza ta' ciclosporin (zieda bid-doppju). Ir-rata li biha d-doża ta' sirolimus tizdied għandha tikkorrispondi mar-rata ta' tneħħija ta' ciclosporin.

Jekk ikun(u) meħtieġ(a) aġġustament(i) addizzjonali fid-doża matul it-terapija ta' manteniment (wara t-twaqqif ta' ciclosporin), fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti, dawn l-aġġustamenti jistgħu jiġu bbażati fuq proporzjon sempliċi: doża ġdida ta' Rapamune = doża kurrenti x (konċentrazzjoni mixtieqa/konċentrazzjoni kurrenti). Għandha tiġi kkunsidrata doża għolja tal-bidu flimkien ma' doża ġdida ta' manteniment meta jkun hemm bżonn li l-konċentrazzjonijiet minimi ta' sirolimus jizdiedu b'mod konsiderevoli: doża għolja tal-bidu ta' Rapamune = 3 x (doża ġdida ta' manteniment – doża kurrenti ta' manteniment). Id-doża massima ta' Rapamune mogħtija fi kwalunkwe jum m'għandhiex taqbeż 40 mg. Jekk doża stmata ta' kuljum taqbeż 40 mg minħabba ż-zieda ta' doża għolja tal-bidu,

id-doża għolja tal-bidu għandha tinghata fuq perjodu ta' jumejn. Il-konċentrazzjonijiet minimi ta' sirolimus għandhom jiġu mmonitorjati għal mill-inqas minn 3 sa 4 ijiem wara doża(i) oġhla inizjali.

Il-meded minimi rakkomandati tal-konċentrazzjoni ta' sirolimus fuq perjodu ta' 24 siegħa huma bbażati fuq metodi kromatografiċi. Intużaw diversi metodoloġiji ta' assaġġ biex ikejlu l-konċentrazzjonijiet ta' sirolimus fid-demmi shih. Bħalissa fil-prattika klinika, il-konċentrazzjonijiet ta' sirolimus fid-demmi shih qed jitkejlu kemm permezz ta' metodoloġiji kromatografiċi kif ukoll metodi ta' immunoassaġġ. Il-valuri tal-konċentrazzjoni miksuba minn dawn il-metodoloġiji differenti ma jistgħux jiġu mibdula bejniethom. Il-konċentrazzjonijiet kollha ta' sirolimus irrappurtati f'dan is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott kienu mkejla jew bl-użu ta' metodi kromatografiċi jew inkella inqalbu għal metodi kromatografiċi ekwivalenti. Aġġustamenti fil-medda mixtieqa għandhom isiru skont l-assaġġ li jkun qed jintuza biex jiġu stabbiliti l-konċentrazzjonijiet minimi ta' sirolimus. Billi r-riżultati jiddependu mill-assaġġ u mil-laboratorju, u r-riżultati jistgħu jinbidlu maż-żmien, irid isir aġġustament fil-medda terapewtika mixtieqa, b'għarfien dettaljat tal-assaġġ speċifiku għas-sit li jkun intuża. Għalhekk it-tobba għandhom jibqgħu jiġu infurmati kontinwament mir-rappreżentanti responsabbli għal-laboratorju lokali tagħhom, dwar il-mod kif jahdem il-metodu użat lokalment għad-determinazzjoni tal-konċentrazzjoni ta' sirolimus.

Pazjenti b'limfangiolejomijomatożi sporadika (S-LAM)

Għal pazjenti bi S-LAM, id-doża inizjali ta' Rapamune għandha tkun 2 mg/jum. Il-konċentrazzjonijiet minimi ta' sirolimus fid-demmi shih għandhom jitkejlu f'10 sa 20 jum, b'aġġustament fid-dożaġġ biex jinżammu konċentrazzjonijiet bejn 5 sa 15 ng/mL.

F'hafna mill-pazjenti, l-aġġustamenti fid-doża jistgħu jiġu bbażati fuq proporzjon sempliċi: doża ġdida ta' Rapamune = doża attwali x (konċentrazzjoni fil-mira/konċentrazzjoni attwali). Aġġustamenti frekwenti fid-doża ta' Rapamune bbażati fuq konċentrazzjonijiet ta' sirolimus mhux fi stat fess jistgħu jwasslu għal dożaġġ eċċessiv jew dożaġġ mhux biżżejjed peress li sirolimus għandu half-life twila. Ladarba tiġi aġġustata d-doża ta' manteniment ta' Rapamune, il-pazjenti għandhom ikomplu fuq id-doża ta' manteniment ġdida għal tal-inqas 7 sa 14-il jum qabel aġġustament fid-dożaġġ ulterjuri b'monitoraġġ tal-konċentrazzjoni. Ladarba tinkiseb doża stabbli, għandu jsir monitoraġġ tal-medicina terapewtika tal-inqas kull 3 xhur.

Dejta minn studji kkontrollati għall-kura ta' S-LAM ta' aktar minn sena bħalissa mhijiex disponibbli, għalhekk il-benefiċċju tal-kura għandu jiġi vvalutat mill-ġdid meta tintuza fit-tul.

Popolazzjonijiet speċjali

Popolazzjoni sewda

Teżisti informazzjoni limitata li tindika li riċevituri Suwed ta' trapjanti renali (fil-maġġoranza Amerikani-Afrikani) jeħtieġu li d-doži u l-livelli l-aktar baxxi ta' sirolimus ikunu oġhla, sabiex tintlahaq l-istess effikaċja osservata f'pazjenti li mhumiex Suwed. It-tagħrif dwar l-effikaċja u s-sigurtà hu limitat wisq biex isiru rakkomandazzjonijiet speċifiċi għall-użu ta' sirolimus f'pazjenti Suwed.

Anzjani

Fl-istudji kliniċi bis-soluzzjoni orali ta' Rapamune, ma kienx hemm numru suffiċjenti ta' pazjenti anzjani ta' iktar minn 65 sena, biex tkun tista' tghid jekk jirrispondux b'mod differenti minn pazjenti ta' età iżgħar (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-kliewi

L-ebda aġġustament fid-doża ma hu meħtieġ (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

It-tneħħija ta' sirolimus għandha mnejn tiġi mnaqqsa f'pazjenti li għandhom indeboliment fil-funzjoni tal-fwied (ara sezzjoni 5.2). Huwa rakkomandat li d-doża ta' manteniment ta' Rapamune titnaqqas b'madwar nofs f'pazjenti li għandhom indeboliment epatiku sever.

Huwa rakkomandat li l-aktar livelli baxxi ta' sirolimus fid-demm shih, ikunu mmonitorjati bir-reqqa f'pazjenti b'indeboliment fil-funzjoni tal-fwied (ara *Monitoraġġ terapewtiku tal-prodott mediċinali u aġġustament fid-doża*). Mhux neċessarju li d-doża qawwija ta' Rapamune li tinghata inizjalment tkun modifikata

F'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied, il-monitoraġġ għandu jitwettaq kull 5 sa 7 ijiem sakemm 3 livelli minimi konsekuttivi jkunu wrew konċentrazzjonijiet stabbli ta' sirolimus wara aġġustament fid-doża jew wara doża għolja tal-bidu minhabba d-dewmien biex jintlaħaq l-istat fiss minhabba l-half-life imtawla.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Rapamune fi tfal u adolexxenti taht it-18-il sena ma ġewx determinati s'issa.

Dejta disponibbli hi deskritta fis-sezzjoni 4.8, 5.1 u 5.2, imma l-ebda rakkomandazzjoni dwar il-pożoloġija ma tista' tinghata.

Metodu ta' kif għandu jinghata

Rapamune hu għal użu orali biss.

Biex tiġi mnaqqsa l-varjabilità, Rapamune għandu jittiehed b'mod konsistenti jew mal-ikel jew fuq stonku vojta.

Il-meraq tal-grejpfrut għandu jiġi evitat (ara sezzjoni 4.5).

Għal struzzjonijiet fuq id-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel l-amministrazzjoni, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

Rapamune soluzzjoni orali fih iż-żejt tas-sojja. Pazjenti li huma allergiċi għall-karawett jew għas-sojja m'għandhomx jużaw din il-mediċina.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Rapamune ma ġiex studjat adegwament f'pazjenti li għamli trapjant tal-kliewi li kienu f'riskju immunoloġiku għoli, għalhekk l-użu tiegħu mhuwiex rakkomandat f'dan il-grupp ta' pazjenti (ara sezzjoni 5.1).

F'pazjenti li għamli trapjant tal-kliewi li jkollhom dewmien fil-funzjoni tat-trapjant, sirolimus jista' jikkawża dewmien fl-irkuprar tal-funzjoni tal-kliewi.

Reazzjonijiet minhabba sensittività eċċessiva

Reazzjonijiet minhabba sensittività eċċessiva, li jinkludu reazzjonijiet anafilattiċi/anafilattojdi, anġjoedema, dermatite bil-qxur, u vaskulite minhabba sensittività eċċessiva, kienu assoċjati mal-għoti ta' sirolimus (ara sezzjoni 4.8).

Terapija mogħtija fl-istess hin

Mediċini immunosoppressivi (Pazjenti li għamli trapjant tal-kliewi biss)

Fi studji kliniċi sirolimus ġie mogħti fl-istess waqt ma' dawn il-mediċini li ġejjin: tacrolimus, ciclosporin, azathioprine, mycophenolate mofetil, kortikosteroidi u antikorpi ċitotossiċi. Sirolimus

flimkien ma' mediċini immunosoppressivi oħra ma ġiex investigat estensivament.

Il-funzjoni tal-kliewi għandha tiġi mmonitorjata waqt l-ghoti fl-istess hin ta' Rapamune u ciclosporin. Għandu jiġi kkunsidrat aġġustament adattat tal-kors ta' immunosoppressjoni f'pazjenti b'livelli għolja ta' kreatinina fis-serum. Għandu jkun hemm kawtela meta jingħata flimkien ma' sustanzi oħrajn li hu magħruf li għandhom effett ta' ħsara fuq il-funzjoni tal-kliewi.

Pazjenti kkurati b'ciclosporin u Rapamune għal aktar minn 3 xhur, kellhom livelli oġhla ta' kreatinina fis-serum u rati kkalkulati ta' filtrazzjoni glomerulari iktar baxxi meta mqabbla ma' pazjenti kkurati b'ciclosporin u placebo jew kontrolli b'azathioprine. Pazjenti li t-terapija tagħhom b'ciclosporin twaqqfet b'suċċess, kellhom livelli iktar baxxi ta' kreatinina fis-serum u rati kkalkulati ta' filtrazzjoni glomerulari oġhla, kif ukoll inċidenza iktar baxxa ta' tumuri malinni, meta mqabbla ma' pazjenti li baqgħu jiehdu ciclosporin. It-tkomplija tal-ghoti ta' ciclosporin flimkien ma' Rapamune bħala terapija ta' manteniment ma tistax tiġi rakkomandata.

Minn informazzjoni miġbura minn studji kliniċi sussegwenti, l-użu ta' Rapamune, mycophenolate mofetil u kortikosteroidi, flimkien mal-induzzjoni minn antikorpi ta' riċetturi IL-2 (IL2R Ab), mhuwiex rakkomandat fl-ambjent ta' trapjanti renali *de novo* (ara sezzjoni 5.1).

Hu rakkomandat monitoraġġ kwantitattiv per iodiku tat-tneħħija ta' proteini mal-awrina. Fi studju li evalwa l-bdil minn inibituri ta' calcineurin għal Rapamune f'pazjenti li kellhom trapjant tal-kliewi u li kienu fuq terapija ta' manteniment, zieda fit-tneħħija ta' proteini mal-awrina kienet osservata b'mod komuni wara minn 6 sa 24 xahar mill-bidla għal Rapamune (ara sezzjoni 5.1). Il-bidu mill-ġdid ta' nefrosi (sindrome nefrotiku) kien irrappurtat ukoll fi 2% tal-pazjenti fl-istudju (ara sezzjoni 4.8). Abbażi ta' informazzjoni minn studju randomizzat bit-tikketta mikxufa, qlib mill-inibitur ta' calcineurin tacrolimus għal Rapamune f'pazjenti bi trapjant tal-kliewi ta' manteniment, kien assoċjat ma' profil tas-sigurtà mhux favorevoli mingħajr benefiċċju fir-rigward tal-effikaċċja u għaldaqstant ma jistax jiġi rakkomandat (ara sezzjoni 5.1).

L-użu fl-istess hin ta' Rapamune ma' inibitur ta' calcineurin jista' jżid ir-riskju ta' sindrome uremiku emolitiku/purpura tromboċitopenika trombotika/mikroangjopatija trombotika (HUS/TTP/TMA) kkawżati minn inibituri ta' calcineurin.

Inibituri ta' HMG-CoA reductase

Fi studji kliniċi, l-ghoti fl-istess hin ta' Rapamune u inibituri ta' HMG-CoA reductase u/jew fibrates, kien ittollerat tajjeb. Waqt it-terapija b' Rapamune bi jew mingħajr CsA, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal livell għoli ta' lipidi, u l-pazjenti li jingħataw inibitur ta' HMG-CoA reductase u/jew fibrate, għandhom jiġu mmonitorjati għall-iżvilupp possibbli ta' rabdomijolisi u reazzjonijiet avversi oħrajn, kif deskritt fis-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott rispettiv ta' dawn is-sustanzi.

Isożimi ta' ċitokrom P450

L-ghoti ta' sirolimus flimkien ma' inibituri qawwija ta' CYP3A4 (bħal ketoconazole, voriconazole, itraconazole, telithromycin jew clarithromycin) jew indutturi ta' CYP3A4 (bħal rifampin, rifabutin) mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.5).

Angjoedema

L-ghoti fl-istess hin ta' Rapamune u ta' inibituri ta' enzimi li jibdlu angiotensin (ACE, angiotensin-converting enzyme), irriżulta f'reazzjonijiet tat-tip edema angjoneurotika. Żidiet fil-livelli ta' sirolimus, pereżempju minhabba interazzjoni ma' inibituri qawwija ta' CYP3A4 (b'inibituri ACE fl-istess hin/mingħajrom) jistgħu wkoll iżidu l-effetti tal-angjoedema (ara sezzjoni 4.5). F'xi każijiet, l-angjoedema ssolviet bit-twaqqif jew bit-tnaqqis fid-doża ta' Rapamune.

Żieda fir-rati ta' rifjut akut ikkonfermat permezz ta' bijopsija (BCAR) ġiet osservata f'pazjenti li għamlu trapjant tal-kliewi bl-użu konkomitanti ta' sirolimus ma' inibituri ACE (ara sezzjoni 5.1). Il-pazjenti li jkunu qed jirċievu sirolimus għandhom jiġu ssorveljati mill-qrib jekk ikunu qed jiehdu inibituri ACE fl-istess hin.

Tilqim

L-immunosoppressuri jistgħu jeffettwaw ir-rispons għat-tilqim. It-tilqim jista' jkun anqas effettiv matul trattament b' medičini li jnaqqsu l-immunità, inkluż Rapamune. L-użu ta' vaċċini ħajjin għandu jiġi evitat waqt it-trattament b' Rapamune.

Tumuri malinni

Żieda fis-suxxettibilità għal infezzjoni u l-iżvilupp possibbli ta' limfoma u tumuri malinni oħrajn, partikularment tal-ġilda, jistgħu jirriżultaw mill-immunosoppressjoni (ara sezzjoni 4.8). Bħalma jiġri s-soltu f' pazjenti li jkollhom żieda fir-riskju għal kancer tal-ġilda, l-espożizzjoni għad-dawl tax-xemx u dawl ultravjola (UV) għandha tkun limitata billi wiehed jilbes ilbies protettiv u juża sunscreen b' fattur għoli ta' protezzjoni.

Infezzjonijiet

Soppressjoni żejda tas-sistema immuni tista' wkoll iżżid is-suxxettibilità għal infezzjoni, li tinkludi infezzjonijiet opportunistiċi (batterjali, fungali, virali u protozoali), infezzjonijiet fatali, u sepsis.

Fost dawn il-kundizzjonijiet f' pazjenti li għamli trapjant tal-kliewi hemm nefropatija assoċjata mal-virus BK u lewkoencefalopatija multifokali progressiva (PML) assoċjata mal-virus JC. Dawn l-infezzjonijiet ta' spiss ikunu marbuta ma' ammont immunosoppressiv totali għoli u jistgħu jwasslu għal kundizzjonijiet serji jew fatali li t-tobba għandhom jikkunsidraw fid-dijanjozi differenzjali f' pazjenti b' immunosoppressjoni li jkollhom funzjoni tal-kliewi li tkun sejra għall-agħar jew sintomi newroloġiċi.

Każijiet ta' pneumonja *Pneumocystis carinii* kienu rrappurtati f' pazjenti li għamli trapjant tal-kliewi li ma kinux qed jirċievu profilassi antimikrobjali. Għalhekk, profilassi antimikrobjali għal pneumonja *Pneumocystis carinii* għandha tingħata għall-ewwel 12-il xahar wara t-trapjant.

Profilassi għal cytomegalovirus (CMV) hi rakkomandata għal 3 xhur wara t-trapjant tal-kliewi, partikularment għal pazjenti li għandhom riskju akbar ta' mard b' CMV.

Indeboliment tal-fwied

F' pazjenti b' indeboliment epatiku, hu rakkomandat li l-livelli ta' koncentrazzjoni l-aktar baxxi ta' sirolimus fid-demm shih ikunu mmonitorjati mill-qrib. F' pazjenti li għandhom indeboliment epatiku sever, it-tnaqqis bin-nofs fid-doża ta' manteniment hu rakkomandat skont it-tnaqqis fit-tneħħija (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2). Peress li l-*half-life* hi mtawla f' dawn il-pazjenti, monitoraġġ terapewtiku tal-prodott medičinali wara doża inizjali qawwija jew bidla fid-doża għandu jitwettagħ għal perjodu mtawwal ta' żmien sakemm jintlahqu koncentrazzjonijiet stabbli (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Popolazzjonijiet li kellhom trapjant tal-pulmun u tal-fwied

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Rapamune bħala terapija immunosoppressiva ma ġewx determinati s'issa f' pazjenti li kellhom trapjant tal-fwied jew tal-pulmun, u għalhekk użu bħal dan mhuwiex rakkomandat.

F'zewġ studji kliniċi f' pazjenti li kellhom trapjant tal-fwied *de novo*, l-użu ta' sirolimus flimkien ma' ciclosporin jew tacrolimus kien assoċjat ma' żieda ta' trombozi tal-arterja tal-fwied, li l-biċċa l-kbira tagħha wasslet għal telf tat-trapjant jew mewt.

Studju kliniku f' pazjenti li kellhom trapjant tal-fwied, li fih il-parteciċipanti ntgħazlu b' mod każwali biex jaqilbu minn kors ibbażat fuq inibitur ta' calcineurin (CNI), għal kors ibbażat fuq sirolimus, meta mqabbel mat-tkomplija fuq kors ibbażat fuq CNI, minn 6 sa 144 xahar wara trapjant tal-fwied, ma rnexxilux juri superjorità f' GFR aġġustat għal-linja bażi, wara 12-il xahar (-4.45 mL/min u -3.07 mL/min, rispettivament). L-istudju ma rnexxilux juri wkoll nuqqas ta' inferjorità tar-rata ta' telf ta' trapjanti kombinati, dejta nieqsa dwar is-sopravivenza jew mewt, għall-grupp li qaleb għal

sirolimus meta mqabbel mal-grupp li kompla b'CNi. Ir-rata ta' mewt fil-grupp li qaleb għal sirolimus kienet oghla milli fil-grupp li kompla b'CNi, għalkemm ir-rati ma kinux differenti b'mod sinifikanti. Ir-rati ta' twaqqif prematur tal-istudju, total ta' avvenimenti avversi (u infezzjonijiet, speċifikament), u r-rifjut akut ta' trapjant tal-fwied, ippruvat minn bijopsija wara 12-il xahar, kienu kollha oghla b'mod sinifikanti fil-grupp li qaleb għal sirolimus meta mqabbel mal-grupp li kompla b'CNi.

Kazijiet ta' ftuh anastomotiku tal-ferita kirurgika tal-bronki, il-bieċa l-kbira fatali, kienu rrapportati f'pazjenti li kellhom trapjant tal-pulmun *de novo* meta sirolimus intuża bhala parti minn kors immunosoppressiv.

Effetti sistemici

Kien hemm rapporti ta' fejqan indebolit jew imdewwem ta' feriti f'pazjenti li kienu qed jirċievu Rapamune, li jinkludi limfosel f'pazjenti li għamlu trapjant tal-kliewi jew ftuh tal-ferita. Pazjenti li għandhom indiċi ta' piż tal-ġisem (BMI) oghla minn 30 kg/m² jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' fejqan anormali tal-feriti bbażat fuq dejta miksuba minn letteratura medika.

Kien hemm ukoll rapporti ta' akkumulazzjoni ta' fluwidu, li jinkludu edema periferali, limfoedema, effużjoni plewrali u effużjonijiet perikardjali (li jinkludu effużjonijiet emodinamikament sinifikanti fi tfal u adulti), f'pazjenti li jirċievu Rapamune.

L-użu ta' Rapamune kien assoċjat ma' zieda ta' kolesterol u trigliceridi fis-serum li jista' jkollha bżonn li tiġi kkurata. Pazjenti li jingħataw Rapamune għandhom jiġu mmonitorjati għal iperlipidimja permezz ta' testijiet tal-laboratorju u jekk tinstab l-iperlipidimja, għandhom jinbdew interventi sussegwenti bħalma huma dieta, eżerċizzju, u mediċini li jbaxxu l-lipidi (xaħmijiet). Ir-riskju/benefiċċju għandu jkun ikkunsidrat f'pazjenti li jbatu regolarment minn iperlipidimja, qabel tinbeda kura immunosoppressiva, inkluz Rapamune. Hekk ukoll ir-riskju/benefiċċju tat-tkomplija tat-terapija b'Rapamune għandu jkun evalwat mill-ġdid f'pazjenti li jbatu minn iperlipidimja refrattorja severa.

Ethanol

Rapamune soluzzjoni orali fih sa 2.5 vol% ta' ethanol (alkoħol). Doża għolja tal-bidu ta' 6 mg fiha sa 150 mg ta' alkoħol li hu ekwivalenti għal 3 mL ta' birra jew 1.25 mL ta' nbid. Din id-doża tista' tkun potenzjalment ta' hsara għal dawk li jbatu mill-alkoħoliżmu u dan għandu jiġi kkunsidrat f'nisa tqal jew li jkunu qed iredgħu, tfal u gruppi li qegħdin f'riskju għoli bħal pazjenti b'mard tal-fwied jew epilessija.

Doži ta' manteniment ta' 4 mg jew inqas fihom ammonti zgħar ta' ethanol (100 mg jew inqas) li x'aktarx ikunu baxxi wisq biex jagħmlu l-hsara.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Sirolimus jiġi metabolizzat b'mod estensiv mill-isoenzimi CYP3A4 fil-hajt tal-musrana u fil-fwied. Sirolimus huwa wkoll substrat għall-pompa tal-effluss ta' mediċini differenti, P-glikoproteina (P-gp) li tinsab fil-musrana z-zgħira. Għalhekk, l-assorbiment u l-eliminazzjoni sussegwenti ta' sirolimus jistgħu jkunu influwenzati minn sustanzi li jaffettwaw dawn il-proteini. Inibituri ta' CYP3A4 (bħal ketoconazole, voriconazole, itraconazole, telithromycin jew clarithromycin) inaqqsu l-metaboliżmu ta' sirolimus u jżidu l-livelli ta' sirolimus. Mediċini li jstimulaw CYP3A4 (bħal rifampin jew rifabutin) iżidu l-metaboliżmu ta' sirolimus u jnaqqsu l-livelli ta' sirolimus. L-għoti ta' sirolimus flimkien ma' inibituri qawwija ta' CYP3A4 jew mediċini li jstimulaw CYP3A4 mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).

Rifampicin (stimulatur ta' CYP3A4)

L-għoti ta' doži multipli ta' rifampicin naqqas il-konċentrazzjoni ta' sirolimus fid-demmm wara li ttieħdet doża wahda ta' 10 mg ta' Rapamune soluzzjoni orali. Rifampicin zied it-tneħħija ta' sirolimus

b'madwar 5.5 darbiet u naqqas AUC u C_{max} b'madwar 82% u 71%, rispettivament. Mhux rakkomandat li sirolimus u rifampicin jittiehdu flimkien (ara sezzjoni 4.4)

Ketoconazole (inibitur ta' CYP3A4)

Meta ttiehdet doża multipla ta' ketoconazole, din affettwat b'mod sinifikattiv ir-rata u l-firxa tal-assorbiment u tal-espożizzjoni ta' sirolimus mis-soluzzjoni orali ta' Rapamune kif gie rifless minn zidiet f'sirolimus C_{max} , t_{max} , u AUC ta' 4.4 darbiet, 1.4 darbiet, u 10.9 darbiet, rispettivament. Mhux rakkomandat li sirolimus u ketoconazole jinghataw flimkien (ara sezzjoni 4.4).

Voriconazole (inibitur ta' CYP3A4)

Sirolimus (2 mg f'doża wahdaniya) mehud ma' doża multipla ta' voriconazole orali (400 mg kull 12-il siegħa għal jum wiehed biss, u 100 mg kull 12-il siegħa għal 8 ijiem), f'individwi b'saħħithom, kien irrappurtat li jzid is- C_{max} u l-AUC ta' sirolimus, b'medja ta' 7 darbiet u 11-il darba, rispettivament. Mhux rakkomandat li sirolimus u voriconazole jinghataw flimkien (ara sezzjoni 4.4).

Diltiazem (inibitur ta' CYP3A4)

L-għoti mill-halq fl-istess hin ta' 10 mg ta' soluzzjoni orali ta' Rapamune flimkien ma' 120 mg ta' diltiazem affettwa b'mod sinifikanti l-bijodisponibilità ta' sirolimus. Sirolimus C_{max} , t_{max} , u AUC żdiedu b'1.4 darbiet, 1.3 darbiet, u 1.6 darbiet, rispettivament. Sirolimus ma affettwax il-farmakokinetika ta' diltiazem jew il-metaboliti tiegħu desacetyldiltiazem u desmethyl diltiazem. Jekk diltiazem jiġi mogħti, il-livelli ta' sirolimus fid-demm għandhom jiġu mmonitorjati, u jista' jkun meħtieġ aġġustament fid-doża.

Verapamil (inibitur ta' CYP3A4)

L-għoti ta' doži multipli ta' verapamil u soluzzjoni orali ta' sirolimus, affettwaw b'mod sinifikanti r-rata u l-grad ta' assorbiment taż-żewġ prodotti mediċinali. C_{max} , t_{max} , u AUC ta' sirolimus fid-demm shiħ żdiedu b'2.3 darbiet, b'1.1 darbiet, u 2.2 darbiet rispettivament. C_{max} u AUC ta' S(-) verapamil fil-plażma, it-tnejn żdiedu b'1.5 darbiet, u t_{max} naqset b'24%. Il-livelli ta' sirolimus għandhom jiġu mmonitorjati, u għandu jiġi kkunsidrat tnaqqis adattat fid-doża taż-żewġ prodotti mediċinali.

