**VIÐAUKI I**

# SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

**1. HEITI LYFS**

Rapamune 1 mg/ml mixtúra, lausn.

**2. INNIHALDSLÝSING**

Hver ml inniheldur 1 mg af sirolimus.

Hver 60 ml flaska inniheldur 60 mg af sirolimus.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver ml inniheldur allt að 25 mg af etanóli, u.þ.b. 350 mg af própýlenglýkóli (E1520) og 20 mg af sojaolíu.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

**3. LYFJAFORM**

Mixtúra, lausn.

Ljósgul eða gul lausn.

**4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR**

**4.1 Ábendingar**

Rapamune er notað hjá fullorðnum sjúklingum til að fyrirbyggja líffærahöfnun við litla til meðal mikla ónæmisáhættu við nýrnaígræðslu. Mælt er með að í upphafi meðferðar sé Rapamune notað með ciklosporín mixtúru og barksterum í 2 til 3 mánuði. Aðeins má halda áfram að nota Rapamune sem viðhaldsmeðferð ásamt sterum ef unnt er að minnka ciklosporín mixtúru notkun smám saman (sjá kafla 4.2 og 5.1).

Rapamune er ætlað til meðferðar hjá sjúklingum með stakt vessaæða- og sléttvöðvaæxlager (sporadic lymphangioleiomyomatosis (*S*-LAM)) með miðlungi alvarlegan lungnasjúkdóm eða versnandi lungnastarfsemi (sjá kafla 4.2 og 5.1).

**4.2 Skammtar og lyfjagjöf**

Skammtar

*Fyrirbyggjandi meðferð gegn líffærahöfnun*

Meðferð ætti að hefja og vera undir handleiðslu læknis með sérþekkingu á líffæraígræðslu.

*Upphafsmeðferð (2 til 3 mánuðir eftir ígræðslu)*

Venja er að gefa 6 mg stakan upphafsskammt af Rapamune sem tekinn er inn eins fljótt og hægt er eftir ígræðslu og síðan 2 mg einu sinni á dag þar til niðurstöður úr eftirliti með blóðþéttni lyfsins liggja fyrir (sjá *Eftirlit með blóðþéttni lyfsins og skammtaaðlögun*). Aðlaga þarf Rapamune skammtinn að einstaklingnum þannig að lágstyrkur (lægsti styrkur í blóði) í blóði sé 4 til 12 ng/ml (vökvagreining). Aðlaga þarf Rapamune meðferð að minnkandi skömmtum af sterum og ciklosporín mixtúru. Lagt er til að lágstyrkur ciklosporíns fyrstu 2‑3 mánuði eftir ígræðslu sé á bilinu 150‑400 ng/ml (einstofna greining eða sambærileg tækni) (sjá kafla 4.5).

Til þess að minnka sveiflur, skal alltaf taka Rapamune inn á sama tíma miðað við ciklosporín, 4 klst. eftir ciklosporín skammtinn og annaðhvort alltaf með mat eða alltaf án matar (sjá kafla 5.2).

*Viðhaldsmeðferð*

Hætta skal notkun ciklosporíns smám saman, á 4 til 8 vikum og aðlaga þarf Rapamune skammtinn til að ná 12‑20 ng/ml lágstyrk í blóði (vökvagreining; sjá *Eftirlit með blóðþéttni lyfsins og skammtaaðlögun*). Rapamune ætti að gefa með sterum. Hjá sjúklingum sem ekki hefur reynst mögulegt eða ekki verið hægt að reyna, að hætta notkun ciklosporíns, ætti ekki að nota Rapamune og ciklosporín saman lengur en í 3 mánuði eftir ígræðslu. Hjá slíkum sjúklingum er æskilegt að hætta notkun Rapamune, þegar hægt er og nota aðra meðferð til ónæmisbælingar.

*Eftirlit með blóðþéttni lyfsins og skammtaaðlögun*

Fylgjast skal náið með þéttni sirolimus í blóði hjá eftirtöldum sjúklingahópum:

(1) hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi

(2) þegar efni sem örva eða bæla CYP3A4 og/eða P‑glýkóprótein (P‑gp) eru gefin samtímis og þegar notkun þeirra er hætt (sjá kafla 4.5) og /eða

(3) ef ciklosporín skammturinn er minnkaður töluvert eða notkun hætt, þar sem þessir hópar eru líklegastir til að hafa sértækar þarfir varðandi skömmtun.

Aðlögun á sirolimus meðferð ætti ekki einungis að byggja á eftirliti með blóðþéttni lyfsins. Fylgjast skal vandlega með klínískum einkennum, vefjasýnum og rannsóknarstofugildum.

Flestir sjúklingar sem fengu 2 mg af Rapamune 4 klst. eftir ciklosporín voru með lágstyrk sirolimus í blóði innan 4 til 12 ng/ml viðmiðunarmarka (sýnt fram á með vökvagreiningargildum). Ákjósanlegasta meðferðin krefst eftirlits með blóðþéttni lyfsins í öllum sjúklingum.

Best væri að niðurstöður úr fleiri en einni mælingu á lágstyrk sem fæst meira en 5 dögum eftir fyrri skammtabreytingu lægi til grundvallar aðlögunar á Rapamune skömmtun.

Sjúklingar geta skipt frá Rapamune mixtúru yfir í töflur og tekið sama magn (í mg). Ráðlagt er að mæla lágstyrk 1‑2 vikum eftir að skipt hefur verið um lyfjaform eða töflustyrkleika, til að staðfesta að lágstyrkur sé innan ráðlagðra marka.

Eftir að ciklosporín meðferð er hætt, er ráðlagður lágstyrkur á bilinu 12 til 20 ng/ml (vökvagreining). Ciklosporín hindrar umbrot sirolimus og því lækka sirolimus gildi þegar ciklosporín notkun er hætt nema sirolimus skammtar séu hækkaðir. Að meðaltali þarf að fjórfalda sirolimus skammt til þess að leiðrétta bæði fyrir því að ekki eru lengur milliverkanir (tvöföld aukning) og þörf á ónæmisbælingu eykst þegar notkun ciklosporín er hætt (tvöföld aukning). Hraði skammtaaukningar á sirolimus skal svara til hraða brotthvarfs á ciklosporín.

Ef þörf er á frekari skammtaaðlögunum á meðan viðhaldsmeðferð stendur (eftir að ciklosporín meðferð er hætt) er hægt að aðlaga skammta hjá flestum sjúklingum með því að nota einfalt hlutfall: nýr Rapamune skammtur = núverandi skammtur x (ákjósanlegur styrkur /núverandi styrk). Íhuga skal hleðsluskammt til viðbótar við nýjan viðhaldsskammt, þegar nauðsynlegt er að auka verulega lágstyrk sirolimus: Rapamune hleðsluskammtur = 3 x (nýr viðhaldsskammtur – núverandi viðhaldsskammtur). Hámarksskammtur Rapamune sem gefinn er á einum degi ætti ekki að vera hærri en 40 mg. Ef áætlaður daglegur skammtur fer yfir 40 mg, vegna hleðsluskammts til viðbótar, ætti að gefa hleðsluskammtinn á tveimur dögum. Fylgjast ætti með lágstyrk sirolimus í að minnsta kosti 3 til 4 daga eftir hleðsluskammt(a).

Ráðlögð mörk fyrir sólarhrings lágstyrk sirolimus byggjast á vökvagreiningu. Nokkrar greiningaraðferðir hafa verið notaðar til að mæla styrk sirolimus í blóði. Núverandi klínískar aðferðir við mælingu á sirolimus í blóði felast í að nota bæði vökvagreiningu og ónæmisfræðilegar mæliaðferðir. Styrkgildum sem fást með þessum mismunandi mælingaraðferðum er ekki hægt að skipta út hvoru fyrir hitt. Öll sirolimus gildi í þessari Samantekt á eiginleikum lyfs voru annaðhvort mæld með því að nota vökvagreiningaraðferðir eða hefur verið breytt í vökvagreiningargildi. Aðlögun að markgildi ætti að gera skv. þeirri magnákvörðunaraðferð sem notuð er til að mæla lágstyrk sirolimus. Þar sem niðurstöður eru háðar greiningu og rannsóknarstofu, og niðurstöður geta breyst með tímanum, verður framkvæmd aðlögunar að læknisfræðilegu gildi að vera með nákvæmri þekkingu á þeirri greiningaraðferð sem notuð er. Læknar skulu því stöðugt vera upplýstir af ábyrgum aðilum rannsóknarstofu á hverjum stað um framkvæmd þeirrar aðferðar sem notuð er til að ákvarða styrk siroliums.

*Sjúklingar með stakt vessaæða- og sléttvöðvaæxlager (sporadic lymphangioleiomyomatosis, S-LAM)*

Meðferð ætti að hefja og vera undir handleiðslu læknis með viðeigandi sérþekkingu.

Fyrir sjúklinga með S‑LAM, á upphafsskammtur Rapamune að vera 2 mg/dag. Mæla skal lágstyrk sirolimus í blóði eftir 10 til 20 daga, með skammtaaðlögunum til að viðhalda styrk á bilinu 5 til 15 ng/ml.

Hjá flestum sjúklingum er hægt að byggja skammtaaðlögun á einföldu hlutfalli: nýr Rapamune skammtur = núverandi skammtur x (ákjósanleg þéttni/núverandi þéttni). Tíð aðlögun Rapamune skammta byggt á þéttni sirolimus þegar jafnvægi er ekki náð getur leitt til ofskömmtunar eða vanskömmtunar vegna þess að sirolimus hefur langan helmingunartíma. Þegar viðhaldsskammti Rapamune er náð, ættu sjúklingar að fá áfram nýja viðhaldsskammtinn í minnst 7 til 14 daga áður en frekari skammtaaðlögun fer fram með eftirliti með þéttni. Þegar stöðugum skammti er náð, skal fara fram eftirlit á minnst 3 mánaða fresti.

Upplýsingar úr samanburðarrannsóknum á meðferð við S‑LAM lengur en í eitt ár liggja ekki fyrir enn sem komið er og því skal endurmeta ávinning meðferðar þegar lyfið er notað til lengri tíma.

*Sérstakir sjúklingahópar*

*Þeldökkir líffæraþegar*

Til eru takmarkaðar upplýsingar sem benda til þess að þeldökkir nýrnaþegar (aðallega afrískir-amerískir) þurfi hærri skammta og hærri lágstyrk sirolimus til að ná sömu verkun samanborið við þá sem ekki eru þeldökkir. Niðurstöður varðandi virkni og öryggi eru of takmarkaðar til þess að gefa út sérstakar leiðbeiningar fyrir notkun sirolimus í þeldökkum líffæraþegum.

*Aldraðir*

Í klínískum rannsóknum á Rapamune mixtúru voru sjúklingar eldri en 65 ára ekki nógu margir til að hægt væri að draga ályktanir um hvort aldraðir muni svara öðruvísi en yngri sjúklingar (sjá kafla 5.2).

*Skert nýrnastarfsemi*

Ekki er þörf á að aðlaga skammtastærð (sjá, kafla 5.2).

*Skert lifrarstarfsemi*

Úthreinsun sirolimus getur verið minnkuð hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2). Mælt er með að viðhaldsskammtur Rapamune hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstafsemi sé minnkaður um það bil um helming.

Mælt er með að fylgjast náið með lágstyrk sirolimus í blóði hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (*sjá Eftirlit með blóðþéttni lyfsins og skammtaaðlögun*). Ekki er nauðsynlegt að aðlaga upphafsskammtinn.

Hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi þarf að mæla styrk sirolimus á 5 til 7 daga fresti þar til stöðugur lágstyrkur hefur mælst þrisvar sinnum í röð eftir aðlögun skammta eða eftir hleðsluskammt vegna seinkunar á að jafnvægi náist þar sem helmingunartími er lengri.

*Börn*

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Rapamune hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára.

Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í köflum 4.8, 5.1 og 5.2 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

Lyfjagjöf

Rapamune er eingöngu ætlað til inntöku.

Til þess að minnka sveiflur, skal taka Rapamune annaðhvort alltaf með mat eða alltaf án matar.

Forðast á neyslu greipsafa (sjá kafla 4.5).

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um þynningu lyfsins fyrir gjöf.

**4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Rapamune mixtúra, lausn inniheldur sojaolíu. Sjúklingar sem eru með ofnæmi fyrir hnetum eða soja mega ekki taka þetta lyf.

**4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

Rapamune hefur ekki verið nægilega rannsakað í sjúklingum sem eru nýrnaþegar sem eru í mikilli ónæmisáhættu og því er notkun ekki ráðlögð hjá þessum sjúklingahópi (sjá kafla 5.1).

Hjá sjúklingum sem eru nýrnaþegar þar sem bið er á virkni ígrædds líffæris, getur sirolimus tafið að nýrnastarfsemi verði aftur eðlileg.

Ofnæmisviðbrögð

Ofnæmisviðbrögð, þar með talið bráðaofnæmis-/ofnæmislík viðbrögð, ofsabjúgur, skinnflagningsbólga (exfoliative dermatitis) og ofnæmisæðabólga hafa verið tengd gjöf á sirolimus (sjá kafla 4.8).

Samhliða meðferð

*Ónæmisbælandi efni (Aðeins nýrnaþegar)*

Sirolimus hefur verið gefið samtímis eftirfarandi efnum í klínískum rannsóknum: tacrolimus, ciklosporíni, azathioprini, mycófenólat mófetili, barksterum og frumudrepandi mótefnum. Ekki hafa verið gerðar umfangsmiklar rannsóknir á notkun sirolimus samhliða öðrum ónæmisbælandi efnum.

Fylgjast skal með nýrnastarfsemi meðan á samtímis lyfjameðferð með Rapamune og ciklosporíni stendur. Hæfilega aðlögun ónæmisbælandi meðferðar ætti að hafa í huga hjá sjúklingum með hækkuð kreatínin gildi í sermi. Gæta skal varúðar við samtímis gjöf annarra efna sem vitað er að hafa skaðleg áhrif á nýrnastarfsemina.

Sjúklingar sem voru meðhöndlaðir með ciklosporíni og Rapamune í meira en 3 mánuði höfðu hærri kreatínín gildi í sermi og lægri útreiknaðan gaukulsíunarhraða (glomerular filtration rate) samanborið við sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með ciklosporíni og lyfleysu eða azathioprini sem viðmið. Sjúklingar sem voru teknir af ciklosporín meðferð með góðum árangri höfðu lægri kreatínín gildi í sermi og aukinn gaukulsíunarhraða ásamt lægri tíðni illkynja sjúkdóma, samanborið við sjúklinga sem héldu áfram á ciklosporíni. Ekki er hægt að mæla með áframhaldandi samtímis gjöf Rapamune og ciklosporíns sem viðhaldsmeðferð.

Byggt á upplýsingum úr frekari klínískum rannsóknum er ekki mælt með notkun Rapamune, mycofenólat mófetil og barkstera í samsetningu með lyfi sem eykur mótefni gegn IL-2 viðtökum (IL2R Ab) við nýrnaígræðslu í fyrsta sinn (sjá kafla 5.1).

Mælt er með reglulegri mælingu próteina í þvagi. Í rannsókn á viðhaldsmeðferð hjá nýrnaþegum, þar sem metin var umbreyting frá calcineurin hemlum yfir í Rapamune, var algengt að prótein ykist í þvagi 6‑24 mánuðum eftir breytinguna yfir í Rapamune (sjá kafla 5.1). Einnig var tilkynnt um ný tilfelli af nýrungaheilkenni (nephrotic syndrome) hjá 2% sjúklinga í rannsókninni (sjá kafla 4.8). Í opinni rannsókn með slembiröðun tengdist umbreyting frá calcineurin hemlinum tacrolimus yfir í Rapamune í viðhaldsmeðferð hjá nýrnaþegum óhagstæðu öryggissniði (safety profile) án verkunarávinnings og því er ekki hægt að mæla með þeirri breytingu (sjá kafla 5.1).

Samtímis notkun Rapamune og calcineurin hemils getur aukið hættu á því að calcineurin hemill valdi þvageitrunarblóðlýsu (haemolytic uraemic syndrome)/ blóðflagnafæðarpurpura með segamyndun (thrombotic thrombocytopenic purpura)/blóðstorku-smáæðakvilla (thrombotic microangiopathy) (HUS/TTP/TMA).

*HMG-CoA redúktasa hemlar*

Í klínískum rannsóknum þoldist samtímis gjöf Rapamune og HMG‑CoA redúktasa hemla og/eða fíbrata vel. Á meðan Rapamune meðferð stendur með eða án ciklosporíns skal fylgjast með hækkun lípíða hjá sjúklingum og hugsanlegri myndun rákvöðvalýsu (rhabdomyolysis) og annarra aukaverkana sem lýst er í tilsvarandi samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC) þessara lyfja, hjá sjúklingum sem fá einnig HMG‑CoA redúktasa hemil og/eða fíbröt.

*Cytochrom P450 ísóensím og P-glýkóprótein*

Samtímis notkun sirolimus og öflugra hemla á CYP3A4 og/eða fjöllyfja P‑glýkóprótein (P‑gp) útflæðisdæluna (eins og ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, telithromycin eða clarithromycin) getur aukið gildi sirolimus í blóði og er ekki ráðlögð.

Samtímis notkun með öflugum örvum á CYP3A4 og/eða P‑gp (eins og rifampin, rifabutin) er ekki ráðlögð.

Ef ekki er hægt að komast hjá samtímis notkun örva eða hemla á CYP3A4 og/eða P‑gp er ráðlagt að fylgjast með lágstyrk sirolimus í blóði og klínísku ástandi sjúklingsins á meðan þeir eru notaðir samtímis sirolimus og eftir að notkun þeirra er hætt. Nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammt sirolimus (sjá kafla 4.2 og 4.5).

*Ofsabjúgur*

Samtímis gjöf Rapamune og ACE (angiotensin-coverting enzyme) hemla hefur leitt til viðbragða sem líkjast ofsabjúg. Hækkuð þéttni sirolimus, til dæmis vegna milliverkunar við öfluga CYP3A4 hemla (með/án samtímis gjöf ACE hemla) getur einnig aukið líkur á ofsabjúg (sjá kafla 4.5). Í sumum tilvikum hvarf ofsabjúgurinn þegar notkun Rapamune var hætt eða skammturinn minnkaður.

Aukin tíðni bráðrar höfnunar, staðfest með vefjasýni, hefur sést hjá nýrnaþegum við samhliðanotkun sirolimus með ACE hemlum (sjá kafla 5.1). Hafa skal náið eftirlit með sjúklingum sem fá sirolimus ef þeir taka ACE hemla samhliða.

*Bólusetning*

Ónæmisbæling getur haft áhrif á svörun við bólusetningum. Á meðan meðhöndlun stendur með ónæmisbælandi lyfjum eins og t.d. Rapamune getur virkni bólusetninga minnkað. Notkun á lifandi bóluefnum á að forðast á meðan að meðhöndlun með Rapamune stendur yfir.