Erythromycin (inibitur ta' CYP3A4)

L-għoti ta' doži multipli ta' erythromycin u ta' soluzzjoni orali ta' sirolimus, zied b'mod sinifikanti r-rata u l-grad ta' assorbiment taż-żewġ prodotti mediċinali. C_{max} , t_{max} , u AUC ta' sirolimus fid-demm shiħ żdiedu b'4.4 darbiet, b'1.4 darbiet, u 4.2 darbiet rispettivament. C_{max} , t_{max} u AUC ta' erythromycin fil-plażma żdiedu b'1.6 darbiet, b'1.3 darbiet, u b'1.7 darbiet rispettivament. Il-livell ta' sirolimus għandu jiġi mmonitorjat, u għandu jiġi kkunsidrat tnaqqis adattat fid-doża taż-żewġ prodotti mediċinali.

Ciclosporin (substrat ta' CYP3A4)

Ir-rata u l-grad ta' assorbiment ta' sirolimus żdiedu b'mod sinifikanti minn ciclosporin A (CsA). Sirolimus mogħti fl-istess hin (5 mg), u wara sagħtejn (5 mg) u 4 sigħat (10 mg) wara CsA (300 mg), irrizulta f'żieda fl-AUC ta' sirolimus ta' madwar 183%, 141% u 80%, rispettivament. L-effett ta' CsA kien ukoll rifless minn zidiet fis- C_{max} u $t-t_{max}$ ta' sirolimus. Meta ngħata sagħtejn qabel l-għoti ta' CsA, is- C_{max} u l-AUC ta' sirolimus ma kinux affettwati. Doża wahda ta' sirolimus ma affettwax il-farmakokinetika ta' ciclosporin (mikroemulsjoni) f'voluntiera b'saħħithom meta ngħatat fl-istess hin miegħu jew wara intervall ta' 4 sigħat. Hu rakkomandat li Rapamune jinghata 4 sigħat wara ciclosporin (mikroemulsjoni).

Kontraċettivi orali

Ma kienet osservata l-ebda interazzjoni farmakokinetika klinikament sinifikanti bejn soluzzjoni orali ta' Rapamune u 0.3 mg norgestrel/0.03 mg ethinyl estradiol. Għalkemm ir-riżultati ta' studju ta' interazzjoni b'doża waħda ma' kontraċettivi orali ssuġġerew in-nuqqas ta' interazzjoni farmakokinetika, ir-riżultati ma jistgħux jeskludu l-possibilità ta' bidliet fil-farmakokinetika li jistgħu jaffettwaw l-effikaċja tal-kontraċettivi orali waqt trattament fuq perjodu fit-tul b' Rapamune.

Interazzjonijiet oħra possibbli

Inibituri ta' CYP3A4 jistgħu jnaqqsu l-metabolizmu ta' sirolimus u jżidu l-livell ta' sirolimus fid-dem. Inibituri bħal dawn jinkludu ċerti antifungali (eż. clotrimazole, fluconazole; itraconazole, voriconazole), ċerti antibijotiċi (eż. troleandomycin, telithromycin, clarithromycin), ċerti inibituri tal-protease (eż. ritonavir, indinavir, boceprevir, telaprevir), nicardipine, bromocriptine, cimetidine, u danazol.

Mediċini li jstimulaw CYP3A4 jistgħu jżidu l-metabolizmu ta' sirolimus u jnaqqsu l-livelli ta' sirolimus fid-dem (eż. St. John's Wort (*Hypericum perforatum*), antikonvulsivi: caramazepine, phenobarbital, phenytoin).

Għalkemm sirolimus *in vitro* jinibixxi ċ-ċitokromu mikrosomali tal-fwied uman P₄₅₀ CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, u CYP3A4/5, madankollu s-sustanza attiva mhix mistennija li tfixx l-attività ta' dawn l-isoenzimi *in vivo*, għax il-konċentrazzjonijiet ta' sirolimus neċessarji biex jikkawżaw inibizzjoni huma hafna aktar għoljin minn dawk osservati f'pazjenti li jirċievu doži terapewtiċi ta' Rapamune. Inibituri tal-P-gp jistgħu jnaqqsu l-effluss ta' sirolimus miċ-ċelluli intestinali u jżidu l-livelli ta' sirolimus.

Il-meraġ tal-grejpfrut jaffettwa l-metabolizmu permezz ta' CYP3A4, u għalhekk għandu jiġi evitat.

Interazzjonijiet farmakokinetiċi jistgħu jiġu osservati b'sustanzi prokinetiċi gastrointestinali, bħal cisapride u metoclopramide.

Ma giet osservata l-ebda interazzjoni farmakokinetika klinikament sinifikanti bejn sirolimus u xi waħda minn dawn is-sustanzi: acyclovir, atorvastatin, digoxin, glibenclamide, methyprednisolone, nifedipine, prednisolone, u trimethoprim/sulfamethoxazole.

Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni twettqu biss fl-adulti.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jista' jkollhom it-tfal

Trid tintuża kontraċezzjoni effettiva matul it-terapija b' Rapamune u għal 12-il ġimġha wara li Rapamune jkun twaqqaf (ara sezzjoni 4.5).

Tqala

M'hemmx dejta jew hemm dejta limitata dwar l-użu ta' sirolimus waqt it-tqala. Studji fuq bhejjem urew hsara fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Mhux magħruf ir-riskju potenzjali fuq in-nies. Rapamune m'għandux jintuża waqt it-tqala jekk ma jkunx hemm bżonn ċar. Iridu jintużaw kontraċettivi effettivi matul it-terapija b' Rapamune u għal 12-il ġimġha wara li jitwaqqaf Rapamune.

Treddigh

Wara l-ghoti ta' sirolimus radjutikkettat, ir-radjuattività tigi eliminata fil-halib tal-firien li jreddghu. Mhux magħruf jekk sirolimus jitneħhiex fil-halib tal-bnedmin. Minhabba l-effetti negattivi li sirolimus jista' jkollu fuq it-trabi mreddgħa, it-treddigh għandu jitwaqqaf matul il-kura b'Rapamune.

Fertilità

Fost xi pazjenti kkurati b'Rapamune kienu osservati indebolimenti fil-parametri tal-isperma. F'hafna kazijiet dawn l-effetti kienu riversibbli malli twaqqaf Rapamune (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Rapamune m'għandu l-ebda effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Effetti mhux mixtieqa osservati bil-prevenzjoni ta' rifjut tal-organi fi trapjant tal-kliewi

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni rrappurtati (li jiġru $f^>10\%$ tal-pazjenti) huma tromboċitopenija, anemija, deni, pressjoni għolja, ipokalimja, ipofosfatimija, infezzjoni tal-passaġġi urinarij, iperkolesterolemija, iperglicemija, ipertrigliceridemija, uġigh addominali, limfocele, edema periferali, artralġja, akne, dijarea, uġigh, stitikezza, tqalligh, uġigh ta' ras, zieda ta' kreatinina fid-demm u zieda fil-lactate dehydrogenase (LDH) fid-demm.

L-inċidenza ta' kull reazzjoni(jiet) avversa(i) tista' tiżdied kif jiżdied l-aktar livell baxx ta' sirolimus.

Il-lista ta' reazzjonijiet avversi li ġejja hi bbażata fuq esperjenza li nkisbet minn studji kliniċi u fuq esperjenza li nkisbet wara li l-prodott tpoġġa fis-suq.

Fis-sistema tal-klassifika tal-organi, ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati taht titli ta' frekwenza (numru ta' pazjenti mistennija li jkollhom ir-reazzjoni), bl-użu tal-kategoriji li ġejjin: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

F'kull sezzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mnizzla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel.

Il-maġġoranza tal-pazjenti kienu fuq korsijiet immunosoppressivi, li inkludew Rapamune flimkien ma' mediċini immunosoppressivi oħra.

Sistema tal-klassifika tal-organi	Komuni hafna (≥1/10)	Komuni (≥1/100 sa <1/10)	Mhux komuni (≥1/1000 sa <1/100)	Rari (≥1/10,000 sa <1/1000)	Frekwenza mhux maghrufa (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli)
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Pnewmonja; Infezzjoni fungali; Infezzjoni virali; Infezzjoni batterjali; Infezzjoni b'herpes simplex; Infezzjoni tal-apparat urinarju	Sepsis Pijelonefrite; Infezzjoni b'citomegalovirus; Herpes zoster ikkawżat mill-virus tal-varicella zoster	Kolite <i>Clostridium difficile</i> ; Infezzjoni mikobatterjali (li tinkludi tuberkulożi); Infezzjoni bil-virus Epstein-Barr		
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)		Kanċer tal-ġilda mhux melanoma*	Limfoma*; Melanoma malinna*; disturb limfoproliferattiva' wara t-trapjant		Karċinoma newroendokrinali tal-ġilda*
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Tromboċitopenija Anemija	Sindromu uremiku emolitiku; Newtrogenija	Panċitopenija; Purpura tromboċitopenika trombotika		
Disturbi fis-sistema immuni		Sensittività eċċessiva (li tinkludi angjoedema, reazzjoni anafilattika, u reazzjoni anafilattojde)			
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	Ipokalimja; Ipofofatimija; Iperlipidemija (li tinkludi iperkolesterolemija); Iperglicemija; Ipertrigliceridemija; Diabetes mellitus				
Disturbi fis-sistema nervuża	Ugħigh ta' ras				Sindrome ta' enċefalopatija riversibbli posterjuri
Disturbi fil-qalb	Takikardija	Effużjoni perikardjali			
Disturbi vaskulari	Limfoċele Pressjoni għolja	Trombożi tal-vini fondi (li tinkludi trombożi tal-vini fondi)	Limfoedema		

Sistema tal-klassifika tal-organi	Komuni hafna ($\geq 1/10$)	Komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$)	Mhux komuni ($\geq 1/1000$ sa $< 1/100$)	Rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1000$)	Frekwenza mhux maghrufa (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli)
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali		Embolizmu pulmonari; Pnewmonite* Effużjoni plewrali Epistassi	Emorraġija pulmonari	Proteinosi alveolari	
Disturbi gastrointestinali	Ugħigh addominali, Dijarea Stitikezza Tqalligh	Pankreatite; Stomatite Axxite			
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Test tal-funzjoni tal-fwied mhux normali (li jinkludi żieda f'alanine aminotransferase u żieda f'aspartate amino transferase)		Insuffiċjenza tal-fwied*		
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Raxx; Akne		Dermatite bil-qxur	Ipersensitti vità; Vaskulite	
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Artralġja	Osteonekrosi			
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	Proteinurja		Sindromu nefrotiku (ara sezzjoni 4.4); Glomerulosklerożi segmentali fokali*		
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	Disturb fil-mestrwazzjoni (li jinkludi amenorrea u menorraġija)	Ċisti fl-ovarji			
Disturbi ġenerali u kundizzjonijiet ta' mnejn jinghata	Edema; Edema periferali; Deni; Ugħigh; Fejqan imdghajjef*				

Sistema tal-klassifika tal-organi	Komuni hafna ($\geq 1/10$)	Komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$)	Mhux komuni ($\geq 1/1000$ sa $< 1/100$)	Rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1000$)	Frekwenza mhux maghrufa (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli)
Investigazzjonijiet	Żieda fil-lactate dehydrogenase fid-demm; Żieda fil-kreatinina fid-demm				

*Ara s-sezzjoni hawn taht.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

L-immunosoppressjoni żżid is-suxxetibilità għall-iżvilupp ta' limfoma u tumuri malinni oħra, partikolarment tal-ġilda (ara sezzjoni 4.4.).

Każijiet ta' nefropatija assoċjata ma' virus BK, kif ukoll każijiet ta' lewkoenċefalopatija multifokali progressiva (PML) assoċjata ma' virus JC, ġew irrappurtati f'pazjenti kkurati b'immunosoppressanti, li jinkludu Rapamune.

Epatossicità giet irrappurtata. Ir-riskju jista' jiżdied hekk kif jiżdiedu l-livelli l-aktar baxxi ta' sirolimus. Rapporti rari ta' nekrozi epatika fatali ġew irrappurtati ma' zidiet fil-livelli l-aktar baxxi ta' sirolimus.

Każijiet ta' mard interstizjali tal-pulmun (li jinkludu pnemonja u infrekwentement *bronchitis obliterans organizing pneumonia (BOOP)* u fibrozi pulmonarja), xi whud minnhom fatali, bl-ebda etjoloġija infettiva identifikata, sehhew f'pazjenti li qeghdin jinghataw korsijiet immunosoppressivi li jinkludu Rapamune. F'xi każijiet il-mard interstizjali tal-pulmun fieq billi twaqqfet jew tnaqqset id-doża ta' Rapamune. Ir-riskju jista' jiżdied jekk il-livelli l-aktar baxxi ta' sirolimus joghlew.

Kien irrappurtat fejqan imdgħajef wara kirurgija ta' trapjant, inklużi ftuħ tal-faxxa, ftuq inċiżjonali u sfaxxar tal-anastomozi (eż. ferita, vaskulari, passagġi tal-arja, uretrali, biljari).

Fost xi pazjenti kkurati b'Rapamune kienu osservati indebolimenti fil-parametri tal-isperma. F'hafna każijiet dawn l-effetti kienu riversibbli malli twaqqaf Rapamune (ara sezzjoni 5.3).

F'pazjenti b'funzjoni ta' trapjant li tittardja, sirolimus jista' jdewwem l-irkupru tal-funzjoni renali.

L-użu ta' sirolimus flimkien ma' impeditur ta' calcineurin jista' jżid ir-riskju ta' HUS/TTP/TMA ikkaġunati minn impeditur ta' calcineurin.

Kien hemm rapporti ta' glomerulosklerozi segmentali fokali.

Kien hemm ukoll rapporti ta' akumulazzjoni ta' fluwidu, li jinkludu edema periferali, limfoedema, effużjoni plewrali u effużjonijiet perikardjali (li jinkludu effużjonijiet emodinamikament sinifikanti fi tfal u adulti), f'pazjenti li jirċievu Rapamune.

Fi studju li jevalwa s-sigurtà u l-effikaċja ta' bidla minn inibituri ta' calcineurin għal sirolimus (livelli mmirati ta' 12–20 ng/mL f'pazjenti bi trapjant renali mantenut, ir-reġistrazzjoni twaqqfet fis-sottogrupp ta' pazjenti (n=90) b'rata ta' filtrazzjoni glomerulari fil-linja bażi ta' anqas minn 40 mL/min (ara sezzjoni 5.1). Kien hemm rata ogħla ta' reazzjonijiet avversi serji, li jinkludu pnemonja, rifjut akut, telf tal-trapjant u mewt, f'dan il-grupp ta' kura b'sirolimus (n=60, żmien medjan wara t-trapjant, 36 xahar).

Ġew irrapportati ċesti fl-ovarji u disturbi fil-mestruwazzjoni (inkluż amenorrea u menorraġija). Pazjenti b'ċesti fl-ovarji sintomatiċi għandhom jiġu riferuti għal aktar evalwazzjoni. L-inċidenza ta' ċesti fl-ovarji tista' tkun oghla f'nisa qabel il-menopawża meta mqabbel ma' nisa ta' wara l-menopawża. F'xi każijiet, iċ-ċesti fl-ovarji u dawn id-disturbi mestruwali għebu wara l-waqfien ta' Rapamune.

Popolazzjoni pedjatrika

Studji kliniċi kkontrollati b'pożologija li tista' titqabbel ma' dik li attwalment hija indikata għall-użu ta' Rapamune fl-adulti ma sarux fi tfal jew adolexxenti taħt l-età ta' 18-il sena).

Is-sigurtà għet analizzata fi studju kliniku kkontrollat li fih kienu rreġistrati pazjenti ta' taħt it-18-il sena li kellhom trapjant tal-kliewi li kellhom u li kienu kkunsidrati bħala li għandhom riskju immunoloġiku għoli, definit bħala storja medika ta' episodju wiehed jew aktar ta' rifjut akut u/jew il-preżenza ta' nefropatija ta' allograft kronika meta ssir bijopsija tal-kliewi (ara sezzjoni 5.1). L-użu ta' Rapamune flimkien ma' impedituri ta' calcineurin u kortikosteroidi kien assoċjat ma' riskju oghla ta' deterjorament tal-funzjoni renali, abnormalitajiet tal-lipidi fis-serum (li jinkludu imma mhumiex limitati għal, zieda fit-trigliceridi u l-kolesterol fis-serum), u infezzjonijiet fl-apparat urinarju. Il-kors tal-kura studjat (l-użu kontinwu ta' Rapamune flimkien ma' impeditur ta' calcineurin) mhuwiex indikat għal pazjenti adulti jew pedjatriċi (ara sezzjoni 4.1).

Fi studju ieħor li fih kienu rreġistrati pazjenti ta' 20 sena jew inqas li kellhom trapjant tal-kliewi li kien maħsub biex jevalwa s-sigurtà ta' twaqqif progressiv tal-kortikosteroidi (li beda sitt xhur wara t-trapjant) minn kors immunosoppressiv li nbeda mat-trapjant li kien jinkludi immunosoppressjoni b'doża shiħa kemm b'Rapamune kif ukoll b'impeditur ta' calcineurin flimkien ma' induzzjoni ta' basiliximab, mill-274 pazjent li rreġistraw, 19 (6.9%) kienu rrapportati li żviluppaw disturb limfoproliferattiv ta' wara t-trapjant (PTLD). Fost 89 pazjent magħruf li kienu seronegattivi għall-virus Epstein-Barr (EBV) qabel it-trapjant, 13 (15.6%) kienu rrapportati li żviluppaw PTLD. Il-pazjenti kollha li żviluppaw PTLD kellhom inqas minn 18-il sena.

M'hemmx bizżejjed esperjenza sabiex l-użu ta' Rapamune jiġi rakkomandat fi tfal u adolexxenti (ara sezzjoni 4.2).

Effetti mhux mixtieqa osservati f'pazjenti bi S-LAM

Is-sigurtà għet ivvalutata fi studju kkontrollat li involva 89 pazjent b'LAM, li minnhom 81 pazjent kellhom S-LAM u li 42 minnhom ġew ikkurati b'Rapamune (ara sezzjoni 5.1). Ir-reazzjonijiet avversi għal medicina osservati f'pazjenti b'S-LAM kienu konsistenti mal-profil tas-sigurtà magħruf tal-prodott għall-indikazzjoni prevenzjoni ta' rifjut tal-organi fi trapjant tal-kliewi biż-żieda ta' tnaqqis fil-piż, li ġie rrapportat fl-istudju b'inċidenza akbar b'Rapamune meta mqabbel ma' dak osservat bil-plaċebo (komuni hafna, 9.5% kontra komuni, 2.6%).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professionisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f'[Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Attwalment hemm esperjenza minima f'każ ta' doża eċċessiva. Pazjent wiehed kellu esperjenza ta' episodju ta' fibrillazzjoni atrijali wara li ħa doża ta' 150 mg ta' Rapamune. Generalment l-effetti avversi ta' doża eċċessiva huma konsistenti ma' dawk elenkati f'sezzjoni 4.8. Għandhom jittiehdu miżuri generali ta' appoġġ fil-każijiet kollha ta' doża eċċessiva. Huwa antiċipat li Rapamune ma jkunx dijallizzabbli b'mod sinifikattiv, minhabba li ma jinħallx malajr fl-ilma u r-rabta għolja mal-eritrociti u l-proteini fil-plażma.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Immunosoppressanti, immunosoppressanti selettivi.
Kodiċi ATC: L04AA10.

Sirolimus jinibixxi l-attivazzjoni taċ-ċelluli T ikkawżata mill-biċċa l-kbira tal-istimuli, billi dan jimblokka t-transduzzjoni ta' messaġġi intraċellulari kemm dawk li huma u li mhumiex dipendenti mill-kalċju. Studji wrew li l-effetti tiegħu jsiru permezz ta' mekkaniżmu li hu differenti minn dak ta' cyclosporin, tacrolimus, u mediċini immunosoppressivi oħra. Evidenza mill-esperimenti turi li sirolimus jintrabat ma' proteina ċitosolika speċifika FKPB-12, u li l-kumpless FKPB 12-sirolimus jinibixxi l-attivazzjoni tal-mammalian Target Of Rapamycin (*mTOR*), kinase kritiku għal progressjoni taċ-ċiklu ċellulari. L-inibizzjoni ta' mTOR tirriżulta fl-ostruzzjoni ta' diversi mogħdijiet speċifiċi tas-sinjali tat-transduzzjoni. Ir-riżultat nett hu t-twaqqif tal-inibizzjoni tal-attivazzjoni tal-limfoċita, li tirriżulta f'immunosoppressjoni.

Fl-animali, sirolimus għandu effett dirett fuq l-attivazzjoni taċ-ċelluli T u B li jrażżan reazzjonijiet immunitarji, bħalma huwa r-rifjut tal-allograft.

LAM tinvolvi infiltrazzjoni tat-tessut tal-pulmun b'ċelluli lixxi qishom muskoli li fihom mutazzjonijiet li ma jattivawx tal-gene kumpless tal-isklerożi tuberuża (TSC) (ċelluli LAM). It-telf tal-funzjoni tal-gene TSC jattiva l-mogħdija ta' sinjalazzjoni mTOR, li jirriżulta fi proliferazzjoni ċellulari u fir-rilaxx ta' fatturi tat-tkabbir limfangjoġeniċi. Sirolimus jinibixxi l-mogħdija mTOR attivata u b'hekk il-proliferazzjoni taċ-ċelluli LAM.

Studji kliniċi

Prevenzjoni ta' Rifjut tal-Organi

Pazjenti b'riskju immunologiku minn baxx sa moderat kienu mistharrġa fi studju ta' fażi 3 dwar l-eliminazzjoni ta' ciclosporin-manteniment ta' Rapamune, li kien jinkludi pazjenti li ngħataw allograft renali minn donatur kadaveriku jew ħaj. Barra dan, kienu inkluzi wkoll riċevituri ta' trapjanti godda li l-grafts li kellhom baqgħu jgħixu għal tal-inqas 6 xhur minn wara li sar it-trapjant. Ciclosporin ma kienx imwaqqaf f'pazjenti li esperjenzaw episodji ta' rifjut akut Banff Grad 3, li kienu dipendenti mid-dijalisi, li kellhom kreatinina fis-serum oġhla minn 400 µmol/L, jew li kellhom il-funzjoni renali inadegwata sabiex tiflah għat-twaqqif ta' ciclosporin. Pazjenti li kienu f'riskju immunologiku għoli li jtilfu t-tessuti tat-trapjant ma kinux mistharrġa f'numru suffiċjenti fil-proċessi ta' studji dwar l-eliminazzjoni ta' ciclosporin-manteniment ta' Rapamune u mhumiex rakkomandati għal dan ir-reġim ta' kura.

Fit-12, 24 u 36 xahar, is-sopravivenza tat-trapjant u tal-pazjent kienu l-istess għaž-żewġ gruppi. Fit-48 xahar, kien hemm differenza statistikament sinifikattiva fis-sopravivenza tat-trapjant favur il-grupp li rċieva Rapamune wara l-eliminazzjoni ta' ciclosporin, meta mqabbel mal-grupp li rċieva Rapamune flimkien mat-terapija b'ciclosporin (li tinkludi u teskludi t-telf sal-follow up). Kien hemm rata sinifikament oġhla tal-ewwel rifjut pprovat b'bijopsija fil-grupp tal-eliminazzjoni ta' ciclosporin meta mqabbel mal-grupp ta' manteniment ta' ciclosporin wara l-perjodu ta' wara meta l-pazjenti ntgħažlu b'mod każwali għal 12-il xahar (9.8% vs. 4.2% rispettivament). Minn hemm 'il quddiem, id-differenza bejn iż-żewġ gruppi ma kinitx sinifikanti.

Ir-rata medja kkalkulata ta' filtrazzjoni glomerulari (GFR) fi 12, 24, 36, 48 u 60 xahar kienet sinifikament oġhla għal pazjenti li jirċievu Rapamune wara l-eliminazzjoni ta' ciclosporin minn dawk fil-grupp tat-terapija ta' Rapamune ma' ciclosporin. Abbażi tal-analiżi tad-dejta minn 36 xahar 'il quddiem, li wriet differenza dejjem tikber fis-sopravivenza tat-trapjant u tal-funzjoni renali, kif ukoll pressjoni tad-demmi sinifikattivament iktar baxxa fil-grupp ta' eliminazzjoni ta' ciclosporin, għe deċiż

li l-pazjenti ma jithallewx ikomplu fil-grupp ta' Rapamune flimkien ma' ciclosporin. Sa 60 xahar, l-inċidenza ta' tumuri malinni mhux tal-ġilda kienet sinifikament oġhla fil-grupp li kompli b' ciclosporin meta mqabbel mal-grupp li waqqaf ciclosporin (8.4% vs 3.8% rispettivament). Għal karċinoma tal-ġilda, iż-żmien medjan għall-ewwel okkorenza kien ittardjat b' mod sinifikanti.

Is-sigurtà u l-effikaċja tal-bidla minn inibituri ta' calcineurin għal Rapamune f' pazjenti bi trapjanti renali mantenuti (6-120 xahar wara t-trapjant) kienu assessjati fi prova kkontrollata, każwali, multiċentri, stratifikata skont il-GFR ikkalkulat fil-linja bażi (20-40 mL/min kontra iktar minn 40 mL/min). Sustanzi immunosoppressivi konkomitanti kienu jinkludu mycophenolate mofetil, azathioprine u kortikosteroidi. Ir-registrazzjoni fl-istratum tal-pazjenti bil-GFR ikkalkulat fil-linja bażi taħt 40 mL/min għet imwaqqfa minhabba zbilanċ f' okkorrenzi ta' sigurtà (ara sezzjoni 4.8).

Fl-istratum tal-pazjenti bil-GFR ikkalkulat fil-linja bażi ta' iżjed minn 40 mL/min, il-funzjoni renali ma kinitx imtejba globalment. Ir-rati ta' rifjut akut, telf ta' trapjant u mewt kienu simili wara sena u sentejn. Każijiet emergenti ta' avvenimenti avversi sehħew bi frekwenza akbar matul l-ewwel sitt xhur wara l-bidla għal Rapamune. Fl-istratum bil-GFR ikkalkulat fil-linja bażi ta' iżjed minn 40 mL/min, il-proteina urinarja medja u medjana għal proporzjonijiet ta' kreatinina kienu sinifikament oġhla fil-grupp ta' bidla ta' Rapamune meta mqabbel ma' dawg fil-grupp li kompli fuq l-inibituri ta' calcineurin għal 24 xahar (ara sezzjoni 4.4). Kien irrappurtat ukoll ħruġ ta' nefrozi ġdida (sindromu nefrotiku) (ara sezzjoni 4.8).

Wara sentejn, ir-rata ta' tumuri malinni tal-ġilda li mħumiex melanoma, kienet sinifikament aktar baxxa fil-grupp li qaleb għal Rapamune meta mqabbla mal-grupp li kompli fuq inibituri ta' calcineurin (1.8% u 6.9%). F' sottosett tal-pazjenti studjati b' linja bażi ta' GFR ta' iżjed minn 40 mL/min u eliminazzjoni normali ta' proteina urinarja, il-GFR ikkalkulat kien oġhla fl-ewwel sena u sentejn f' pazjenti li qalbu għal Rapamune milli għas-sottosett korrispondenti ta' pazjenti li komplew fuq inibitur ta' calcineurin. Ir-rati ta' rifjut akut, ta' telf tat-trapjant, u mewt kienu simili, imma l-eliminazzjoni ta' proteina urinarja żdiedet fil-parti tal-istudju dwar Rapamune ta' dan is-sottosett.

Fi studju multiċentriku, bit-tikketta mikxufa, randomizzat, komparattiv fejn pazjenti bi trapjant tal-kliewi jew inqelbu minn tacrolimus għal sirolimus 3 sa 5 xhur wara t-trapjant jew baqgħu fuq tacrolimus, ma kien hemm ebda differenza sinifikanti fil-funzjoni renali wara sentejn. Kien hemm aktar episodji avversi (99.2% vs. 91.1%, $p=0.002^*$) u aktar twaqqif mill-kura minhabba episodji avversi (26.7% vs. 4.1%, $p<0.001^*$) fil-grupp li nqaleb għal sirolimus meta mqabbel mal-grupp ta' tacrolimus. L-inċidenza ta' rifjut akut ikkonfermat b' bijopsija kienet ferm oġhla ($p=0.020^*$) għal pazjenti fil-grupp ta' sirolimus (11, 8.4%) meta mqabbel mal-grupp ta' tacrolimus (2, 1.6%) wara sentejn; il-parti l-kbira tar-rifjuti kienu ħfief fis-severità tagħhom (8 minn 9 [89%] ċellola-T BCAR, 2 minn 4 [50%] BCAR medjat b' antikorpi) fil-grupp ta' sirolimus. Pazjenti li kellhom kemm rifjut medjat b' antikorpi u rifjut medjat b' ċelloli-T fl-istess bijopsija ngħaddew darba għal kull kategorija. Aktar pazjenti li nqelbu għal sirolimus żviluppaw diabetes mellitus b' feġġa ġdida, definita bhala 30 jum jew aktar ta' użu kontinwu jew għallinqas 25 jum bla waqfien (mingħajr interruzzjoni) ta' kwalunkwe kura kontra d-dijabete wara r-randomizzazzjoni, glucose ta' sawma ≥ 126 mg/dL jew glucose mhux ta' sawma ≥ 200 mg/dL wara randomizzazzjoni (18.3% vs. 5.6%, $p=0.025^*$). Inċidenza iktar baxxa ta' karċinoma ta' ċelloli skwamużi tal-ġilda għet osservata fil-grupp ta' sirolimus (0% vs. 4.9%). *Nota: valuri-p mhux ikkontrollati għall-ittestjar multiplu.

F'żewġ studji kliniċi multiċentri, pazjenti ta' trapjanti renali *de novo* kkurati b' sirolimus, mycophenolate mofetil (MMF), kortikosteroidi, u antagonista tar-riċettur IL-2 kellhom rati ta' rifjut akut sinifikament oġhla u rati ta' mwiet numerikament oġhla meta mqabbla ma' pazjenti kkurati b' inibitur ta' calcineurin, MMF, kortikosteroidi u antagonista tar-riċettur IL-2 (ara sezzjoni 4.4). Il-funzjoni renali ma kinitx aħjar fil-parti tal-istudju dwar sirolimus *de novo* mingħajr inibitur ta' calcineurin. F'wieħed mill-istudji ntuzat skeda ta' dożaġġ fil-qosor ta' daclizumab.

F'evalwazzjoni każwali, komparattiva ta' ramipril kontra placebo għall-prevenzjoni ta' proteinurja f' pazjenti bi trapjant tal-kliewi li qalbu minn inibituri ta' calcineurin għal sirolimus, għet osservata differenza fin-numru ta' pazjenti bil-BCAR matul 52 ġimgħa [13 (9.5%) vs. 5 (3.2%), rispettivament; $p=0.073$]. Il-pazjenti mibdija fuq ramipril 10 mg kellhom rata oġhla ta' BCAR (15%) meta mqabbla

mal-pazjenti mibdija fuq ramipril 5 mg (5%). Il-biċċa l-kbira tar-rifjuti sehhew fl-ewwel sitt xhur wara l-bidla u kienu ta' severità hafifa; ebda telf tat-trapjant ma kien irrapportat waqt l-istudju (ara sezzjoni 4.4).

Pazjenti b'Limfangjolejomijomatozi Sporadika (S-LAM)

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Rapamune għall-kura ta' S-LAM ġew ivvalutati fi prova randomizzata, double-blind, multiċentrika, ikkontrollata. Dan l-istudju qabbel Rapamune (doża aġġustata għal 5-15 ng/mL) mal-plaċebo għal perjodu ta' kura ta' 12-il xahar, segwit minn perjodu ta' osservazzjoni ta' 12-il xahar f'pazjenti b'TSC-LAM jew S-LAM. Ġew irregistrati disgħa u tmenin (89) pazjent fi 13-il sit ta' studju fl-Istati Uniti, fil-Kanada u fil-Ġappun li minnhom 81 pazjent kellhom S-LAM; minn dawn il-pazjenti b'S-LAM, 39 ġew randomizzati biex jirċievu l-plaċebo u 42 biex jirċievu Rapamune. Il-kriterji ta' inkluzjoni ewlenin kienu volum espiratorju furzat wara l-bronkodilatur f'sekonda (FEV1) $\leq 70\%$ ta' dak imbassar waqt il-vista fil-linja bażi. F'pazjenti b'S-LAM, il-pazjenti rreġistrati kellhom marda tal-pulmun avvanzata b'mod moderat, bil-FEV1 fil-linja bażi ta' $49.2 \pm 13.6\%$ (\pm SD medju) tal-valur imbassar. Il-punt aħhari primarju kien id-differenza bejn il-gruppi fir-rata ta' bidla (inklinazzjoni) f'FEV1. Waqt il-perjodu tal-kura f'pazjenti b'S-LAM, l-inklinazzjoni ta' \pm SE medju FEV1 kienet -12 ± 2 mL kull xahar fil-grupp tal-plaċebo u 0.3 ± 2 mL kull xahar fil-grupp ta' Rapamune ($p < 0.001$). Id-differenza assoluta bejn il-gruppi fil-bida medja fil-FEV1 waqt il-perjodu tal-kura kienet 152 mL, jew madwar 11% tal-FEV1 medju mar-reġistrazzjoni.

Meta mqabbel mal-grupp tal-plaċebo, il-grupp ta' sirolimus kellu titjib mil-linja bażi għal 12-il xahar f'kejl ta' kapaċità vitali furzata (-12 ± 3 vs. 7 ± 3 mL kull xahar, rispettivament, $p < 0.001$), fattur ta' tkabbir D endoteljati vaskulari fis-seru (VEGF-D; -8.6 ± 15.2 vs. -85.3 ± 14.2 pg/mL kull xahar, rispettivament, $p < 0.001$), u kwalità tal-hajja (puntegġ ta' Skala Analoga Viżwali – Kwalità tal-Hajja [VAS-QOL]: -0.3 ± 0.2 vs. 0.4 ± 0.2 kull xahar, rispettivament, $p = 0.022$) u prestazzjoni funzjonali (-0.009 ± 0.005 vs. 0.004 ± 0.004 kull xahar, rispettivament, $p = 0.044$) f'pazjenti b'S-LAM. Ma kien hemm l-ebda differenza konsiderevoli bejn il-gruppi f'dan l-intervall fil-bidla fil-kapaċità residwali funzjonali, distanza bil-mixi ta' 6 minuti, li tifrex il-kapaċità tal-pulmun għall-monossidu tal-karbonju, jew il-puntegġ tal-benesseri ġenerali f'pazjenti b'S-LAM.

Popolazzjoni pedjatrika

Rapamune kien evalwat fi studju kliniku kkontrollat li dam 36 xahar li għalih ġew irregistrati pazjenti ta' inqas minn 18-il sena li kellhom trapjant tal-kliewi li kienu kkunsidrati li kienu f'riskju immunoloġiku għoli, imfisser bħala li pazjent ikollu storja medika ta' episodju wiehed jew aktar ta' rifjut ta' allograft akut u/jew il-preżenza ta' nefropatija ta' allograft kronika meta ssir bijopsija tal-kliewi. L-individwi kellhom jirċievu Rapamune (koncentrazzjonijiet fil-mira ta' sirolimus ta' bejn 5 sa 15 ng/mL) flimkien ma' impeditur ta' calcineurin u kortikosteroidi jew inkella jirċievu immunosoppressjoni bbażata fuq impeditur ta' calcineurin mingħajr Rapamune. Il-grupp li kien qed jiehu Rapamune naqas milli juri superjorità fuq il-grupp tal-kontroll fir-rigward tal-ewwel kazijiet ta' rifjut akut ikkonfermat permezz ta' bijopsija, telf tat-trapjant jew mewt. Mewt waħda sehhet f'kull grupp. L-użu ta' Rapamune li ngħata flimkien ma' impedituri ta' calcineurin u kortikosteroidi kien assoċjat ma' riskju oghla ta' deterjorament tal-funzjoni renali, abnormalitajiet tal-lipidi fis-serum (li jinkludu, imma mhumiex limitati għal, zieda ta' trigliceridi u kolesterol totali fis-serum), u infezzjonijiet fis-sistema urinarja (ara sezzjoni 4.8).

Kienet osservata frekwenza għolja mhix aċċettabbli ta' PTLD fi studju kliniku dwar it-trapjanti fuq it-tfal meta doża shiha ta' Rapamune ngħatat lil tfal u adolexxenti flimkien ma' doża shiha ta' impedituri ta' calcineurin flimkien ma' basiliximab u kortikosteroidi (ara sezzjoni 4.8).

F'evalwazzjoni retrospettiva ta' mard veno-okklużiv epatiku (VOD) f'pazjenti li kellhom trapjant majeloablattiv ta' ċelluli staminali bl-użu ta' cyclophosphamide u irradjazzjoni totali tal-ġisem, kienet osservata zieda fl-inċidenza ta' VOD epatika f'pazjenti kkurati b'Rapamune, speċjalment bl-użu fl-istess hin ta' methotrexate.

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Soluzzjoni orali

Wara t-tehid tas-soluzzjoni orali Rapamune, sirolimus jiġi assorbit malajr, biex jilhaq l-oghla konċentrazzjoni tiegħu f'hin ta' siegħa f'individwi b'saħħithom li ngħataw doži waħdanin u saġhtejn f'pazjenti b'allografts renali stabbli li ngħataw doži multipli. Id-disponibilità sistemika ta' sirolimus f'kombinazzjoni ma' ciclosporin (Sandimmune) mogħti fl-istess hin hija ta' madwar 14%. B'għoti ripetut, il-konċentrazzjoni medja ta' sirolimus fid-demm tiżdied b'madwar 3 darbiet. Il-*half-life* terminali wara doži orali multipli f'pazjenti stabbli bi trapjant renali kienet ta' 62 ± 16 -il siegħa. Madankollu, il-*half-life* effettiva hija iqsar u l-konċentrazzjonijiet medji fl-istat fiss intlaħqu wara minn 5 sa 7 ijiem. Il-proporzjon fid-demm mal-plażma (B/P) ta' 36 jindika li sirolimus huwa mqassam estensivament għol-elementi ffurmati tad-demm.

Sirolimus huwa substrat kemm għaċ-ċitokromu P450 IIIA4 (CYP3A4) kif ukoll għall-glikoproteina-P. Sirolimus huwa metabolizzat estensivament b'O-demethylation u/jew hydroxylation. Seba' metaboliti ewlenin, li jinkludu hydroxyl, demethyl, u hydroxydemethyl, ġew identifikati fid-demm shiħ. Sirolimus hu l-komponent prinċipali fid-demm shiħ tal-bniedem u jikkontribwixxi għal aktar minn 90% tal-attività immunosoppressiva. Wara doża waħda ta' [¹⁴C] sirolimus f'voluntiera b'saħħithom, il-parti l-kbira (91.1%) ta' radjoattività ġiet irkuprata fl-ippurġar, u ammont minuri biss (2.2%) ġie eliminat fl-awrina.

Studji kliniċi ta' Rapamune ma kinux jinkludu numru suffiċjenti ta' pazjenti li kellhom iżjed minn 65 sena sabiex jiġi stabbilit jekk jirreaġixxux b'mod differenti minn pazjenti ta' età iżgħar. It-taghrif dwar l-aktar konċentrazzjoni baxxa ta' sirolimus minn 35 pazjent bi trapjant renali li għandhom iżjed minn 65 sena kien simili għal dak fil-popolazzjoni adulta (n=822) ta' bejn 18 sa 65 sena.

F'pazjenti pedjatriċi fuq dijalisi (tnaqqis ta' bejn 30% sa 50% fir-rata ta' filtrazzjoni glomerulari) f'etajiet ta' bejn il-5 u l-11-il sena u t-12 u t-18-il sena, is-CL/F medju normalizzat għall-piż kien aktar f'pazjenti pedjatriċi iżgħar (580 mL/h/kg) milli għal pazjenti pedjatriċi akbar (450 mL/siegħa/kg) kif imqabbel ma' adulti (287 mL/siegħa/kg). Kien hemm varjabilità kbira għal individwi fil-gruppi tal-etajiet differenti.

Il-konċentrazzjonijiet ta' sirolimus tkejlu fi studji kliniċi b'konċentrazzjonijiet ikkontrollati fuq pazjenti pedjatriċi bi trapjant tal-kliewi li kienu qed jirċievu ciclosporin u kortikosteroidi wkoll. Il-mira għall-konċentrazzjonijiet l-aktar baxxi kienet ta' 10-20 ng/mL. Fl-istat fiss, 8 iftal ta' bejn l-etajiet ta' 6-11-il sena rċievew doži medji \pm SD ta' 1.75 ± 0.71 mg/kuljum (0.064 ± 0.018 mg/kg, 1.65 ± 0.43 mg/m²) filwaqt li 14-il adolexxent ta' bejn l-etajiet ta' 12-18-il sena rċievew doži medji \pm SD ta' 2.79 ± 1.25 mg/kuljum (0.053 ± 0.0150 mg/kg, 1.86 ± 0.61 mg/m²). It-tfal iżgħar kellhom CL/F normalizzat oghla meta mqabbel mal-piż (214 mL/siegħa/kg) meta mqabbel mal-adolexxenti (136 mL/siegħa/kg). Din id-dejta tindika li t-tfal iżgħar għandhom mnejn ikunu jeħtieġu doži oghla aġġustati għall-piż tal-gisem milli għall-adolexxenti u l-adulti sabiex jintlaħqu konċentrazzjonijiet fil-mira simili. Madankollu, rakkomandazzjonijiet għall-iżvilupp ta' doži speċjali bħal dawn għat-tfal jeħtieġu aktar dejta sabiex jiġu kkonfermati b'mod definittiv.

F'pazjenti b'indeboliment epatiku minn hafif għal moderat (klassifikazzjoni Child-Pugh A jew B), il-valuri medji għal AUC u $t_{1/2}$ ta' sirolimus żdiedu b'61% u b'43% rispettivament, u CL/F kien imnaqqas b'33% meta mqabbel ma' individwi normali b'saħħithom. F'pazjenti b'indeboliment epatiku sever (klassifikazzjoni Child-Pugh C), il-valuri medji għal AUC u $t_{1/2}$ għal sirolimus żdiedu b'210% u 170% rispettivament, u CL/F tnaqqas b'67% meta mqabbel ma' individwi b'saħħithom normali. Il-*half-lives* itwal osservati f'pazjenti b'indeboliment epatiku jdewmu milli jintlaħaq l-istat fiss.

Relazzjoni farmakokinetika/farmakodinamika

Il-farmakokinetika ta' sirolimus kienet simili f'popolazzjonijiet diversi b'funzjoni renali li tvarja minn normali sa assenti (pazjenti tad-dijalisi).

Limfangjolejomijomatozi (LAM)

Fi prova klinika ta' pazjenti b'LAM, il-koncentrazzjoni minima ta' sirolimus fid-demm shih medjana wara 3 gimghat ta' riceviment ta' pilloli ta' sirolimus b'doza ta' 2 mg/jum kienet ta' 6.8 ng/mL (medda interkwartili 4.6 sa 9.0 ng/mL; n=37). B'kontroll tal-koncentrazzjoni (koncentrazzjonijiet fil-mira 5 sa 15 ng/mL), il-koncentrazzjoni medjana ta' sirolimus fl-ahhar tal-kura ta' 12-il xahar kienet ta' 6.8 ng/mL (medda interkwartili 5.9 sa 8.9 ng/mL; n=37).

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Ma dehrux effetti mhux mixtieqa waqt studji klinici, izda dehru f'annimali li gew esposti ghal doza daqs dik klinika u jista' jkollhom rilevanza ghall-użu kliniku, kif spjegat: vakwolazzjoni tač-čelluli tal-frixa, thassir tat-tubi testikolari, ulčerazzjoni gastrointestinali, ksur tal-ghadam u kallijiet, ematopojesi epatika, u fosfolipidosi pulmonarja.

Sirolimus ma kienx mutaġeniku fl-assaġġi *in vitro* ta' mutazzjonijiet batterici reversibbli, fl-assaġġ ta' aberrazzjoni kromosomali tač-čellula tal-ovarji tal-Ħamster Ćiniz, fl-assaġġ tal-mutazzjoni 'l quddiem tač-čellula tal-limfoma tal-ġurdien, jew fl-assaġġ *in vivo* tal-mikronukleju tal-ġurdien.

Studji dwar il-karčinoġenicità magħmula fuq ġrieden u firien, urew žieda fl-inčidenza ta' limfomi (fi ġrieden irġiel u nisa), adenoma epatočellulari u karčinoma (fi ġrieden irġiel) u lewkimja granuločitika (fi ġrieden nisa). Huwa magħruf li tumuri malinni (limfoma) sekondarji għall-użu kroniku ta' medičini immunosoppressivi jistgħu jsehħu u gew irrappurtati b'mod rari f'pazjenti. Fil-ġrieden, ležjonijiet ulčerrattivi kronici fil-ġilda, ždiedu. Il-bidliet jistgħu jkunu relatati ma' immunosoppressjoni kronika. Fil-firien, adenomi fič-čelluli interstizjali testikolari kienu probabbilment indikattivi ta' reazzjoni dipendenti fuq l-ispeči għal-livelli ta' ormon lewtenizzanti. Dawn huma ġeneralment meqjusa ta' rilevanza klinika limitata.

Fi studji dwar l-effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva ġie osservat tnaqqis fil-fertilità ta' firien irġiel. Tnaqqis parzjalment reversibbli fl-ġhadd tal-isperma kien irrappurtat fi stħarriġ ta' 13-il gimgha fil-firien. Tnaqqis fil-piż tat-testikoli u/jew ležjonijiet istoloġici (ež., atrofiya tubulari u čelluli tubulari ġganti) kienu osservati fil-firien u fi studju fuq ix-xadini. Fil-firien, sirolimus ikkawża tossicità fl-embriju/fetu li kienet tidher bhala mortalità u tnaqqis fil-piżijiet fetali (b'dewmien assočjat fl-ossifikazzjoni skeletrika) (ara sezzjoni 4.6).

6. TAGHRIF FARMAČEWTIKU

6.1 Lista ta' eččipjenti

Polysorbate 80 (E433)

Phosal 50 PG (phosphatidyl choline, propylene glycol, mono-u diglycerides, ethanol, soya fatty acids, u ascorbyl palmitate).

6.2 Inkompatibiltajiet

Rapamune m'għandux jiġi dilwit fil-meraq tal-ġrejpfrut jew ma' xi likwidu ieħor ġhajr ilma jew meraq tal-laring (ara sezzjoni 6.6).

Rapamune soluzzjoni orali fih polysorbate-80, li hu magħruf li jgħolli r-rata ta' estrazzjoni di-(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) minn polyvinyl chloride (PVC). Huwa importanti li wieħed isegwi l-istruzzjonijiet sabiex tixrob Rapamune soluzzjoni orali minnufih meta l-kontenitur tal-plastik jintuża għad-dilwizzjoni u/jew għoti (ara sezzjoni 6.6).

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

30 gurnata għal flixxun miftuh.

24 siegħa fis-siringa tad-dożaġġ (f' temperatura tal-kamra, li ma taqbiżx 25°C).

Wara t-tahlita (ara sezzjoni 6.6), il-preparazzjoni għandha tiġi użata minnufih.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi friġġ (2°C - 8°C).

Aħżen fil-flixxun originali sabiex tilqa' mid-dawl.

Jekk ikun meħtieġ, il-pazjent jista' jzomm il-fliexken f' temperatura ambjentali tal-kamra sa 25°C għal żmien qasir (24 siegħa).

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Kull pakkett fih: flixxun wiehed (ħġieġ ta' lewn safrani) li fih 60 mL ta' soluzzjoni ta' Rapamune, adapter wiehed għas-siringa, 30 siringa għad-dożaġġ (polypropylene ta' lewn safrani) u carry case għal siringa waħda.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema u għal immaniġġar iehor

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

Istruzzjonijiet għall-użu u manipulazzjoni:

Is-siringi tad-doża għandhom jiġu użati sabiex jiġbdu l-ammont preskritt ta' Rapamune mill-flixxun. Battal l-ammont korrett ta' Rapamune mis-siringa f'tazza jew kontenitur tal-plastik li mill-anqas għandu 60 mL ta' ilma jew meraq tal-laring. L-ebda likwidu iehor inkluż il-meraq tal-grejpfrut m'għandu jintuża għad-dilwizzjoni. Hawwad tajjeb u ixrob mill-ewwel. Erga' imla l-kontenitur b'volum addizzjonali (mill-anqas 120 mL) ta' ilma jew meraq tal-laring, hawwad tajjeb u ixrob mill-ewwel.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/01/171/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 13 ta' Marzu 2001

Data tal-aħħar tiġdid: 13 ta' Marzu 2011

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott medycinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu>.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rapamune 0.5 mg pilloli miksija
Rapamune 1 mg pilloli miksija
Rapamune 2 mg pilloli miksija

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Rapamune 0.5 mg pilloli miksija
Kull pillola miksija fiha 0.5 mg sirolimus.

Rapamune 1 mg pilloli miksija
Kull pillola miksija fiha 1 mg sirolimus.

Rapamune 2 mg pilloli miksija
Kull pillola miksija fiha 2 mg sirolimus.

Eċċipjenti b'effett maghruf

Rapamune 0.5 mg pilloli miksija
Kull pillola fiha 86.4 mg ta' lactose monohydrate u 215.7 mg ta' sucrose.

Rapamune 1 mg pilloli miksija
Kull pillola fiha 86.4 mg ta' lactose monohydrate u 215.8 mg ta' sucrose.

Rapamune 2 mg pilloli miksija
Kull pillola fiha 86.4 mg ta' lactose monohydrate u 214.4 mg ta' sucrose.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija (pillola).

Rapamune 0.5 mg pilloli miksija
Pillola miksija ta' kulur kannella jaghti fl-isfar, f'għamla trijangulari, u mmarkata "RAPAMUNE 0.5 mg" fuq naha waħda.

Rapamune 1 mg pilloli miksija
Pillola miksija ta' kulur abjad, f'għamla trijangulari, immarkata "RAPAMUNE 1 mg" fuq naha waħda.

Rapamune 2 mg pilloli miksija
Pillola miksija ta' kulur isfar għal beige, f'għamla trijangulari, immarkata "RAPAMUNE 2 mg" fuq naha waħda.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Rapamune hu indikat f'pazjenti adulti għall-prevenzjoni ta' rifjut tal-organi b'riskju immunoloġiku minn baxx sa moderat, li jirċievu trapjant renali. Huwa rakkomandat li għall-ewwel Rapamune jingħata flimkien ma' mikroemulsjoni ta' ciclosporin u ta' kortikosteroidi għal bejn xahrejn u 3 xhur.

Rapamune jista' jitkompla bhala terapija ta' manteniment flimkien ma' kortikosteroidi, dejjem jekk il-mikroemulsjoni ta' ciclosporin tista' tigi progressivament imwaqqfa (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.1).

Rapamune huwa indikat għall-kura ta' pazjenti b'limfangjolejomijomatozi sporadika b'marda tal-pulmun moderata jew b'funzjoni tal-pulmun li qed tonqos (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

Il-kura għandha tinbeda u għandha tibqa' taħt il-harsien ta' speċjalista adattat u kwalifikat fit-trapjanti.

Pożoloġija

Profilassi ta' rifjut tal-organi

Terapija tal-bidu (minn xahrejn sa 3 xhur wara t-trapjant)

Il-kors ta' doża normalment rakkomandat għal kors ta' terapija b'Rapamune huwa doża waħda inizjali qawwija ta' 6 mg meħuda mill-halq, li tinghata kemm jista' jkun malajr wara t-trapjant, u segwita b'2 mg darba kuljum sakemm ir-rizultati tal-monitoraġġ terapewtiku tal-prodott mediċinali jkunu disponibbli (ara *Monitoraġġ terapewtiku tal-prodott mediċinali u aġġustament fid-doża*). Id-doża ta' Rapamune trid imbagħad tkun assenjata għall-individwu, sakemm jintlahaq il-livell l-aktar baxx ta' bejn 4 sa 12 ng/mL fid-demm (assaġġ kromatografiku). It-terapija ta' Rapamune għandha tilhaq l-aħjar kundizzjoni bi tnaqqis skont skeda programmata ta' steroidi u mikroemulsjoni ta' ciclosporin. Il-livelli suġġeriti tal-koncentrazzjoni l-aktar baxxa ta' ciclosporin għall-ewwel xahrejn sa 3 xhur wara t-trapjant, huma bejn 150-400 ng/mL (analizi monoklonali jew xi tip ta' analizi simili) (ara sezzjoni 4.5).

Biex tigi mminimizzata l-varjabilità, Rapamune għandu jittiehed fl-istess hin fir-rigward ta' ciclosporin, 4 sigħat wara d-doża ta' ciclosporin, u b'mod konsistenti jew mal-ikel jew fuq stonku vojta (ara sezzjoni 5.2).

Terapija ta' manteniment

Ciclosporin għandu jitwaqqaf gradwalment fuq perjodu ta' minn 4 sa 8 ġimgħat, u d-doża ta' Rapamune għandha tkun aġġustata biex tikseb l-inqas livell ta' 12 sa 20 ng/mL fid-demm (assaġġ kromatografiku; ara *Monitoraġġ terapewtiku tal-prodott mediċinali u aġġustament fid-doża*). Rapamune għandu jinghata ma' kortikosteroidi. F'pazjenti li għalihom it-twaqqif ta' ciclosporin jew ma jirnexxi jew ma jkunx jista' jiġi ppruvat, il-kombinazzjoni ta' ciclosporin u ta' Rapamune m'għandhiex titkompla għal aktar minn 3 xhur wara t-trapjant. F'pazjenti bħal dawn, meta jkun klinikament xieraq, Rapamune għandu jitwaqqaf u jinbeda xi kors ta' kura alternattiva maħsuba biex tnaqqas l-immunità.