Illkynja sjúkdómar

Aukið næmi fyrir sýkingum og hugsanleg myndun eitlaæxla og annarra illkynja meina, sérstaklega á húð, gæti komið í kjölfar ónæmisbælingar (sjá kafla 4.8).

Eins og vant er um sjúklinga með aukna hættu á húðkrabbameini skal forðast sólarljós og útfjólublátt ljós (UV) með því að klæðast fötum sem verja húðina og nota sólarvörn með háum varnarstuðli.

Sýkingar

Ofbæling á ónæmiskerfinu getur einnig aukið næmi fyrir sýkingum, þ.m.t. tækifærissýkingum (bakteríu-, sveppa-, veiru og frumdýrasýkingum), banvænum sýkingum og sýklasótt.

Á meðal þessara sýkinga hjá nýrnaþegum er BK veirutengdur nýrnakvilli og JC veirutengd ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga (PML). Þessar sýkingar tengjast álagi vegna mikillar ónæmisbælingar og geta leitt til alvarlegs eða banvæns ástands. Læknirinn skal hafa þetta í huga við mismunagreiningu hjá ónæmisbældum sjúklingum með versnandi nýrnastarfsemi eða einkenni frá taugakerfi.

Tilkynnthefur verið um *Pneumocystis carinii* lungnabólgutilfelli hjá sjúklingum sem eru nýrnaþegar sem ekki fengu fyrirbyggjandi sýklalyfjameðferð. Þess vegna skal gefa sýklalyf fyrstu 12 mánuðina eftir ígræðslu, sem fyrirbyggjandi meðferð gegn *Pneumocystis carinii* lungnabólgu.

Mælt er með fyrirbyggjandi meðferð gegn cytomegaloveiru (CMV) í 3 mánuði eftir nýrnaígræðslu, sérstaklega hjá sjúklingum sem eru í aukinni hættu á að fá cytomegaloveiru sjúkdóm.

Skert lifrarstarfsemi

Mælt er með nánu eftirliti með lágstyrk sirolimus í blóði hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi, er mælt með minnkun viðhaldsskammts um helming, vegna minnkunar á úthreinsun (sjá kafla 4.2 og 5.2). Þar sem helmingunartíminnn er lengdur hjá þessum sjúklingum, á að fylgjast með blóðþéttni lyfsins eftir hleðsluskammt eða breytingu á skömmtum í lengri tíma, þar til stöðugum styrk hefur verið náð (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Lungna- og lifrarþegar

Öryggi og verkun Rapamune sem ónæmisbælandi meðferð hefur ekki verið staðfest hjá lifrar- og lungnaþegum og er því ekki mælt með slíkri notkun.

Í tveimur klínískum rannsóknum, þar sem rannsakaðir voru nýir lifrarþegar, kom í ljós að þegar sirolimus ásamt ciklosporíni eða tacrolimus var notað leiddi það til aukningar á segamyndun í lifrarslagæð, er leiddi oftast til höfnunar á ígræddu líffæri eða dauða.

Í klínískri rannsókn á lifrarþegum, þar sem sjúklingum var slembiraðað í að skipta úr meðferð með calcineurin hemli (CNI) yfir í meðferð byggða á sirolimus annars vegar, eða þeir látnir halda áfram á meðferð með calcineurin hemli í 6‑144 mánuði eftir lifrarígræðslu hins vegar, tókst ekki að sýna fram á mun betra aðlagað grunngildi gaukulsíunarhraða eftir 12 mánuði (-4,45 ml/mín annars vegar og ‑3,07 ml/mín hins vegar). Ekki tókst heldur að sýna fram á lægra hlutfall heildarhöfnunar á ígræddu líffæri, lifunar þeirra sem hafna líffæri eða lægra hlutfall þeirra sem deyja hjá sirolimus samanburðarhóp borið saman við þá sem héldu áfram á CNI meðferð. Hlutfall þeirra sem dóu í sirolimus samanburðarhópnum var hærra en þeirra sem héldu áfram á CNI meðferð, þó svo að munurinn væri ekki marktækur. Hlutfall brottfalls úr rannsókninni, heildar aukaverkanir (og sýkingar sérstaklega) og bráð höfnun ígræddrar lifrar staðfest með lífsýni eftir 12 mánuði var allt marktækt hærra í sirolimus samanburðarhópnum, borið saman við hópinn sem hélt áfram á CNI meðferð.

Greint hefur verið frá berkjusammynningar opnun (bronchial anstomotic dehiscence), í flestum tilfellum banvænni, í nýjum lungnaþegum þar sem sirolimus hefur verið notað sem hluti af ónæmisbælandi meðferð.

Altæk (systemic) áhrif

Greint hefur verið frá ófullnægjandi gróanda sára eða seinkun á gróanda hjá sjúklingum sem fengu Rapamune, ásamt eitlablöðrum (lymphocele) hjá nýrnaþegum og opnun sára. Sjúklingar með líkamsþyngdarstuðul (BMI) hærri en 30 kg/m2 geta verið í aukinni hættu á óeðlilegum gróanda sára, byggt á læknisfræðilegum gögnum.

Einnig hefur verið tilkynnt um vökvasöfnun, þar með talinn bjúg í útlimum, vessabjúg, fleiðruvökva og vökva í gollurshúsi (þar með talinn vökva sem hefur marktæk áhrif á blóðflæði hjá börnum og fullorðnum), hjá sjúklingum sem fengu Rapamune.

Notkun á Rapamune hefur haft í för með sér hækkun á kólesteróli og þríglýseríðum í sermi, sem gæti þurft að meðhöndla. Fylgjast ætti með hækkun á blóðfitu með mælingum hjá sjúklingum sem fá Rapamune og ef vart verður við hækkun á blóðfitu, ætti að byrja á því að huga að fæði, líkamsæfingum og fitulækkandi lyfjum. Leggja skal mat á áhættu/ávinning hjá sjúklingum með staðfesta hækkun á blóðfitu, áður en byrjað er á ónæmisbælandi meðferð, að meðtöldu Rapamune. Á sama hátt á að endurmeta áhættu/ávinning af áframhaldandi Rapamune meðferð hjá sjúklingum með alvarlega og þráláta blóðfituhækkun.

Etanól

Rapamune mixtúra, lausn inniheldur allt að 3,17% etanól (alkóhól) af heildar rúmmáli. 6 mg hleðsluskammtur inniheldur allt að 150 mg af alkóhóli sem jafngildir 3,80 ml af bjór eða 1,58 ml af léttvíni. Sá skammtur getur hugsanlega verið skaðlegur þeim sem þjást af áfengissýki og skal taka tillit til hans hjá barnshafandi konum og konum með barn á brjósti, börnum og áhættuhópum eins og sjúklingum með lifrarsjúkdóm eða flogaveiki.

4 mg eða lægri viðhaldsskammtur inniheldur lítið magn etanóls (100 mg eða minna) sem líklegt er að að sé of lítill til að valda skaða.

**4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Sirolimus umbrotnar að mestu leyti í þörmum og lifur með hjálp CYP3A4 samsætuensíms. Sirolimus er einnig ensímhvarfefni fyrir fjöllyfja útrennslisdæluna, P-glýkóprótein (P-gp) sem er að finna í smágirni. Þess vegna geta efni sem virka á þessi prótein haft áhrif á frásog og útskilnað sirolimus. CYP3A4 hemlar (eins og ketoconazol, voriconazol, itraconazol, telithromycin eða clarithromycin) draga úr niðurbroti sirolimus og auka magn þess í blóði. Efni sem örva CYP3A4 (eins og rifampin og rifabutin) auka niðurbrot sirolimus og minnka magn þess í blóði. Ekki er mælt með samtímis gjöf sirolimus með mjög virkum CYP3A4 hemlum eða efnum sem auka virkni CYP3A4 (sjá kafla 4.4).

Rifampicin (CYP3A4 hvati)

Endurtekin gjöf rifampicins minnkaði styrk sirolimus í blóði eftir inntöku eins 10 mg skammts af Rapamune mixtúru. Rifampicin jók úthreinsun sirolimus u.þ.b. 5,5‑falt og minnkaði AUC um u.þ.b. 82% og Cmax um u.þ.b. 71%. Ekki er mælt með samtímis gjöf rifampicin og sirolimus (sjá kafla 4.4).

Ketokonazol (CYP3A4 hemill)

Endurteknir skammtar af ketokonazoli hafa veruleg áhrif á hraða og magn þess sem frásogast af sirolimus frá Rapamune mixtúru eins og 4,4‑föld hækkun á Cmax, 1,4‑föld hækkun á tmax, og 10,9‑ föld hækkun á AUC gefa til kynna. Ekki er mælt með samtímis gjöf ketoconazol og sirolimus (sjá kafla 4.4).

Voriconazol (CYP3A4 hemill)

Samtímis gjöf á 2 mg stökum skammti af sirolimus með fjölskammtameðferð af voriconazol til inntöku (400 mg á 12 klst. fresti í 1 dag, síðan 100 mg á 12 klst. fresti í 8 daga) í heilbrigðum einstaklingum eykur Cmax og AUC að meðaltali 7‑falt og 11‑falt í þessari röð. Ekki er mælt með samtímis gjöf voriconazol og sirolimus (sjá kafla 4.4).

Diltiazem (CYP3A4 hemill)

Samtímis inntaka á 10 mg skammti af sirolimus mixtúru og 120 mg af diltiazem hafði veruleg áhrif á aðgengi sirolimus. Cmax, tmax, og AUC sirolimus jukust 1,4‑falt, 1,3‑falt og 1,6‑falt í þessari röð. Sirolimus hafði engin áhrif á lyfjahvörf diltiazems eða umbrotsefna þess, desacetyldiltiazem og desmethyldiltiazem. Ef diltiazem er gefið, ætti að fylgjast með styrk sirolimus í blóði og huga að aðlögun á skammtastærð sem gæti verið nauðsynleg.

Verapamil (CYP3A4 hemill)

Fjölskammta gjöf verapamil og sirolimus lausnar til inntöku, höfðu marktæk áhrif á hraða og magn frásogs beggja lyfjanna. Cmax, tmax og AUC fyrir sirolimus í blóði jókst 2,3‑falt, 1,1‑falt og 2,2‑falt í þessari röð. Bæði Cmax og AUC fyrir S-(-) verapamil í plasma jukust 1,5–falt og tmax minnkaði um 24%. Fylgjast skal vel með sirolimus gildum og íhuga skal hæfilega skammtaminnkun fyrir bæði lyfin.

Erythromycin (CYP3A4 hemill)

Fjölskammta gjöf erythromycin og sirolimus lausnar til inntöku juku marktækt hraða og frásogsmagn beggja lyfjanna. Cmax, tmax og AUC fyrir sirolimus í blóði jókst 4,4‑falt, 1,4‑falt og 4,2‑falt í þessari röð. Cmax, tmax og AUC fyrir erythromycin gildi í plasma jukust 1,6‑falt, 1,3‑falt og 1,7‑falt í þessari röð. Fylgjast skal vel með sirolimus gildum og íhuga skal hæfilega skammtaminnkun fyrir bæði lyfin.

Ciklosporín (CYP3A4 ensímhvarfefni)

Ciklosporín A (CsA) eykur verulega frásog (hraða og magn) sirolimus. Þegar sirolimus (5 mg) var gefið samtímis og 2 klst. (5 mg) og 4 klst. (10 mg) eftir CsA gjöf (300 mg) jókst AUC um u.þ.b. 183%, 141% og 80% í þessari röð. Áhrif CsA sáust einnig í aukningu á Cmax og tmax. fyrir sirolimus. Ef sirolimus var gefið 2 klst. fyrir CsA gjöf hafði það ekki áhrif á Cmax og AUC fyrir sirolimus. Einn stakur skammtur af sirolimus hafði ekki áhrif á lyfjahvörf ciklosporíns (mixtúru) í heilbrigðum sjálfboðaliðum þegar það var gefið samtímis eða 4 klst. fyrir eða eftir ciklosporín gjöf. Mælt er með því að gefa Rapamune 4 klst. eftir gjöf ciklosporíns (örfleytis).

Kannabídíól (P‑gp hemill)

Greint hefur verið frá auknum gildum sirolimus í blóði við samtímis notkun með kannabídíóli. Samtímis notkun kannabídíóls með öðrum mTOR hemli til inntöku í rannsókn á heilbrigðum sjálfboðaliðum leiddi til u.þ.b. 2,5‑faldrar aukningar á útsetningu fyrir mTOR hemlinum fyrir bæði Cmax og AUC, vegna hömlunar kannabídíóls á útflæði P-gp í þörmum. Gæta skal varúðar við samtímis notkun kannabídíóls með Rapamune, og fylgjast náið með aukaverkunum. Fylgjast á með gildum sirolimus í blóði og aðlaga skammtinn eins og þarf (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Getnaðarvarnartöflur

Ekki komu í ljós neinar klínískt mikilvægar milliverkanir milli Rapamune mixtúru og 0,3 mg norgestrel/0,03 mg ethinyl estradiol. Þó svo að niðurstöður um milliverkanir við getnaðarvarnartöflur eftir einn stakan skammt gefi til kynna að ekki sé um lyfjahvarfamilliverkanir að ræða, þá geta niðurstöðurnar ekki útilokað möguleikann á breytingum á lyfjahvörfum sem gætu haft áhrif á á verkun getnaðarvarnartaflna sem teknar eru inn samtímis langtímanotkun á Rapamune.

Aðrar mögulegar milliverkanir:

CYP3A4 hemlar geta dregið úr umbrotum sirolimus og aukið styrk sirolimus í blóði. Slíkir hemlar eru ákveðin sveppalyf (t.d. clotrimazol, flukonazol, itrakonazol, vorikonazol), ákveðin sýklalyf (t.d. troleandomycin, telitromycin, claritromycin), ákveðnir próteasahemlar (t.d. ritonavir, indinavir, boceprevir, telaprevir), nicardipin, bromocriptin, cimetidin, danazol og letermovir.

CYP3A4 örvandi efni geta aukið umbrot sirolimus og lækkað blóðþéttni þess (t.d. jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*), flogaveikilyf: carbamazepin, phenobarbital, phenytoin).

Þó svo að sirolimus hemli *in vitro* lifrar microsomal cytochrom P450 CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, og CYP3A4/5 úr mönnum, þá er ekki gert ráð fyrir að virka efnið blokki virkni þessara samsætuensíma *in vivo*, þar sem styrkur sirolimus sem nauðsynlegur er til að hamla, er miklu hærri en það sem sést hjá sjúklingum sem fá meðferðarskammta. P-glykóprótein hemlar geta minnkað útstreymi sirolimus frá frumum í görn og aukið styrk sirolimus.

Greipaldinsafi hefur áhrif á umbrot sem stjórnast af CYP3A4 og ætti því að forðast hann.

Lyfjahvarfafræðilegar milliverkanir geta átt sér stað við lyf sem örva þarmahreyfingar eins og við císapríð og metóklópramíð.

Engar mikilvægar klínískar milliverkanir komu í ljós milli sirolimus og eftirfarandi efna: Acyclovir, atorvastatins, digoxins, glibenclamids, methylprednisolons, nifedipins, prednisolons og trimethoprim/sulfamethoxazols.

Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

**4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf**

Konur á barneignaraldri

Nota skal örugga getnaðarvörn á meðan Rapamune meðferð stendur og í 12 vikur eftir að meðferð lýkur (sjá kafla 4.5).

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun sirolimus á meðgöngu. Rannsóknir á dýrum hafa sýnt fram á skaðleg áhrif á frjósemi (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt. Rapamune ætti ekki að nota á meðgöngu nema að brýna nauðsyn beri til. Nota verður örugga getnaðarvörn meðan á Rapamune meðferð stendur og í 12 vikur eftir að meðferð lýkur.

Brjóstagjöf

Eftir gjöf á geislamerktu sirolimus, kemur fram geislavirkni í mjólk hjá mjólkandi rottum. Ekki er vitað hvort sirolimus skilst út í brjóstamjólk. Þar sem möguleiki er á aukaverkunum hjá ungbörnum á brjósti ætti að hætta brjóstagjöf meðan á meðferð með Rapamune stendur.

Frjósemi

Greint hefur verið frá ófullkominni sæðismyndun hjá sumum sjúklingum við notkun Rapamune, sem í flestum tilfellum gekk til baka eftir að notkun var hætt (sjá kafla 5.3).

**4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Rapamune hefur engin þekkt áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

**4.8 Aukaverkanir**

Aukaverkanir sem komu fram við fyrirbyggjandi meðferð gegn líffærahöfnun við nýrnaígræðslu

Algengustu aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um (kemur fyrir hjá >10% sjúklinga) eru blóðflagnafæð, blóðleysi, sóttihiti, háþrýstingur, kalíumbrestur, blóðfosfatskortur, þvagfærasýking, kólesterólhækkun, blóðsykurshækkun, blóðfitudreyri, kviðverkur, samsöfnun vessa (lymphocoele), bjúgur í útlimum, liðverkir, bólur, niðurgangur, verkur, hægðatregða, ógleði, höfuðverkur, hækkun á kreatíníni í blóði, og hækkuð gildi á laktat dehýdrógenasa (LDH) í blóði.

Tíðni allra aukaverkana getur aukist með auknum lágstyrk sirolimus.

Eftirtalin upptalning á aukaverkunum byggist á niðurstöðum úr klínískum rannsóknum og reynslu eftir markaðssetningu.

Innan líffærakerfa er aukaverkunum raðað eftir tíðni (fjölda sjúklinga sem búast má við að finni fyrir aukaverkuninni) í eftirfarandi flokka: mjög algengar (≥ 1/10); algengar (≥ 1/100 til < 1/10); sjaldgæfar (≥ 1/1.000 til < 1/100); mjög sjaldgæfar (≥ 1/10.000 til < 1/1.000); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Flestir sjúklingar voru á ónæmisbælandi meðferð sem fól í sér Rapamune meðferð ásamt öðrum ónæmisbælandi lyfjum.

| **Líffærakerfi** | **Mjög algengar**  **(≥1/10)** | **Algengar**  **(≥1/100 til <1/10)** | **Sjaldgæfar**  **(≥1/1.000 til <1/100)** | **Mjög sjaldgæfar**  **(≥1/10.000 til <1/1.000)** | **Tíðni ekki þekkt**  **(ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra | Lungnabólga  Sveppasýking  Veirusýking  Bakteríusýking  Áblásturssótt  Þvagfærasýking | Sýklasótt  Nýrna- og skjóðubólga  Sýking af völdum cýtómegalóveiru (CMV)  Ristill af völdum varicella-zosterveiru | *Clostridium difficile* ristilbólga  Sýking af völdum mýcóbaktería (þ.m.t. berklar),  Sýking af völdum Epstein-Barr veira |  |  |
| Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ) |  | Húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli\* | Eitilæxli\*, illkynja sortuæxli\*, eitlaæxli eftir ígræðslu |  | Taugainn-kirtlaæxli í húð\* |
| Blóð og eitlar | Blóðflagnafæð  Blóðleysi  Hvítfrumnafæð | Blóðlýsu-þvageitrunar heilkenni  Hlutleysis  kyrningafæð | Blóðfrumnafæð  Blóðflagnafæðarpurpuri með segamyndun |  |  |
| Ónæmis-kerfi |  | Ofnæmi (þ.m.t. ofsabjúgur, bráðaofnæmis-viðbrögð og bráðaofnæmislík viðbrögð) |  |  |  |
| Efnaskipti og næring | Kalíumbrestur  Blóðfosfatskortur  Fitudreyri (þ.m.t.  kólesteról-hækkun)  Blóðsykurs-hækkun  Hækkun á þríglýseríði í blóði  Sykursýki |  |  |  |  |
| Taugakerfi | Höfuðverkur |  |  |  | Afturkræft aftara heilakvilla-heilkenni (posterior reversible encephalo-pathy syndrome) |
| Hjarta | Hraðtaktur | Vökvi í gollurshúsi |  |  |  |
| Æðar | Samsöfnun vessa  Háþrýstingur | Bláæðasegarek (þ.m.t. djúpbláæða  segarek) | Eitilbjúgur |  |  |
| Öndunar-færi, brjósthol og miðmæti |  | Lungnabláæða  segarek  Lungnabólga\*  Fleiðruvökvi  Blóðnasir | Blæðing í lungum | Uppsöfnun próteins í lungablöðrum (Alveolar proteinosis) |  |
| Meltingar-færi | Kviðverkur  Niðurgangur  Harðlífi  Ógleði | Brisbólga  Munnbólga  Skinuholsvökvi |  |  |  |
| Lifur og gall | Óeðlileg lifrarpróf (þar með talin hækkun á alanín amínótransferasa og aspartat amínótransferasa) |  | Lifrarbilun\* |  |  |
| Húð og undirhúð | Útbrot  Bólur |  | Skinnflagnings  bólga | Ofnæmisæðabólga |  |
| Stoðkerfi og stoðvefur | Liðverkir | Beindrep |  |  |  |
| Nýru og þvagfæri | Próteinmiga |  | Nýrunga-heilkenni (sjá kafla 4.4)  Staðbundið nýrnahnoðra-hersli í geira\* |  |  |
| Æxlunarfæri og brjóst | Tíðatruflanir (þ.m.t. tíðateppa og asatíðir) | Blöðrur á eggjastokkum |  |  |  |
| Almennar aukaverk-anir og aukaverk-anir á íkomustað | Bjúgur  Bjúgur í útlimum  Sótthiti  Verkur  Lélegur gróandi\* |  |  |  |  |
| Rannsókna­niðurstöður | Hækkun á laktat dehýdrógenasa í blóði  Hækkun á kreatíníni í blóði |  |  |  |  |

\*Sjá eftirfarandi kafla.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Ónæmisbæling eykur næmi fyrir myndun eitilæxlis og annarra illkynja meina, sérstaklega í húð (sjá kafla 4.4).

Tilkynnt hefur verið um tilfelli BK veirutengds nýrakvilla og JC veirutengdrar ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu (PML) hjá sjúklingum á meðferð með ónæmisbælandi lyfjum, þar með talið Rapamune.

Lifrareitrun hefur komið upp, áhættan eykst með auknum lágstyrk sirolimus. Í mjög sjaldgæfum tilfellum hefur verið tilkynnt um banvænt lifrardrep, samfara hækkuðum lágstyrk sirolimus.

Hjá sjúklingum sem fengið hafa ónæmisbælandi meðferð, þ.á m. Rapamune, hafa komið upp tilfelli af millivefslungnasjúkdómum (interstitial lung disease) (þ.á m. lungnabólga (pneumonitis) og sjaldgæf tilvik af berkjulungnabólgu með stíflu (bronchiolitis obliterans organising pneumonia (BOOP)) og bandvefsaukning í lungum (pulmonary fibrosis)), án þekkts sýkingaruppruna, sem sum hafa reynst banvæn. Í sumum tilvikum hefur lungnabólgan lagast þegar notkun Rapamune var hætt eða skammtar minnkaðir. Hugsanlegt er að hættan aukist eftir því sem lágstyrkur sirolimus er hærri.

Tilkynnt hefur verið um lélegan gróanda sára í kjölfar líffæraígræðslu, þar á meðal bandvefsrof (fascial dehiscence), kviðslit (incisional hernia) og rof æða og líffærakerfa (anastomotic disruption) (t.d. sára, æðakerfa, loftvegs, þvagpípa, gallganga).

Greint hefur verið frá ófullkominni sæðismyndun hjá sumum sjúklingum við notkun Rapamune, sem í flestum tilfellum gekk til baka eftir að notkun var hætt (sjá kafla 5.3).

Hjá sjúklingum þar sem bið er á virkni ígrædds líffæris, getur sirolimus tafið að nýrnastarfsemi verði aftur eðlileg.

Samtímis notkun sirolimus og calcineurin hemils getur aukið áhættu á því að calcineurin hemill valdi þvageitrunarblóðlýsu (haemolytic uraemic syndrome)/ blóðflagnafæðarpurpura með segamyndun (thrombotic thrombocytopenic purpura), /blóðstorku-smáæðakvilla (thrombotic microangiopathy) HUS/TTP/TMA.

Greint hefur verið frá staðbundnu nýrnahnoðrahersli í geira.

Einnig hefur verið tilkynnt um vökvasöfnun, þar með talinn bjúg í útlimum, vessabjúg, fleiðruvökva og vökva í gollurshúsi (þar með talið vökva sem hefur marktæk áhrif á blóðflæði hjá börnum og fullorðnum), hjá sjúklingum sem fengu Rapamune.

Í rannsókn varðandi mat á öryggi og verkun á breytingu meðferðar úr calcineurin hemli yfir í sirolimus (markgildi er 12‑20 ng/ml) sem viðhaldsmeðferð hjá nýrnaþegum; var innritun stöðvuð við sjúklingafjölda (n=90) með grunnlínu gaukulsíunarhraða lægri en 40 ml/mín (sjá kafla 5.1). Alvarlegar aukaverkanir þar með taldar lungnabólga, bráð höfnun, tap ígrædds líffæris og dauði komu fyrr fram í þeim hluta sjúklinganna sem voru meðhöndlaðir með sirolimus (n=60, miðgildi tímalengdar eftir ígræðslu var 36 mánuðir).

Tilkynnt hefur verið um blöðrur á eggjastokkum og tíðatruflanir (þ.m.t. tíðateppu og asatíðir). Vísa á sjúklingum með einkenni blaðra á eggjastokkum til sérfræðings til frekara mats. Tíðni blaðra á eggjastokkum getur verið meiri hjá konum fyrir tíðahvörf en eftir tíðahvörf. Í sumum tilvikum hafa blöðrur á eggjastokkum og tíðakvillar gengið til baka þegar meðferð með Rapamune hefur verið hætt.

Börn

Klínískar samanburðarrannsóknir með sambærilegum skömmtum og ráðlagðir eru við Rapamune notkun hjá fullorðnum hafa ekki verið framkvæmdar hjá börnum eða unglingum yngri en 18 ára.

Öryggi var metið í klínískri samanburðarrannsókn þar sem nýrnaþegar yngri en 18 ára sem taldir voru í mikilli ónæmisfræðilegri áhættu tóku þátt. Var áhættan skilgreind sem saga um eina eða fleiri bráðar hafnanir á ósamgena ígræðslu og/eða ef til staðar var langvarandi ósamgena ígræðslu nýrakvilli sem sást við töku vefjasýnis úr nýrum (sjá kafla 5.1). Notkun Rapamune ásamt calcineurin hemlum og barksterum tengdist aukinni hættu á versnun á nýrnastarfsemi, breyttum gildum lípíða í sermi (þar með talið en ekki takmarkað við aukningu á tríglýceríðum og kólesteróli í sermi) og þvagfærasýkingum. Meðferðaráætlunin sem rannsökuð var (samfelld notkun Rapamune ásamt calcineurin hemli) er hvorki ráðlögð fyrir fullorðna sjúklinga né börn (sjá kafla 4.1).

Í annarri rannsókn þar sem nýrnaþegar 20 ára og yngri tóku þátt, var ætlunin að meta öryggi hægfara minnkunar á barksteranotkun (byrja 6 mánuðum eftir ígræðslu) frá ónæmisbælandi meðferðaráætlun sem hafin var við ígræðslu. Meðferðin fól í sér ónæmisbælingu á hæstu skömmtum með bæði Rapamune og calcineurin hemli ásamt basiliximab örvun. Af þeim 274 sjúklingum sem tóku þátt í rannsókninni var tilkynnt um 19 sjúklinga (6,9%) sem höfðu fengið eitilfrumufjölgun eftir ígræðslu (post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD)). Meðal 89 sjúklinga sem vitað var til að voru Epstein-Barr veiru (EBV) seróneikvæðir fyrir ígræðslu var tilkynnt um 13 (15,6%) sem höfðu fengið PTLD. Allir sjúklingarnir sem fengu PTLD voru yngri en 18 ára.

Ekki er næg reynsla af Rapamune til þess að hægt sé að mæla með notkun þess hjá börnum og unglingum (sjá kafla 4.2).

Aukaverkanir sem komu fram hjá sjúklingum með S‑LAM

Öryggi var metið í samanburðarrannsókn á 89 sjúklingum með LAM, 81 þeirra var með S‑LAM og 42 þeirra fengu meðferð með Rapamune (sjá kafla 5.1). Aukaverkanirnar sem komu fram hjá sjúklingum með S‑LAM voru í samræmi við þekktar öryggisupplýsingar fyrir lyfið til fyrirbyggjandi meðferðar gegn líffærahöfnun við nýrnaígræðslu auk minnkaðrar líkamsþyngdar, sem var tilkynnt um í rannsókninni með hærri tíðni með Rapamune samanborið við það sem sást með lyfleysu (algengar, 9,5% á móti algengar, 2,6%).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx).

**4.9 Ofskömmtun**

Reynsla af ofskömmtun á lyfinu er í lágmarki í dag. Einn sjúklingur fékk gáttatitring eftir að hafa tekið inn 150 mg af Rapamune. Almennt eru aukaverkanir vegna ofskömmtunar sambærilegar við þær sem taldar eru upp í kafla 4.8. Við ofskömmtun á í öllum tilfellum að hefja almenna stuðningsmeðferð. Vegna lítillar leysni lyfsins í vatni og mikillar bindingar við rauð blóðkorn og plasma prótein, er ekki gert ráð fyrir að Rapamune hreinsist að neinu marki út með blóðskilun.

**5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

**5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Lyf til ónæmisbælingar. ATC flokkur: L04AH01

Sirolimus hamlar virkjun á T frumum sem flest áreiti valda, með því að blokka kalsíumháðan og óháðan innanfrumu flutning á boðum. Rannsóknir sýna að verkunarmáti þess er annar en hjá ciklosporín, tacrolimus og öðrum ónæmisbælandi efnum. Vísbendingar úr tilraunum gefa til kynna að sirolimus bindist sérhæft við frymis FKPB-12 prótein og að FKPB 12-sirolimus heildin hamli virkjun á Target Of Rapamycin (mTOR), úr mönnum, sem er mikilvægur kínasi fyrir frumuskiptingu. Blokkun á mTOR hefur í för með sér blokkun á fjölmörgum sérhæfðum boðleiðum. Þetta hefur í för með sér að virkjun eitilfrumna blokkast, sem veldur ónæmisbælingu.

Hjá dýrum, hefur sirolimus bein ónæmisbælandi áhrif á virkjun T og B frumna, svo sem höfnun á ósamgena ágræðslu.

LAM felur í sér íferð frumna sem líkjast sléttvöðvafrumum í lungnavef sem bera með sér stökkbreytingar sem stöðva virkni TSC-gensins (tuberous sclerosis complex,TSC) (LAM frumur). Tap á virkni TSC-gens virkjar mTOR boðleiðina sem veldur frumnafjölgun og losun vessaæðamyndandi vaxtarþátta. Sirolimus hefur hamlandi áhrif á virkjuðu mTOR boðleiðina og með því fjölgun LAM frumna.

Klínískar rannsóknir

*Fyrirbyggjandi meðferð gegn líffærahöfnun*

Sjúklingar með litla til meðal ónæmisáhættu voru rannsakaðir í III.stigs ciklosporín brottnáms – Rapamune viðhalds rannsókninni sem í voru sjúklingar sem fengu ósamgena nýrnaígræðslu úr látnum eða lifandi gjafa. Einnig voru endurígræðslu líffæraþegar, þar sem fyrri vefur var í a.m.k. 6 mánuði eftir ígræðslu taldir með. Ciklosporín var ekki tekið frá þeim sem fengu Banff Grade 3 bráðahafnanir, sem voru háðir blóðskilun, höfðu kreatínín í sermi meira en 400 míkrómól/l eða höfðu ófullkomna nýrnastarfsemi til þess að styðja ciklosporín brottnám. Ekki voru rannsakaðir nægilega margir sjúklingar í mikilli hættu á að tapa ígræddu líffæri í ciklosporín brottnáms- Rapamune viðhalds rannsókninni og ekki er mælt með að þeir fari í þessa meðferð.

Eftir 12, 24 og 36 mánuði var líftími sjúklings og ígrædds líffæris svipaður hjá báðum hópum. Eftir 48 mánuði var tölfræðilega marktækur munur á líftíma ígrædds líffæris í hag meðferðarhóps sem fékk Rapamune og hætt var töku ciklosporíns, samanborið við meðferðarhóp sem fékk Rapamune ásamt ciklosporín (hvort sem þeir sem duttu út á eftirfylgnitímabilinu voru teknir með eða útilokaðir). Samkvæmt fyrstu lífsýnatöku var marktækt hærra hlutfall höfnunar hjá meðferðarhópi sem hætti töku ciklosporins (9,8%) samanborið við hópinn sem hélt áfram töku ciklosporins (4,2%) á tímabilinu frá því að slembiröðun var framkvæmd og að 12 mánuðum. Eftir þann tíma, var munurinn á hópunum ómarktækur.

Meðal gaukulsíunarhraði (GFR) eftir 12, 24, 36, 48 og 60 mánuði var marktækt hærri hjá sjúklingum sem fengu Rapamune eftir að ciklosporín gjöf var hætt en hjá þeim meðferðarhópi sem fékk Rapamune ásamt ciklosporín. Eftir að gerð var greining á gögnum, að 36 mánuðum eða lengri tíma liðnum, sem sýndi að munurinn á líftíma ígrædds líffæris og nýrnastarfsemi hjá hópunum jókst, auk þess sem blóðþrýstingur var marktækt lægri hjá þeim sem hætt höfðu töku ciklosporíns, var ákveðið að stöðva þátttöku einstaklinga sem fengu Rapamune ásamt ciklosporin. Eftir 60 mánuði voru tilfelli illkynja meina sem ekki voru í húð, marktækt fleiri í þeim hópi sem hélt áfram á ciklosporini eða 8,4% samanborið við þá sem hættu á ciklosporíni eða 3,8%. Marktæk seinkun mældist á miðgildi tímans fram að fyrsta tilfelli á krabbameini í húð.

Öryggi og verkun breytingar úr calcineruin hemlum yfir í Rapamune hjá nýrnaþegum (6‑120 mánuðum eftir ígræðsluna) var metin í slembiraðaðri, fjölsetra samanburðarrannsókn, skipt upp eftir reiknuðum gaukulsíunarhraða við grunnlínu (20‑40 ml/mín. eða meiri en 40 ml/mín.). Ónæmisbælandi lyf, sem notuð voru samtímis voru mycofenólat mófetil, azathioprin og barksterar. Hætt var að taka sjúklinga inn í rannsóknina með reiknaðan gaukulsíunarhraða við grunnlínu minni en 40 ml/mín., vegna misvægis er varðaði öryggi (sjá kafla 4.8).

Hjá sjúklingum með reiknaðan gaukulsíunarhraða meiri en 40 ml/mín., batnaði nýrnastarfsemi almennt ekki. Fjöldi bráðra hafnana, taps á ígræddu líffæri og dauði var svipaður eftir 1 og 2 ár. Meðhöndlun bráðra aukaverkana var tíðari á fyrstu 6 mánuðum eftir skipti yfir í Rapamune. Í hópnum með gaukulsíunarhraða við grunnlínu meiri en 40 ml/mín., var meðal og miðgildi próteina í þvagi og kreatínín hlutfall, marktækt hærra í hópnum sem skipti yfir í Rapamune, samanborið við þá sem héldu áfram á calcineurin hemlum eftir 24 mánuði (sjá kafla 4.4). Einnig var tilkynnt um ný tilfelli nýrungaheilkennis (sjá kafla 4.8).

Eftir 2 ár voru marktækt færri í hópnum sem skipti yfir í Rapamune, með illkynja mein í húð, sem ekki var sortuæxli (1,8%), en í hópnum sem hélt áfram á calineurin hemlum (6,9%). Í undihópi rannsóknarinnar hjá sjúklingum með gaukulsíunarhraða við grunnlínu meiri en 40 ml/mín. og eðlilegan próteinútskilnað í þvagi, var reiknaður gaukulsíunarhraði hærri eftir 1 og 2 ár hjá sjúklingum sem skiptu yfir í Rapamune en hjá samsvarandi undirhópi sjúklinga sem hélt áfram á calcineurin hemlum. Hlutfall bráðrar höfnunar, taps á ígræddu líffæri og dauða var áþekkt en útskilnaður próteina í þvagi var meiri hjá þeim þátttakendum í undirrannsóknini sem fengu Rapamune meðferð en hjá hinum.

Í opinni fjölsetra samanburðarrannsókn með slembiröðun þar sem nýrnaþegar voru annaðhvort færðir af tacrolimus yfir á sirolimus 3 til 5 mánuðum eftir ígræðslu eða voru áfram á tacrolimus, var enginn marktækur munur á nýrnastarfsemi eftir 2 ár. Fleiri aukaverkanir (99,2% á móti 91,1%, p=0,002\*) og meðferðarrof vegna aukaverkana voru í hópnum sem skipti yfir í sirolimus miðað við þá sem fengu tacrolimus (26,7% á móti 4,1%, p<0,001\*). Tíðni bráðra hafnana, staðfestar með vefsýni, var hærri (p=0,020\*) hjá sjúklingum sem fengu sirolimus (11, 8,4%) en þeim sem fengu tacrolimus (2, 1,6%) á tveimur árum; flestar hafnanir voru vægar að alvarleika (8 af 9 [89%] T-frumu bráð höfnun staðfest með vefjasýni, 2 af 4 [50%] mótefnaháð bráða höfnun staðfest með vefjasýni) í hópnum sem fékk sirolimus. Sjúklingar sem höfðu bæði mótefnaháða og T-frumuháða höfnun í sama vefjasýni voru taldir einu sinni fyrir hvorn flokkinn. Fleiri sjúklingar sem skiptu yfir í sirolimus fengu nýtt tilfelli af sykursýki, sem skilgreint er sem einhver sykursýkismeðferð í minnst 30 samfellda daga eða að minnsta kosti 25 daga samfleytt (án rofs) eftir slembiröðun, fastandi glúkósi ≥126 mg/dl eða glúkósi, ekki fastandi, ≥200 mg/dl eftir slembiröðun (18,3% á móti 5,6%, p=0,025\*). Tíðni flöguþekjukrabbameins í húð var lægri í hópnum sem fékk sirolimus (0% á móti 4,9%). \*Athugasemd: p-gildi eru ekki stýrð fyrir fjölprófunum.