Monitoraġġ terapewtiku tal-prodott mediċinali u aġġustament fid-doża

Il-livelli ta' sirolimus fid-demm shiħ għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib fil-popolazzjonijiet li ġejjin:

- (1) f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied
- (2) meta indutturi jew inibituri ta' CYP3A4 jinghataw fl-istess hin u wara t-twaqqif tagħhom (ara sezzjoni 4.5) u/jew
- (3) jekk id-dożaġġ ta' ciclosporin jitnaqqas b'mod notevoli jew jitwaqqaf, għax dawn il-popolazzjonijiet huma l-aktar li għandhom ċans li jkunu jeħtieġu dożaġġ speċjali.

Il-monitoraġġ terapewtiku tal-prodott mediċinali m'għandux ikun l-unika bazi biex tigi aġġustata t-terapija b'sirolimus. Għandha tinghata attenzjoni bir-reqqa lil sinjali/sintomi kliniċi, bijopsiji ta' tessuti u parametri tal-laboratorju.

Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti li rċievu 2 mg ta' Rapamune 4 sigħat wara ciclosporin, kellhom l-inqas koncentrazzjonijiet ta' sirolimus fid-demm shiħ fil-medda mixtieqa ta' 4 sa 12 ng/mL (espressi bhala valuri ta' assaġġ kromatografiku). L-aħjar terapija teħtieġ monitoraġġ tal-koncentrazzjoni terapewtika tal-prodott mediċinali fil-pazjenti kollha.

L-aħjar li jsir hu li, aġġustamenti fid-doża ta' Rapamune għandhom jiġu bbażati fuq iktar minn livell minimu wiehed miksub wara iżjed minn 5 ijiem wara bidla li tkun saret qabel fid-dożaġġ.

Il-pazjenti jistgħu jaqilbu minn soluzzjoni orali ta' Rapamune għall-formulazzjoni tal-pillola fuq il-baži ta' mg għal kull mg. Hu rakkomandat li titkejjel l-inqas konċentrazzjoni ġimgha jew ġimagħtejn wara li pazjent jaqleb minn formulazzjoni għal oħra jew jibdel il-qawwa tal-pillola biex jiġi kkonfermat li l-inqas konċentrazzjoni tkun fil-medda mixtieqa rakkomandata.

Wara t-twaqqif ta' terapija b'ciclosporin, hu rakkomandat li jkun hemm medda ta' konċentrazzjoni minima mixtieqa bejn 12 u 20 ng/mL (assaġġ kromatografiku). Ciclosporin jinibixxi l-metabolizmu ta' sirolimus, u konsegwentement il-livelli ta' sirolimus ser jonqsu meta ciclosporin jitwaqqaf, jekk id-doża ta' sirolimus ma tiżdiedx. Bħala medja, id-doża ta' sirolimus jeħtieġ li tkun 4 darbiet oghla biex tagħmel tajjeb kemm għall-assenza tal-interazzjoni farmakokinetika (żieda bid-doppju) u żieda fil-ħtieġa immunosoppressiva fl-assenza ta' ciclosporin (żieda bid-doppju). Ir-rata li biha d-doża ta' sirolimus tiżdied għandha tikkorrispondi mar-rata ta' tneħħija ta' ciclosporin.

Jekk ikun(u) meħtieġ(a) aġġustament(i) addizzjonali fid-doża matul it-terapija ta' manteniment (wara t-twaqqif ta' ciclosporin), fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti, dawn l-aġġustamenti jistgħu jiġu bbażati fuq proporzjon sempliċi: doża ġdida ta' Rapamune = doża kurrenti x (konċentrazzjoni mixtieqa/konċentrazzjoni kurrenti). Għandha tiġi kkunsidrata doża għolja tal-bidu flimkien ma' doża ġdida ta' manteniment meta jkun hemm bżonn li l-konċentrazzjonijiet minimi ta' sirolimus jiżdiedu b'mod konsiderevoli: doża għolja tal-bidu ta' Rapamune = 3 x (doża ġdida ta' manteniment – doża kurrenti ta' manteniment). Id-doża massima ta' Rapamune mogħtija fi kwalunkwe jum m'għandhiex taqbeż 40 mg. Jekk doża stmata ta' kuljum taqbeż 40 mg minhabba ż-żieda ta' doża għolja tal-bidu, id-doża għolja tal-bidu għandha tingħata fuq perjodu ta' jumejn. Il-konċentrazzjonijiet minimi ta' sirolimus għandhom jiġu mmonitorjati għal mill-inqas minn 3 sa 4 ijiem wara doża(i) oghla inizjali.

Il-meded minimi rakkomandati tal-konċentrazzjoni ta' sirolimus fuq perjodu ta' 24 siegħa huma bbażati fuq metodi kromatografiċi. Intużaw diversi metodoloġiji ta' assaġġ biex ikejlu l-konċentrazzjonijiet ta' sirolimus fid-demmi sħiħ. Bħalissa fil-prattika klinika, il-konċentrazzjonijiet ta' sirolimus fid-demmi sħiħ qed jitkejlu kemm permezz ta' metodoloġiji kromatografiċi kif ukoll metodi ta' immunoassaġġ. Il-valuri tal-konċentrazzjoni miksuba minn dawn il-metodoloġiji differenti ma jistgħux jiġu mibdula bejniethom. Il-konċentrazzjonijiet kollha ta' sirolimus irrappurtati f'dan is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott kienu mkejla jew bl-użu ta' metodi kromatografiċi jew inkella inqalbu għal metodi kromatografiċi ekwivalenti. Aġġustamenti fil-medda mixtieqa għandhom isiru skont l-assaġġ li jkun qed jintuża biex jiġu stabbiliti l-konċentrazzjonijiet minimi ta' sirolimus. Billi r-riżultati jiddependu mill-assaġġ u mil-laboratorju, u r-riżultati jistgħu jinbidlu maż-żmien, irid isir aġġustament fil-medda terapewtika mixtieqa, b'għarfien dettaljat tal-assaġġ speċifiku għas-sit li jkun intuża. Għalhekk it-tobba għandhom jibqgħu jiġu infurmati kontinwament mir-rappreżentanti responsabbli għal-laboratorju lokali tagħhom, dwar il-mod kif jaħdem il-metodu użat lokalment għad-determinazzjoni tal-konċentrazzjoni ta' sirolimus.

Pazjenti b'limfangjolejomijomatoži sporadika (S-LAM)

Għal pazjenti bi S-LAM, id-doża inizjali ta' Rapamune għandha tkun 2 mg/jum. Il-konċentrazzjonijiet minimi ta' sirolimus fid-demmi sħiħ għandhom jitkejlu f'10 sa 20 jum, b'aġġustament fid-dożaġġ biex jinżammu konċentrazzjonijiet bejn 5 sa 15 ng/mL.

F'ħafna mill-pazjenti, l-aġġustamenti fid-doża jistgħu jiġu bbażati fuq proporzjon sempliċi: doża ġdida ta' Rapamune = doża attwali x (konċentrazzjoni fil-mira/konċentrazzjoni attwali). Aġġustamenti frekwenti fid-doża ta' Rapamune bbażati fuq konċentrazzjonijiet ta' sirolimus mhux fi stat fiss jistgħu jwasslu għal dożaġġ eċċessiv jew dożaġġ mhux biżżejjed peress li sirolimus għandu half-life twila. Ladarba tiġi aġġustata d-doża ta' manteniment ta' Rapamune, il-pazjenti għandhom ikomplu fuq id-doża ta' manteniment ġdida għal tal-inqas 7 sa 14-il jum qabel aġġustament fid-dożaġġ ulterjuri b'monitoraġġ tal-konċentrazzjoni. Ladarba tinkiseb doża stabbli, għandu jsir monitoraġġ tal-medicina terapewtika tal-inqas kull 3 xhur.

Dejta minn studji kkontrollati għall-kura ta' S-LAM ta' aktar minn sena bħalissa mhijiex disponibbli, għalhekk il-benefiċċju tal-kura għandu jiġi vvalutat mill-ġdid meta tintuża fit-tul.

Popolazzjonijiet speċjali

Popolazzjoni sewda

Teżisti informazzjoni limitata, li tindika li riċevituri Suwed ta' trapjanti renali (fil-maġġoranza Amerikani-Afrikani) jehtiegu li d-dożi u l-livelli l-aktar baxxi ta' sirolimus ikunu oġhla, sabiex tintlaħaq l-istess effikaċja osservata f'pazjenti li mhumiex Suwed. It-tagħrif dwar l-effikaċja u s-sigurtà hu limitat wisq biex isiru rakkomandazzjonijiet speċifiċi għall-użu ta' din il-mediċina f'pazjenti Suwed.

Anzjani

Fl-istudji kliniċi bis-soluzzjoni orali ta' Rapamune, ma kienx hemm numru suffiċjenti ta' pazjenti anzjani ta' iktar minn 65 sena, biex tkun tista' tghid jekk jirrispondux b'mod differenti minn pazjenti ta' età iżgħar (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-kliwi

L-ebda aġġustament fid-doża ma hu mehtieg (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

It-tneħħija ta' sirolimus għandha mnejn tiġi mnaqqa f'pazjenti li għandhom indeboliment fil-funzjoni tal-fwied (ara sezzjoni 5.2). Huwa rakkomandat li d-doża ta' manteniment ta' Rapamune titnaqqas b'madwar nofs f'pazjenti li għandhom indeboliment epatiku sever.

Huwa rakkomandat li l-aktar livelli baxxi ta' sirolimus fid-demm shih, ikunu mmonitorjati bir-reqqa f'pazjenti b'indeboliment fil-funzjoni tal-fwied (ara *Monitoraġġ terapewtiku tal-prodott mediċinali u aġġustament fid-doża*). Mhux necessarju li d-doża qawwija ta' Rapamune li tingħata inizjalment tkun modifikata

F'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied, il-monitoraġġ għandu jitwettaq kull 5 sa 7 ijiem sakemm 3 livelli minimi konsekuttivi jkunu wrew konċentrazzjonijiet stabbli ta' sirolimus wara aġġustament fid-doża jew wara doża għolja tal-bidu minhabba d-dewmien biex jintlaħaq l-istat fiss minhabba l-half-life imtawla.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Rapamune fi tfal u adolexxenti taht it-18-il sena ma ġewx determinati s'issa.

Dejta disponibbli hi deskritta fis-sezzjoni 4.8, 5.1 u 5.2, imma l-ebda rakkomandazzjoni dwar il-pożoloġija ma tista' tingħata.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Rapamune hu għal użu orali biss.

Il-bijodisponibilità ma ġietx stabbilita għal pilloli wara li jkunu tfarrku, intmagħdu jew inqasmu, u għalhekk dan ma jistax jiġi rakkomandat.

Biex tiġi mnaqqa l-varjabilità, Rapamune għandu jittiehed b'mod konsistenti jew mal-ikel jew fuq stonku vojta.

Il-meraġ tal-grejpfrut għandu jiġi evitat (ara sezzjoni 4.5).

Ammonti ta' pilloli ta' 0.5 mg m'għandhomx jintużaw bħala sostitut għall-pillola ta' 1 mg jew għal qawwiet oħrajn (ara sezzjoni 5.2).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wiehed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Rapamune ma għiex studjat adegwament f'pazjenti li għamlu trapjant tal-kliewi li kienu f'riskju immunologiku għoli, għalhekk l-użu tiegħu mhuwiex rakkomandat f'dan il-grupp ta' pazjenti (ara sezzjoni 5.1).

F'pazjenti li għamlu trapjant tal-kliewi li jkollhom dewmien fil-funzjoni tat-trapjant, sirolimus jista' jikkawża dewmien fl-irkuprar tal-funzjoni tal-kliewi.

Reazzjonijiet minhabba sensittività eċċessiva

Reazzjonijiet minhabba sensittività eċċessiva, li jinkludu reazzjonijiet anafilattiċi/anafilattojdi, angjoedema, dermatite bil-qxur, u vaskulite minhabba sensittività eċċessiva, kienu assoċjati mal-għoti ta' sirolimus (ara sezzjoni 4.8).

Terapija mogħtija fl-istess hin

Mediċini immunosoppressivi (Pazjenti li għamlu trapjant tal-kliewi biss)

Fi studji kliniċi sirolimus għiex mogħti fl-istess waqt ma' dawn il-mediċini li għejjin: tacrolimus, ciclosporin, azathioprine, mycophenolate mofetil, kortikosteroidi u antikorpi ċitotossici. Sirolimus flimkien ma' mediċini immunosoppressivi ohra ma għiex investigat estensivament.

Il-funzjoni tal-kliewi għandha tigi mmonitorjata waqt l-għoti fl-istess hin ta' Rapamune u ciclosporin. Għandu jiġi kkunsidrat aġġustament adattat tal-kors ta' immunosoppressjoni f'pazjenti b'livelli għolja ta' kreatinina fis-serum. Għandu jkun hemm kawtela meta jingħata flimkien ma' sustanzi ohrajn li hu magħruf li għandhom effett ta' ħsara fuq il-funzjoni tal-kliewi.

Pazjenti kkurati b'ciclosporin u Rapamune għal aktar minn 3 xhur, kellhom livelli oghla ta' kreatinina fis-serum u rati kkalkulati ta' filtrazzjoni glomerulari iktar baxxi meta mqabbla ma' pazjenti kkurati b'ciclosporin u placebo jew kontrolli b'azathioprine. Pazjenti li t-terapija tagħhom b'ciclosporin twaqqfet b'suċċess, kellhom livelli iktar baxxi ta' kreatinina fis-serum u rati kkalkulati ta' filtrazzjoni glomerulari oghla, kif ukoll incidenza iktar baxxa ta' tumuri malinni, meta mqabbla ma' pazjenti li baqgħu jiehdu ciclosporin. It-tkomplija tal-għoti ta' ciclosporin flimkien ma' Rapamune bħala terapija ta' manteniment ma tistax tigi rakkomandata.

Minn informazzjoni miġbura minn studji kliniċi sussegwenti, l-użu ta' Rapamune, mycophenolate mofetil u kortikosteroidi, flimkien mal-induzzjoni minn antikorpi ta' riċetturi IL-2 (IL2R Ab), mhuwiex rakkomandat fl-ambjent ta' trapjanti renali *de novo* (ara sezzjoni 5.1).

Hu rakkomandat monitoraġġ kwantitattiv perjodiku tat-tneħħija ta' proteini mal-awrina. Fi studju li evalwa l-bdil minn inibituri ta' calcineurin għal Rapamune f'pazjenti li kellhom trapjant tal-kliewi u li kienu fuq terapija ta' manteniment, zieda fit-tneħħija ta' proteini mal-awrina kienet osservata b'mod komuni wara minn 6 sa 24 xahar mill-bidla għal Rapamune (ara sezzjoni 5.1). Il-bidu mill-ġdid ta' nefrosi (sindrome nefrotiku) kien irrappurtat ukoll fi 2% tal-pazjenti fl-istudju (ara sezzjoni 4.8). Abbażi ta' informazzjoni minn studju randomizzat bit-tikketta mikxufa, qlib mill-inibitur ta' calcineurin tacrolimus għal Rapamune f'pazjenti bi trapjant tal-kliewi ta' manteniment, kien assoċjat ma' profil tas-sigurtà mhux favorevoli mingħajr benefiċċju fir-rigward tal-effikaċja u għaldaqstant ma jistax jiġi rakkomandat (ara sezzjoni 5.1).

L-użu fl-istess hin ta' Rapamune ma' inibitur ta' calcineurin jista' jżid ir-riskju ta' sindrome uremiku emolitiku/purpura tromboċitopenika trombotika/mikroangjopatija trombotika (HUS/TTP/TMA) kkawżati minn inibituri ta' calcineurin.

Inibituri ta' HMG-CoA reductase

Fi studji kliniċi, l-ghoti fl-istess hin ta' Rapamune u inibituri ta' HMG-CoA reductase u/jew fibrates, kien ittollerat tajjeb. Waqt it-terapija b' Rapamune bi jew mingħajr CsA, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal livell għoli ta' lipidi, u l-pazjenti li jingħataw inibitur ta' HMG-CoA reductase u/jew fibrate, għandhom jiġu mmonitorjati għall-iżvilupp possibbli ta' rabdomijolisi u reazzjonijiet avversi oħrajn, kif deskritt fis-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott rispettiv ta' dawn is-sustanzi.

Isożimi ta' ċitokrom P450

L-ghoti ta' sirolimus flimkien ma' inibituri qawwija ta' CYP3A4 (bħal ketoconazole, voriconazole, itraconazole, telithromycin jew clarithromycin) jew indutturi ta' CYP3A4 (bħal rifampin, rifabutin) mhux rakkomandat (ara sezzjoni 4.5).

Anġjoedema

L-ghoti fl-istess hin ta' Rapamune u ta' inibituri ta' enzimi li jibdli angiotensin (ACE, angiotensin-converting enzyme), irriżulta f'reazzjonijiet tat-tip edema anġjonewrotika. Żidiet fil-livelli ta' sirolimus, pereżempju minhabba interazzjoni ma' inibituri qawwija ta' CYP3A4 (b'inibituri ACE fl-istess hin/mingħajrhom) jistgħu wkoll iżidu l-effetti tal-anġjoedema (ara sezzjoni 4.5). F'xi każijiet, l-anġjoedema ssolviet bit-twaqqif jew bit-tnaqqis fid-doża ta' Rapamune.

Żieda fir-rati ta' rifjut akut ikkonfermat permezz ta' bijopsija (BCAR) f'pazjenti li għamlu trapjant tal-kliewi giet osservata bl-użu konkomitanti ta' sirolimus ma' inibituri ACE (ara sezzjoni 5.1). Il-pazjenti li jkunu qed jirċievu sirolimus għandhom jiġu ssorveljati mill-qrib jekk ikunu qed jieħdu inibituri ACE fl-istess hin.

Tilqim

L-immunosoppressuri jistgħu jeffettwaw ir-rispons għat-tilqim. It-tilqim jista' jkun anqas effettiv matul trattament b' medicini li jnaqqsu l-immunità, inkluż Rapamune. L-użu ta' vaċċini ħajjin għandu jiġi evitat waqt it-trattament b' Rapamune.

Tumuri malinni

Żieda fis-suxxettibbiltà għal infezzjoni u l-iżvilupp possibbli ta' limfoma u tumuri malinni oħrajn, partikularment tal-ġilda, jistgħu jirriżultaw mill-immunosoppressjoni (ara sezzjoni 4.8). Bħalma jiġri s-soltu f'pazjenti li jkollhom żieda fir-riskju għal kancer tal-ġilda, l-espożizzjoni għad-dawl tax-xemx u dawl ultravjola (UV) għandha tkun limitata billi wiehed jilbes ilbies protettiv u juża sunscreen b' fattur għoli ta' protezzjoni.

Infezzjonijiet

Soppressjoni żejda tas-sistema immuni tista' wkoll iżżid is-suxxettibbiltà għal infezzjoni, li tinkludi infezzjonijiet opportunistiċi (batterjali, fungali, virali u protozoali), infezzjonijiet fatali, u sepsis.

Fost dawn il-kundizzjonijiet f'pazjenti li għamlu trapjant tal-kliewi hemm nefropatija assoċjata mal-virus BK u lewkoencefalopatija multifokali progressiva (PML) assoċjata mal-virus JC. Dawn l-infezzjonijiet ta' spiss ikunu marbuta ma' ammont immunosoppressiv totali għoli u jistgħu jwasslu għal kundizzjonijiet serji jew fatali li t-tobba għandhom jikkunsidraw fid-dijanjozi differenzjali f'pazjenti b' immunosoppressjoni li jkollhom funzjoni tal-kliewi li tkun sejra għall-agħar jew sintomi newroloġiċi.

Każijiet ta' pneumonja *Pneumocystis carinii* kienu rrappurtati f'pazjenti li għamlu trapjant tal-kliewi li ma kinux qed jirċievu profilassi antimikrobjali. Għalhekk, profilassi antimikrobjali għal pneumonja *Pneumocystis carinii* għandha tingħata għall-ewwel 12-il xahar wara t-trapjant.

Profilassi għal cytomegalovirus (CMV) hi rakkomandata għal 3 xhur wara t-trapjant tal-kliewi, partikularment għal pazjenti li għandhom riskju akbar ta' mard b'CMV.

Indeboliment tal-fwied

F'pazjenti b'indeboliment epatiku, hu rakkomandat li l-livelli ta' konċentrazzjoni l-aktar baxxi ta' sirolimus fid-demm shih ikunu mmonitorjati mill-qrib. F'pazjenti li għandhom indeboliment epatiku sever, it-tnaqqis bin-nofs fid-doża ta' manteniment hu rakkomandat skont it-tnaqqis fit-tnehhija (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2). Peress li l-half-life hi mtawla f'dawn il-pazjenti, monitoraġġ terapewtiku tal-prodott mediċinali wara doża inizjali qawwija jew bidla fid-doża għandu jitwettaq għal perjodu mtawwal ta' zmien sakemm jintlahqu konċentrazzjonijiet stabbli (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Popolazzjonijiet li kellhom trapjant tal-pulmun u tal-fwied

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Rapamune bhala terapija immunosoppressiva ma ġewx determinati s'issa f'pazjenti li kellhom trapjant tal-fwied jew tal-pulmun, u għalhekk użu bhala dan mhuwiex rakkomandat.

F'zewġ studji kliniċi f'pazjenti li kellhom trapjant tal-fwied *de novo*, l-użu ta' sirolimus flimkien ma' ciclosporin jew tacrolimus kien assoċjat ma' zieda ta' trombozi tal-arterja tal-fwied, li l-bieċa l-kbira tagħha wasslet għal telf tat-trapjant jew mewt.

Studju kliniku f'pazjenti li kellhom trapjant tal-fwied, li fih il-parteciċipanti ntgħazlu b'mod każwali biex jaqilbu minn kors ibbażat fuq inibitur ta' calcineurin (CNI), għal kors ibbażat fuq sirolimus, meta mqabbel mat-tkomplija fuq kors ibbażat fuq CNI, minn 6 sa 144 xahar wara trapjant tal-fwied, ma rnexxilux juri superjorità f'GFR aġġustat għal-linja bażi, wara 12-il xahar (-4.45 mL/min u -3.07 mL/min, rispettivament). L-istudju ma rnexxilux juri wkoll nuqqas ta' inferjorità tar-rata ta' telf ta' trapjanti kombinati, dejta nieqsa dwar is-sopravivenza jew mewt, għall-grupp li qaleb għal sirolimus meta mqabbel mal-grupp li kompli b'CNI. Ir-rata ta' mewt fil-grupp li qaleb għal sirolimus kienet oghla milli fil-grupp li kompli b'CNI, għalkemm ir-rati ma kinux differenti b'mod sinifikanti. Ir-rati ta' twaqif prematur tal-istudju, total ta' avvenimenti avversi (u infezzjonijiet, speċifikament), u r-rifjut akut ta' trapjant tal-fwied, ippruvat minn bijopsija wara 12-il xahar, kienu kollha oghla b'mod sinifikanti fil-grupp li qaleb għal sirolimus meta mqabbel mal-grupp li kompli b'CNI.

Kazijiet ta' ftuh anastomotiku tal-ferita kirurgika tal-bronki, il-bieċa l-kbira fatali, kienu rrapportati f'pazjenti li kellhom trapjant tal-pulmun *de novo* meta sirolimus intuża bhala parti minn kors immunosoppressiv.

Effetti sistemici

Kien hemm rapporti ta' fejqan indebolit jew imdewwem ta' feriti f'pazjenti li kienu qed jirċievu Rapamune, li jinkludi limfosel f'pazjenti li għamlu trapjant tal-kliewi jew ftuh tal-ferita. Pazjenti li għandhom indiċi ta' piż tal-ġisem (BMI) oghla minn 30 kg/m² jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' fejqan anormali tal-feriti bbażat fuq dejta miksuba minn letteratura medika.

Kien hemm ukoll rapporti ta' akkumulazzjoni ta' fluwidu, li jinkludu edema periferali, limfoedema, effużjoni plewrali u effużjonijiet perikardjali (li jinkludu effużjonijiet emodinamikament sinifikanti fi tfal u adulti), f'pazjenti li jirċievu Rapamune.

L-użu ta' Rapamune kien assoċjat ma' zieda ta' kolesterol u trigliċeridi fis-serum li jista' jkollha bżonn li tiġi kkurata. Pazjenti li jingħataw Rapamune għandhom jiġu mmonitorjati għal iperlipidimja permezz ta' testijiet tal-laboratorju u jekk tinstab l-iperlipidimja, għandhom jinbdew interventi sussegwenti bhalmha huma dieta, eżerċizzju, u mediċini li jbaħxu l-lipidi (xaħmijiet). Ir-riskju/benefiċċju għandu jkun ikkunsidrat f'pazjenti li jbatu regolament minn iperlipidimja, qabel tinbeda kura immunosoppressiva, inkluz Rapamune. Hekk ukoll ir-riskju/benefiċċju tat-tkomplija tat-

terapija b' Rapamune ghandu jkun evalwat mill-gdid f' pazjenti li jbatu minn iperlipidimja refrattorja severa.

Sucrose u lactose

Sucrose

Pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-fructose, malassorbiment ta' glucose-galactose jew insuffiċjenza ta' sucrase-isomaltase, m'għandhomx jieħdu din il-medicina.

Lactose

Pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, ta' defiċjenza tal-Lapp lactase jew ta' malassorbiment ta' glucose-galactose, m'għandhomx jieħdu din il-medicina.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Sirolimus jiġi metabolizzat b'mod estensiv mill-isoenzimi CYP3A4 fil-hajt tal-musrana u fil-fwied. Sirolimus huwa wkoll substrat għall-pompa tal-effluss ta' mediċini differenti, P-glikoproteina (P-gp) li tinsab fil-musrana ż-żgħira. Għalhekk, l-assorbiment u l-eliminazzjoni sussegwenti ta' sirolimus jistgħu jkunu influwenzati minn sustanzi li jaffettwaw dawn il-proteini. Inibituri ta' CYP3A4 (bħal ketoconazole, voriconazole, itraconazole, telithromycin jew clarithromycin) inaqqsu l-metabolizmu ta' sirolimus u jżidu l-livelli ta' sirolimus. Mediċini li jstimulaw CYP3A4 (bħal rifampin jew rifabutin) iżidu l-metabolizmu ta' sirolimus u jnaqqsu l-livelli ta' sirolimus. L-għoti ta' sirolimus flimkien ma' inibituri qawwija ta' CYP3A4 jew mediċini li jstimulaw CYP3A4 mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).

Rifampicin (stimulatur ta' CYP3A4)

L-għoti ta' dozi multipli ta' rifampicin naqqas il-koncentrazzjoni ta' sirolimus fid-demm wara li ttiehdet doża waħda ta' 10 mg ta' Rapamune soluzzjoni orali. Rifampicin zied it-tnehhija ta' sirolimus b'madwar 5.5 darbiet u naqqas AUC u C_{max} b'madwar 82% u 71%, rispettivament. Mhux rakkomandat li sirolimus u rifampicin jittieħdu flimkien (ara sezzjoni 4.4)

Ketoconazole (inibitur ta' CYP3A4)

Meta ttiehdet doża multipla ta' ketoconazole, din affettwat b'mod sinifikattiv ir-rata u l-firxa tal-assorbiment u tal-espożizzjoni ta' sirolimus mis-soluzzjoni orali ta' Rapamune kif ġie rifless minn zidiet f'sirolimus C_{max} , t_{max} , u AUC ta' 4.4 darbiet, 1.4 darbiet, u 10.9 darbiet, rispettivament. Mhux rakkomandat li sirolimus u ketoconazole jingħataw flimkien (ara sezzjoni 4.4).