Í tveimur fjölsetra klínískum rannsóknum voru nýir nýrnaþegar meðhöndlaðir með sirolimus mycofenólat mófetil, barksterum og IL‑2 viðtakablokkum, með marktækt hærri bráðahöfnun og hærri dánartíðni en sjúklingar sem fengu calcineurin hemla, mycofenólat mófetil, barkstera og IL‑2 viðtakablokka (sjá kafla 4.4). Nýrnastarfsemi var ekki betri í meðferðarhópnum sem fékk í upphafi sirolimus í fyrsta sinn, án calcineurin hemla.

Stytt skammtaáætlun fyrir daclizumab var notuð í einni rannsókninni.

Í slembuðu samanburðarmati á ramípríl miðað við lyfleysu til að koma í veg fyrir próteinmigu hjá nýrnaþegum sem skiptu úr calcineurin hemlum í sirolimus sást munur á fjölda sjúklinga með bráða höfnun staðfesta með vefjasýni eftir 52 vikur [13 (9,5%) miðað við 5 (3,2%), í sömu röð; p = 0,073]. Tíðni bráðrar höfnunar var hærri hjá sjúklingum sem fengu 10 mg upphafsskammt af ramípríli (15%) miðað við sjúklinga sem fengu 5 mg upphafsskammt (5%). Flestar hafnanir komu fram innan sex mánaða frá því að skipt var og voru vægar að alvarleika; ekki var tilkynnt um tap á ígræddu líffæri meðan á rannsókninni stóð (sjá kafla 4.4).

*Sjúklingar með stakt vessaæða- og sléttvöðvaæxlager (sporadic lymphangioleiomyomatosis, S‑LAM)*

Öryggi og verkun Rapamune til meðferðar við S‑LAM var metið í slembiraðaðri, tvíblindri, fjölsetra samanburðarrannsókn. Í rannsókninni var Rapamune (skammtur aðlagaður að 5‑15 ng/ml) borið saman við lyfleysu á 12 mánaða meðferðartímabili, og síðan 12 mánaða eftirfylgnitímabili hjá sjúklingum með TSC‑LAM eða S‑LAM. Áttatíu og níu (89) sjúklingar voru skráðir til þátttöku á 13 rannsóknarsetrum í Bandaríkjunum, Kanada og Japan; 81 sjúklingur var með S‑LAM; af þeim var 39 sjúklingum slembiraðað til að fá lyfleysu og 42 sjúklingum til að fá Rapamune. Lykilviðmið fyrir þátttöku var þvingað útöndunarrúmmál mælt í 1 sekúndu (FEV1) ≤70% af því sem var spáð í upphafsheimsókninni, eftir notkun berkjuvíkkandi lyfs. Hjá sjúklingum með S‑LAM, voru sjúklingar sem skráðir voru til þátttöku með miðlungi langt genginn lungnasjúkdóm, með grunngildi FEV1 49,2±13,6% (meðaltal ±SD) af spáðu gildi. Aðalendapunktur var munurinn milli hópanna hvað varðar hraða breytinga á FEV1 (hallatala). Á meðferðartímanum hjá sjúklingum með S‑LAM var meðalhalli ±SE FEV1 -12±2 ml á mánuði í lyfleysuhópnum og 0,3±2 ml á mánuði í Rapamune hópnum (p<0,0001). Hreinn munur á meðalbreytingu á FEV1 milli hópa á meðferðartímanum var 152 ml eða u.þ.b. 11% af meðal FEV1 við skráningu.

Samanborið við lyfleysuhópinn var sirolimus hópurinn með bata frá grunngildi að 12 mánuðum mælt sem hröð fráblástursgeta (forced vital capacity) (-12±3 á móti 7±3 ml á mánuði, í þessari röð, p<0,0001), sermisvaxtarþáttur D æðaþels (serum vascular endothelial growth factor D,VEGF‑D; --8,6±15,2 á móti -85,3±14,2 pg/ml á mánuði, í þessari röð, p<0,001) og lífsgæði (Visual Analogue Scale – Quality of Life [VAS-QOL] einkunn: -0,3±0,2 á móti 0,4±0,2 á mánuði, í þessari röð, p=0,022) og virk afkastageta (functional performance) (-0,009±0,005 á móti 0,004±0,004 á mánuði, í þessari röð, p=0,044). Enginn marktækur munur var milli hópa á þessu tímabili á breytingu á rúmmáli loftmagns eftir að útöndun lýkur (functional residual capacity (FRC)) eftir 6‑mínútna göngufjarlægð, getu lungna til að dreifa kolmónoxíði eða einkunn fyrir almenna vellíðan hjá sjúklingum með S‑LAM.

Börn

Rapamune var metið í 36 mánaða klínískri samanburðarrannsókn þar sem nýrnaþegar yngri en 18 ára sem taldir voru í mikilli ónæmisfræðilegri áhættu tóku þátt. Var áhættan skilgreind sem saga um eina eða fleiri bráðar hafnanir á ósamgena ígræðslu og/eða ef til staðar var langvarandi ósamgena ígræðslu nýrakvilli sem sást við töku vefjasýnis úr nýrum. Þátttakendur fengu annarsvegar Rapamune (sirolimus markstyrkur 5 til 15 ng/ml) ásamt calcineurin hemli og barksterum og hins vegar ónæmisbælingu fyrir tilstilli calcineurin hemils án Rapamune. Ekki tókst að sýna fram á yfirburði hjá Rapamune hópnum miðað við samanburðarhóp hvað varðar fyrstu einkenni bráða höfnunar staðfest með vefjasýni, tap á ígræddu líffæri eða dauða. Eitt dauðsfall átti sér stað í hvorum hóp.

Notkun Rapamune ásamt calcineurin hemlum og barksterum var tengd aukinni hættu á versnun nýrnastarfsemi, breyttum gildum lípíða í sermi (þar með talið en ekki takmarkað við aukningu tríglýceríða og heildarkólesteróls í sermi) og þvagfærasýkingum (sjá kafla 4.8).

Óásættanlega há tíðni PTLD kom fram hjá börnum í klínískri ígræðslurannsókn þegar hæsti skammtur af Rapamune var gefinn börnum og unglingum ásamt hæsta skammti af calcineurin hemlum með basiliximab og barksterum (sjá kafla 4.8).

Í afturvirkri skoðun á blóðtappa í bláæðum lifrar (veno-occlusive disease) hjá sjúklingum sem fengu beinmergseyðandi stofnfrumuígræðslu og notuðu cýklófosfamíð og geislameðferð fyrir allan líkamann, var aukning á tíðni blóðtappa í bláæðum lifrar hjá sjúklingum sem fengu Rapamune, sérstaklega við samtímis notkun metótrexats.

**5.2 Lyfjahvörf**

Mixtúra, lausn

Sirolimus frásogast fljótt eftir inntöku Rapamune mixtúrunnar, hámarksstyrkur hjá heilbrigðum einstaklingum næst 1 klst. eftir inntöku einstaks skammts og eftir 2 klst. hjá nýrnaþegum (renal allografts) í stöðugu ástandi sem fá endurtekna skammta. Aðgengi sirolimus við samtímis gjöf ciklosporíns (Sandimmun) er u.þ.b. 14%. Við endurtekna gjöf eykst meðalstyrkur sirolimus í blóði u.þ.b. þrefalt. Helmingunartími hjá nýrnaþegum sem hafa náð jafnvægi eftir margfalda skammta var 62+ 16 klst. Virkur helmingunartími er þrátt fyrir það styttri og meðal stöðug blóðþéttni náðist eftir 5 til 7 daga. Hlutfall blóð- og plasmaþéttni (B/P) = 36 gefur til kynna að sirolimus sé að miklu leyti bundið í blóðfrumum.

Sirolimus er ensímhvarfefni fyrir bæði cytochrom P450 IIIA4 (CYP3A4) og P-glykóprótein. Sirolimus umbrotnar verulega við O-demetyleringu og/eða hydroxyleringu. Sjö helstu umbrotsefnin, þar með talin hydroxyl, demetyl, og hydroxydemetyl, eru greinanleg í blóði. Sirolimus er aðalþátturinn í blóði manna og stuðlar að meira en 90% af ónæmisbælingunni. Eftir einstakan skammt af [14C] merktu sirolimus hjá heilbrigðum einstaklingum, skildist megnið (91,1%) af geislavirkninni út með saur og aðeins lítill hluti (2,2%) skildist út í þvagi.

Í klínískum rannsóknum á Rapamune voru ekki nægilega margir sjúklingar eldri en 65 ára til að ákvarða hvort þeir svara á annan hátt en yngri sjúklingar. Upplýsingar um lágstyrk sirolimus hjá 35 nýrnaþegum eldri en 65 ára voru svipaðar og hjá fullorðnum (n=822) frá 18 til 65 ára.

Hjá börnum á aldrinum 5 til 11 ára og 12 til 18 ára sem þurfa blóðskilun (lækkun gaukulsíunarhraða 30% til 50 %) var CL/F (leiðrétt fyrir líkamsþyngd) (the mean weight-normalized CL/F) hærri hjá yngri sjúklingum (580 ml/klst./kg) en hjá eldri sjúklingum (450 ml/klst./kg) samanborðið við fullorðna (287 ml/klst./kg). Mikil dreifing var milli einstaklinga í hverjum aldurshópi.

Þéttni sirolimus var mæld í samanburðarrannsóknum hjá börnum sem fengið höfðu nýrnaígræðslu og voru einnig á ciklosporín og barksterameðferðum. Lágstyrkstakmarkið var 10‑20 ng/ml. Við jafnvægi fengu 8 börn á aldrinum 6‑11 ára meðalskammta ± staðalfrávik, 1,75 ± 0,71 mg/dag (0,064 ± 0,018 mg/kg; 1,65 ± 0,43 mg/m2) meðan 14 unglingar á aldrinum 12‑18 ára fengu meðalskammta ± staðalfrávik, 2,79 ± 1,25 mg/dag (0,053 ± 0,0150 mg/kg; 1,86 ± 0,61 mg/m2). Yngri börnin höfðu hærri CL/F (leiðrétt fyrir líkamsþyngd) (214 ml/klst./kg) miðað við unglingana (136 ml/klst./kg). Þessi gögn gefa til kynna að yngri börn gætu þurft hærri skammta, aðlagaða líkamsþyngd miðað við unglinga og fullorðna til þess að ná fram svipuðum markstyrk. Hins vegar þarf fleiri gögn til þess að hægt sé að staðfesta slíkar skammtaráðleggingar fyrir börn.

Hjá sjúklingum með litla og meðalskerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkun A eða B), jukust meðalgildi AUC fyrir sirolimus um 61% og t1/2 um 43% og CL/F minnkaði um 33% samanborðið við venjulega heilbrigða einstaklinga. Hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstafsemi (Child Pugh flokkun C), jukust meðalgildi AUC um 210% og t1/2 fyrir sirolimus um 170% og CL/F minnkaði um 67% samanborið við venjulega heilbrigða einstaklinga. Þeim mun lengri sem helmingunartíminn er hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi, þeim mun síðar næst jafnvægi.

Tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa

Lyfjahvörf sirolimus eru svipuð hjá mismunandi hópum með nýrnastarfsemi frá því að vera eðlileg og upp í það að vera engin (blóðskilunarsjúklingar).

Vessaæða- og sléttvöðvaæxlager (lymphangioleiomyomatosis, LAM)

Í klínískri rannsókn á sjúklingum með LAM var miðgildi lágþéttni sirolimus í heilblóði 6,8 ng/ml (millifjórðungsbil 4,6 til 9,0 ng/ml; n=37) eftir að hafa fengið sirolimus töflur í 3 vikur í skömmtum með 2 mg/dag. Með eftirliti með þéttni (ákjósanlegur þéttni 5 til 15 ng/ml) var miðgildi þéttni sirolimus í lok 12 mánaða meðferðartíma 6,8 ng/ml (millifjórðungsbil 5,9 til 8,9 ng/ml; n=37).

**5.3 Forklínískar upplýsingar**

Aukaverkanir sem ekki komu fram í klínískum rannsóknum, en sáust hjá dýrum við skammta sem eru svipaðir meðferðarskömmtum og skipta hugsanlega máli við klíníska notkun voru sem hér segir: frymisbólur á briseyjafrumum, hrörnun í eistapíplum, sáramyndanir í maga og þörmum, beinbrot og beinbris (bone calluses), blóðfrumumyndun í lifur og lungna fosfolipidósa.

Sirolimus olli ekki stökkbreytingum í *in vitro* víxluðum stökkbreytimælingum í bakteríum, í Kínahamsturs eggfrumu litningafrávikamælingu, í músa eitlafrumu stökkbreytimælingu eða í *in vivo* músa micronucleus mælingu.

Rannsóknir á krabbameinsvaldandi eiginleikum sem framkvæmdar voru á músum og rottum sýndu fram á aukningu á eitlaæxlum (karl- og kvenkyns mýs), lifrarfrumu kirtlaæxli og þekjuvefskrabbamein (karlkyns mýs) og kyrningahvítblæði (kvenkyns mýs). Þekkt er að búast má við meinsemdum (eitlaæxli) af völdum ónæmisbælandi efna og í einstaka tilfellum hefur verið tilkynnt um þær hjá sjúklingum. Í músum varð vart við aukningu á langvarandi sárum á húð. Breytingarnar gætu tengst langvarandi ónæmisbælingu. Millifrumueista kirtlaæxli í rottum benda til tegundarháðs svars við gulbúshormóni og er talið hafa takmarkaða klíníska þýðingu.

Í frjósemisrannsóknum varð vart við minni frjósemi hjá karlkyns rottum. Tilkynnt var um

að hluta afturkræfa minnkun á sæðismyndun í 13 vikna rottutilraun. Í ljós kom minnkun á þunga eistna og/eða sáramyndun í vefjum (t.d. rýrnun á tubular og tubular giant cells) í rottu og aparannsókn. Í rottum olli sirolimus fóstureitrun sem kom fram sem aukin dánartíðni og minnkun á fósturþunga (samfara seinkun á beinmyndun í beinagrind) (sjá kafla 4.6).

**6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

**6.1 Hjálparefni**

Polysorbate 80 (E433)

Phosal 50 PG (fosfatidýlkólin, própýlenglýkól (E1520), mónó‑ og díglyseríðar, etanól, soja fitusýrur og askorbýl palmitat).

**6.2 Ósamrýmanleiki**

Ekki má þynna Rapamune í greipaldinsafa eða öðrum vökvum að undanskildu vatni og appelsínusafa (sjá kafla 6.6).

Rapamune mixtúra inniheldur pólýsorbat-80, sem vitað er að eykur hraða á útdrætti tví-(2‑ethýlhexýl)phthalate (DEHP) úr pólývinýlklóríði (PVC). Það er mikilvægt að fylgja leiðbeiningum og drekka Rapamune mixtúru strax þegar plastílát er notað við að þynna lyfið og/eða þegar lyfið er gefið (sjá kafla 6.6).

**6.3 Geymsluþol**

2 ár.

30 daga eftir að flaskan hefur verið opnuð.

24 klst. í skammtasprautunni (við stofuhita, en ekki yfir 25°C).

Eftir að lausnin hefur verið þynnt, (sjá kafla 6.6) á að nota lyfið strax.

**6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið í kæli (2°C – 8°C).

Geymið í upprunalegri flösku til varnar gegn ljósi.

Ef nauðsyn krefur, getur sjúklingurinn geymt flöskurnar við stofuhita að 25°C í stuttan tíma (24 klst.).

Varðandi upplýsingar um geymsluaðstæður lyfs eftir þynningu, sjá kafla 6.3.

**6.5 Gerð íláts og innihald**

Hver pakki inniheldur: eina flösku (gulbrúnt gler) sem inniheldur 60 ml af Rapamune lausn, eitt millistykki fyrir sprautu, 30 skammtasprautur (gulbrúnt polyprópýlen) og einn kassa fyrir sprautu.

**6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Leiðbeiningar um notkun og meðhöndlun:

Nota á skömmtunarsprautuna til að draga upp fyrirskrifað magn af Rapamune úr flöskunni. Sprautið réttu magni af Rapamune úr sprautunni í annað hvort gler eða plast ílát með að minnsta kosti 60 ml af vatni eða appelsínusafa. Ekki má nota neina aðra vökva, þar með talið greipaldinsafa, til þynningar.

Hrærið vandlega og drekkið strax. Fyllið ílátið aftur með að minnsta kosti 120 ml af vatni eða appelsínusafa, hrærið vandlega og drekkið strax.

**7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgía

**8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/01/171/001

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 13. mars 2001.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 13. mars 2011

**10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar [http://www.serlyfjaskra.is](http://www.serlyfjaskra.is/)

**1. HEITI LYFS**

Rapamune 0,5 mg húðaðar töflur

Rapamune 1 mg húðaðar töflur

Rapamune 2 mg húðaðar töflur

**2. INNIHALDSLÝSING**

Rapamune 0,5 mg húðaðar töflur

Hver húðuð tafla inniheldur 0,5 mg af sirolimus.

Rapamune 1 mg húðaðar töflur

Hver húðuð tafla inniheldur 1 mg af sirolimus.

Rapamune 2 mg húðaðar töflur

Hver húðuð tafla inniheldur 2 mg af sirolimus.

Hjálparefni með þekkta verkun

Rapamune 0,5 mg húðaðar töflur

Hver tafla inniheldur 86,4 mg af laktósa einhýdrati og 215,7 mg af súkrósa.

Rapamune 1 mg húðaðar töflur

Hver tafla inniheldur 86,4 mg af laktósa einhýdrati og 215,8 mg af súkrósa.

Rapamune 2 mg húðaðar töflur

Hver tafla inniheldur 86,4 mg af laktósa einhýdrati og 214,4 mg af súkrósa.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

**3. LYFJAFORM**

Húðuð tafla (tafla).

Rapamune 0,5 mg húðaðar töflur

Gulbrún, þríhyrningslaga, húðuð tafla merkt „RAPAMUNE 0,5 mg“ á annarri hliðinni.