Voriconazole (inibitur ta' CYP3A4)

Sirolimus (2 mg f' doża waħdanija) meħud ma' doża multipla ta' voriconazole orali (400 mg kull 12-il siegħa għal jum wiehed biss, u 100 mg kull 12-il siegħa għal 8 ijiem), f'individwi b'saħħithom, kien irrappurtat li jżid is- C_{max} u l-AUC ta' sirolimus, b'medja ta' 7 darbiet u 11-il darba, rispettivament. Mhux rakkomandat li sirolimus u voriconazole jingħataw flimkien (ara sezzjoni 4.4).

Diltiazem (inibitur ta' CYP3A4)

L-għoti mill-halq fl-istess hin ta' 10 mg ta' soluzzjoni orali ta' Rapamune flimkien ma' 120 mg ta' diltiazem affettwa b'mod sinifikanti l-bijodisponibilità ta' sirolimus. Sirolimus C_{max} , t_{max} , u AUC żdiedu b'1.4 darbiet, 1.3 darbiet, u 1.6 darbiet, rispettivament. Sirolimus ma affettwax il-farmakokinetika ta' diltiazem jew il-metaboliti tiegħu desacetyldiltiazem u desmethyldiltiazem. Jekk diltiazem jiġi mogħti, il-livelli ta' sirolimus fid-demm għandhom jiġu mmonitorjati, u jista' jkun meħtieġ aġġustament fid-doża.

Verapamil (inibitur ta' CYP3A4)

L-ghoti ta' dozi multipli ta' verapamil u soluzzjoni orali ta' sirolimus, affettwaw b'mod sinifikanti r-rata u l-grad ta' assorbiment taż-żewġ prodotti mediċinali. C_{max} , t_{max} , u AUC ta' sirolimus fid-demm shih żdiedu b'2.3 darbiet, b'1.1 darbiet, u 2.2 darbiet rispettivament. C_{max} u AUC ta' S(-) verapamil fil-plażma it-tnejn żdiedu b'1.5 darbiet, u t_{max} naqset b'24%. Il-livelli ta' sirolimus għandhom jiġu mmonitorjati, u għandu jiġi kkunsidrat tnaqqis adattat fid-doża taż-żewġ prodotti mediċinali.

Erythromycin (inibitur ta' CYP3A4)

L-ghoti ta' dozi multipli ta' erythromycin u ta' soluzzjoni orali ta' sirolimus, żied b'mod sinifikanti r-rata u l-grad ta' assorbiment taż-żewġ prodotti mediċinali. C_{max} , t_{max} , u AUC ta' sirolimus fid-demm shih żdiedu b'4.4 darbiet, b'1.4 darbiet, u 4.2 darbiet rispettivament. C_{max} , t_{max} u AUC ta' erythromycin fil-plażma żdiedu b'1.6 darbiet, b'1.3 darbiet, u b'1.7 darbiet rispettivament. Il-livell ta' sirolimus għandu jiġi mmonitorjat, u għandu jiġi kkunsidrat tnaqqis adattat fid-doża taż-żewġ prodotti mediċinali.

Ciclosporin (substrat ta' CYP3A4)

Ir-rata u l-grad ta' assorbiment ta' sirolimus żdiedu b'mod sinifikanti minn ciclosporin A (CsA). Sirolimus mogħti fl-istess hin (5 mg), u wara sagħtejn (5 mg) u 4 sigħat (10 mg) wara CsA (300 mg), irriżulta f'żieda fl-AUC ta' sirolimus ta' madwar 183%, 141% u 80%, rispettivament. L-effett ta' CsA kien ukoll rifless minn żidiet fis- C_{max} u $t-t_{max}$ ta' sirolimus. Meta nġhata sagħtejn qabel l-ghoti ta' CsA, is- C_{max} u l-AUC ta' sirolimus ma kinux affettwati. Doża waħda ta' sirolimus ma affettwatx il-farmakokinetika ta' ciclosporin (mikroemulsjoni) f'voluntiera b'saħħithom meta nġhatat fl-istess hin miegħu jew wara intervall ta' 4 sigħat. Hu rakkomandat li Rapamune jingħata 4 sigħat wara ciclosporin (mikroemulsjoni).

Kontraċettivi orali

Ma kienet osservata l-ebda interazzjoni farmakokinetika klinikament sinifikanti bejn soluzzjoni orali ta' Rapamune u 0.3 mg norgestrel/0.03 mg ethinyl estradiol. Għalkemm ir-riżultati ta' studju ta' interazzjoni b'doża waħda ma' kontraċettivi orali ssuġġerew in-nuqqas ta' interazzjoni farmakokinetika, ir-riżultati ma jistgħux jeskludu l-possibilità ta' bidliet fil-farmakokinetika li jistgħu jaffettwaw l-effikaċja tal-kontraċettivi orali waqt trattament fuq perjodu fit-tul b' Rapamune.

Interazzjonijiet oħra possibbli

Inibituri ta' CYP3A4 jistgħu jnaqqsu l-metabolizmu ta' sirolimus u jżidu l-livell ta' sirolimus fid-demm. Inibituri bħal dawn jinkludu ċerti antifungali (eż. clotrimazole, fluconazole; itraconazole, voriconazole), ċerti antibijotiċi (eż. troleandomycin, telithromycin, clarithromycin), ċerti inibituri tal-protease (eż. ritonavir, indinavir, boceprevir, telaprevir), nicardipine, bromocriptine, cimetidine, u danazol.

Mediċini li jstimulaw CYP3A4 jistgħu jżidu l-metabolizmu ta' sirolimus u jnaqqsu l-livelli ta' sirolimus fid-demm (eż. St. John's Wort (*Hypericum perforatum*), antikonvulsivi: caramazepine, phenobarbital, phenytoin).

Għalkemm sirolimus *in vitro* jinibixxi ċ-ċitokromu mikrosomali tal-fwied uman P₄₅₀ CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, u CYP3A4/5, madankollu s-sustanza attiva mhix mistennija li tfixxel l-attività ta' dawn l-isoenzimi *in vivo*, għax il-koncentrazzjonijiet ta' sirolimus neċessarji biex jikkawżaw inibizzjoni huma hafna aktar għoljin minn dawk osservati f'pazjenti li jirċievu dozi terapewtiċi ta' Rapamune. Inibituri tal-P-gp jistgħu jnaqqsu l-effluss ta' sirolimus miċ-ċelluli intestinali u jżidu l-livelli ta' sirolimus.

Il-meraġ tal-grejpfrut jaffettwa l-metabolizmu permezz ta' CYP3A4, u għalhekk għandu jiġi evitat.

Interazzjonijiet farmakokinetiċi jistgħu jiġu osservati b'sustanzi prokinetiċi gastrointestinali, bħal cisapride u metoclopramide.

Ma giet osservata l-ebda interazzjoni farmakokinetika klinikament sinifikanti bejn sirolimus u xi waħda minn dawn is-sustanzi: acyclovir, atorvastatin, digoxin, glibenclamide, methyprednisolone, nifedipine, prednisolone, u trimethoprim/sulfamethoxazole.

Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni twettqu biss fl-adulti.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jista' jkollhom it-tfal

Trid tintuża kontraċezzjoni effettiva matul it-terapija b'Rapamune u għal 12-il ġimgha wara li Rapamune jkun twaqqaf (ara sezzjoni 4.5).

Tqala

M'hemmx dejta jew hemm dejta limitata dwar l-użu ta' sirolimus waqt it-tqala. Studji fuq bhejjem urew ħsara fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Mhux magħruf ir-riskju potenzjali fuq in-nies. Rapamune m'għandux jintuża waqt it-tqala jekk ma jkunx hemm bżonn ċar. Iridu jintużaw kontraċettivi effettivi matul it-terapija b'Rapamune u għal 12-il ġimgha wara li jitwaqqaf Rapamune.

Treddigh

Wara l-ġħoti ta' sirolimus radjutikkettat, ir-radjuattività tiġi eliminata fil-ħalib tal-firien li jreddgħu. Mhux magħruf jekk sirolimus jitneħhiex fil-ħalib tal-bnedmin. Minħabba l-effetti negattivi li sirolimus jista' jkollu fuq it-trabi mreddgħa, it-treddigh għandu jitwaqqaf matul il-kura b'Rapamune.

Fertilità

Fost xi pazjenti kkurati b'Rapamune kienu osservati indebolimenti fil-parametri tal-isperma. F'ħafna kazijiet dawn l-effetti kienu reversibbli malli twaqqaf Rapamune (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Rapamune m'għandu l-ebda effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Effetti mhux mixtieqa osservati bi prevenzjoni ta' rifjut tal-organi fi trapjant tal-kliewi

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni rrappurtati (li jiġru f' $>10\%$ tal-pazjenti) huma tromboċitopenija, anemija, deni, pressjoni għolja, ipokalimja, ipofosfatimija, infezzjoni tal-passaġġi urinarji, iperkolesterolemija, iperglicemija, ipertrigliceridemija, uġiġħ addominali, limfoċele, edema periferali, artralġja, akne, dijarea, uġiġħ, stitikezza, tqalliġħ, uġiġħ ta' ras, žieda ta' kreatinina fid-demem u žieda fil-lactate dehydrogenase (LDH) fid-demem.

L-inċidenza ta' kull reazzjoni(jiet) avversa(i) tista' tiżdied kif jiżdied l-aktar livell baxx ta' sirolimus.

Il-lista ta' reazzjonijiet avversi li ġejja hi bbażata fuq esperjenza li nkisbet minn studji kliniċi u fuq esperjenza li nkisbet wara li l-prodott tpoġġa fis-suq.

Fis-sistema tal-klassifika tal-organi, ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati taht titli ta' frekwenza (numru ta' pazjenti mistennija li jkollhom ir-reazzjoni), bl-użu tal-kategoriji li ġejjin: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari ħafna ($< 1/10,000$), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

F'kull sezzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mnizzla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel.

Il-magħgoranza tal-pazjenti kienu fuq korsijiet immunosoppressivi, li inkludew Rapamune flimkien ma' mediċini immunosoppressivi ohra.

Sistema tal-klassifika tal-organi	Komuni ħafna ($\geq 1/10$)	Komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$)	Mhux komuni ($\geq 1/1000$ sa $< 1/100$)	Rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1000$)	Frekwenza mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli)
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Pnewmonja; Infezzjoni fungali; Infezzjoni virali; Infezzjoni batterjali; Infezzjoni b'herpes simplex; Infezzjoni tal-apparat urinarju	Sepsis Pijelonefrite; Infezzjoni b'ċitomegalovirus; Herpes zoster ikkawżat mill-virus tal-varicella zoster	Kolite <i>Clostridium difficile</i> ; Infezzjoni mikobatterjali (li tinkludi tuberkulożi); Infezzjoni bil-virus Epstein-Barr		
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)		Kanċer tal-ġilda mhux melanoma*	Limfoma*; Melanoma malinna*; disturb limfoproliferattiv ta' wara t-trapjant		Karċinoma newroendokrinali tal-ġilda*
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Tromboċitopenija Anemija	Sindromu uremiku emolitiku; Newtrogenija	Pancitopenija; Purpura tromboċitopenika trombotika		
Disturbi fis-sistema immuni		Sensittività eċċessiva (li tinkludi angjoedema, reazzjoni anafilattika, u reazzjoni anafilattojde)			
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	Ipokalimja; Ipofofatimija; Iperlipidemija (li tinkludi iperkolesterolemija); Iperglicemija; Ipertrigliceridemija; Diabetes mellitus				

Sistema tal-klassifika tal-organi	Komuni hafna ($\geq 1/10$)	Komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$)	Mhux komuni ($\geq 1/1000$ sa $< 1/100$)	Rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1000$)	Frekwenza mhux maghrufa (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli)
Disturbi fis-sistema nervuża	Ugħigh ta' ras				Sindrome ta' encefalopatija reversibbli posterjuri
Disturbi fil-qalb	Takikardija	Effużjoni perikardjali			
Disturbi vaskulari	Limfoċele Pressjoni għolja	Trombozi tal-vini fondi (li tinkludi trombozi tal-vini fondi)	Limfoedema		
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali		Embolizmu pulmonari; Pnewmonite* Effużjoni plewrali Epistassi	Emorraġija pulmonari	Proteinosi alveolari	
Disturbi gastrointestinali	Ugħigh addominali, Dijarea Stitikezza Tqalligh	Pankreatite; Stomatite Axxite			
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Test tal-funzjoni tal-fwied b'riżultat mhux normali (li jinkludi żieda f'alanine aminotransferase u żieda f'aspartate amino transferase)		Insuffiċjenza tal-fwied*		
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Raxx; Akne		Dermatite bil-qxur	Ipersensittività; Vaskulite	
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Artralġja	Osteonekrosi			
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	Proteinurja		Sindromu nefrotiku (ara sezzjoni 4.4); Glomerulosklerożi segmentali fokali*		
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	Disturb fil-mestrwazzjoni (li jinkludi amenorrea u menorraġija)	Ĉisti fl-ovarji			

Sistema tal-klassifika tal-organi	Komuni hafna (≥1/10)	Komuni (≥1/100 sa <1/10)	Mhux komuni (≥1/1000 sa <1/100)	Rari (≥1/10,000 sa <1/1000)	Frekwenza mhux maghrufa (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli)
Disturbi ġenerali u kundizzjonijiet ta' mnejn jinghata	Edema; Edema periferali; Deni; Ugigh; Fejqan imdghajjef*				
Investigazzjonijiet	Żieda fil-lactate dehydrogenase fid-demm; Żieda fil-krejinina fid-demm				

*Ara s-sezzjoni hawn taht.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

L-immunosoppressjoni żżid is-suxxetibilità għall-izvilupp ta' limfoma u tumuri malinni oħra, partikolarment tal-ġilda (ara sezzjoni 4.4.).

Każijiet ta' nefropatija assoċjata ma' virus BK, kif ukoll każijiet ta' lewkoenċefalopatija multifokali progressiva (PML) assoċjata ma' virus JC, ġew irrappurtati f'pazjenti kkurati b'immunosoppressanti, li jinkludu Rapamune.

Epatossicità ġiet irrappurtata. Ir-riskju jista' jżied kif jżiedu l-livelli l-aktar baxxi ta' sirolimus. Rapporti rari ta' nekrozi epatika fatali ġew irrappurtati ma' żidiet fil-livelli l-aktar baxxi ta' sirolimus.

Każijiet ta' mard interstizjali tal-pulmun (li jinkludu pnemonja u infrekwentement *bronchitis obliterans organizing pneumonia (BOOP)* u fibrozi pulmonarja), xi wħud minnhom fatali, bl-ebda etjoloġija infettiva identifikata, sehew f'pazjenti li qeghdin jinghataw korsijiet immunosoppressivi li jinkludu Rapamune. F'xi każijiet il-mard interstizjali tal-pulmun fieq billi twaqqfet jew tnaqqset id-doża ta' Rapamune. Ir-riskju jista' jżied jekk il-livelli l-aktar baxxi ta' sirolimus joghlew.

Kien irrappurtat fejqan imdghajjef wara kirurġija ta' trapjant, inklużi ftuħ tal-faxxa, ftuq inċiżjonali u sfaxxar tal-anastomozi (eż., ferita, vaskulari, passaġġi tal-arja, uretrali, biljari).

Fost xi pazjenti kkurati b'Rapamune kienu osservati indebolimenti fil-parametri tal-isperma. F'ħafna każijiet dawn l-effetti kienu reversibbli malli twaqqaf Rapamune (ara sezzjoni 5.3).

F'pazjenti b'funzjoni ta' trapjant li tittardja, sirolimus jista' jdewwem l-irkupru tal-funzjoni renali.

L-użu ta' sirolimus flimkien ma' impeditur ta' calcineurin jista' jżid ir-riskju ta' HUS/TTP/TMA ikkaġunati minn impeditur ta' calcineurin.

Kien hemm rapporti ta' glomerulosklersi segmentali fokali.

Kien hemm ukoll rapporti ta' akkumulazzjoni ta' fluwidu, li jinkludu edema periferali, limfoedema, effużjoni plewrali u effużjonijiet perikardjali (li jinkludu effużjonijiet emodinamikament sinifikanti fi tfal u adulti), f'pazjenti li jirċievu Rapamune.

Fi studju li jevalwa s-sigurtà u l-effikaċja ta' bidla minn inibituri ta' calcineurin għal sirolimus (livelli mmirati ta' 12–20 ng/mL f'pazjenti bi trapjant renali mantenut, ir-reġistrazzjoni twaqqfet fis-sottogrupp ta' pazjenti (n=90) b'rata ta' filtrazzjoni glomerulari fil-linja bażi ta' anqas minn 40 mL/min (ara sezzjoni 5.1). Kien hemm rata oghla ta' reazzjonijiet avversi serji, li jinkludu pnemonja, rifjut akut, telf tat-trapjant u mewt, f'dan il-grupp ta' kura b'sirolimus (n=60, żmien medjan wara t-trapjant, 36 xahar).

Ġew irrapportati ċesti fl-ovarji u disturbji fil-mestruwazzjoni (inkluz amenorrea u menorraġġja). Pazjenti b'ċesti fl-ovarji sintomatiċi għandhom jiġu riferuti għal aktar evalwazzjoni. L-inċidenza ta' ċesti fl-ovarji tista' tkun oghla f'nisa qabel il-menopawża meta mqabbel ma' nisa ta' wara l-menopawża. F'xi każijiet, iċ-ċesti fl-ovarji u dawn id-disturbi mestruwali ghebu wara l-waqfien ta' Rapamune.

Popolazzjoni pedjatrika

Studji kliniċi kkontrollati b'pożoloġija li tista' titqabbel ma' dik li attwalment hija indikata għall-użu ta' Rapamune fl-adulti ma sarux fi tfal jew adolexxenti taħt l-età ta' 18-il sena).

Is-sigurtà ġiet analizzata fi studju kliniku kkontrollat li fih kienu rreġistrati pazjenti ta' taħt it-18-il sena li kellhom trapjant tal-kliewi li kellhom u li kienu kkunsidrati bħala li għandhom riskju immunoloġiku għoli, definit bħala storja medika ta' episodju wiehed jew aktar ta' rifjut akut u/jew il-preżenza ta' nefropatija ta' allograft kronika meta ssir bijopsija tal-kliewi (ara sezzjoni 5.1). L-użu ta' Rapamune flimkien ma' impedituri ta' calcineurin u kortikosteroidi kien assoċjat ma' riskju oghla ta' deterjorament tal-funzjoni renali, abnormalitajiet tal-lipidi fis-serum (li jinkludu imma mhumiex limitati għal, zieda fit-trigliceridi u l-kolesterol fis-serum), u infezzjonijiet fl-apparat urinarju. Il-kors tal-kura studjat (l-użu kontinwu ta' Rapamune flimkien ma' impeditur ta' calcineurin) mhuwiex indikat għal pazjenti adulti jew pedjatriċi (ara sezzjoni 4.1).

Fi studju ieħor li fih kienu rreġistrati pazjenti ta' 20 sena jew inqas li kellhom trapjant tal-kliewi li kien maħsub biex jevalwa s-sigurtà ta' twaqqif progressiv tal-kortikosteroidi (li beda sitt xhur wara t-trapjant) minn kors immunosoppressiv li nbeda mat-trapjant li kien jinkludi immunosoppressjoni b'doża sħiħa kemm b'Rapamune kif ukoll b'impeditur ta' calcineurin flimkien ma' induzzjoni ta' basiliximab, mill-274 pazjent li rreġistraw, 19 (6.9%) kienu rrapportati li żviluppaw disturb limfoproliferattiv ta' wara t-trapjant (PTLD). Fost 89 pazjent magħruf li kienu seronegattivi għall-virus Epstein-Barr (EBV) qabel it-trapjant, 13 (15.6%) kienu rrapportati li żviluppaw PTLD. Il-pazjenti kollha li żviluppaw PTLD kellhom inqas minn 18-il sena.

M'hemmx bizżejjed esperjenza sabiex l-użu ta' Rapamune jiġi rakkomandat fi tfal u adolexxenti (ara sezzjoni 4.2).

Effetti mhux mixtieqa osservati f'pazjenti b'S-LAM

Is-sigurtà ġiet ivvalutata fi studju kkontrollat li involva 89 pazjent b'LAM, li minnhom 81 pazjent kellhom S-LAM u li 42 minnhom ġew ikkurati b'Rapamune (ara sezzjoni 5.1). Ir-reazzjonijiet avversi għal medicina osservati f'pazjenti b'S-LAM kienu konsistenti mal-profil tas-sigurtà magħruf tal-prodott għall-indikazzjoni prevenzjoni ta' rifjut tal-organi fi trapjant tal-kliewi biż-żieda ta' tnaqqis fil-piż, li ġie rrapportat fl-istudju b'incidenza akbar b'Rapamune meta mqabbel ma' dak osservat bil-placebo (komuni hafna, 9.5% kontra komuni, 2.6%).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f'Appendiċi V**.

4.9 Doża eċċessiva

Attwalment hemm esperjenza minima f'każ ta' doża eċċessiva. Pazjent wiehed kellu esperjenza ta' episodju ta' fibrillazzjoni atrijali wara li ha doża ta' 150 mg ta' Rapamune. Generalment l-effetti avversi ta' doża eċċessiva huma konsistenti ma' dawk elenkati f'sezzjoni 4.8. Għandhom jittiehdu miżuri ġenerali ta' appoġġ fil-każijiet kollha ta' doża eċċessiva. Huwa antiċipat li Rapamune ma jkunx dijallizzabbli b'mod sinifikattiv, minhabba li ma jinhallx malajr fl-ilma u r-rabta għolja mal-eritrociti u l-proteini fil-plażma.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Immunosoppressanti, immunosoppressanti selettivi.
Kodiċi ATC: L04AA10.

Sirolimus jinibixxi l-attivazzjoni taċ-ċelluli T ikkawżata mill-biċċa l-kbira tal-istimuli, billi dan jimblokka t-transduzzjoni ta' messaġġi intraċellulari kemm dawk li huma u li mhumiex dipendenti mill-kalċju. Studji wrew li l-effetti tiegħu jsiru permezz ta' mekkanizmu li hu differenti minn dak ta' cyclosporin, tacrolimus, u mediċini immunosoppressivi oħra. Evidenza mill-esperimenti turi li sirolimus jintrabat ma' proteina ċitosolika speċifika FKPB-12, u li l-kumpless FKPB 12-sirolimus jinibixxi l-attivazzjoni tal-mammalian Target Of Rapamycin (*mTOR*), kinase kritiku għal progressjoni taċ-ċiklu ċellulari. L-inibizzjoni ta' mTOR tirriżulta fl-ostruzzjoni ta' diversi mogħdijiet speċifiċi tas-sinjali tat-transduzzjoni. Ir-riżultat nett hu t-twaqqif tal-inibizzjoni tal-attivazzjoni tal-limfoċita, li tirriżulta f'immunosoppressjoni.

Fl-animali, sirolimus għandu effett dirett fuq l-attivazzjoni taċ-ċelluli T u B li jrażżan reazzjonijiet immunitarji, bħalma huwa r-rifjut tal-allograft.

LAM tinvolvi infiltrazzjoni tat-tessut tal-pulmun b'ċelluli lixxi qishom muskoli li fihom mutazzjonijiet li ma jattivawx tal-ġene kumpless tal-isklerozi tuberuża (TSC) (ċelluli LAM). It-telf tal-funzjoni tal-ġene TSC jattiva l-mogħdija ta' sinjalazzjoni mTOR, li jirriżulta fi proliferazzjoni ċellulari u fir-rilaxx ta' fatturi tat-tkabbir limfangjoġeniċi. Sirolimus jinibixxi l-mogħdija mTOR attivata u b'hekk il-proliferazzjoni taċ-ċelluli LAM.

Studji kliniċi

Prevenzjoni ta' Rifjut tal-Organi

Pazjenti b'riskju immunologiku minn baxx sa moderat kienu mistharrġa fi studju ta' fażi 3 dwar l-eliminazzjoni ta' ciclosporin-manteniment ta' Rapamune, li kien jinkludi pazjenti li ngħataw allograft renali minn donatur kadaveriku jew ħaj. Barra dan, kienu inkluzi wkoll riċevituri ta' trapjanti ġodda li l-grafts li kellhom baqgħu jgħixu għal tal-inqas 6 xhur minn wara li sar it-trapjant. Ciclosporin ma kienx imwaqqaf f'pazjenti li esperjenzaw episodji ta' rifjut akuta Banff Grad 3, li kienu dipendenti mid-dijalisi, li kellhom kreatinina fis-serum oġħla minn 400 µmol/L, jew li kellhom il-funzjoni renali inadegwata sabiex tiflah għat-twaqqif ta' ciclosporin. Pazjenti li kienu f'riskju immunologiku għoli li jtilfu t-tessuti tat-trapjant ma kinux mistharrġa f'numru suffiċjenti fil-proċessi ta' studji dwar l-eliminazzjoni ta' ciclosporin-manteniment ta' Rapamune u mhumiex rakkomandati għal dan ir-reġim ta' kura.

Fit-12, 24 u 36 xahar, is-sopravivenza tat-trapjant u tal-pazjent kienu l-istess għaž-żewġ gruppi. Fit-48 xahar, kien hemm differenza statistikament sinifikattiva fis-sopravivenza tat-trapjant favur il-grupp li rċieva Rapamune wara l-eliminazzjoni ta' ciclosporin, meta mqabbel mal-grupp li rċieva Rapamune flimkien mat-terapija b'ciclosporin (li tinkludi u teskludi t-telf sal-follow up). Kien hemm rata sinifikament oġħla tal-ewwel rifjut pprovat b'bijopsija fil-grupp tal-eliminazzjoni ta' ciclosporin meta

mqabbel mal-grupp ta' manteniment ta' ciclosporin wara l-perjodu ta' wara meta l-pazjenti ntgħażlu b' mod każwali għal 12-il xahar (9.8% vs. 4.2% rispettivament). Minn hemm 'il quddiem, id-differenza bejn iż-żewġ gruppi ma kinitx sinifikanti.

Ir-rata medja kkalkulata ta' filtrazzjoni glomerulari (GFR) fi 12, 24, 36, 48 u 60 xahar kienet sinifikament oghla għal pazjenti li jirċievu Rapamune wara l-eliminazzjoni ta' ciclosporin minn dawk fil-grupp tat-terapija ta' Rapamune ma' ciclosporin. Abbażi tal-analizi tad-dejta minn 36 xahar 'il quddiem, li wriet differenza dejjem tikber fis-sopravivenza tat-trapjant u tal-funzjoni renali, kif ukoll pressjoni tad-demem sinifikattivament iktar baxxa fil-grupp ta' eliminazzjoni ta' ciclosporin, għe deċiż li l-pazjenti ma jithallewx ikomplu fil-grupp ta' Rapamune flimkien ma' ciclosporin. Sa 60 xahar, l-inċidenza ta' tumuri malinni mhux tal-ġilda kienet sinifikament oghla fil-grupp li kompla b' ciclosporin meta mqabbel mal-grupp li waqqaf ciclosporin (8.4% vs 3.8% rispettivament). Għal karċinoma tal-ġilda, iż-żmien medjan għall-ewwel okkorenza kien ittardjat b' mod sinifikanti.

Is-sigurtà u l-effikaċja tal-bidla minn inibituri ta' calcineurin għal Rapamune f' pazjenti bi trapjanti renali mantenuti (6-120 xahar wara t-trapjant) kienu assessjati fi prova kkontrollata, każwali, multiċentri, stratifikata skont il-GFR ikkalkulat fil-linja bażi (20-40 mL/min kontra iktar minn 40 mL/min). Sustanzi immunosoppressivi konkomitanti kienu jinkludu mycophenolate mofetil, azathioprine u kortikosteroidi. Ir-registrazzjoni fl-istratum tal-pazjenti bil-GFR ikkalkulat fil-linja bażi taht 40 mL/min għet imwaqqfa minhabba zbilanċ f' okkorrenzi ta' sigurtà (ara sezzjoni 4.8).

Fl-istratum tal-pazjenti bil-GFR ikkalkulat fil-linja bażi ta' iżjed minn 40 mL/min, il-funzjoni renali ma kinitx mtejba globalment. Ir-rati ta' rifjut akuta, telf ta' trapjant u mewt kienu simili wara sena u sentejn. Każijiet emergenti ta' avvenimenti avversi sehhew bi frekwenza akbar matul l-ewwel sitt xhur wara l-bidla għal Rapamune. Fl-istratum bil-GFR ikkalkulat fil-linja bażi ta' iżjed minn 40 mL/min, il-proteina urinarja medja u medjana għal proporzjonijiet ta' kreatinina kienu sinifikament oghla fil-grupp ta' bidla ta' Rapamune meta mqabbel ma' dawk fil-grupp li kompla fuq l-inibituri ta' calcineurin għal 24 xahar (ara sezzjoni 4.4). Kien irrappurtat ukoll ħruġ ta' nefrozi ġdida (sindromu nefrotiku) (ara sezzjoni 4.8).

Wara sentejn, ir-rata ta' tumuri malinni tal-ġilda li mhumix melanoma, kienet sinifikament aktar baxxa fil-grupp ta' li qaleb għal ta' Rapamune meta mqabbla mal-grupp li kompla fuq inibituri ta' calcineurin (1.8% u 6.9%). F' sottosett tal-pazjenti studjati b' linja bażi ta' GFR ta' iżjed minn 40 mL/min u eliminazzjoni normali ta' proteina urinarja, il-GFR ikkalkulat kien oghla fl-ewwel sena u sentejn f' pazjenti li qalbu għal Rapamune milli għas-sottosett korrispondenti ta' pazjenti li komplew fuq inibitur ta' calcineurin. Ir-rati ta' rifjut akut, ta' telf tat-trapjant, u mewt kienu simili, imma l-eliminazzjoni ta' proteina urinarja żdiedet fil-parti tal-istudju dwar Rapamune ta' dan is-sottosett.

Fi studju multiċentriku, bit-tikketta mikxufa, randomizzat, komparattiv fejn pazjenti bi trapjant tal-kliwi jew inqelbu minn tacrolimus għal sirolimus 3 sa 5 xhur wara t-trapjant jew baqgħu fuq tacrolimus, ma kien hemm ebda differenza sinifikanti fil-funzjoni renali wara sentejn. Kien hemm aktar episodji avversi (99.2% vs. 91.1%, $p=0.002^*$) u aktar twaqqif mill-kura minhabba episodji avversi (26.7% vs. 4.1%, $p<0.001^*$) fil-grupp li nqaleb għal sirolimus meta mqabbel mal-grupp ta' tacrolimus. L-inċidenza ta' rifjut akut ikkonfermat b' bijopsija kienet ferm oghla ($p=0.020^*$) għal pazjenti fil-grupp ta' sirolimus (11, 8.4%) meta mqabbel mal-grupp ta' tacrolimus (2, 1.6%) wara sentejn; il-parti l-kbira tar-rifjuti kienu ħfief fis-severità tagħhom (8 minn 9 [89%] ċellola-T BCAR, 2 minn 4 [50%] BCAR medjat b' antikorpi) fil-grupp ta' sirolimus. Pazjenti li kellhom kemm rifjut medjat b' antikorpi u rifjut medjat b' ċelloli-T fl-istess bijopsija ngħaddew darba għal kull kategorija. Aktar pazjenti li nqelbu għal sirolimus żviluppaw diabetes mellitus b' feġġa ġdida, definita bhala 30 jum jew aktar ta' użu kontinwu jew għallinqas 25 jum bla waqfien (mingħajr interruzzjoni) ta' kwalunkwe kura kontra d-dijabete wara r-randomizzazzjoni, glucose ta' sawma ≥ 126 mg/dL jew glucose mhux ta' sawma ≥ 200 mg/dL wara randomizzazzjoni (18.3% vs. 5.6%, $p=0.025^*$). Inċidenza iktar baxxa ta' karċinoma ta' ċelloli skwamużi tal-ġilda għet osservata fil-grupp ta' sirolimus (0% vs. 4.9%). *Nota: valuri-p mhux ikkontrollati għall-ittejtjar multiplu.

F'żewġ studji kliniċi multiċentri, pazjenti ta' trapjanti renali *de novo* kkurati b' sirolimus, mycophenolate mofetil (MMF), kortikosteroidi, u antagonista tar-riċettur IL-2 kellhom rati ta' rifjut

akuta sinifikament oghla u rati ta' mwiet numerikament oghla meta mqabbla ma' pazjenti kkurati b'inibitur ta' calcineurin, MMF, kortikosteroidi u antagonista tar-ricettur IL-2 (ara sezzjoni 4.4). Il-funzjoni renali ma kinitx ahjar fil-parti tal-istudju dwar sirolimus *de novo* minghajr inibitur ta' calcineurin. F'wiehed mill-istudji ntuzat skeda ta' dozaġġ fil-qosor ta' daclizumab.

F'evalwazzjoni każwali, komparattiva ta' ramipril kontra placebo għall-prevenzjoni ta' proteinurja f'pazjenti bi trapjant tal-kliewi li qalbu minn inibituri ta' calcineurin għal sirolimus, giet osservata differenza fin-numru ta' pazjenti bil-BCAR matul 52 ġimgħa [13 (9.5%) vs. 5 (3.2%), rispettivament; $p=0.073$]. Il-pazjenti mibdija fuq ramipril 10 mg kellhom rata oghla ta' BCAR (15%) meta mqabbla mal-pazjenti mibdija fuq ramipril 5 mg (5%). Il-bičča l-kbira tar-rifjuti sehhew fl-ewwel sitt xhur wara l-bidla u kienu ta' severità hafifa; ebda telf tat-trapjant ma kien irrapportat waqt l-istudju (ara sezzjoni 4.4).

Pazjenti b'Limfangjolejomijomatozi Sporadika (S-LAM)

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Rapamune għall-kura ta' S-LAM ġew ivvalutati fi prova randomizzata, double-blind, multiċentrika, ikkontrollata. L-istudju qabbel Rapamune (doża aġġustata għal 5-15 ng/mL) mal-placebo għal perjodu ta' kura ta' 12-il xahar, segwit minn perjodu ta' osservazzjoni ta' 12-il xahar f'pazjenti b'TSC-LAM jew S-LAM. Ġew irregistrati disġħa u tmenin (89) pazjent fi 13-il sit ta' studju fl-Istati Uniti, fil-Kanada u fil-Ġappun li minnhom 81 pazjent kellhom S-LAM; minn dawn il-pazjenti b'S-LAM, 39 ġew randomizzati biex jirċievu l-placebo u 42 biex jirċievu Rapamune. Il-kriterji ta' inkluzjoni ewlenin kienu volum espiratorju furzat wara l-bronkodilatur f'sekonda (FEV1) $\leq 70\%$ ta' dak imbassar waqt il-vista fil-linja bażi. F'pazjenti b'S-LAM, il-pazjenti rregistrati kellhom marda tal-pulmun avvanzata b'mod moderat, b'FEV1 fil-linja bażi ta' $49.2 \pm 13.6\%$ (\pm SD medju) tal-valur imbassar. Il-punt ahhari primarju kien id-differenza bejn il-gruppi fir-rata ta' bidla (inklinazzjoni) f'FEV1. Waqt il-perjodu tal-kura f'pazjenti b'S-LAM, l-inklinazzjoni ta' \pm SE medju FEV1 kienet -12 ± 2 mL kull xahar fil-grupp tal-placebo u 0.3 ± 2 mL kull xahar fil-grupp ta' Rapamune ($p < 0.001$). Id-differenza assoluta bejn il-gruppi fil-bida medja fil-FEV1 waqt il-perjodu tal-kura kienet 152 mL, jew madwar 11% tal-FEV1 medju mar-registrazzjoni.

Meta mqabbel mal-grupp tal-placebo, il-grupp ta' sirolimus kellu titjib mil-linja bażi għal 12-il xahar f'kejl ta' kapaċità vitali furzata (-12 ± 3 vs. 7 ± 3 mL kull xahar, rispettivament, $p < 0.001$), fattur ta' tkabbir D endoteljati vaskulari fis-seru (VEGF-D; -8.6 ± 15.2 vs. -85.3 ± 14.2 pg/mL kull xahar, rispettivament, $p < 0.001$), u kwalità tal-hajja (punteġġ ta' Skala Analoga Viżwali – Kwalità tal-Hajja [VAS-QOL]: -0.3 ± 0.2 vs. 0.4 ± 0.2 kull xahar, rispettivament, $p = 0.022$) u prestazzjoni funzjonali (-0.009 ± 0.005 vs. 0.004 ± 0.004 kull xahar, rispettivament, $p = 0.044$) f'pazjenti b'S-LAM. Ma kien hemm l-ebda differenza konsiderevoli bejn il-gruppi f'dan l-intervall fil-bidla fil-kapaċità residwali funzjonali, distanza bil-mixi ta' 6 minuti, li tifrex il-kapaċità tal-pulmun għall-monossidu tal-karbonju, jew il-punteġġ tal-benesseri generali f'pazjenti b'S-LAM.

Popolazzjoni pedjatrika

Rapamune kien evalwat fi studju kliniku kkontrollat li dam 36 xahar li għalih ġew irregistrati pazjenti ta' inqas minn 18-il sena li kellhom trapjant tal-kliewi li kienu kkunsidrati li kienu f'riskju immunoloġiku għoli, imfisser bhala li pazjent ikollu storja medika ta' episodju wiehed jew aktar ta' rifjut ta' allograft akut u/jew il-preżenza ta' nefropatija ta' allograft kronika meta ssir bijopsija tal-kliewi. L-individwi kellhom jirċievu Rapamune (koncentrazzjonijiet fil-mira ta' sirolimus ta' bejn 5 sa 15 ng/mL) flimkien ma' impeditur ta' calcineurin u kortikosteroidi jew inkella jirċievu immunosoppressjoni bbazata fuq impeditur ta' calcineurin minghajr Rapamune. Il-grupp li kien qed jiehu Rapamune naqas milli juri superjorità fuq il-grupp tal-kontroll fir-rigward tal-ewwel każijiet ta' rifjut akut ikkonfermat permezz ta' bijopsija, telf tat-trapjant jew mewt. Mewt waħda sehhet f'kull grupp. L-użu ta' Rapamune li nġhata flimkien ma' impedituri ta' calcineurin u kortikosteroidi kien assoċjat ma' riskju oghla ta' deterjorament tal-funzjoni renali, abnormalitajiet tal-lipidi fis-serum (li jinkludu, imma mhumiex limitat għal, żieda ta' trigliceridi u kolesterol totali fis-serum), u infezzjonijiet fis-sistema urinarja (ara sezzjoni 4.8).

Kienet osservata frekwenza għolja mhix aċċettabbli ta' PTLD fi studju kliniku dwar it-trapjanti fuq it-fal meta doża shiha ta' Rapamune ngħatat lil tfal u adolexxenti flimkien ma' doża shiha ta' impedituri ta' calcineurin flimkien ma' basiliximab u kortikosteroidi (ara sezzjoni 4.8).

F'evalwazzjoni retrospettiva ta' mard veno-okklużiv epatiku (VOD) f'pazjenti li kellhom trapjant majeloablattiv ta' ċelluli staminali bl-użu ta' cyclophosphamide u irradjazzjoni totali tal-gisem, kienet osservata żieda fl-incidenta ta' VOD epatika f'pazjenti kkurati b'Rapamune, speċjalment bl-użu fl-istess ħin ta' methotrexate.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Hafna mill-informazzjoni farmakokinetika ġenerali kienet miksuba permezz tas-soluzzjoni orali Rapamune, li hija mogħtija fil-qosor l-ewwel. Informazzjoni relatata direttament għal formulazzjoni tal-pillola hija miġbura fil-qosor taħt is-sezzjoni *Pillola orali*.

Soluzzjoni orali

Wara t-tehid tas-soluzzjoni orali Rapamune, sirolimus jiġi assorbit malajr, biex jilħaq l-oġġla konċentrazzjoni tiegħu f'ħin ta' siegħa f'individwi b'saħħithom li ngħataw doži waħdanin u saġhtejn f'pazjenti b'allografts renali stabbli li ngħataw doži multipli. Id-disponibilità sistemika ta' sirolimus f'kombinazzjoni ma' ciclosporin (Sandimmune) mogħti fl-istess ħin hija ta' madwar 14%. B'għoti ripetut, il-konċentrazzjoni medja ta' sirolimus fid-demm tiżdied b'madwar 3 darbiet. Il-*half life* terminali wara doži orali multipli f'pazjenti stabbli bi trapjant renali kienet ta' 62 ± 16 -il siegħa. Madankollu, il-*half-life* effettiva hija iqsar u l-konċentrazzjonijiet medji fl-istat fiss intlaħqu wara minn 5 sa 7 ijiem. Il-proporzjon fid-demm mal-plażma (B/P) ta' 36 jindika li sirolimus huwa mqassam estensivament għol-elementi ffurmati tad-demm.

Sirolimus huwa substrat kemm għaċ-ċitokromu P450 IIIA4 (CYP3A4) kif ukoll għall-glikoproteina-P. Sirolimus huwa metabolizzat estensivament b'O-demethylation u/jew hydroxylation. Seba' metaboliti ewlenin, li jinkludu hydroxyl, demethyl, u hydroxydemethyl, ġew identifikati fid-demm shih. Sirolimus hu l-komponent prinċipali fid-demm shih tal-bniedem u jikkontribwixxi għal aktar minn 90% tal-attività immunosoppressiva. Wara doża waħda ta' [¹⁴C] sirolimus f'voluntiera b'saħħithom, il-parti l-kbira (91.1%) ta' radjoattività għet irkuprata fl-ippurġar, u ammont minuri biss (2.2%) ġie eliminat fl-awrina.

Studji kliniċi ta' Rapamune ma kinux jinkludu numru suffiċjenti ta' pazjenti li kellhom iżjed minn 65 sena sabiex jiġi stabbilit jekk jirreaġixx b'mod differenti minn pazjenti ta' età iżgħar. It-tagħrif dwar l-aktar konċentrazzjoni baxxa ta' sirolimus minn 35 pazjent bi trapjant renali li għandhom iżjed minn 65 sena kien simili għal dak fil-popolazzjoni adulta (n=822) ta' bejn 18 sa 65 sena.

F'pazjenti pedjatriċi fuq dijalisi (tnaqis ta' bejn 30% sa 50% fir-rata ta' filtrazzjoni glomerulari) f'etajiet ta' bejn il-5 u l-11-il sena u t-12 u t-18-il sena, is-CL/F medju normalizzat għall-piż kien aktar f'pazjenti pedjatriċi iżgħar (580 mL/siegħa/kg) milli għal pazjenti pedjatriċi akbar (450 mL/siegħa/kg) kif imqabbel ma' adulti (287 mL/siegħa/kg). Kien hemm varjabilità kbira għal individwi fil-gruppi tal-etajiet differenti.

Il-konċentrazzjonijiet ta' sirolimus tkejlu fi studji kliniċi b'konċentrazzjonijiet ikkontrollati fuq pazjenti pedjatriċi bi trapjant tal-kliewi li kienu qed jirċievu ciclosporin u kortikosteroidi wkoll. Il-mira għall-konċentrazzjonijiet l-aktar baxxi kienet ta' 10-20 ng/mL. Fl-istat fiss, 8 itfal ta' bejn l-etajiet ta' 6-11-il sena rċievew doži medji \pm SD ta' 1.75 ± 0.71 mg/kuljum (0.064 ± 0.018 mg/kg, 1.65 ± 0.43 mg/m²) filwaqt li 14-il adolexxent ta' bejn l-etajiet ta' 12-18-il sena rċievew doži medji \pm SD ta' 2.79 ± 1.25 mg/kuljum (0.053 ± 0.0150 mg/kg, 1.86 ± 0.61 mg/m²). It-tfal iżgħar kellhom CL/F normalizzat oġġla meta mqabbel mal-piż (214 mL/siegħa/kg) meta mqabbel mal-adolexxenti (136 mL/siegħa/kg). Din id-dejta tindika li t-tfal iżgħar għandhom mnejn ikunu jeħtieġu doži oġġla aġġustati għall-piż tal-gisemi oġġla milli għall-adolexxenti u l-adulti sabiex jintlaħqu konċentrazzjonijiet fil-mira simili. Madankollu, rakkomandazzjonijiet għall-iżvilupp ta' doži speċjali bħal dawn għat-tfal jeħtieġu aktar dejta sabiex jiġu kkonfermati b'mod definittiv.

F'pazjenti b'indeboliment epatiku minn hafif għal moderat (klassifikazzjoni Child-Pugh A jew B), il-valuri medji għal AUC u $t_{1/2}$ ta' sirolimus żdiedu b'61% u b'43% rispettivament, u CL/F kien innaqqas b'33% meta mqabbel ma' individwi normali b'saħħithom. F'pazjenti b'indeboliment epatiku sever (klassifikazzjoni Child-Pugh C), il-valuri medji għal AUC u $t_{1/2}$ għal sirolimus żdiedu b'210% u 170% rispettivament, u CL/F tnaqqas b'67% meta mqabbel ma' individwi b'saħħithom normali. Il-*half-lives* itwal osservati f'pazjenti b'indeboliment epatiku jdewmu milli jintlaħaq l-istat fiss.

Relazzjoni farmakokinetika/farmakodinamika

Il-farmakokinetika ta' sirolimus kienet simili f'popolazzjonijiet diversi b'funzjoni renali li tvarja minn normali sa assenti (pazjenti tad-dijalisi).

Pillola Orali

Il-pillola ta' 0.5 mg mhijiex bijoekwivalenti b'mod shiħ għall-pilloli ta' 1 mg, 2 mg u 5 mg meta titqabbel is- C_{max} . Għalhekk, ammonti ta' pilloli ta' 0.5 mg m'għandhomx jintużaw bħala sostitut għal qawwiet oħra tal-pilloli.

F'individwi b'saħħithom, il-medda medja ta' bijodisponibilità ta' sirolimus wara għoti ta' doża waħda tal-formulazzjoni tal-pillola hija madwar 27% oghla meta mqabbla mas-soluzzjoni orali. C_{max} medja tnaqqset b'35% u t_{max} medja żdied b'82%. Id-differenza fil-bijodisponibilità kienet anqas qawwija waqt l-għoti fi stat fiss lil riċevituri ta' trapjanti renali, u ekwivalenza terapewtika kienet murija fi studju każwali ta' 477 pazjent. Meta pazjenti jkunu ser jaqilbu minn soluzzjoni orali jew formulazzjoni ta' pillola għall-oħra, hu rakkomandat li tinghata l-istess doża u li tivverifika l-konċentrazzjoni l-aktar baxxa ta' sirolimus gimgha sa gimagħtejn wara biex tassigura li tibqa' fil-meded intenzjonati. Il-verifika tal-konċentrazzjonijiet l-aktar baxxi hija rakkomandata wkoll meta jkun hemm bdil bejn qawwiet differenti tal-pilloli.

F'24 volontier b'saħħtu li ħadu l-pilloli ta' Rapamune ma' ikla b'kontenut għoli ta' xaħam, C_{max} , t_{max} u AUC urew żidiet ta 65%, 32% u 23% rispettivament. Sabiex titnaqqas il-varjabilità, il-pilloli ta' Rapamune għandhom jittieħdu konsistentament mal-ikel jew fuq stonku vojti. Il-meraq tal-grejpfrut jaffettwa l-metaboliżmu li jsir permezz ta' CYP3A4 u għalhekk għandu jkun evitat.

Wara l-għoti ta' pilloli Rapamune (5 mg) lil individwi f'saħħithom bħala doži waħdanin, il-konċentrazzjonijiet ta' sirolimus huma proporzjonali għad-doża bejn 5 u 40 mg.

Studji kliniċi dwar Rapamune ma kinux jinkludu numru suffiċjenti ta' pazjenti li kellhom iktar minn 65 sena biex jiġi stabbilit jekk dawn humiex ser jirrispondu b'mod differenti minn pazjenti iżgħar. Il-pilloli Rapamune mogħtija lil 12-il pazjent li kellhom trapjant tal-kliewi u li kellhom iktar minn 65 sena, taw riżultati simili bħal dawk ta' pazjenti adulti (n = 167) li kellhom minn 18 sa 65 sena.

Terapija inizjali (2 sa 3 xhur wara t-trapjant): F'ħafna mill-pazjenti li rċevew il-pilloli ta' Rapamune b'doża inizjali ta' 6 mg segwita b'doża inizjali ta' manteniment ta' 2 mg, il-konċentrazzjonijiet ta' sirolimus fid-demmi shiħ fl-iktar livell baxx, malajr laħqu l-konċentrazzjonijiet fissi fi ħdan il-livelli rakkomandati (4 sa 12 ng/mL, assaġġ kromatografiku). Il-parametri farmakokinetiċi ta' sirolimus b'doži ta' 2 mg kuljum ta' pilloli ta' Rapamune li ttieħdu ma' mikroemulsjoni ta' ciclosporin (4 sigħat qabel il-pilloli ta' Rapamune) u kortikosteroidi fi 13-il pazjent li kellhom trapjant renali, bbażata fuq dejta miġbura xaxar u tliet xhur wara t-trapjant kienu: $C_{min,ss}$, 7.39 ± 2.18 ng/mL; $C_{max,ss}$, 15.0 ± 4.9 ng/mL; $t_{max,ss}$, 3.46 ± 2.40 sigħat; $AUC_{\tau,ss}$, 230 ± 67 ng·siegħa/mL; CL/F/W, 139 ± 63 mL/siegħa/kg (parametri kkalkulati minn riżultati ta' testijiet LC-MS/MS). Ir-riżultati korrispondenti għal medicina mehuda bħala soluzzjoni orali fl-istess studju kliniku kienu: $C_{min,ss}$, 5.40 ± 2.50 ng/mL; $C_{max,ss}$, 14.4 ± 5.3 ng/mL; $t_{max,ss}$, 2.12 ± 0.84 sigħat; $AUC_{\tau,ss}$, 194 ± 78 ng·siegħa/mL; CL/F/W, 173 ± 50 mL/siegħa/kg. Il-konċentrazzjonijiet ta' sirolimus fid-demmi shiħ fl-aktar livell baxx, kif mkejla LC/MS/MS, kienu korrelatati b'mod sinifikattiv ($r^2 = 0.85$) ma' $AUC_{\tau,ss}$.

Ibbażati fuq monitoraġġ fil-pazjenti kollha waqt il-perjodu tat-terapija konkomitanti b' ciclosporin, il-konċentrazzjonijiet l-aktar baxxi (espressi b'valuri ta' assaġġi kromatografiċi) medji (10, 90 percentili) u doži meħuda kuljum kienu 8.6 ± 3.0 ng/mL (5.0 sa 13 ng/mL) u 2.1 ± 0.70 mg (1.5 sa 2.7 mg), rispettivament (ara sezzjoni 4.2).

Terapija ta' manteniment: Wara t-twaqqif ta' ciclosporin, minn xahar 3 sa xahar 12, il-konċentrazzjonijiet l-aktar baxxi (espressi b'valuri ta' assaġġi kromatografiċi) medji (10, 90 percentili) u doži ta' kuljum kienu 19 ± 4.1 ng/mL (14 sa 24 ng/mL) u 8.2 ± 4.2 mg (3.6 sa 13.6 mg), rispettivament (ara sezzjoni 4.2). Għalhekk, id-doża ta' sirolimus kienet madwar 4 darbiet oghla biex tagħti kont kemm tan-nuqqas ta' interazzjoni farmakokinetika (żieda doppja) u l-ħtieġa immunosoppressiva awmentata fin-nuqqas ta' ciclosporin (żieda doppja).

Limfangjolejomijomatoži (LAM)

Fi prova klinika ta' pazjenti b' LAM, il-konċentrazzjoni minima ta' sirolimus fid-demmi sħiħ medjana wara 3 ġimgħat ta' riċeviment ta' pilloli ta' sirolimus b' doża ta' 2 mg/jum kienet ta' 6.8 ng/mL (medda interkwartili 4.6 sa 9.0 ng/mL; n=37). B' kontroll tal-konċentrazzjoni (konċentrazzjonijiet fil-mira 5 sa 15 ng/mL), il-konċentrazzjoni medjana ta' sirolimus fl-aħħar tal-kura ta' 12-il xahar kienet ta' 6.8 ng/mL (medda interkwartili 5.9 sa 8.9 ng/mL; n=37).

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Ma dehrux effetti mhux mixtieqa waqt studji kliniċi, iżda deħru f'animali li ġew esposti għal doża daqs dik klinika u jista' jkollhom rilevanza għall-użu kliniku, kif spjegat: vakwolazzjoni taċ-ċelluli tal-frixa, tħassir tat-tubi testikolari, ulċerazzjoni gastrointestinali, ksur tal-għadam u kallijiet, ematopojesi epatika, u fosfolipidosi pulmonarja.

Sirolimus ma kienx mutageniku fl-assaġġi *in vitro* ta' mutazzjonijiet batteriċi riversibbli, fl-assaġġ ta' aberrazzjoni kromosomali taċ-ċellula tal-ovarji tal-Hamster Ċiniż, fl-assaġġ tal-mutazzjoni 'l quddiem taċ-ċellula tal-limfoma tal-ġurdien, jew fl-assaġġ *in vivo* tal-mikronukleju tal-ġurdien.