Rapamune 1 mg húðaðar töflur

Hvít, þríhyrningslaga, húðuð tafla merkt „RAPAMUNE 1 mg“ á annarri hliðinni.

Rapamune 2 mg húðaðar töflur

Gul til ljósbrún, þríhyrningslaga, húðuð tafla merkt „RAPAMUNE 2 mg“ á annarri hliðinni.

**4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR**

**4.1 Ábendingar**

Rapamune er notað hjá fullorðnum sjúklingum til að fyrirbyggja líffærahöfnun við litla til meðal mikla ónæmisáhættu við nýrnaígræðslu. Mælt er með að í upphafi meðferðar sé Rapamune notað með ciklosporín mixtúru og barksterum í 2 til 3 mánuði. Aðeins má halda áfram að nota Rapamune sem viðhaldsmeðferð ásamt sterum ef unnt er að minnka ciklosporín mixtúru notkun smám saman (sjá kafla 4.2 og 5.1).

Rapamune er ætlað til meðferðar hjá sjúklingum með stakt vessaæða- og sléttvöðvaæxlager (sporadic lymphangioleiomyomatosis) með miðlungi alvarlegan lungnasjúkdóm eða versnandi lungnastarfsemi (sjá kafla 4.2 og 5.1).

**4.2 Skammtar og lyfjagjöf**

Skammtar

*Fyrirbyggjandi meðferð gegn líffærahöfnun*

Meðferð ætti að hefja og vera undir handleiðslu læknis með sérþekkingu á líffæraígræðslu.

*Upphafsmeðferð (2 til 3 mánuðir eftir ígræðslu)*

Venja er að gefa 6 mg stakan upphafsskammt af Rapamune sem tekinn er inn eins fljótt og hægt er eftir ígræðslu og síðan 2 mg einu sinni á dag þar til niðurstöður úr eftirliti með blóðþéttni lyfsins liggja fyrir (sjá *Eftirlit með blóðþéttni lyfsins og skammtaaðlögun*). Aðlaga þarf Rapamune skammtinn að einstaklingnum þannig að lágstyrkur (lægsti styrkur í blóði) í blóði sé 4 til 12 ng/ml (vökvagreining). Aðlaga þarf Rapamune meðferð að minnkandi skömmtum af sterum og ciklosporín mixtúru. Lagt er til að lágstyrkur ciklosporíns fyrstu 2–3 mánuði eftir ígræðslu sé á bilinu 150-400 ng/ml (einstofna greining eða sambærileg tækni) (sjá kafla 4.5).

Til þess að minnka sveiflur, skal alltaf taka Rapamune inn á sama tíma miðað við ciklosporín, 4 klst. eftir ciklosporín skammtinn og annaðhvort alltaf með mat eða alltaf án matar (sjá kafla 5.2).

*Viðhaldsmeðferð*

Hætta skal notkun ciklosporíns smám saman, á 4 til 8 vikum og aðlaga þarf Rapamune skammtinn til að ná 12–20 ng/ml lágstyrk í blóði (vökvagreining; sjá *Eftirlit með**blóðþéttni lyfsins og skammtaaðlögun*). Rapamune ætti að gefa með sterum. Hjá sjúklingum sem ekki hefur reynst mögulegt eða ekki verið hægt að reyna, að hætta notkun ciklosporíns, ætti ekki að nota Rapamune og ciklosporín saman lengur en í 3 mánuði eftir ígræðslu. Hjá slíkum sjúklingum er æskilegt að hætta notkun Rapamune, þegar hægt er og nota aðra meðferð til ónæmisbælingar.

*Eftirlit með**blóðþéttni lyfsins og skammtaaðlögun*

Fylgjast skal náið með þéttni sirolimus í blóði hjá eftirtöldum sjúklingahópum:

(1) hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi

(2) þegar efni sem örva eða bæla CYP3A4 og/eða P‑glýkóprótein (P‑gp) eru gefin samtímis og þegar notkun þeirra er hætt (sjá kafla 4.5) og /eða

(3) ef ciklosporín skammturinn er minnkaður töluvert eða notkun hætt, þar sem þessir hópar eru líklegastir til að hafa sértækar þarfir varðandi skömmtun.

Aðlögun á sirolimus meðferð ætti ekki einungis að byggja á eftirliti með blóðþéttni lyfsins. Fylgjast skal vandlega með klínískum einkennum, vefjasýnum og rannsóknarstofugildum.

Flestir sjúklingar sem fengu 2 mg af Rapamune 4 klst. eftir ciklosporín voru með lágstyrk sirolimus í blóði innan 4 til 12 ng/ml viðmiðunarmarka (sýnt fram á með vökvagreiningargildum). Ákjósanlegasta meðferðin krefst eftirlits með blóðþéttni lyfsins í öllum sjúklingum.

Best væri að niðurstöður úr fleiri en einni mælingu á lágstyrk sem fæst meira en 5 dögum eftir fyrri skammtabreytingu lægi til grundvallar aðlögunar á Rapamune skömmtun.

Sjúklingar geta skipt frá Rapamune mixtúru yfir í töflur og tekið sama magn (í mg). Ráðlagt er að mæla lágstyrk 1–2 vikum eftir að skipt hefur verið um lyfjaform eða töflustyrkleika, til að staðfesta að lágstyrkur sé innan ráðlagðra marka.

Eftir að ciklosporín meðferð er hætt, er ráðlagður lágstyrkur á bilinu 12 til 20 ng/ml (vökvagreining). Ciklosporín hindrar umbrot sirolimus og því lækka sirolimus gildi þegar ciklosporín notkun er hætt, nema sirolimus skammtar séu hækkaðir. Að meðaltali þarf að fjórfalda sirolimus skammt til þess að leiðrétta bæði fyrir því að ekki eru lengur milliverkanir (tvöföld aukning) og þörf á ónæmisbælingu eykst þegar notkun ciklosporín er hætt (tvöföld aukning). Hraði skammtaaukningar á sirolimus skal svara til hraða brotthvarfs á ciklosporín.

Ef þörf er á frekari skammtaaðlögunum á meðan viðhaldsmeðferð stendur (eftir að ciklosporín meðferð er hætt) er hægt að aðlaga skammta hjá flestum sjúklingum með því að nota einfalt hlutfall: nýr Rapamune skammtur = núverandi skammtur x (ákjósanlegur styrkur /núverandi styrk). Íhuga skal hleðsluskammt til viðbótar við nýjan viðhaldsskammt, þegar nauðsynlegt er að auka verulega lágstyrk sirolimus: Rapamune hleðsluskammtur = 3 x (nýr viðhaldsskammtur – núverandi viðhaldsskammtur). Hámarksskammtur Rapamune sem gefinn er á einum degi ætti ekki að vera hærri en 40 mg. Ef áætlaður daglegur skammtur fer yfir 40 mg, vegna hleðsluskammts til viðbótar, ætti að gefa hleðsluskammtinn á tveimur dögum. Fylgjast ætti með lágstyrk sirolimus í að minnsta kosti 3 til 4 daga eftir hleðsluskammt(a).

Ráðlögð mörk fyrir sólarhrings lágstyrk sirolimus byggjast á vökvagreiningu. Nokkrar greiningaraðferðir hafa verið notaðar til að mæla styrk sirolimus í blóði. Núverandi klínískar aðferðir við mælingu á sirolimus í blóði felast í að nota bæði vökvagreiningu og ónæmisfræðilegar mæliaðferðir. Styrkgildum sem fást með þessum mismunandi mælingaraðferðum er ekki hægt að skipta út hvoru fyrir hitt. Öll sirolimus gildi í þessari Samantekt á eiginleikum lyfs voru annaðhvort mæld með því að nota vökvagreiningaraðferðir eða hefur verið breytt í vökvagreiningargildi. Aðlögun að markgildi ætti að gera skv. þeirri magnákvörðunaraðferð sem notuð er til að mæla lágstyrk sirolimus. Þar sem niðurstöður eru háðar greiningu og rannsóknarstofu, og niðurstöður geta breyst með tímanum, verður framkvæmd aðlögunar að læknisfræðilegu gildi að vera með nákvæmri þekkingu á þeirri greiningaraðferð sem notuð er. Læknar skulu því stöðugt vera upplýstir af ábyrgum aðilum rannsóknarstofu á hverjum stað um framkvæmd þeirrar aðferðar sem notuð er til að ákvarða styrk siroliums.

*Sjúklingar með stakt vessaæða- og sléttvöðvaæxlager (sporadic lymphangioleiomyomatosis, S‑LAM)*

Meðferð ætti að hefja og vera undir handleiðslu læknis með viðeigandi sérþekkingu.

Fyrir sjúklinga með S‑LAM, á upphafsskammtur Rapamune að vera 2 mg/dag. Mæla skal lágstyrk sirolimus í blóði eftir 10 til 20 daga, með skammtaaðlögunum til að viðhalda styrk á bilinu 5 til 15 ng/ml.

Hjá flestum sjúklingum er hægt að byggja skammtaaðlögun á einföldu hlutfalli: nýr Rapamune skammtur = núverandi skammtur x (ákjósanlegþéttni/núverandi þéttni). Tíð aðlögun Rapamune skammta byggt á þéttni sirolimus þegar jafnvægi er ekki náð getur leitt til ofskömmtunar eða vanskömmtunar vegna þess að sirolimus hefur langan helmingunartíma. Þegar viðhaldsskammti Rapamune er náð, ættu sjúklingar að fá áfram nýja viðhaldsskammtinn í minnst 7 til 14 daga áður en frekari skammtaaðlögun fer fram með eftirliti með þéttni. Þegar stöðugum skammti er náð, skal fara fram eftirlit á minnst 3 mánaða fresti.

Upplýsingar úr samanburðarrannsóknum á meðferð við S‑LAM lengur en í eitt ár liggja ekki fyrir enn sem komið er og því skal endurmeta ávinning meðferðar þegar lyfið er notað til lengri tíma.

*Sérstakir sjúklingahópar*

*Þeldökkir líffæraþegar*

Til eru takmarkaðar upplýsingar sem benda til þess að þeldökkir nýrnaþegar (aðallega afrískir-amerískir) þurfi hærri skammta og hærri lágstyrk sirolimus til að ná sömu verkun samanborið við þá sem ekki eru þeldökkir. Niðurstöður varðandi virkni og öryggi eru of takmarkaðar til þess að gefa út sérstakar leiðbeiningar fyrir notkun sirolimus í þeldökkum líffæraþegum.

*Aldraðir*

Í klínískum rannsóknum á Rapamune mixtúru voru sjúklingar eldri en 65 ára ekki nógu margir til að hægt væri að draga ályktanir um hvort aldraðir muni svara öðruvísi en yngri sjúklingar (sjá kafla 5.2).

*Skert nýrnastarfsemi*

Ekki er þörf á að aðlaga skammtastærð (sjá, kafla 5.2).

*Skert lifrarstarfsemi*

Úthreinsun sirolimus getur verið minnkuð hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2). Mælt er með að viðhaldsskammtur Rapamune hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstafsemi sé minnkaður um það bil um helming.

Mælt er með að fylgjast náið með lágstyrk sirolimus í blóði hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (*sjá Eftirlit með blóðþéttni lyfsins og skammtaaðlögun*). Ekki er nauðsynlegt að aðlaga upphafsskammtinn.

Hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi þarf að mæla styrk sirolimus á 5 til 7 daga fresti þar til stöðugur lágstyrkur hefur mælst þrisvar sinnum í röð eftir aðlögun skammta eða eftir hleðsluskammt vegna seinkunar á að jafnvægi náist þar sem helmingunartími er lengri.

*Börn*

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Rapamune hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára.

Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í köflum 4.8, 5.1 og 5.2 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

Lyfjagjöf

Rapamune er eingöngu ætlað til inntöku.

Ekki er hægt að mæla með því að töflurnar séu muldar, tuggðar eða þeim skipt, þar sem aðgengi taflnanna hefur ekki verið kannað eftir slíkt.

Til þess að minnka sveiflur, skal taka Rapamune annaðhvort alltaf með mat eða alltaf án matar.

Forðast á neyslu greipsafa (sjá kafla 4.5).

Ekki ætti að taka margar 0,5 mg töflur í stað 1 mg taflna eða annarra styrkleika (sjá kafla 5.2).

**4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

**4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

Rapamune hefur ekki verið nægilega rannsakað í sjúklingum sem eru nýrnaþegar sem eru í mikilli ónæmisáhættu og því er notkun ekki ráðlögð hjá þessum sjúklingahópi (sjá kafla 5.1).

Hjá sjúklingum sem eru nýrnaþegar þar sem bið er á virkni ígrædds líffæris, getur sirolimus tafið að nýrnastarfsemi verði aftur eðlileg.

Ofnæmisviðbrögð

Ofnæmisviðbrögð, þar með talið bráðaofnæmis-/ofnæmislík viðbrögð, ofsabjúgur, skinnflagningsbólga (exfoliative dermatitis) og ofnæmisæðabólga hafa verið tengd gjöf á sirolimus (sjá kafla 4.8).

Samhliða meðferð

*Ónæmisbælandi efni (Aðeins nýrnaþegar)*

Sirolimus hefur verið gefið samtímis eftirfarandi efnum í klínískum rannsóknum:

tacrolimus, ciklosporíni, azathioprini, mycófenólat mófetili, barksterum og frumudrepandi mótefnum. Ekki hafa verið gerðar umfangsmiklar rannsóknir á notkun sirolimus samhliða öðrum ónæmisbælandi efnum.

Fylgjast skal með nýrnastarfsemi meðan á samtímis lyfjameðferð með Rapamune og ciklosporíni stendur. Hæfilega aðlögun ónæmisbælandi meðferðar ætti að hafa í huga hjá sjúklingum með hækkuð kreatínin gildi í sermi. Gæta skal varúðar við samtímis gjöf annarra efna sem vitað er að hafa skaðleg áhrif á nýrnastarfsemina.

Sjúklingar sem voru meðhöndlaðir með ciklosporíni og Rapamune í meira en 3 mánuði höfðu hærri kreatínín gildi í sermi og lægri útreiknaðan gaukulsíunarhraða (glomerular filtration rate) samanborið við sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með ciklosporíni og lyfleysu eða azathioprini sem viðmið. Sjúklingar sem voru teknir af ciklosporín meðferð með góðum árangri höfðu lægri kreatínín gildi í sermi og aukinn gaukulsíunarhraða ásamt lægri tíðni illkynja sjúkdóma, samanborið við sjúklinga sem héldu áfram á ciklosporíni. Ekki er hægt að mæla með áframhaldandi samtímis gjöf Rapamune og ciklosporíns sem viðhaldsmeðferð.

Byggt á upplýsingum úr frekari klínískum rannsóknum er ekki mælt með notkun Rapamune, mycofenólat mófetil og barkstera í samsetningu með lyfi sem eykur mótefni gegn IL‑2 viðtökum (IL2R Ab) við nýrnaígræðslu í fyrsta sinn (sjá kafla 5.1).

Mælt er með reglulegri mælingu próteina í þvagi. Í rannsókn á viðhaldsmeðferð hjá nýrnaþegum, þar sem metin var umbreyting frá calcineurin hemlum yfir í Rapamune, var algengt að prótein ykist í þvagi 6‑24 mánuðum eftir breytinguna yfir í Rapamune (sjá kafla 5.1). Einnig var tilkynnt um ný tilfelli af nýrungaheilkenni (nephrotic syndrome) hjá 2% sjúklinga í rannsókninni (sjá kafla 4.8). Í opinni rannsókn með slembiröðun tengdist umbreyting úr calcineurin hemlinum tacrolimus yfir í Rapamune í viðhaldsmeðferð hjá nýrnaþegum óhagstæðu öryggissniði (safety profile) án verkunarávinnings og því er ekki hægt að mæla með þeirri breytingu (sjá kafla 5.1).

Samtímis notkun Rapamune og calcineurin hemils getur aukið hættu á því að calcineurin hemill valdi þvageitrunarblóðlýsu (haemolytic uraemic syndrome)/ blóðflagnafæðarpurpura með segamyndun (thrombotic thrombocytopenic purpura)/blóðstorku-smáæðakvilla (thrombotic microangiopathy) (HUS/TTP/TMA).

*HMG-CoA redúktasa hemlar*

Í klínískum rannsóknum þoldist samtímis gjöf Rapamune og HMG-CoA redúktasa hemla og/eða fíbrata vel. Á meðan Rapamune meðferð stendur með eða án ciklosporíns skal fylgjast með hækkun lípíða hjá sjúklingum og hugsanlegri myndun rákvöðvalýsu (rhabdomyolysis) og annarra aukaverkana sem lýst er í tilsvarandi samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC) þessara lyfja, hjá sjúklingum sem fá einnig HMG‑CoA redúktasa hemil og/eða fíbröt.

*Cytochrom P450 ísóensím og P-glýkóprótein*

Samtímis notkun sirolimus og öflugra hemla á CYP3A4 og/eða fjöllyfja P‑glýkóprótein (P‑gp) útflæðisdæluna (eins og ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, telithromycin eða clarithromycin) getur aukið gildi sirolimus í blóði og er ekki ráðlögð.

Samtímis notkun með öflugum örvum á CYP3A4 og/eða P‑gp (eins og rifampin, rifabutin) er ekki ráðlögð.

Ef ekki er hægt að komast hjá samtímis notkun örva eða hemla á CYP3A4 og/eða P‑gp er ráðlagt að fylgjast með lágstyrk sirolimus í blóði og klínísku ástandi sjúklingsins á meðan þeir eru notaðir samtímis sirolimus og eftir að notkun þeirra er hætt. Nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammt sirolimus (sjá kafla 4.2 og 4.5).

*Ofsabjúgur*

Samtímis gjöf Rapamune og ACE (angiotensin-coverting enzyme) hemla hefur leitt til viðbragða sem líkjast ofsabjúg. Hækkuð þéttni sirolimus, til dæmis vegna milliverkunar við öfluga CYP3A4 hemla (með/án samtímis gjöf ACE hemla) getur einnig aukið líkur á ofsabjúg (sjá kafla 4.5). Í sumum tilvikum hvarf ofsabjúgurinn þegar notkun Rapamune var hætt eða skammturinn minnkaður.

Aukin tíðni bráðrar höfnunar, staðfest með vefjasýni, hefur sést hjá nýrnaþegum við samhliðanotkun sirolimus með ACE hemlum (sjá kafla 5.1). Hafa skal náið eftirlit með sjúklingum sem fá sirolimus ef þeir taka ACE hemla samhliða.

*Bólusetning*

Ónæmisbæling getur haft áhrif á svörun við bólusetningum. Á meðan meðhöndlun stendur með ónæmisbælandi lyfjum eins og t.d. Rapamune getur virkni bólusetninga minnkað. Notkun á lifandi bóluefnum á að forðast á meðan að meðhöndlun með Rapamune stendur yfir.

Illkynja sjúkdómar

Aukið næmi fyrir sýkingum og hugsanleg myndun eitlaæxla og annarra illkynja meina, sérstaklega á húð, gæti komið í kjölfar ónæmisbælingar (sjá kafla 4.8).

Eins og vant er um sjúklinga með aukna hættu á húðkrabbameini, skal forðast sólarljós og útfjólublátt ljós (UV) með því að klæðast fötum sem verja húðina og nota sólarvörn með háum varnarstuðli.

Sýkingar

Ofbæling á ónæmiskerfinu getur einnig aukið næmi fyrir sýkingum, þ.m.t. tækifærissýkingum (bakteríu-, sveppa-, veiru og frumdýrasýkingum), banvænum sýkingum og sýklasótt.

Á meðal þessara sýkinga hjá nýrnaþegum er BK veirutengdur nýrnakvilli og JC veirutengd ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga (PML). Þessar sýkingar tengjast álagi vegna mikillar ónæmisbælingar og geta leitt til alvarlegs eða banvæns ástands. Læknirinn skal hafa þetta í huga við mismunagreiningu hjá ónæmisbældum sjúklingum með versnandi nýrnastarfsemi eða einkenni frá taugakerfi.

Tilkynnthefur verið um *Pneumocystis carinii* lungnabólgutilfelli hjá sjúklingum sem eru nýrnaþegar sem ekki fengu fyrirbyggjandi sýklalyfjameðferð. Þess vegna skal gefa sýklalyf fyrstu 12 mánuðina eftir ígræðslu, sem fyrirbyggjandi meðferð gegn *Pneumocystis carinii* lungnabólgu.

Mælt er með fyrirbyggjandi meðferð gegn cytomegaloveiru (CMV) í 3 mánuði eftir nýrnaígræðslu, sérstaklega hjá sjúklingum sem eru í aukinni hættu á að fá cytomegaloveiru sjúkdóm.

Skert lifrarstarfsemi

Mælt er með nánu eftirliti með lágstyrk sirolimus í blóði hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi, er mælt með minnkun viðhaldsskammts um helming, vegna minnkunar á úthreinsun (sjá kafla 4.2 og 5.2). Þar sem helmingunartíminnn er lengdur hjá þessum sjúklingum, á að fylgjast með blóðþéttni lyfsins eftir hleðsluskammt eða breytingu á skömmtum í lengri tíma, þar til stöðugum styrk hefur verið náð (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Lungna- og lifrarþegar

Öryggi og verkun Rapamune sem ónæmisbælandi meðferð hefur ekki verið staðfest hjá lifrar- og lungnaþegum og er því ekki mælt með slíkri notkun.

Í tveimur klínískum rannsóknum, þar sem rannsakaðir voru nýir lifrarþegar, kom í ljós að þegar sirolimus ásamt ciklosporíni eða tacrolimus var notað leiddi það til aukningar á segamyndun í lifrarslagæð, er leiddi oftast til höfnunar á ígræddu líffæri eða dauða.

Í klínískri rannsókn á lifrarþegum, þar sem sjúklingum var slembiraðað í að skipta úr meðferð með calcineurin hemli (CNI) yfir í meðferð byggða á sirolimus annars vegar, eða þeir látnir halda áfram á meðferð með calcineurin hemli í 6‑144 mánuði eftir lifrarígræðslu hins vegar, tókst ekki að sýna fram á mun betra aðlagað grunngildi gaukulsíunarhraða eftir 12 mánuði (-4,45 ml/mín. annars vegar og ‑3,07 ml/mín. hins vegar). Ekki tókst heldur að sýna fram á lægra hlutfall heildarhöfnunar á ígræddu líffæri, lifunar þeirra sem hafna líffæri eða lægra hlutfall þeirra sem deyja hjá sirolimus samanburðarhóp borið saman við þá sem héldu áfram á CNI meðferð. Hlutfall þeirra sem dóu í sirolimus samanburðarhópnum var hærra en þeirra sem héldu áfram á CNI meðferð, þó svo að munurinn væri ekki marktækur. Hlutfall brottfalls úr rannsókninni, heildar aukaverkanir (og sýkingar sérstaklega) og bráð höfnun ígræddrar lifrar staðfest með lífsýni eftir 12 mánuði var allt marktækt hærra í sirolimus samanburðarhópnum, borið saman við hópinn sem hélt áfram á CNI meðferð.

Greint hefur verið frá berkjusammynningar opnun (bronchial anstomotic dehiscence), í flestum tilfellum banvænni, í nýjum lungnaþegum þar sem sirolimus hefur verið notað sem hluti af ónæmisbælandi meðferð.

Altæk (systemic) áhrif

Greint hefur verið frá ófullnægjandi gróanda sára eða seinkun á gróanda hjá sjúklingum sem fengu Rapamune, ásamt eitlablöðrum (lymphocele) hjá nýrnaþegum og opnun sára. Sjúklingar með líkamsþyngdarstuðul (BMI) hærri en 30 kg/m2 geta verið í aukinni hættu á óeðlilegum gróanda sára, byggt á læknisfræðilegum gögnum.

Einnig hefur verið tilkynnt um vökvasöfnun, þar með talinn bjúg í útlimum, vessabjúg, fleiðruvökva og vökva í gollurshúsi (þar með talinn vökva sem hefur marktæk áhrif á blóðflæði hjá börnum og fullorðnum), hjá sjúklingum sem fengu Rapamune.

Notkun á Rapamune hefur haft í för með sér hækkun á kólesteróli og þríglýseríðum í sermi, sem gæti þurft að meðhöndla. Fylgjast ætti með hækkun á blóðfitu með mælingum hjá sjúklingum sem fá Rapamune og ef vart verður við hækkun á blóðfitu, ætti að byrja á því að huga að fæði, líkamsæfingum og fitulækkandi lyfjum. Leggja skal mat á áhættu/ávinning hjá sjúklingum með staðfesta hækkun á blóðfitu, áður en byrjað er á ónæmisbælandi meðferð, að meðtöldu Rapamune. Á sama hátt á að endurmeta áhættu/ávinning af áframhaldandi Rapamune meðferð, hjá sjúklingum með alvarlega og þráláta blóðfituhækkun.

Súkrósi og laktósi

*Súkrósi*

Sjúklingar með frúktósaóþol, glúkósa-galaktósa vanfrásog eða súkrósa-ísómaltasaþurrð, sem eru sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki taka lyfið.

*Laktósi*

Sjúklingar með galaktósaóþol, laktasaþurrð eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem eru sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki taka lyfið.

**4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Sirolimus umbrotnar að mestu leyti í þörmum og lifur með hjálp CYP3A4 samsætuensíms. Sirolimus er einnig ensímhvarfefni fyrir fjöllyfja útrennslisdæluna, P-glýkóprótein (P-gp) sem er að finna í smágirni. Þess vegna geta efni sem virka á þessi prótein haft áhrif á frásog og útskilnað sirolimus. CYP3A4 hemlar (eins og ketoconazol, voriconazol, itraconazol, telithromycin eða clarithromycin) draga úr niðurbroti sirolimus og auka magn þess í blóði. Efni sem örva CYP3A4 (eins og rifampin og rifabutin) auka niðurbrot sirolimus og minnka magn þess í blóði. Ekki er mælt með samtímis gjöf sirolimus með mjög virkum CYP3A4 hemlum eða efnum sem auka virkni CYP3A4 (sjá kafla 4.4).

Rifampicin (CYP3A4 hvati)

Endurtekin gjöf rifampicins minnkaði styrk sirolimus í blóði eftir inntöku eins 10 mg skammts af Rapamune mixtúru,. Rifampicin jók úthreinsun sirolimus u.þ.b. 5,5‑falt og minnkaði AUC um u.þ.b. 82% og Cmax um u.þ.b. 71%. Ekki er mælt með samtímis gjöf rifampicin og sirolimus (sjá kafla 4.4).

Ketokonazol (CYP3A4 hemill)

Endurteknir skammtar af ketokonazoli hafa veruleg áhrif á hraða og magn þess sem frásogast af sirolimus frá Rapamune mixtúru eins og 4,4‑föld hækkun á Cmax, 1,4‑föld hækkun á tmax, og 10,9‑föld hækkun á AUC gefa til kynna. Ekki er mælt með samtímis gjöf ketoconazol og sirolimus (sjá kafla 4.4).

Voriconazol (CYP3A4 hemill)

Samtímis gjöf á 2 mg stökum skammti af sirolimus með fjölskammtameðferð af voriconazol til inntöku (400 mg á 12 klst. fresti í 1 dag, síðan 100 mg á 12 klst. fresti í 8 daga) í heilbrigðum einstaklingum eykur Cmax og AUC að meðaltali 7‑falt og 11‑falt í þessari röð. Ekki er mælt með samtímis gjöf voriconazol og sirolimus (sjá kafla 4.4).

Diltiazem (CYP3A4 hemill)

Samtímis inntaka á 10 mg skammti af sirolimus mixtúru, og 120 mg af diltiazem hafði veruleg áhrif á aðgengi sirolimus. Cmax, tmax, og AUC sirolimus jukust 1,4‑falt, 1,3‑falt og 1,6‑falt í þessari röð. Sirolimus hafði engin áhrif á lyfjahvörf diltiazems eða umbrotsefna þess, desacetyldiltiazem og desmethyldiltiazem. Ef diltiazem er gefið, ætti að fylgjast með styrk sirolimus í blóði og huga að aðlögun á skammtastærð sem gæti verið nauðsynleg.

Verapamil (CYP3A4 hemill)

Fjölskammta gjöf verapamil og sirolimus lausnar til inntöku, höfðu marktæk áhrif á hraða og magn frásogs beggja lyfjanna. Cmax, tmax og AUC fyrir sirolimus í blóði jókst 2.3‑falt, 1.1‑falt og 2.2‑falt í þessari röð. Bæði Cmax og AUC fyrir S-(-) verapamil í plasma jukust 1.5–falt og tmax minnkaði um 24%. Fylgjast skal vel með sirolimus gildum og íhuga skal hæfilega skammtaminnkun fyrir bæði lyfin.

Erythromycin (CYP3A4 hemill)

Fjölskammta gjöf erythromycin og sirolimus lausnar til inntöku juku marktækt hraða og frásogsmagn beggja lyfjanna. Cmax, tmax og AUC fyrir sirolimus í blóði jókst 4.4‑falt, 1.4‑falt og 4.2‑falt í þessari röð. Cmax, tmax og AUC fyrir erythromycin gildi í plasma jukust 1.6–falt, 1.3‑falt og 1.7‑falt í þessari röð. Fylgjast skal vel með sirolimus gildum og íhuga skal hæfilega skammtaminnkun fyrir bæði lyfin.

Ciklosporín (CYP3A4 ensímhvarfefni)

Ciklosporín A (CsA) eykur verulega frásog (hraða og magn) sirolimus. Þegar sirolimus (5 mg) var gefið samtímis og 2 klst. (5 mg) og 4 klst. (10 mg) eftir CsA gjöf (300 mg) jókst AUC um u.þ.b. 183%, 141% og 80% í þessari röð. Áhrif CsA sáust einnig í aukningu á Cmax og tmax. fyrir sirolimus. Ef sirolimus var gefið 2 klst. fyrir CsA gjöf hafði það ekki áhrif á Cmax og AUC fyrir sirolimus. Einn stakur skammtur af sirolimus hafði ekki áhrif á lyfjahvörf ciklosporíns (mixtúru) í heilbrigðum sjálfboðaliðum þegar það var gefið samtímis eða 4 klst. fyrir eða eftir ciklosporín gjöf. Mælt er með því að gefa Rapamune 4 klst. eftir gjöf ciklosporíns (örfleytis).

Kannabídíól (P‑gp hemill)

Greint hefur verið frá auknum gildum sirolimus í blóði við samtímis notkun með kannabídíóli. Samtímis notkun kannabídíóls með öðrum mTOR hemli til inntöku í rannsókn á heilbrigðum sjálfboðaliðum leiddi til u.þ.b. 2,5‑faldrar aukningar á útsetningu fyrir mTOR hemlinum fyrir bæði Cmax og AUC, vegna hömlunar kannabídíóls á útflæði P‑gp í þörmum. Gæta skal varúðar við samtímis notkun kannabídíóls með Rapamune, og fylgjast náið með aukaverkunum. Fylgjast á með gildum sirolimus í blóði og aðlaga skammtinn eins og þarf (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Getnaðarvarnartöflur

Ekki komu í ljós neinar klínískt mikilvægar milliverkanir milli Rapamune mixtúru og 0,3 mg norgestrel/0,03 mg ethinyl estradiol. Þó svo að niðurstöður um milliverkanir við getnaðarvarnartöflur eftir einn stakan skammt gefi til kynna að ekki sé um lyfjahvarfamilliverkanir að ræða, þá geta niðurstöðurnar ekki útilokað möguleikann á breytingum á lyfjahvörfum, sem gætu haft áhrif á á verkun getnaðarvarnartaflna sem teknar eru inn samtímis langtímanotkun á Rapamune.

Aðrar mögulegar milliverkanir

CYP3A4 hemlar geta dregið úr umbrotum sirolimus og aukið styrk sirolimus í blóði. Slíkir hemlar eru ákveðin sveppalyf (t.d. clotrimazol, flukonazol, itrakonazol, vorikonazol), ákveðin sýklalyf (t.d. troleandomycin, telitromycin, claritromycin), ákveðnir próteasahemlar (t.d. ritonavir, indinavir, boceprevir, telaprevir), nicardipin, bromocriptin, cimetidin, danazol og letermovir.

CYP3A4 örvandi efni geta aukið umbrot sirolimus og lækkað blóðþéttni þess (t.d. jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*) flogaveikilyf: carbamazepin, phenobarbital, phenytoin).

Þó svo að sirolimus hemli *in vitro* lifrar microsomal cytochrom P450 CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP3A4/5 úr mönnum, þá er ekki gert ráð fyrir að virka efnið blokki virkni þessara samsætuensíma *in vivo*, þar sem styrkur sirolimus sem nauðsynlegur er til að hamla er miklu hærri en það sem sést hjá sjúklingum sem fá meðferðarskammta. P-glykóprótein hemlar geta minnkað útstreymi sirolimus frá frumum í görn og aukið styrk sirolimus.

Greipaldinsafi hefur áhrif á umbrot sem stjórnast af CYP3A4 og ætti því að forðast hann.

Lyfjahvarfafræðilegar milliverkanir geta átt sér stað við lyf sem örva þarmahreyfingar eins og við císapríð og metóklópramíð.

Engar mikilvægar klínískar milliverkanir komu í ljós milli sirolimus og eftirfarandi efna: Acyclovir, atorvastatins, digoxins, glibenclamids, methylprednisolons, nifedipins, prednisolons og trimethoprim/sulfamethoxazols.

Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

**4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf**

Konur á barneignaraldri

Nota skal örugga getnaðarvörn á meðan Rapamune meðferð stendur og í 12 vikur eftir að meðferð lýkur (sjá kafla 4.5).

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun sirolimus á meðgöngu. Rannsóknir á dýrum hafa sýnt fram á skaðleg áhrif á frjósemi (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt. Rapamune ætti ekki að nota á meðgöngu nema að brýna nauðsyn beri til. Nota verður örugga getnaðarvörn meðan á Rapamune meðferð stendur og í 12 vikur eftir að meðferð lýkur.

Brjóstagjöf

Eftir gjöf á geislamerktu sirolimus, kemur fram geislavirkni í mjólk hjá mjólkandi rottum. Ekki er vitað hvort sirolimus skilst út í brjóstamjólk. Þar sem möguleiki er á aukaverkunum hjá ungbörnum á brjósti ætti að hætta brjóstagjöf meðan á meðferð með Rapamune stendur.

Frjósemi

Greint hefur verið frá ófullkominni sæðismyndun hjá sumum sjúklingum við notkun Rapamune, sem í flestum tilfellum gekk til baka eftir að notkun var hætt (sjá kafla 5.3).

**4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Rapamune hefur engin þekkt áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

**4.8 Aukaverkanir**

Aukaverkanir sem komu fram við fyrirbyggjandi meðferð gegn líffærahöfnun við nýrnaígræðslu

Algengustu aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um (kemur fyrir hjá >10% sjúklinga) eru blóðflagnafæð, blóðleysi, sóttihiti, háþrýstingur, kalíumbrestur, blóðfosfatskortur, þvagfærasýking, kólesterólhækkun, blóðsykurshækkun, blóðfitudreyri, kviðverkur, samsöfnun vessa (lymphocoele), bjúgur í útlimum, liðverkir, bólur, niðurgangur, verkur, hægðatregða, ógleði, höfuðverkur, hækkun á kreatíníni í blóði, og hækkuð gildi á laktat dehýdrógenasa (LDH) í blóði.

Tíðni allra aukaverkana getur aukist með auknum lágstyrk sirolimus.

Eftirtalin upptalning á aukaverkunum byggist á niðurstöðum úr klínískum rannsóknum og reynslu eftir markaðssetningu.