Studji dwar il-karċinogeniċità magħmula fuq ġrieden u firien, urew żieda fl-inċidenza ta' limfomi (fi ġrieden irġiel u nisa), adenoma epatoċellulari u karċinoma (fi ġrieden irġiel) u lewkimja granulocitika (fi ġrieden nisa). Huwa magħruf li tumuri malinni (limfoma) sekondarji għall-użu kroniku ta' medicini immunosoppressivi jistgħu jseħħu u ġew irrappurtati b' mod rari f' pazjenti. Fil-ġrieden, leżjonijiet ulċerattivi kroniċi fil-ġilda, żdiedu. Il-bidliet jistgħu jkunu relatati ma' immunosoppressjoni kronika. Fil-firien, adenomi fiċ-ċelluli interstizjali testikolari kienu probabbilment indikattivi ta' reazzjoni dipendenti fuq l-ispeċi għal-livelli ta' ormon lewtenizzanti. Dawn huma ġeneralment meqjusa ta' rilevanza klinika limitata.

Fi studji dwar l-effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva ġie osservat tnaqqis fil-fertilità ta' firien irġiel. Tnaqqis parzjalment riversibbli fl-għadd tal-isperma kien irrappurtat fi sħarriġ ta' 13-il ġimgħa fil-firien. Tnaqqis fil-piż tat-testikoli u/jew leżjonijiet istoloġiċi (eż., atrofiya tubulari u ċelluli tubulari ġganti) kienu osservati fil-firien u fi studju fuq ix-xadini. Fil-firien, sirolimus ikkawża tossiċità fl-embriju/fetu li kienet tidher b'ħala mortalità u tnaqqis fil-piżijiet fetali (b' dewmien assoċjat fl-ossifikazzjoni skeletrika) (ara sezzjoni 4.6).

6. TAGHRIF FARMACEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Il-qalba tal-pillola:

Lactose monohydrate
Macrogol

Magnesium stearate
Talc

Il-kisja tal-pillola:

Rapamune 0.5 mg pilloli miksija

Macrogol
Glycerol monooleate
Pharmaceutical glaze (Shellac)
Calcium sulfate
Microcrystalline cellulose
Sucrose
Titanium dioxide
Iron oxide isfar (E172)
Iron oxide kannella (E172)
Poloxamer 188
 α -tocopherol
Povidone
Carnauba wax
Linka tal-istampar (Shellac, Iron Oxide Ahmar, Propylene Glycol, Ammonium Hydroxide, Simethicone)

Rapamune 1 mg pilloli miksija

Macrogol
Glycerol monooleate
Pharmaceutical glaze (shellac)
Calcium sulfate
Microcrystalline cellulose
Sucrose
Titanium dioxide
Poloxamer 188
 α -tocopherol
Povidone
Carnauba wax
Linka tal-istampar (Shellac, Iron Oxide Ahmar, Propylene Glycol, Ammonium Hydroxide, Simethicone)

Rapamune 2 mg pilloli miksija

Macrogol
Glycerol monooleate
Pharmaceutical glaze (shellac)
Calcium sulfate
Microcrystalline cellulose
Sucrose
Titanium dioxide
Iron oxide isfar (E172)
Iron oxide kannella (E172)
Poloxamer 188
 α -tocopherol
Povidone
Carnauba wax
Linka tal-istampar (Shellac, Iron Oxide Ahmar, Propylene Glycol, Ammonium Hydroxide, Simethicone)

6.2 Inkompatibiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Rapamune 0.5 mg pilloli miksija
Sentejn

Rapamune 1 mg pilloli miksija
3 snin.

Rapamune 2 mg pilloli miksija
3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Taħzinx f' temperatura 'l fuq minn 25°C.
Żomm il-folja fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

6.5 In-natura tal kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Pakketti ta' 30 u 100 pillola fil-folji tal-aluminju magħmulin minn polyvinyl chloride ċara (PVC)/polyethylene (PE)/polychlorotrifluoroethylene (Aclar).

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ġigijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Rapamune 0.5 mg pilloli miksija
EU/1/01/171/013-14

Rapamune 1 mg pilloli miksija
EU/1/01/171/007-8

Rapamune 2 mg pilloli miksija
EU/1/01/171/009-010

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 13 ta' Marzu 2001
Data tal-aħħar tiġdid: 13 ta' Marzu 2011

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONI RIGWARD IL-
PROVVISTA U L-UŻU**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIĠUR U
EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDICINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifatturi responsabbli għall-hruġ tal-lott

Rapamune 1 mg/mL soluzzjoni orali:

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane Havant
Hants PO9 2NG
Ir-Renju Unit

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

Rapamune 0.5 mg pilloli miksijin, Rapamune 1 mg pilloli miksijin, Rapamune 2 mg pilloli miksijin:

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Little Connell, Newbridge, Co. Kildare
L-Irlanda

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Ġermanja

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott konċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta speċjali u ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti Perjodiċi Agġornati dwar is-Sigurtà

Ir-rekwiżiti tar- rapporti perjodiċi agġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe agġornament sussegwenti ppubblikati fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-immaniġġar tar-riskju (RMP)

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kwalunkwe agġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Medicini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U L-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rapamune 1 mg/mL soluzzjoni orali
sirolimus

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull mL ta' Rapamune fih 1 mg sirolimus.
Kull flixkun ta' 60 mL ta' Rapamune fih 60 mg ta' sirolimus.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll: ethanol, soya fatty acids. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni orali

1 flixkun
30 siringa tad-dożagġ
1 adapter tas-siringi
1 kaxxa li ġgorrha miegħek

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigġ. Ahżen fil-flixxkun originali sabiex tilqa' mid-dawl.

Uża fi żmien 30 jum wara li tiftah il-flixxkun.

Uża fi żmien 24 siegħa wara li timla s-siringa għad-dożagġ

Wara d-dilwizzjoni, il-preparazzjoni għandha tintuża immedjatement.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GħAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GħAT-TQEGħID FIS-SUQ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GħAT-TQEGħID FIS-SUQ

EU/1/01/171/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGħATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Rapamune 1 mg/mL

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U L-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

KARTUNA TAN-NOFS

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rapamune 1 mg/mL soluzzjoni orali
sirolimus

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull mL ta' Rapamune fih 1 mg sirolimus.
Kull flixxun ta' 60 mL ta' Rapamune fih 60 mg ta' sirolimus.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll: ethanol, soya fatty acids. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni orali
Flixxun ta' 60 mL

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigg. Ahżen fil-flixxun originali sabiex tilqa' mid-dawl.

Uża fi zmien 30 jum wara li tiftaħ il-flixxun.
Uża fi zmien 24 siegħa wara li timla s-siringa għad-dożagġ

Wara d-dilwizzjoni, il-preparazzjoni għandha tintuża immedjatement.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/01/171/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

TIKKETTA TAL-FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rapamune 1 mg/mL soluzzjoni orali
sirolimus

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull mL ta' Rapamune fih 1 mg sirolimus.
Kull flixxun ta' 60 mL ta' Rapamune fih 60 mg ta' sirolimus.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll: ethanol, soya fatty acids. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

60 mL soluzzjoni orali

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

Data meta nfetah

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fi frigg. Ahžen fil-flixxun originali sabiex tilqa' mid-dawl.

Uża fi zmien 30 jum wara li tiftah il-flixxun.
Uża fi zmien 24 siegħa wara li timla s-siringa għad-dożagġ

Wara d-dilwizzjoni, il-preparazzjoni għandha tintuża immedjatement.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/01/171/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUN - PAKKETTI TA' 30 U 100 PILLOLA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rapamune 0.5 mg pilloli miksija
sirolimus

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija fiha 0.5 mg sirolimus.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll: lactose monohydrate, sucrose. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola miksija
100 pillola miksija

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu
Tfarrakx, tomghodx u taqsamx il-pillola.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.
Żomm il-folja fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl. Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Rapamune 0.5 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rapamune 0.5 mg pilloli
sirolimus

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pfizer Europe MA EEIG

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U L-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

KARTUN – PAKKETTI TA' 30 U 100 PILLOLA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rapamune 1 mg pilloli miksija
sirolimus

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija fiha 1 mg sirolimus.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll: lactose monohydrate, sucrose. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola miksija
100 pillola miksija

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Tfarrakx, tomghodx u taqsamx il-pillola.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.
Żomm il-folja fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Rapamune 1 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rapamune 1 mg pilloli
sirolimus

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pfizer Europe MA EEIG

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U L-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

KARTUN - PAKKETTI TA' 30 U 100 PILLOLA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rapamune 2 mg pilloli miksija
sirolimus

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija fiha 2 mg sirolimus.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll: lactose monohydrate, sucrose. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola miksija
100 pillola miksija

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Tfarrakx, tomghodx u taqsamx il-pillola.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.
Żomm il-folja fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Rapamune 2 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rapamune 2 mg pilloli
sirolimus

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pfizer Europe MA EEIG

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: informazzjoni għall-utent

Rapamune 1 mg/mL soluzzjoni orali sirolimus

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Rapamune u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Rapamune
3. Kif għandek tiehu Rapamune
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Rapamune
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Rapamune u għalxiex jintuza

Rapamune fih is-sustanza attiva sirolimus, li tappartjeni għal grupp ta' mediċini li jissejhu immunosoppressanti. Huwa jgħin biex jikkontrolla s-sistema tal-immunità tal-ġisem wara li tkun irċevejt trapjant ta' kilwa.

Rapamune jintuza fl-adulti biex ma jhallix il-ġisem tiegħek jirrifjuta t-trapjant tal-kliwi u hu normalment użat ma' mediċini immunosoppressanti oħrajn li jissejhu kortikosteroidi u fil-bidu (l-ewwel xahrejn sa 3 xhur) ma' ciclosporin.

Rapamune jintuza wkoll għall-kura ta' pazjenti b'limfangjolejomijomatozi sporadika (S-LAM) b'marda tal-pulmun moderata jew b'funzjoni tal-pulmun li qed tonqos. S-LAM hija marda tal-pulmun rari progressiva li taffettwa b'mod predominanti nisa li jistgħu jgħorġu tqal. L-aktar sintomu komuni ta' S-LAM huwa qtugħ ta' nifs.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Rapamune

Tihux Rapamune:

- jekk inti allergiku għal sirolimus jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (elenkati fis-sezzjoni 6).
- jekk inti allergiku għall-karawett jew għas-soja

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu Rapamune:

- Jekk għandek xi problemi tal-fwied jew kellek xi marda li setgħet attakkatlek il-fwied, jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek għaliex din tista' taffettwa d-doża ta' Rapamune li ser tirċievi u tista' tirriżulta f'li jkollok testijiet addizzjonali tad-demem.
- Rapamune, bħal mediċini immunosoppressivi oħrajn, jista' jnaqqas l-hila tal-ġisem tiegħek biex jiggieled l-infezzjonijiet u jista' jżid r-riskju li tiżviluppa kanċer tat-tessuti tal-limfa u tal-ġilda.

- Jekk għandek indiċi ta' piż tal-gisem (BMI) ta' iżjed minn 30 kg/m², tista' tkun f'riskju mizjud għal fejqan anormali ta' feriti.
- Jekk inti kkunsidrat li int f'riskju għoli għal rifjut tal-kliewi, bħal pereżempju jekk kellek trapjant fil-passat li ntilef minhabba li gie rrifjutat minn ġismek.

It-tabib tiegħek ser jagħmillek testijiet sabiex jistudja l-livelli ta' Rapamune fid-demmm tiegħek. It-tabib tiegħek ser jagħmillek ukoll testijiet sabiex jara kif il-kliewi qegħdin jiffunzjonaw, u possibbilment kif il-fwied jiffunzjona, matul il-kura b'Rapamune.

L-espożizzjoni għad-dawl tax-xemx u d-dawl UV għandha tiġi ristretta billi tghatti l-ġilda tiegħek bil-hwejjeġ u tuża krema li għandha fattur għoli ta' protezzjoni minhabba li r-riskju tal-kanċer tal-ġilda jżidied.

Tfal u adolexxenti

Hemm esperjenza limitata dwar l-użu ta' Rapamune fi tfal u adolexxenti ta' inqas minn 18-il sena. Għalhekk, l-użu ta' Rapamune mhux rakkomandat f'din il-popolazzjoni.

Mediċini oħra u Rapamune

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qieghed tiehu, haadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċina oħra.

Xi mediċini jistgħu jinterferixxu mal-azzjoni ta' Rapamune u, għalhekk, aġġustament fid-doża ta' Rapamune jista' jkun meħtieġ. B'mod partikolari, għandek tinforma lit-tabib jew lill-ispizjar jekk qed tiehu xi waħda minn dawn li ġejjin:

- xi mediċini immunosoppressanti oħra
- antibijotiċi jew mediċini antifungali użati biex jikkuraw infezzjonijiet eż. clarithromycin, erythromycin, telithromycin, troleandomycin, rifabutin, clotrimazole, fluconazole, itraconazole. Mhuwiex rakkomandat li Rapamune jittiehed ma' rifampicin, ketoconazole jew voriconazole.
- kwalunkwe mediċini għal pressjoni tad-demmm għolja jew mediċini għal problemi tal-qalb li jinkludu nicardipine, verapamil u diltiazem
- mediċini antiepilettiċi li jinkludu carbamazepine, phenobarbital, phenytoin
- mediċini użati biex jikkuraw ulċeri jew disturbi gastriontestinali oħra bħal cisapride, cimetidine, metoclopramide
- bromocriptine (użat biex jikkura l-marda ta' Parkinson u disturbi ormonali diversi), danazol (użat fil-kura ta' disturbi ginekologiċi), jew inibituri tal-protease (eż. għal HIV u epatite C bħal ritonavir, indinavir, boceprevir, u telaprevir).
- St. John's Wort (*Hypericum perforatum*)

L-użu ta' tilqim haġ għandu jiġi evitat mal-użu ta' Rapamune. Qabel it-tilqim, jekk jogħġbok informa lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek li inti qed tirċievi Rapamune.

L-użu ta' Rapamune jista' jwassal għal żieda fil-livelli ta' kolesterol u trigliċeridi (xaħmijiet fid-demmm) fid-demmm tiegħek li jistgħu jinhtieġu trattament. Mediċini magħrufa bħala "statins" u "fibrates" użati biex jitrattaw kolesterol u trigliċeridi elevati ġew assoċjati ma' riskju oġhla ta' kollass muskolari (rabdomyolizi). Jekk jogħġbok informa lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu mediċini biex jitnaqqas ix-xaħm fid-demmm tiegħek.

L-użu kombinat ta' Rapamune flimkien ma' inibituri ta' enzimi li jibdlu angiotensin (ACE) (tip ta' mediċina li tintuża biex tbaxxi l-pressjoni tad-demmm) tista' tirriżulta f'reazzjonijiet allergiċi. Jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu xi waħda minn dawn il-mediċini.

Rapamune ma' ikel u xorb

Rapamune għandu jittiehed b'mod konsistenti jew mal-ikel jew fuq stonku vojta. Jekk tippreferi li tiehu Rapamune mal-ikel, allura għandek dejjem tiehdu mal-ikel. Jekk tippreferi li tiehu Rapamune fuq stonku vojta, allura għandek dejjem tiehdu fuq stonku vojta. L-ikel jista' jaffettwa l-ammont ta' mediċina li jidhol fiċ-ċirkolazzjoni tad-demm tiegħek, u li tiehu l-mediċina b'mod konsistenti jfisser li l-livelli ta' Rapamune fid-demm jibqgħu iktar stabbli.

Tihux Rapamune mal-meraq tal-grejpfrut.

Tqala, treddigh u fertilità

Rapamune m'għandux jintuza waqt it-tqala ħlief jekk ikun hemm bżonnu b'mod ċar. Għandek tuża metodi effettivi ta' kontraċezzjoni meta tkun qed tiehu Rapamune u għal 12-il ġimgħa wara li titwaqqaf il-kura. Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiehu din il-mediċina.

Mhux magħruf jekk Rapamune jitneħhiex fil-ħalib tas-sider. Pazjenti li jkunu qed jiehdu Rapamune għandhom iwaqqfu t-treddigh.

Tnaqqis fl-għadd tal-isperma huwa assoċjat mal-użu ta' Rapamune u ġeneralment jerga' lura għan-normal għadarba l-kura titwaqqaf.

Sewqan u thaddim ta' magni

Għalkemm il-kura b'Rapamune mhix mistennija li taffettwa l-hila tiegħek biex issuq, jekk għandek xi dubji staqsi lit-tabib tiegħek.

Rapamune fih ethanol (alkohol)

Rapamune fih sa 2.5% vol ta' ethanol (alkohol). Doża għolja tal-bidu ta' 6 mg fiha sa 150 mg ta' alkohol li hu ekwivalenti għal 3 mL ta' birra jew 1.25 mL ta' nbid. Dan l-ammont ta' alkohol jista' jkun ta' ħsara għal dawk li jbatu mill-alkoholiżmu kif ukoll għan-nisa tqal jew li jkunu qed ireddegħu, għat-tfal u gruppi li qegħdin f'riskju għoli bħal pazjenti b'mard fil-fwied, jew epilessija. L-alkohol jista' jimmodifika jew iżid l-effett ta' mediċini oħra.

Doži ta' manteniment ta' 4 mg jew inqas fihom ammonti zgħar ta' ethanol (100 mg jew inqas) li x'aktarx ikunu baxxi wisq biex jagħmlu l-ħsara.

3. Kif għandek tiehu Rapamune

Dejjem għandek tiehu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

It-tabib tiegħek se jiddeċiedi kemm għandha tkun id-doża ta' Rapamune li għandek tiehu u kemm-il darba għandek teħodha. Imxi eżatt mal-istruzzjonijiet li tak it-tabib tiegħek, u qatt tbiddel id-doża minn jeddek.

Rapamune hu għal użu orali biss. Informa lit-tabib tiegħek jekk ikollok xi diffikultà biex tiehu s-soluzzjoni orali.

Rapamune għandu jittiehed b'mod konsistenti jew mal-ikel jew fuq stonku vojta.

Trapjant tal-Kliwi

It-tabib tiegħek jagħtik doża inizjali ta' 6 mg kemm jista' jkun malajr wara l-operazzjoni tat-trapjant tal-kliwi. Wara tkun trid tiehu 2 mg ta' Rapamune kuljum, sakemm it-tabib ma jordnax xorta oħra.

Id-doża tiegħek se tiġi aġġustata skont il-livell ta' Rapamune fid-demm tiegħek. It-tabib tiegħek ikun irid jagħmel testijiet tad-demm biex ikejjel il-konċentrazzjoni ta' Rapamune.

Jekk inti qed tiehu ciclosporin, inti trid tiehu ż-żewġ mediċini f'hin ta' madwar 4 sigħat differenza bejniethom.

Hu rakkomandat li Rapamune jintuża l-ewwel flimkien ma' ciclosporin u kortikosteroidi. Wara 3 xhur, it-tabib tiegħek jista' jwaqqaf jew Rapamune jew ciclosporin, għax mhux rakkomandat li dawn il-mediċini jittieħdu flimkien wara dan il-perjodu.

Limfangjolejomijomatozi Sporadika (S-LAM)

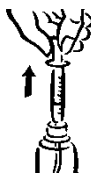
It-tabib tiegħek se jagħtik 2 mg ta' Rapamune kuljum, sakemm it-tabib ma jordnax xorta oħra. Id-doża tiegħek se tiġi aġġustata skont il-livell ta' Rapamune fid-demm tiegħek. It-tabib tiegħek se jkun irid jagħmel testijiet tad-demm biex ikejjel il-konċentrazzjonijiet ta' Rapamune.

Istruzzjonijiet kif tiddilwi Rapamune

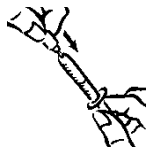
1. Nehhi t-tapp mill-flixxun billi tagħfas it-tikketta ta' fuq it-tapp u ddawwar. Dahhal l-adapter tas-siringa fil-flixxun sakemm ikun eżatt ma' għonq il-flixxun. Tippruvax tneħhi l-adapter tas-siringa mill-flixxun għadarba tkun dahhaltu.



2. Bil-plaġer magħfus kollu, dahhal wahda mis-siringi tad-doża fil-bokka tal-adapter.



3. Iġbed l-ammont eżatt ta' Rapamune soluzzjoni orali, kif preskritt lilek mit-tabib tiegħek. Dan tagħmlu billi tiġbed 'il barra bil-mod il-parti ta' wara tas-siringa tad-doża sakemm il-qiegħ tal-linja s-sewda li hemm fuq il-parti ta' wara tas-siringa tkun livell mal-marka adattata ta' fuq is-siringa tad-doża. Il-flixxun għandu jinżamm f'pożizzjoni wieqfa meta tingibed is-soluzzjoni minnu. Jekk tara xi bżieżaq fis-siringa tad-doża waqt li tkun qed tiġbed, erga' battal Rapamune fil-flixxun u irrepeti l-proċedura.



4. Jista' jkun li ngħatajt struzzjonijiet biex tiehu Rapamune soluzzjoni orali f'hin partikulari tal-gurnata. Jekk ikollok bżonn iġġorr il-mediċina miegħek, imla s-siringa tad-doża sal-marka adattata u poġġi t-tapp magħluq tajjeb fuqha – it-tapp irid jidhol f'postu. Wara poġġi s-siringa tad-doża magħluqa fil-kaxxa tal-garr ipprovduta. Il-mediċina miżmuma fis-siringa għandha tinżamm f'temperatura tal-kamra (li ma taqbiżx 25°C) jew fi frigg. Din għandha tittieħed fi żmien 24 siegħa.



5. Battal il-medicina li hemm fis-siringa tad-doża f' reċipjent tal-ħgieg jew tal-plastik li jesa' mill-inqas 60 mL ta' ilma jew meraq tal-laring. Hawwad sewwa għal minuta u ixorbu mill-ewwel. Erġa' imla t-tazza mill-inqas 120 mL ta' ilma jew meraq tal-laring, hawwad tajjeb u ixorbu mill-ewwel. L-ebda likwidu ieħor inkluż il-meraq tal-grejpfrut m' għandu jintuża għat-tahlita. Is-siringa tad-doża u t-tapp għandhom jintużaw darba biss u wara jigu mormija.



Meta titpoġġa fil-frigġ, is-soluzzjoni ta' ġol-flixkun tista' tiċċajpar. Jekk jiġri dan, ġib Rapamune soluzzjoni orali għat-temperatura tal-kamra u ɉaqlqu bil-mod. Il-preżenza ta' dan iĉ-ĉpar ma taffettwax il-kwalità ta' Rapamune.

Jekk tieħu Rapamune aktar milli suppost

Jekk hadt aktar medicina milli għaliha ngħatajt ir-riċetta, ikkuntattja tabib jew mur mill-ewwel fl-eqreb sptar fid-dipartiment tal-emergenza. Dejjem hu miegħek il-flixkun tal-medicina bit-tikketta fuqu anke jekk ikun vojta.

Jekk tinsa tieħu Rapamune

Jekk tinsa tieħu Rapamune, ħudu malli tiftakar, iżda mhux fiż-żmien ta' 4 sigħat li jmissek tieħu id-doża ta' ciclosporin. Wara dan, kompli hu l-medicini bhas-soltu. M' għandekx tieħu doża doppja biex tpatti għal kull doża ta' Rapamune li tkun insejt tieħu, u ftakar dejjem li jridu jgħaddu madwar 4 sigħat bejn Rapamune u ciclosporin. Jekk tinsa kompletament tieħu doża ta' Rapamune, għandek tgharraf b'dan lit-tabib tiegħek.

Jekk tieqaf tieħu Rapamune

M' għandekx tieqaf tieħu Rapamune, ħlief jekk it-tabib tiegħek jgħidlek tagħmel hekk, għax tirriskja li titlef it-trapjant tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f' kulhadd.

Reazzjonijiet allergiċi

Għandek **tara lit-tabib tiegħek immedjatament** jekk ikollok sintomi, bħal nefha fil-wiĉĉ, fl-ilsien u/jew fin-naħa ta' wara tal-halq (faringi), u/jew diffikultajiet biex tieħu n-nifs (angjoedema), jew kundizzjoni tal-ġilda fejn il-ġilda tista' titqaxxar (dermatite bil-qxur). Dawn jistghu jkunu sintomi ta' reazzjoni allergika serja.

Hsara fil-kliewi b' għadd baxx ta' ɉelluli tad-demm (purpura tromboċitopenika/sindrome uremiku emolitiku)

Meta jittiehed ma' medicini msejħa inibituri ta' calcineurin (ciclosporin jew tacrolimus), Rapamune jista' jżid ir-riskju ta' hsara fil-kliewi b' għadd baxx ta' plejlits fid-demm u għadd baxx ta' ɉelluli tad-demm ħomor, b' raxx jew mingħajru (purpura tromboċitopenika/sindrome uremiku emolitiku). Jekk

ikollok sintomi bhal tbengil jew raxx, tibdil fl-awrina, jew tibdil fl-imgiba jew kwalunkwe sintomi ohrajn li jkunu serji, mhux tas-soltu jew li jdumu għal tul ta' żmien, ikkuntattja lit-tabib tiegħek.

Infezzjonijiet

Rapamune inaqqas il-mekkanizmi tad-difiża ta' ġismek stess. Konsegwentement, ġismek mhux ser jahdem bl-ahjar mod fil-ġlieda tiegħu kontra l-infezzjonijiet. Għalhekk jekk qed tiegħu Rapamune, tista' tiegħu iktar infezzjonijiet mis-soltu, bhal infezzjonijiet tal-ġilda, tal-ħalq, tal-istonku u tal-imsaren, tal-pulmun u tal-apparat tal-awrina (ara l-lista hawn taht). Għandek tikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatement jekk ikollok sintomi li huma serji, mhux tas-soltu jew li jdumu għal tul ta' żmien.

Frekwenzi tal-effetti sekondarji

Komuni hafna: jista' jaffettwa lil aktar minn persuna 1 minn kull 10

- Akkumulazzjoni ta' fluwidu madwar il-kliewi
- Nefha tal-ġisem li tinkludi nefha fl-idejn u fis-saqajn
- Uġiġħ
- Deni
- Uġiġħ ta' ras
- Żieda fil-pressjoni tad-demmm
- Uġiġħ fl-istonku, dijarea, stitikezza, nawsja
- Tnaqqis fin-numru ta' ċelluli tad-demmm ħomor, tnaqqis fin-numru ta' plejtlits tad-demmm
- Żieda ta' xaħam fid-demmm (kolesterol u/jew trigliċeridi), zieda ta' zokkor fid-demmm, livell baxx ta' potassju fid-demmm, livell baxx ta' fosfru fid-demmm, zieda fil-livell ta' lactate dehydrogenase fid-demmm, zieda fil-livell ta' krejatinina fid-demmm
- Uġiġħ fil-ġogi
- Akne
- Infezzjoni fl-apparat tal-awrina
- Pnewmonja u infezzjonijiet batterjali, virali, u fungali ohrajn
- Tnaqqis fin-numru ta' ċelluli li jiġġieldu l-infezzjoni fid-demmm (ċelluli tad-demmm bojod)
- Dijabete
- Testijiet tal-funzjoni tal-fwied b'rizultat anormali, livelli għoljin ta' enzimi AST u/jew ALT tal-fwied
- Raxx
- Livell għoli ta' proteina fl-awrina
- Disturbi fil-mestrwazzjoni (li jinkludu ebda pirjid, jew pirjids mhux frekwenti jew li fihom johroġ hafna demmm)
- Fejqan bil-mod (dan jista' jinkludi s-separazzjoni tas-saffi ta' ferita kirurgika jew linja ta' punti)
- Rata mgħaġġla ta' tahbit tal-qalb
- Hemm tendenza ġenerali li l-fluwidu jakkumula f' diversi tessuti.

Komuni: jista' jaffettwa sa persuna 1 minn kull 10

- Infezzjonijiet (li jinkludu infezzjonijiet ta' periklu għall-ħajja)
- Tagħqid tad-demmm fir-riġlejn
- Tagħqid tad-demmm fil-pulmun
- Feriti fil-ħalq
- Akkumulazzjoni ta' fluwidu fiż-zaqq
- Ħsara fil-kliewi b'għadd baxx ta' plejtlits fid-demmm u għadd baxx ta' ċelluli tad-demmm ħomor, bir-raxx jew mingħajru (purpura tromboċitopenika/sindrome uremiku emolitiku)
- Livelli baxxi ta' tip ta' ċelluli tad-demmm bojod imsejha newtrofili
- Deterjorament tal-ġhadam
- Infjammazzjoni li tista' twassal għal ħsara fil-pulmun, fluwidu madwar il-pulmun

- Fsada mill-immieher
- Kanċer fil-ġilda
- Infezzjoni fil-kliewi
- Ċesti fl-ovarji
- Akkumulazzjoni ta' fluwidu fil-membrana madwar il-qalb li, f'xi każijiet tista' tnaqqas il-hila tal-qalb li tippompja d-demm
- Infjammazzjoni tal-frixa
- Reazzjonijiet allergiċi
- Ħruq ta' Sant'Antnin
- Infezzjoni b'ċitolmegalovirus

Mhux komuni: jista' jaffettwa sa persuna 1 minn kull 100

- Kanċer tat-tessut tal-limfa (limfoma/disturb limfoproliferattiv wara t-trapjant), tnaqqis kombinat fl-ammont ta' ċelluli tad-demm ħomor, ċelluli bojod tad-demm u plejtlits fid-demm
- Ħruq ta' demm mill-pulmun
- Proteina fl-awrina, li kultant tkun severa u assoċjata ma' effetti sekondarji, bħal nefha
- Ċikatriċi fil-kliewi, li tista' tnaqqas il-funzjoni tal-kliewi
- Wisq fluwidu jakkumula fit-tessut minħabba funzjoni irregolari tal-limfa
- Livell baxx ta' plejtlits fid-demm, bi jew mingħajr raxx (pupura tromboċitopenika)
- Reazzjonijiet allergiċi serji li jistgħu jikkawżaw tqaxxir tal-ġilda
- Tuberkulożi
- Infezzjoni bil-virus Epstein-Barr
- Dijarea infettiva bi *Clostridium difficile*
- Ħsara serja fil-fwied

Rari: jista' jaffettwa sa persuna 1 minn kull 1,000

- Akkumulazzjoni ta' proteina fil-membrani tal-pulmun li tista' tfixxkel it-tehid tan-nifs
- Reazzjonijiet allergiċi serji li jistgħu jaffettwaw il-vini/arterji (ara l-paragrafu t'hawn fuq dwar reazzjonijiet allergiċi)

Mhux magħruf: il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-data disponibbli

- Sindrome ta' enċefalopatija riversibbli posterjuri (PRES), sindrome tas-sistema nervuża ċentrali li għandu s-sintomi li ġejjin: uġiġħ ta' ras, dardir, rimettar, konfużjoni, aċċessjonijiet u telf fil-vista. Jekk isehħ xi wiehed minn dawn li ġejjin, jekk jogħġbok ikkuntattja lit-tabib tiegħek.

Pazjenti b'S-LAM esperjenzaw effetti sekondarji simili għal dawk f'pazjenti li għamlu trapjant tal-kliewi, biż-żieda ta' telf fil-piż, li jista' jaffettwa sa 1 minn kull 10 persuni.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Rapamune

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna wara "JIS". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħzen fi frigiġ (2°C - 8°C).

Żomm is-soluzzjoni orali ta' Rapamune fil-flixxun oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Wara li jinfetah il-flixxun, il-kontenut għandu jinżamm fi friġġ u jiġi użat fi żmien 30 jum. Jekk ikun hemm bżonn, inti tista' żżomm il-flixxun f'temperatura tal-kamra sa 25°C għal żmien qasir, iżda mhux aktar minn 24 siegħa.

Ġaladarba s-siringa għad-dożaġġ tkun imtliet b'Rapamune soluzzjoni orali, din għandha tinżamm fit-temperatura tal-kamra, iżda f'mhux aktar minn 25°C, għal massimu ta' 24 siegħa.

Ġaladarba l-kontenut tas-siringa għad-dożaġġ jiġi dilwit bl-ilma jew meraq tal-laring, il-preparazzjoni għandha tinxtorob immedjatement.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-drañaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Rapamune

Is-sustanza attiva hi sirolimus. Kull mL ta' Rapamune soluzzjoni orali fih 1 mg ta' sirolimus.

Is-sustanzi l-oħra huma:

Polysorbate 80 (E433) u phosal 50 PG (phosphatidylcholine, propylene glycol, mono-u diglycerides, ethanol, soya fatty acids, u ascorbyl palmitate).

Kif jidher Rapamune u l-kontenut tal-pakkett

Rapamune soluzzjoni orali hi soluzzjoni safra ċara għal safra fornuta fi flixxun ta' 60 mL.

Kull pakkett fih: flixxun wiehed (hġieġ ta' lewn safrani) li fih 60 mL ta' soluzzjoni ta' Rapamune, adapter wiehed għas-siringa, 30 siringa għad-dożaġġ (plastik ta' lewn safrani) u kaxxa tal-ġarr għal siringa waħda.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

Manifattur:

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane Havant
Hants PO9 2NG
Ir-Renju Unit

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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

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

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

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

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

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

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

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

España
Pfizer, S.L.
Télf:+34914909900

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

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

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

Ísland
Icepharma hf
Tel: +354 540 8000

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Italia

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

Sverige

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

Κύπρος

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

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 61616

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'XX/SSSS

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu>.

Fuljett ta' taghrif: informazzjoni għall-utent

Rapamune 0.5 mg pilloli miksija
Rapamune 1 mg pilloli miksija
Rapamune 2 mg pilloli miksija
sirolimus

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet oħra, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Rapamune u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Rapamune
3. Kif għandek tiehu Rapamune
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Rapamune
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Rapamune u għalxiex jintuza

Rapamune fih is-sustanza attiva sirolimus, li tappartjeni għal grupp ta' medicini li jissejhu immunosoppressanti. Huwa jgħin biex jikkontrolla s-sistema tal-immunità tal-ġisem wara li tkun irċevejt trapjant ta' kilwa.

Rapamune jintuza fl-adulti biex ma jhallix il-ġisem tiegħek jirrifjuta t-trapjant tal-kliwi u hu normalment użat ma' medicini immunosoppressanti oħrajn li jissejhu kortikosteroidi u fil-bidu (l-ewwel xahrejn sa 3 xhur) ma' ciclosporin.

Rapamune jintuza wkoll għall-kura ta' pazjenti b'limfangjolejomijomatozi sporadika (S-LAM) b'marda tal-pulmun moderata jew b'funzjoni tal-pulmun li qed tonqos. S-LAM hija marda tal-pulmun rari progressiva li taffettwa b'mod predominanti nisa li jistgħu joħorġu tqal. L-aktar sintomu komuni ta' S-LAM huwa qtugħ ta' nifs.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Rapamune

Tihux Rapamune:

- jekk inti allergiku għal sirolimus jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu Rapamune:

- Jekk għandek xi problemi tal-fwied jew kellem xi marda li setgħet attakkatlek il-fwied, jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek għaliex din tista' taffettwa d-doża ta' Rapamune li ser tircievi u tista' tirrizulta f'li jkollok testijiet addizzjonali tad-demem.

- Rapamune, bħal mediċini immunosoppressivi oħrajn, jista' jnaqqas l-hila tal-ġisem tiegħek biex jiġġielel l-infezzjonijiet u jista' jżid r-riskju li tiżviluppa kanċer tat-tessuti tal-limfa u tal-ġilda.
- Jekk għandek indiċi ta' piż tal-ġisem (BMI) ta' iżjed minn 30 kg/m², tista' tkun f'riskju miżjud għal fejqan anormali ta' feriti.
- Jekk inti kkunsidrat li int f'riskju għoli għal rifjut tal-kliewi, bħal pereżempju jekk kellek trapjant fil-passat li ntilef minhabba li gie rrifjutat minn ġismek.

It-tabib tiegħek ser jagħmillek testijiet sabiex jistudja l-livelli ta' Rapamune fid-demm tiegħek. It-tabib tiegħek ser jagħmillek ukoll testijiet sabiex jara kif il-kliewi qegħdin jiffunzjonaw, il-livelli ta' xaħam fid-demm tiegħek (kolesterol u/jew trigliċeridi), u possibbilment kif il-fwied jiffunzjona, matul il-kura b' Rapamune.

L-espożizzjoni għad-dawl tax-xemx u d-dawl UV għandha tiġi ristretta billi tghatti l-ġilda tiegħek bil-ħwejjeg u tuża krema li għandha fattur għoli ta' protezzjoni minhabba li r-riskju tal-kanċer tal-ġilda jiżdied.

Tfal u adolexxenti

Hemm esperjenza limitata dwar l-użu ta' Rapamune fi tfal u adolexxenti ta' inqas minn 18-il sena. Għalhekk, l-użu ta' Rapamune mhux rakkomandat f'din il-popolazzjoni.

Mediċini oħra u Rapamune

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qieghed tiehu, hadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċina oħra.

Xi mediċini jistgħu jinterferixxu mal-azzjoni ta' Rapamune u, għalhekk, aġġustament fid-doża ta' Rapamune jista' jkun meħtieġ. B'mod partikolari, għandek tinforma lit-tabib jew lill-ispizjar jekk qed tiehu xi waħda minn dawn li ġejjin:

- xi mediċini immunosoppressanti oħra
- antibijotiċi jew mediċini antifungali użati biex jikkuraw infezzjonijiet eż. clarithromycin, erythromycin, telithromycin, troleandomycin, rifabutin, clotrimazole, fluconazole, itraconazole. Mhuwiex rakkomandat li Rapamune jittiehed ma' rifampicin, ketoconazole jew voriconazole.
- kwalunkwe mediċini għal pressjoni tad-demm għolja jew mediċini għal problemi tal-qalb li jinkludu nicardipine, verapamil u diltiazem
- mediċini antiepilettiċi li jinkludu carbamazepine, phenobarbital, phenytoin
- mediċini użati biex jikkuraw ulċeri jew disturbi gastriontestinali oħra bħal cisapride, cimetidine, metoclopramide
- bromocriptine (użat biex jikkura l-marda ta' Parkinson u disturbi ormonali diversi), danazol (użat fil-kura ta' disturbi ginekologiċi), jew inibituri tal-protease (eż. għall-HIV u għall-epatite C bħal ritonavir, indinavir, boceprevir, u telaprevir).
- St. John's Wort (*Hypericum perforatum*)

L-użu ta' tilqim haj għandu jiġi evitat mal-użu ta' Rapamune. Qabel it-tilqim, jekk jogħġbok informa lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek li inti qed tirċievi Rapamune.

L-użu ta' Rapamune jista' jwassal għal żieda fil-livelli ta' kolesterol u trigliċeridi (xaħmijiet fid-dem) fid-demm tiegħek li jistgħu jinħtieġu trattament. Mediċini magħrufa bħala "statins" u "fibrates" użati biex jittrattaw kolesterol u trigliċeridi elevati ġew assoċjati ma' riskju oghla ta' kollass muskulari (rabdomyolizi). Jekk jogħġbok informa lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu mediċini biex jitnaqqas ix-xaħam fid-demm tiegħek.

L-użu kombinat ta' Rapamune flimkien ma' inibituri ta' enzimi li jibdlu angiotensin (ACE) (tip ta' mediċina li tintuża biex tbaxxi l-pressjoni tad-dem) tista' tirriżulta f'reazzjonijiet allergiċi. Jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu xi waħda minn dawn il-mediċini.

Rapamune ma' ikel u xorb

Rapamune għandu jittiehed b'mod konsistenti jew mal-ikel jew fuq stonku vojti. Jekk tippreferi li tiehu Rapamune mal-ikel, allura għandek dejjem tiehdu mal-ikel. Jekk tippreferi li tiehu Rapamune fuq stonku vojti, allura għandek dejjem tiehdu fuq stonku vojti. L-ikel jista' jaffettwa l-ammont ta' mediċina li jidhol fiċ-ċirkolazzjoni tad-demmi tiegħek, u li tiehu l-mediċina b'mod konsistenti jfisser li l-livelli ta' Rapamune fid-demmi jibqgħu iktar stabbli.

Tihux Rapamune mal-meraq tal-grejpfrut.

Tqala, treddigh u fertilità

Rapamune m'għandux jintuza waqt it-tqala ħlief jekk ikun hemm bżonnu b'mod ċar. Għandek tuża metodi effettivi ta' kontraċezzjoni meta tkun qed tiehu Rapamune u għal 12-il ġimgħa wara li titwaqqaf il-kura. Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiehu din il-mediċina.

Mhux magħruf jekk Rapamune jitneħhiex fil-halib tas-sider. Pazjenti li jkun qad jiehdu Rapamune għandhom iwaqqfu t-treddigh.

Tnaqqis fl-għadd tal-isperma huwa assoċjat mal-użu ta' Rapamune u ġeneralment jerga' lura għan-normal għaladarba l-kura titwaqqaf.

Sewqan u thaddim ta' magni

Għalkemm il-kura b'Rapamune mhix mistennija li taffettwa l-hila tiegħek biex issuq, jekk għandek xi dubji staqsi lit-tabib tiegħek.

Rapamune fih lactose u sucrose

Rapamune fih 86.4 mg ta' lactose u sa 215.8 mg ta' sucrose. Jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek xi intolleranza għal xi zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tiehu din il-mediċina.

3. Kif għandek tiehu Rapamune

Dejjem għandek tiehu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruhek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

It-tabib tiegħek se jiddeċiedi kemm għandha tkun id-doża ta' Rapamune li għandek tiehu u kemm-il darba għandek tehodha. Imxi eżatt mal-istruzzjonijiet li tak it-tabib tiegħek, u qatt tbiddel id-doża minn jeddek.

Rapamune hu għal użu orali biss. Tfarrakx, tomgħodx jew taqsam il-pilloli. Informa lit-tabib tiegħek jekk ikollok xi diffikultà biex tiehu l-pillola.

Ammonti ta' pilloli ta' 0.5 mg m'għandhomx jintużaw bħala sostitut għall-pilloli ta' 1 mg u 2 mg għax il-qawwiet differenti ma jistgħux jiġu skambjati direttament bejniethom.

Rapamune għandu jittiehed b'mod konsistenti jew mal-ikel jew fuq stonku vojti.

Trapjant tal-Kliwi

It-tabib tiegħek jagħtik doża inizjali ta' 6 mg kemm jista' jkun malajr wara l-operazzjoni tat-trapjant tal-kliwi. Wara tkun trid tiehu 2 mg ta' Rapamune kuljum, sakemm it-tabib ma jordnax xorta oħra. Id-doża tiegħek se tiġi aġġustata skont il-livell ta' Rapamune fid-demmi tiegħek. It-tabib tiegħek ikun irid jagħmel testijiet tad-demmi biex ikejjel il-koncentrazzjoni ta' Rapamune.

Jekk inti qed tiehu ciclosporin, inti trid tiehu ż-żewġ mediċini f'hin ta' madwar 4 sigħat differenza bejniethom.

Hu rakkomandat li Rapamune jintuża l-ewwel flimkien ma' ciclosporin u kortikosteroidi. Wara 3 xhur, it-tabib tiegħek jista' jwaqqaf jew Rapamune jew ciclosporin, għax mhux rakkomandat li dawn il-mediċini jittiehdu flimkien wara dan il-perjodu.

Limfangjolejomijomatozi Sporadika (S-LAM)

It-tabib tiegħek se jagħtik 2 mg ta' Rapamune kuljum, sakemm it-tabib ma jordnax xorta oħra. Id-doża tiegħek se tiġi aġġustata skont il-livell ta' Rapamune fid-demm tiegħek. It-tabib tiegħek se jkun irid jagħmel testijiet tad-demm biex ikejjel il-konċentrazzjonijiet ta' Rapamune.

Jekk tiehu Rapamune aktar milli suppost

Jekk hadt aktar mediċina milli qalulek tiehu, ikkuntattja tabib jew mur mill-aktar fis fl-eqreb spjar fid-dipartiment tal-emergenza. Dejjem hu miegħek il-folja bit-tikketta, anke jekk tkun vojta.

Jekk tinsa tiehu Rapamune

Jekk tinsa tiehu Rapamune, hu du malli tiftakar, iżda mhux fiż-żmien ta' 4 sigħat li jmisssek tiehu id-doża ta' ciclosporin. Wara dan, kompli hu l-mediċini bħas-soltu. M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża Rapamune li tkun insejt tiehu, u ftakar dejjem li jridu jgħaddu madwar 4 sigħat bejn Rapamune u ciclosporin. Jekk tinsa kompletament tiehu doża ta' Rapamune, għandek tgħarraf b'dan lit-tabib tiegħek.

Jekk tieqaf tiehu Rapamune

M'għandekx tieqaf tiehu Rapamune, hlief jekk it-tabib tiegħek jgħidlek tagħmel hekk, għax tirriskja li titlef it-trapjant tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhru f'kulhadd.

Reazzjonijiet allergiċi

Għandek **tara lit-tabib tiegħek immedjatament** jekk ikollok sintomi, bħal nefha fil-wiċċ, fl-ilsien u/jew fin-naħa ta' wara tal-ħalq (faringi), u/jew diffikultajiet biex tiehu n-nifs (angjoedema), jew kundizzjoni tal-ġilda fejn il-ġilda tista' titqaxxar (dermatite bil-qxur). Dawn jistgħu jkunu sintomi ta' reazzjoni allergika serja.

Hsara fil-kliewi b'għadd baxx ta' ċelluli tad-demm (purpura tromboċitopenika/sindrome uremiku emolitiku)

Meta jittiehed ma' mediċini msejha inibituri ta' calcineurin (ciclosporin jew tacrolimus), Rapamune jista' jżid ir-riskju ta' hsara fil-kliewi b'għadd baxx ta' plejlits fid-demm u għadd baxx ta' ċelluli tad-demm ħomor, b'raxx jew mingħajru (purpura tromboċitopenika/sindrome uremiku emolitiku). Jekk ikollok sintomi bħal tbenġil jew raxx, tibdil fl-awrina, jew tibdil fl-imġiba jew kwalunkwe sintomi oħrajn li jkunu serji, mhux tas-soltu jew li jdumu għal tul ta' żmien, ikkuntattja lit-tabib tiegħek.

Infezzjonijiet

Rapamune inaqqas il-mekkanizmi tad-difiza ta' ġismek stess. Konsegwentement, ġismek mhux ser jahdem bl-aħjar mod fil-ġlieda tiegħu kontra l-infezzjonijiet. Għalhekk jekk qed tiehu Rapamune, tista' tiehu iktar infezzjonijiet mis-soltu, bħal infezzjonijiet tal-ġilda, tal-ħalq, tal-istonku u tal-imsaren, tal-pulmun u tal-apparat tal-awrina (ara l-lista hawn taħt). Għandek tikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatament jekk ikollok sintomi li huma serji, mhux tas-soltu jew li jdumu għal tul ta' żmien.

Frekwenzi tal-effetti sekondarji

Komuni ħafna: jista' jaffettwa lil aktar minn persuna 1 minn kull 10

- Akkumulazzjoni ta' fluwidu madwar il-kliewi
- Nefha tal-ġisem li tinkludi nefha fl-idejn u fis-saqajn
- Uġiġħ
- Deni
- Uġiġħ ta' ras
- Żieda fil-pressjoni tad-demmm
- Uġiġħ fl-istonku, dijarea, stitikezza, nawsja
- Tnaqqis fin-numru ta' ċelluli tad-demmm ħomor, tnaqqis fin-numru ta' plejtlits tad-demmm
- Żieda ta' xaham fid-demmm (kolesterol u/jew trigliceridi), żieda ta' zokkor fid-demmm, livell baxx ta' potassju fid-demmm, livell baxx ta' fosfru fid-demmm, żieda fil-livell ta' lactate dehydrogenase fid-demmm, żieda fil-livell ta' krejatinina fid-demmm
- Uġiġħ fil-ġogi
- Akne
- Infezzjoni fl-apparat tal-awrina
- Pnewmonja u infezzjonijiet batterjali, virali, u fungali oħrajn
- Tnaqqis fin-numru ta' ċelluli li jiġġieldu l-infezzjoni fid-demmm (ċelluli tad-demmm bojod)
- Dijabete
- Testijiet tal-funzjoni tal-fwied b'riżultat anormali, livelli għoljin ta' enzimi AST u/jew ALT tal-fwied
- Raxx
- Livell għoli ta' proteina fl-awrina
- Disturbi fil-mestrawzjoni (li jinkludu ebda pirjid, jew pirjids mhux frekwenti jew li fihom joħroġ ħafna demmm)
- Fejqa bil-mod (dan jista' jinkludi s-separazzjoni tas-saffi ta' ferita kirurġika jew linja ta' punti)
- Rata mgħaġġla ta' taħbit tal-qalb
- Hemm tendenza ġenerali li l-fluwidu jakkumula f'diversi tessuti.

Komuni: jista' jaffettwa sa persuna 1 minn kull 10

- Infezzjonijiet (li jinkludu infezzjonijiet ta' periklu għall-ħajja)
- Tagħqid tad-demmm fir-riġlejn
- Tagħqid tad-demmm fil-pulmun
- Feriti fil-ħalq
- Akkumulazzjoni ta' fluwidu fiż-żaqq
- Ħsara fil-kliewi b'għadd baxx ta' plejtlits fid-demmm u għadd baxx ta' ċelluli tad-demmm ħomor, bir-raxx jew mingħajru (purpura trombocitopenika/sindrome uremiku emolitiku)
- Livelli baxxi ta' tip ta' ċelluli tad-demmm bojod imsejha newtrofili
- Deterjorament tal-ġhadam
- Infjammazzjoni li tista' twassal għal ħsara fil-pulmun, fluwidu madwar il-pulmun
- Fsada mill-immieħer

- Kanċer fil-ġilda
- Infezzjoni fil-kliewi
- Ċesti fl-ovarji
- Akkumulazzjoni ta' fluwidu fil-membrana madwar il-qalb li, f'xi każijiet tista' tnaqqas il-ħila tal-qalb li tippompja d-demm
- Infjammazzjoni tal-frixa
- Reazzjonijiet allergiċi
- Ħruq ta' Sant' Antnin
- Infezzjoni b'ċitolmegalovirus

Mhux komuni: jista' jaffettwa sa persuna 1 minn kull 100

- Kanċer tat-tessut tal-limfa (limfoma/disturb limfoproliferattiv wara t-trapjant), tnaqqis kombinat fl-ammont ta' ċelluli tad-demm ħomor, ċelluli bojod tad-demm u plejtlits fid-demm
- Ħruq ta' demm mill-pulmun
- Proteina fl-awrina, li kultant tkun severa u assoċjata ma' effetti sekondarji, bħal nefha
- Ċikatriċi fil-kliewi, li tista' tnaqqas il-funzjoni tal-kliewi
- Wisq fluwidu jakkumula fit-tessut minhabba funzjoni irregolari tal-limfa
- Livell baxx ta' plejtlits fid-demm, bi jew mingħajr raxx (pupura tromboċitopenika)
- Reazzjonijiet allergiċi serji li jistgħu jikkawżaw tqaxxir tal-ġilda
- Tuberkulożi
- Infezzjoni bil-virus Epstein-Barr
- Dijarea infettiva bi *Clostridium difficile*
- Ħsara serja fil-fwied

Rari: jista' jaffettwa sa persuna 1 minn kull 1,000

- Akkumulazzjoni ta' proteina fil-membrani tal-pulmun li tista' tfixxkel it-tehid tan-nifs
- Reazzjonijiet allergiċi serji li jistgħu jaffettwaw il-vini/arterji (ara l-paragrafu t'hawn fuq dwar reazzjonijiet allergiċi)

Mhux magħruf: il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-data disponibbli

- Sindrome ta' enċefalopatija riversibbli posterjuri (PRES), sindrome tas-sistema nervuża ċentrali li għandu s-sintomi li ġejjin: uġiġħ ta' ras, dardir, rimettar, konfużjoni, aċċessjonijiet u telf fil-vista. Jekk isehħ xi wiehed minn dawn li ġejjin, jekk jogħġbok ikkuntattja lit-tabib tiegħek.

Pazjenti b'S-LAM esperjenzaw effetti sekondarji simili għal dawk f'pazjenti li għamlu trapjant tal-kliewi, biż-żieda ta' telf fil-piż, li jista' jaffettwa sa 1 minn kull 10 persuni.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Rapamune

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna wara "JIS". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.

Żomm il-folja fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Rapamune

Is-sustanza attiva hi sirolimus.

Kull Rapamune 0.5 mg pillola miksija fiha 0.5 mg ta' sirolimus.

Kull Rapamune 1 mg pillola miksija fiha 1 mg ta' sirolimus.

Kull Rapamune 2 mg pillola miksija fiha 2 mg ta' sirolimus.

Is-sustanzi l-oħra huma:

Il-qalba tal-pillola: lactose monohydrate, macrogol, magnesium stearate, talc.

Il-kisja tal-pillola: macrogol, glyceryl monooleate, pharmaceutical glaze, anhydrous calcium sulfate, microcrystalline cellulose, sucrose, titanium dioxide, poloxamer 188, α -tocopherol, povidone, carnauba wax, Linka tal-istampar (Shellac, Iron Oxide Ahmar, Propylene Glycol, Ammonium Hydroxide, Simethicone). Il-pilloli ta' 0.5 mg u 2 mg fihom ukoll iron oxide isfar (E172) u iron_oxide kannella (E172).

Kif jidher Rapamune u l-kontenut tal-pakkett

Rapamune 0.5 mg jasallek bhala pilloli miksija ta' lewn kannella jagħti fl-isfar, f'għamla trijangulari, u mmarkati "RAPAMUNE 0.5 mg" fuq naħa waħda.

Rapamune 1 mg jasallek bhala pilloli miksija ta' lewn abjad, f'għamla trijangulari, u mmarkati "RAPAMUNE 1 mg" fuq naħa waħda.

Rapamune 2 mg jasallek bhala pilloli miksija ta' lewn isfar fil-bex, f'għamla trijangulari, u mmarkati "RAPAMUNE 2 mg" fuq naħa waħda.

Il-pilloli jigu f'pakketti ta' folji ta' 30 u 100 pillola. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

Manifattur:

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Little Connell,
Newbridge,
Co. Kildare
L-Irlanda

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Germanja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

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

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

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

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

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

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

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

España
Pfizer, S.L.
Télf:+34914909900

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

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

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

Ísland
Icepharma hf
Tel: +354 540 8000

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Sverige

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

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'XX/SSSS

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu>.