Innan líffærakerfa er aukaverkunum raðað eftir tíðni (fjölda sjúklinga sem búast má við að finni fyrir aukaverkuninni) í eftirfarandi flokka: mjög algengar (≥ 1/10); algengar (≥ 1/100 til < 1/10); sjaldgæfar (≥ 1/1.000 til < 1/100); mjög sjaldgæfar (≥ 1/10.000 til < 1/1.000); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Flestir sjúklingar voru á ónæmisbælandi meðferð sem fól í sér Rapamune meðferð ásamt öðrum ónæmisbælandi lyfjum.

| **Líffærakerfi** | **Mjög algengar**  **(≥1/10)** | **Algengar**  **(≥1/100 til <1/10)** | **Sjaldgæfar**  **(≥1/1.000 til <1/100)** | **Mjög sjaldgæfar**  **(≥1/10.000 til <1/1.000)** | **Tíðni ekki þekkt**  **(ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra | Lungnabólga  Sveppasýking  Veirusýking  Bakteríusýking  Áblásturssótt  Þvagfærasýking | Sýklasótt  Nýrna- og skjóðubólga  Sýking af völdum cýtómegaló-veiru (CMV)  Ristill af völdum varicella-zoster veiru | *Clostridium difficile*  ristilbólga  Sýking af völdum mýcóbaktería  (þ.m.t. berklar),  Sýking af völdum Epstein-Barr veira |  |  |
| Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ) |  | Húðkrabba-mein sem ekki er sortuæxli\* | Eitilæxli\*, illkynja sortuæxli\*, eitlaæxli eftir ígræðslu |  | Taugainn-kirtlaæxli í húð\* |
| Blóð og eitlar | Blóðflagnafæð  Blóðleysi  Hvítfrumnafæð | Blóðlýsu- þvageitrunar heilkenni  Hlutleysis-kyrningafæð | Blóðfrumna-fæð  Blóðflagnafæðarpurpuri með segamyndun |  |  |
| Ónæmis-kerfi |  | Ofnæmi (þ.m.t. ofsabjúgur, bráðaofnæmis  viðbrögð og bráðaofnæmis-lík viðbrögð) |  |  |  |
| Efnaskipti og næring | Kalíumbrestur  Blóðfosfat-skortur  Fitudreyri (þ.m.t. kólesteról-hækkun)  Blóðsykurs-hækkun  Hækkun á þríglýseríði í blóði  Sykursýki |  |  |  |  |
| Taugakerfi | Höfuðverkur |  |  |  | Afturkræft heilakvilla-heilkenni (posterior reversible encephalo-pathy syndrome) |
| Hjarta | Hraðtaktur | Vökvi í gollurshúsi |  |  |  |
| Æðar | Samsöfnun vessa  Háþrýstingur | Bláæðasegarek (þ.m.t. djúp- bláæðasegarek) | Eitilbjúgur |  |  |
| Öndunar-færi, brjósthol og miðmæti |  | Lungnabláæða  segarek  Lungnabólga\*  Fleiðruvökvi  Blóðnasir | Blæðing í lungum | Uppsöfnun próteins í lungablöðrum (Alveolar proteinosis) |  |
| Meltingar-færi | Kviðverkur  Niðurgangur  Harðlífi  Ógleði | Brisbólga  Munnbólga  Skinuholsvökvi |  |  |  |
| Lifur og gall | Óeðlileg lifrarpróf (þar með talin hækkun á alanín amínótransferasa og aspartat amínótransferasa) |  | Lifrarbilun\* |  |  |
| Húð og undirhúð | Útbrot  Bólur |  | Skinnflagnings  bólga | Ofnæmisæðabólga |  |
| Stoðkerfi og stoðvefur | Liðverkir | Beindrep |  |  |  |
| Nýru og þvagfæri | Próteinmiga |  | Nýrunga-heilkenni (sjá kafla 4.4) Staðbundið nýrnahnoðra-hersli í geira\* |  |  |
| Æxlunarfæri og brjóst | Tíðatruflanir (þ.m.t. tíðateppa og asatíðir) | Blöðrur á eggjastokkum |  |  |  |
| Almennar aukaverk-anir og aukaverk-anir á íkomustað | Bjúgur  Bjúgur í útlimum  Sótthiti  Verkur  Lélegur gróandi\* |  |  |  |  |
| Rannsókna­niðurstöður | Hækkun á laktat dehýdrógenasa í blóði  Hækkun á kreatíníni í blóði |  |  |  |  |

\*Sjá eftirfarandi kafla.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Ónæmisbæling eykur næmi fyrir myndun eitilæxlis og annarra illkynja meina, sérstaklega í húð (sjá kafla 4.4).

Tilkynnt hefur verið um tilfelli BK veirutengds nýrakvilla og JC veirutengdrar ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu (PML) hjá sjúklingum á meðferð með ónæmisbælandi lyfjum, þar með talið Rapamune.

Lifrareitrun hefur komið upp, áhættan eykst með auknum lágstyrk sirolimus. Í mjög sjaldgæfum tilfellum hefur verið tilkynnt um banvænt lifrardrep, samfara hækkuðum lágstyrk sirolimus.

Hjá sjúklingum sem fengið hafa ónæmisbælandi meðferð, þ.á m. Rapamune, hafa komið upp tilfelli af millivefslungnasjúkdómum (interstitial lung disease) (þ.á m. lungnabólga (pneumonitis) og sjaldgæf tilvik af berkjulungnabólgu með stíflu (bronchiolitis obliterans organising pneumonia (BOOP)) og bandvefsaukning í lungum (pulmonary fibrosis)), án þekkts sýkingaruppruna, sem sum hafa reynst banvæn. Í sumum tilvikum hefur lungnabólgan lagast þegar notkun Rapamune var hætt eða skammtar minnkaðir. Hugsanlegt er að hættan aukist eftir því sem lágstyrkur sirolimus er hærri.

Tilkynnt hefur verið um lélegan gróanda sára í kjölfar líffæraígræðslu., þar á meðal bandvefsrof (fascial dehiscence), kviðslit (incisional hernia) og rof æða og líffærakerfa (anastomotic disruption) (t.d. sára, æðakerfa, loftvegs, þvagpípa, gallganga).

Greint hefur verið frá ófullkominni sæðismyndun hjá sumum sjúklingum við notkun Rapamune, sem í flestum tilfellum gekk til baka eftir að notkun var hætt (sjá kafla 5.3).

Hjá sjúklingum þar sem bið er á virkni ígrædds líffæris, getur sirolimus tafið að nýrnastarfsemi verði aftur eðlileg.

Samtímis notkun sirolimus og calcineurin hemils getur aukið áhættu á því að calcineurin hemill valdi þvageitrunarblóðlýsu (haemolytic uraemic syndrome)/ blóðflagnafæðarpurpura með segamyndun (thrombotic thrombocytopenic purpura), /blóðstorku-smáæðakvilla (thrombotic microangiopathy) HUS/TTP/TMA.

Greint hefur verið frá staðbundnu nýrnahnoðrahersli í geira.

Einnig hefur verið tilkynnt um vökvasöfnun, þar með talinn bjúg í útlimum, vessabjúg, fleiðruvökva og vökva í gollurshúsi (þar með talið vökva sem hefur marktæk áhrif á blóðflæði hjá börnum og fullorðnum), hjá sjúklingum sem fengu Rapamune.

Í rannsókn varðandi mat á öryggi og verkun á breytingu meðferðar úr calcineurin hemli yfir í sirolimus (markgildi er 12-20 ng/ml) sem viðhaldsmeðferð hjá nýrnaþegum; var innritun stöðvuð við sjúklingafjölda (n=90) með grunnlínu gaukulsíunarhraða lægri en 40 ml/mín (sjá kafla 5.1). Alvarlegar aukaverkanir þar með taldar lungnabólga, bráð höfnun, tap ígrædds líffæris og dauði komu fyrr fram í þeim hluta sjúklinganna sem voru meðhöndlaðir með sirolimus (n=60, miðgildi tímalengdar eftir ígræðslu var 36 mánuðir).

Tilkynnt hefur verið um blöðrur á eggjastokkum og tíðatruflanir (þ.m.t. tíðateppu og asatíðir). Vísa á sjúklingum með einkenni blaðra á eggjastokkum til sérfræðings til frekara mats. Tíðni blaðra á eggjastokkum getur verið meiri hjá konum fyrir tíðahvörf en eftir tíðahvörf. Í sumum tilvikum hafa blöðrur á eggjastokkum og tíðakvillar gengið til baka þegar meðferð með Rapamune hefur verið hætt.

Börn

Klínískar samanburðarrannsóknir með sambærilegum skömmtum og ráðlagðir eru við Rapamune notkun hjá fullorðnum hafa ekki verið framkvæmdar hjá börnum eða unglingum yngri en 18 ára.

Öryggi var metið í klínískri samanburðarrannsókn þar sem nýrnaþegar yngri en 18 ára sem taldir voru í mikilli ónæmisfræðilegri áhættu tóku þátt. Var áhættan skilgreind sem saga um eina eða fleiri bráðar hafnanir á ósamgena ígræðslu og/eða ef til staðar var langvarandi ósamgena ígræðslu nýrakvilli sem sást við töku vefjasýnis úr nýrum (sjá kafla 5.1). Notkun Rapamune ásamt calcineurin hemlum og barksterum tengdist aukinni hættu á versnun á nýrnastarfsemi, breyttum gildum lípíða í sermi (þar með talið en ekki takmarkað við aukningu á tríglýceríðum og kólesteróli í sermi) og þvagfærasýkingum. Meðferðaráætlunin sem rannsökuð var (samfelld notkun Rapamune ásamt calcineurin hemli) er hvorki ráðlögð fyrir fullorðna sjúklinga né börn (sjá kafla 4.1).

Í annarri rannsókn þar sem nýrnaþegar 20 ára og yngri tóku þátt var ætlunin að meta öryggi hægfara minnkunar á barksteranotkun (byrja 6 mánuðum eftir ígræðslu) frá ónæmisbælandi meðferðaráætlun sem hafin var við ígræðslu. Meðferðin fól í sér ónæmisbælingu á hæstu skömmtum með bæði Rapamune og calcineurin hemli ásamt basiliximab örvun. Af þeim 274 sjúklingum sem tóku þátt í rannsókninni var tilkynnt um 19 sjúklinga (6,9%) sem höfðu fengið eitilfrumufjölgun eftir ígræðslu (post-transplant lymphoproliferative disorder ( PTLD)). Meðal 89 sjúklinga sem vitað var til að voru Epstein-Barr veiru (EBV) seróneikvæðir fyrir ígræðslu var tilkynnt um 13 (15,6%) sem höfðu fengið PTLD. Allir sjúklingarnir sem fengu PTLD voru yngri en 18 ára.

Ekki er næg reynsla af Rapamune til þess að hægt sé að mæla með notkun þess hjá börnum og unglingum (sjá kafla 4.2).

Aukaverkanir sem komu fram hjá sjúklingum með S‑LAM

Öryggi var metið í samanburðarrannsókn á 89 sjúklingum með LAM, 81 þeirra var með S‑LAM og 42 þeirra fengu meðferð með Rapamune (sjá kafla 5.1). Aukaverkanirnar sem komu fram hjá sjúklingum með S‑LAM voru í samræmi við þekktar öryggisupplýsingar fyrir lyfið til fyrirbyggjandi meðferðar gegn líffærahöfnun við nýrnaígræðslu auk minnkaðrar líkamsþyngdar, sem var tilkynnt um í rannsókninni með hærri tíðni með Rapamune samanborið við það sem sást með lyfleysu (algengar, 9,5% á móti algengar, 2,6%).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx).

**4.9 Ofskömmtun**

Reynsla af ofskömmtun á lyfinu er í lágmarki í dag. Einn sjúklingur fékk gáttatitring eftir að hafa tekið inn 150 mg af Rapamune. Almennt eru aukaverkanir vegna ofskömmtunar sambærilegar við þær sem taldar eru upp í kafla 4.8. Við ofskömmtun á í öllum tilfellum að hefja almenna stuðningsmeðferð. Vegna lítillar leysni lyfsins í vatni og mikillar bindingar við rauð blóðkorn og plasma prótein, er ekki gert ráð fyrir að Rapamune hreinsist að neinu marki út með blóðskilun.

**5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

**5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Lyf til ónæmisbælingar, ATC flokkur: L04AH01

Sirolimus hamlar virkjun á T frumum sem flest áreiti valda, með því að blokka kalsíumháðan og óháðan innanfrumu flutning á boðum. Rannsóknir sýna að verkunarmáti þess er annar en hjá ciklosporín, tacrolimus og öðrum ónæmisbælandi efnum. Vísbendingar úr tilraunum gefa til kynna að sirolimus bindist sérhæft við frymis FKPB-12 prótein og að FKPB 12-sirolimus heildin hamli virkjun á Target Of Rapamycin (mTOR), úr mönnum, sem er mikilvægur kínasi fyrir frumuskiptingu. Blokkun á mTOR hefur í för með sér blokkun á fjölmörgum sérhæfðum boðleiðum. Þetta hefur í för með sér að virkjun eitilfrumna blokkast, sem veldur ónæmisbælingu.

Hjá dýrum, hefur sirolimus bein ónæmisbælandi áhrif á virkjun T og B frumna, svo sem höfnun á ósamgena ágræðslu.

LAM felur í sér íferð frumna sem líkjast sléttvöðvafrumum í lungnavef sem bera með sér stökkbreytingar sem stöðva virkni TSC-gensins (tuberous sclerosis complex,TSC) (LAM frumur). Tap á virkni TSC-gens virkjar mTOR boðleiðina sem veldur frumnafjölgun og losun vessaæðamyndandi vaxtaþátta. Sirolimus hefur hamlandi áhrif á virkjuðu mTOR boðleiðina og með því fjölgun LAM frumna.

Klínískar rannsóknir

*Fyrirbyggjandi meðferð gegn líffærahöfnun*

Sjúklingar með litla til meðal ónæmisáhættu voru rannsakaðir í III.stigs ciklosporín brottnáms – Rapamune viðhalds rannsókninni sem í voru sjúklingar sem fengu ósamgena nýrnaígræðslu úr látnum eða lifandi gjafa. Einnig voru endurígræðslu líffæraþegar, þar sem fyrri vefur var í a.m.k. 6 mánuði eftir ígræðslu taldir með. Ciklosporín var ekki tekið frá þeim sem fengu Banff Grade 3 bráðahafnanir, sem voru háðir blóðskilun, höfðu kreatínín í sermi meira en 400 míkrómól/l eða höfðu ófullkomna nýrnastarfsemi til þess að styðja ciklosporín brottnám. Ekki voru rannsakaðir nægilega margir sjúklingar í mikilli hættu á að tapa ígræddu líffæri í ciklosporín brottnáms- Rapamune viðhalds rannsókninni og ekki er mælt með að þeir fari í þessa meðferð.

Eftir 12, 24 og 36 mánuði var líftími sjúklings og ígrædds líffæris svipaður hjá báðum hópum. Eftir 48 mánuði var tölfræðilega marktækur munur á líftíma ígrædds líffæris í hag meðferðarhóps sem fékk Rapamune og hætt var töku ciklosporíns, samanborið við meðferðarhóp sem fékk Rapamune ásamt ciklosporín (hvort sem þeir sem duttu út á eftirfylgnitímabilinu voru teknir með eða útilokaðir). Samkvæmt fyrstu lífsýnatöku var marktækt hærra hlutfall höfnunar hjá meðferðarhópi sem hætti töku ciklosporins (9,8%) samanborið við hópinn sem hélt áfram töku ciklosporins (4,2%) á tímabilinu frá því að slembiröðun var framkvæmd og að 12 mánuðum. Eftir þann tíma, var munurinn á hópunum ómarktækur.

Meðal gaukulsíunarhraði (GFR) eftir 12, 24, 36, 48 og 60 mánuði var marktækt hærri hjá sjúklingum sem fengu Rapamune eftir að ciklosporín gjöf var hætt en hjá þeim meðferðarhópi sem fékk Rapamune ásamt ciklosporín. Eftir að gerð var greining á gögnum, að 36 mánuðum eða lengri tíma liðnum, sem sýndi að munurinn á líftíma ígrædds líffæris og nýrnastarfsemi hjá hópunum jókst, auk þess sem blóðþrýstingur var marktækt lægri hjá þeim sem hætt höfðu töku ciklosporíns, var ákveðið að stöðva þátttöku einstaklinga sem fengu Rapamune ásamt ciklosporin. Eftir 60 mánuði voru tilfelli illkynja meina sem ekki voru í húð, marktækt fleiri í þeim hópi sem hélt áfram á ciklosporini eða 8,4% samanborið við þá sem hættu á ciklosporíni eða 3,8%. Marktæk seinkun mældist á miðgildi tímans fram að fyrsta tilfelli á krabbameini í húð.

Öryggi og verkun breytingar úr calcineruin hemlum yfir í Rapamune hjá nýrnaþegum (6‑120 mánuðum eftir ígræðsluna) var metin í slembiraðaðri, fjölsetra samanburðarrannsókn, skipt upp eftir reiknuðum gaukulsíunarhraða við grunnlínu (20-40 ml/mín. eða meiri en 40 ml/mín.). Ónæmisbælandi lyf, sem notuð voru samtímis voru mycofenólat mófetil, azathioprin og barksterar. Hætt var að taka sjúklinga inn í rannsóknina með reiknaðan gaukulsíunarhraða við grunnlínu minni en 40 ml/mín., vegna misvægis er varðaði öryggi (sjá kafla 4.8).

Hjá sjúklingum með reiknaðan gaukulsíunarhraða meiri en 40 ml/mín., batnaði nýrnastarfsemi almennt ekki. Fjöldi bráðra hafnana, taps á ígræddu líffæri og dauði var svipaður eftir 1 og 2 ár. Meðhöndlun bráðra aukaverkana var tíðari á fyrstu 6 mánuðum eftir skipti yfir í Rapamune. Í hópnum með gaukulsíunarhraða við grunnlínu meiri en 40 ml/mín., var meðal og miðgildi próteina í þvagi og kreatínín hlutfall, marktækt hærra í hópnum sem skipti yfir í Rapamune, samanborið við þá sem héldu áfram á calcineurin hemlum eftir 24 mánuði (sjá kafla 4.4). Einnig var tilkynnt um ný tilfelli nýrungaheilkennis (sjá kafla 4.8).

Eftir 2 ár voru marktækt færri í hópnum sem skipti yfir í Rapamune, með illkynja mein í húð, sem ekki var sortuæxli (1,8%), en í hópnum sem hélt áfram á calineurin hemlum(6,9%). Í undihópi rannsóknarinnar hjá sjúklingum með gaukulsíunarhraða við grunnlínu meiri en 40 ml/mín. og eðlilegan próteinútskilnað í þvagi, var reiknaður gaukulsíunarhraði hærri eftir 1 og 2 ár hjá sjúklingum sem skiptu yfir í Rapamune en hjá samsvarandi undirhópi sjúklinga sem hélt áfram á calcineurin hemlum. Hlutfall bráðrar höfnunar, taps á ígræddu líffæri og dauða var áþekkt en útskilnaður próteina í þvagi var meiri hjá þeim þátttakendum í undirrannsóknini sem fengu Rapamune meðferð en hjá hinum.

Í opinni fjölsetra samanburðarrannsókn með slembiröðun þar sem nýrnaþegar voru annaðhvort færðir af tacrolimus yfir á sirolimus 3 til 5 mánuðum eftir ígræðslu eða voru áfram á tacrolimus var enginn marktækur munur á nýrnastarfsemi eftir 2 ár. Fleiri aukaverkanir (99,2% á móti 91,1%, p=0,002\*) og meðferðarrof vegna aukaverkana voru í hópnum sem skipti yfir í sirolimus miðað við þá sem fengu tacrolimus (26,7% á móti 4,1%, p<0,001\*). Tíðni bráðra hafnana, staðfestar með vefsýni, var hærri (p=0,020\*) hjá sjúklingum sem fengu sirolimus (11, 8,4%) en þeim sem fengu tacrolimus (2, 1,6%) á tveimur árum; flestar hafnanir voru vægar að alvarleika (8 af 9 [89%] T-frumu bráð höfnun staðfest með vefjasýni, 2 af 4 [50%] mótefnaháð bráða höfnun staðfest með vefjasýni) í hópnum sem fékk sirolimus. Sjúklingar sem höfðu bæði mótefnaháða og T-frumuháða höfnun í sama vefjasýni voru taldir einu sinni fyrir hvorn flokkinn. Fleiri sjúklingar sem skiptu yfir í sirolimus fengu nýtt tilfelli af sykursýki, sem skilgreint er sem einhver sykursýkismeðferð í minnst 30 samfellda daga eða að minnsta kosti 25 daga samfleytt (án rofs) eftir slembiröðun, fastandi glúkósi ≥126 mg/dl eða glúkósi, ekki fastandi, ≥200 mg/dl eftir slembiröðun (18,3% á móti 5,6%, p=0,025\*). Tíðni flöguþekjukrabbameins í húð var lægri í hópnum sem fékk sirolimus (0% á móti 4,9%). \*Athugasemd: p-gildi eru ekki stýrð fyrir fjölprófunum.

Í tveimur fjölsetra klínískum rannsóknum voru nýir nýrnaþegar meðhöndlaðir með sirolimus mycofenólat mófetil, barksterum og IL‑2 viðtakablokkum, með marktækt hærri bráðahöfnun og hærri dánartíðni en sjúklingar sem fengu calcineurin hemla, mycofenólat mófetil, barkstera og IL‑2 viðtakablokka (sjá kafla 4.4). Nýrnastarfsemi var ekki betri í meðferðarhópnum sem fékk í upphafi sirolimus í fyrsta sinn, án calcineurin hemla.

Stytt skammtaáætlun fyrir daclizumab var notuð í einni rannsókninni.

Í slembuðu samanburðarmati á ramípríl miðað við lyfleysu til að koma í veg fyrir próteinmigu hjá nýrnaþegum sem skiptu úr calcineurin hemlum í sirolimus sást munur á fjölda sjúklinga með bráða höfnun staðfesta með vefjasýni eftir 52 vikur [13 (9,5%) miðað við 5 (3,2%), í sömu röð; p = 0,073]. Tíðni bráðrar höfnunar var hærri hjá sjúklingum sem fengu 10 mg upphafsskammt af ramípríli (15%) miðað við sjúklinga sem fengu 5 mg upphafsskammt (5%). Flestar hafnanir komu fram innan sex mánaða frá því að skipt var og voru vægar að alvarleika; ekki var tilkynnt um tap á ígræddu líffæri meðan á rannsókninni stóð (sjá kafla 4.4).

*Sjúklingar með stakt vessaæða- og sléttvöðvaæxlager (sporadic lymphangioleiomyomatosis, S‑LAM)*

Öryggi og verkun Rapamune til meðferðar við S‑LAM var metið í slembiraðaðri, tvíblindri, fjölsetra samanburðarrannsókn. Í rannsókninni var Rapamune (skammtur aðlagaður að 5‑15 ng/ml) borið saman við lyfleysu á 12 mánaða meðferðartímabili, og síðan 12 mánaða eftirfylgnitímabili hjá sjúlingum með TSC‑LAM eða S‑LAM. Áttatíu og níu (89) sjúklingar voru skráðir til þátttöku á 13 rannsóknarsetrum í Bandaríkjunum, Kanada og Japan; 81 sjúklingur var með S‑LAM; af þeim var 39 sjúklingum slembiraðað til að fá lyfleysu og 42 sjúklingum til að fá Rapamune. Lykilviðmið fyrir þátttöku var þvingað útöndunarrúmmál mælt í 1 sekúndu (FEV1) ≤70% af því sem var spáð í upphafsheimsókninni, eftir notkun berkjuvíkkandi lyfs. Hjá sjúklingum með S‑LAM, voru sjúklingar sem skráðir voru til þátttöku með miðlungi langt genginn lungnasjúkdóm, með grunngildi FEV1 49,2±13,6% (meðaltal ±SD) af spáðu gildi. Aðalendapunktur var munurinn milli hópanna hvað varðar hraða breytinga á FEV1 (hallatala). Á meðferðartímanum hjá sjúklingum með S‑LAM var meðalhalli ±SE FEV1 -12±2 ml á mánuði í lyfleysuhópnum og 0,3±2 ml á mánuði í Rapamune hópnum (p<0,0001). Hreinn munur á meðalbreytingu á FEV1 milli hópa á meðferðartímanum var 152 ml eða u.þ.b. 11% af meðal FEV1 við skráningu.

Samanborið við lyfleysuhópinn var sirolimus hópurinn með bata frá grunngildi að 12 mánuðum mælt sem hröð fráblástursgeta (forced vital capacity) (-12±3 á móti 7±3 ml á mánuði, í þessari röð, p<0,0001), sermisvaxtarþáttur D æðaþels (serum vascular endothelial growth factor D,VEGF‑D; --8,6±15,2 á móti -85,3±14,2 pg/ml á mánuði, í þessari röð, p<0,001) og lífsgæði (Visual Analogue Scale – Quality of Life [VAS-QOL] einkunn: -0,3±0,2 á móti 0,4±0,2 á mánuði, í þessari röð, p=0,022) og virk afkastageta (functional performance) (-0,009±0,005 á móti 0,004±0,004 á mánuði, í þessari röð, p=0,044). Enginn marktækur munur var milli hópa á þessu tímabili á breytingu á rúmmáli loftmagns eftir að útöndun lýkur (functional residual capacity (FRC)) eftir 6‑mínútna göngufjarlægð, getu lungna til að dreifa kolmónoxíði eða einkunn fyrir almenna vellíðan hjá sjúklingum með S‑LAM.

Börn

Rapamune var metið í 36 mánaða klínískri samanburðarrannsókn þar sem nýrnaþegar yngri en 18 ára sem taldir voru í mikilli ónæmisfræðilegri áhættu tóku þátt. Var áhættan skilgreind sem saga um eina eða fleiri bráðar hafnanir á ósamgena ígræðslu og/eða ef til staðar var langvarandi ósamgena ígræðslu nýrakvilli sem sást við töku vefjasýnis úr nýrum. Þátttakendur fengu annarsvegar Rapamune (sirolimus markstyrkur 5 til 15 ng/ml) ásamt calcineurin hemli og barksterum og hins vegar ónæmisbælingu fyrir tilstilli calcineurin hemils án Rapamune. Ekki tókst að sýna fram á yfirburði hjá Rapamune hópnum miðað við samanburðarhóp hvað varðar fyrstu einkenni bráða höfnunar staðfest með vefjasýni, tap á ígræddu líffæri eða dauða. Eitt dauðsfall átti sér stað í hvorum hóp.

Notkun Rapamune ásamt calcineurin hemlum og barksterum var tengd aukinni hættu á versnun nýrnastarfsemi, breyttum gildum lípíða í sermi (þar með talið en ekki takmarkað við aukningu tríglýceríða og heildarkólesteróls í sermi) og þvagfærasýkingum (sjá kafla 4.8).

Óásættanlega há tíðni PTLD kom fram hjá börnum í klínískri ígræðslurannsókn þegar hæsti skammtur af Rapamune var gefinn börnum og unglingum ásamt hæsta skammti af calcineurin hemlum með basiliximab og barksterum (sjá kafla 4.8).

Í afturvirkri skoðun á blóðtappa í bláæðum lifrar (veno-occlusive disease) hjá sjúklingum sem fengu beinmergseyðandi stofnfrumuígræðslu og notuðu cýklófosfamíð og geislameðferð fyrir allan líkamann, var aukning á tíðni blóðtappa í bláæðum lifrar hjá sjúklingum sem fengu Rapamune, sérstaklega við samtímis notkun metótrexats.

**5.2 Lyfjahvörf**

Mikið af almennum upplýsingum um lyfjahvörf, hafa fengist með athugunum á Rapamune mixtúrunni og eru þær upplýsingar teknar saman fyrst. Upplýsingar sem eiga beint við um töflurnar, eru teknar saman sértaklega í kaflanum „Töflur til inntöku“.

Mixtúra, lausn

Sirolimus frásogast fljótt eftir inntöku Rapamune mixtúrunnar, hámarksstyrkur hjá heilbrigðum einstaklingum næst 1 klst. eftir inntöku einstaks skammts og eftir 2 klst. hjá nýrnaþegum (renal allografts) (í stöðugu ástandi) sem fá endurtekna skammta. Aðgengi sirolimus við samtímis gjöf ciklosporíns (Sandimmun) er u.þ.b. 14%. Við endurtekna gjöf eykst meðalstyrkur sirolimus í blóði u.þ.b. þrefalt. Helmingunartími hjá nýrnaþegum sem hafa náð jafnvægi eftir margfalda skammta var 62 ± 16 klst. Virkur helmingunartími er þrátt fyrir það styttri og meðal stöðug blóðþéttni náðist eftir 5 til 7 daga. Hlutfall blóð- og plasmaþéttni (B/P) = 36 gefur til kynna að sirolimus sé að miklu leyti bundið í blóðfrumum.

Sirolimus er ensímhvarfefni fyrir bæði cytochrom P450 IIIA4 (CYP3A4) og P-glykóprótein. Sirolimus umbrotnar verulega við O-demetyleringu og/eða hydroxyleringu. Sjö helstu umbrotsefnin, þar með talin hydroxyl, demetyl og hydroxydemetyl, eru greinanleg í blóði. Sirolimus er aðalþátturinn í blóði manna og stuðlar að meira en 90% af ónæmisbælingunni. Eftir einstakan skammt af [14C] merktu sirolimus hjá heilbrigðum einstaklingum, skildist megnið (91,1%) af geislavirkninni út með saur og aðeins lítill hluti (2,2%) skildist út í þvagi.

Í klínískum rannsóknum á Rapamune voru ekki nægilega margir sjúklingar eldri en 65 ára til að ákvarða hvort þeir svara á annan hátt en yngri sjúklingar. Upplýsingar um lágstyrk á sirolimus hjá 35 nýrnaþegum eldri en 65 ára voru svipaðar og hjá fullorðnum (n = 822) frá 18 til 65 ára.

Hjá börnum á aldrinum 5 til 11 ára og 12 til 18 ára sem þurfa blóðskilun (lækkun gaukulsíunarhraða 30% til 50%) var CL/F (leiðrétt fyrir líkamsþyngd) (the mean weight-normalized CL/F) hærri hjá yngri sjúklingum (580 ml/klst./kg) en hjá eldri sjúklingum (450 ml/klst./kg) samanborðið við fullorðna (287 ml/klst./kg). Mikil dreifing var milli einstaklinga í hverjum aldurshópi.

Þéttni sirolimus var mæld í samanburðarrannsóknum hjá börnum sem fengið höfðu nýrnaígræðslu og voru einnig á ciklosporín og barksterameðferðum. Lágstyrkstakmarkið var 10‑20 ng/ml. Við jafnvægi fengu 8 börn á aldrinum 6‑11 ára meðalskammta ± staðalfrávik, 1,75 ± 0,71 mg/dag (0,064 ± 0,018 mg/kg; 1,65 ± 0,43 mg/m2) meðan 14 unglingar á aldrinum 12‑18 ára fengu meðalskammta ± staðalfrávik, 2,79 ± 1,25 mg/dag (0,053 ± 0,0150 mg/kg; 1,86 ± 0,61 mg/m2). Yngri börnin höfðu hærri CL/F (leiðrétt fyrir líkamsþyngd) (214 ml/klst./kg) miðað við unglingana (136 ml/klst./kg). Þessi gögn gefa til kynna að yngri börn gætu þurft hærri skammta, aðlagaða líkamsþyngd miðað við unglinga og fullorðna til þess að ná fram svipuðum markstyrk. Hins vegar þarf fleiri gögn til þess að hægt sé að staðfesta slíkar skammtaráðleggingar fyrir börn.

Hjá sjúklingum með litla og meðalskerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkun A eða B), jukust meðalgildi AUC fyrir sirolimus um 61% og t1/2 um 43% og CL/F minnkaði um 33% samanborðið við venjulega heilbrigða einstaklinga. Hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstafsemi (Child Pugh flokkun C), jukust meðalgildi AUC um 210% og t1/2 fyrir sirolimus um 170% og CL/F minnkaði um 67% samanborið við venjulega heilbrigða einstaklinga. Þeim mun lengri sem helmingunartíminn er hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi, þeim mun síðar næst jafnvægi.

Tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa

Lyfjahvörf sirolimus eru svipuð hjá mismunandi hópum með nýrnastarfsemi frá því að vera eðlileg og upp í það að vera engin (blóðskilunarsjúklingar).

Töflur til inntöku

Aðgengi 0,5 mg taflna er ekki jafngilt aðgengi 1 mg, 2 mg og 5 mg taflna við samanburð á Cmax. Því skal ekki taka margar 0,5 mg töflur í stað annarra styrkleika.

Hjá heilbrigðum einstaklingum er aðgengi sirolimus eftir einn skammt af töflum um það bil 27 % hærra en fyrir mixtúruna. Meðal Cmax lækkaði um 35% og meðal tmax jókst um 82%. Munur á aðgengi var minna áberandi eftir að lyfjagjöf hafði náð jafnvægi hjá nýrnaþegum og hefur verið sýnt fram á læknisfræðilegt jafngildi í tilviljunarkenndri rannsókn á 477 sjúklingum. Þegar sjúklingur skiptir frá mixtúru yfir í töflur er ráðlagt að gefa sama skammt og að staðfesta sirolimus lágstyrk með því að mæla hann eftir 1‑2 vikur, til að athuga hvort hann sé innan ráðlagðra marka. Einnig er ráðlagt að hafa eftirlit með að styrkur sé innan ráðlagðra marka þegar verið er að skipta á milli töflustyrkleika.

Hjá 24 heilbrigðum sjálfboðaliðum sem fengu Rapamune töflur með fituríkri máltíð jókst Cmax um 65%, tmax um 32% og AUC um 23%. Til að minnka sveiflur á aðgengi er mælt með að Rapamune töflur séu alltaf teknar inn annaðhvort með eða án matar. Greipaldinsafi hefur áhrif á umbrot sem stjórnast af CYP3A4 og ætti því að forðast hann.

Styrkur sirolimus er skammtaháður á bilinu 5 til 40 mg, eftir að Rapamune töflur (5 mg) hafa verið gefnar heilbrigðum einstaklingum í stökum skammti.

Í klínískum rannsóknum á Rapamune voru sjúklingar eldri en 65 ára ekki nógu margir til að hægt væri að draga ályktanir um hvort aldraðir muni svara öðruvísi en yngri sjúklingar. Notkun Rapamune taflna hjá 12 nýrnaþegum eldri en 65 ára gaf svipaðar niðurstöður og hjá fullorðnum sjúklingum (n= 167) á aldrinum 18 til 65 ára.

*Upphafsmeðferð (2-3 mánuðir eftir ígræðslu):* Hjá flestum sjúklingum sem fá 6 mg upphafsskammt af Rapamune töflum og síðan 2 mg sem viðhaldsskammt, verður meðal lágstyrkur sirolimus í blóði fljótt stöðugur og innan æskilegra marka (4‑12 ng/ml, mælt með vökvagreiningu). Eftirfarandi gildi fengust fyrir lyfjahvörf sirolimus eftir inntöku á 2 mg á dag af Rapamune töflum ásamt ciklosporín mixtúru (4 tímum fyrir gjöf Rapamune taflna) og barksterum, hjá 13 nýrnaþegum, byggt á upplýsingum sem fengnar voru 1 og 3 mánuðum eftir ígræðslu: Cmin,ss, 7,39 ± 2,18 ng/ml; Cmax,ss, 15,0 ± 4,9 ng/ml; tmax,ss, 3,46 ± 2,40 klst.; AUCτ,ss, 230 ± 67 ng.klst./ml; CL/F/WT, 139 ± 63 ml/klst./kg (reiknað út frá LC-MS/MS magngreiningar niðurstöðum). Í sömu klínísku rannsókn voru samsvarandi niðurstöður fyrir mixtúruna Cmin,ss 5,40 ± 2,50 ng/ml; Cmax,ss 14,4 ± 5,3 ng/ml; tmax,ss 2,12 ± 0,84 klst.; AUCτ,ss 194 ± 78 ng.klst./ml; CL/F/WT, 173 ± 50 ml/klst./kg. Lágstyrkur sirolimus í blóði, sem var mældur með LC/MS/MS aðferðinni, sýndi marktæka fylgni (r2 = 0,85) við AUCτ,ss.

Samkvæmt mælingum hjá öllum sjúklingum meðan á samtímis meðhöndlun með ciklosporíni stóð, var meðaltal (10, 90 hundraðshlutamörk) lágstyrks (sem vökvagreiningargildi) 8,6 ± 3,0 ng/ml (5,0 til 13 ng/ml) og dagsskammts 2,1 ± 0,70 mg (1,5 til 2,7 mg) (sjá kafla 4.2).

*Viðhaldsmeðferð:* Frá 3 til 12 mánuðum eftir að ciklosporín gjöf var hætt var meðaltal (10, 90 hundraðshlutamörk) lágstyrks (sem vökvagreiningargildi) 19 ± 4,1 ng/ml (14 til 24 ng/ml) og dagsskammts 8,2 ± 4,2 mg (3,6 til 13,6 mg) (sjá kafla 4.2). Þess vegna var skammtur sirolimus um það bil fjórum sinnum hærri, til að leiðrétta bæði fyrir því að ekki eru lengur milliverkanir við ciklosporín (tvöföld aukning) og þörf á ónæmisbælingu eykst þegar notkun ciklosporíns er hætt (tvöföld aukning).

Vessaæða- og sléttvöðvaæxlager (lymphangioleiomyomatosis, LAM)

Í klínískri rannsókn á sjúklingum með LAM var miðgildi lágþéttni sirolimus í heilblóði 6,8 ng/ml (millifjórðungsbil 4,6 til 9,0 ng/ml; n=37) eftir að hafa fengið sirolimus töflur í 3 vikur í skömmtum með 2 mg/dag. Með eftirliti með þéttni (ákjósanlegur þéttni 5 til 15 ng/ml) var miðgildi þéttni sirolimus í lok 12 mánaða meðferðartíma 6,8 ng/ml (millifjórðungsbil 5,9 til 8,9 ng/ml; n=37).

**5.3 Forklínískar upplýsingar**

Aukaverkanir sem ekki komu fram í klínískum rannsóknum, en sáust hjá dýrum við skammta sem eru svipaðir meðferðarskömmtum og skipta hugsanlega máli við klíníska notkun, voru sem hér segir: frymisbólur á briseyjafrumum, hrörnun í eistapíplum, sáramyndanir í maga og þörmum, beinbrot og beinbris (bone calluses), blóðfrumumyndun í lifur og lungna fosfolipidósa.

Sirolimus olli ekki stökkbreytingum í *in vitro* víxluðum stökkbreytimælingum í bakteríum, í Kínahamsturs eggfrumu litningafrávikamælingu, í músa eitlafrumu stökkbreytimælingu eða í *in vivo* músa micronucleus mælingu.

Rannsóknir á krabbameinsvaldandi eiginleikum sem framkvæmdar voru á músum og rottum sýndu fram á aukningu á eitlaæxlum (karl- og kvenkyns mýs), lifrarfrumu kirtlaæxli og þekjuvefskrabbamein (karlkyns mýs) og kyrningahvítblæði (kvenkyns mýs). Þekkt er að búast má við meinsemdum (eitlaæxli) af völdum ónæmisbælandi efna og í einstaka tilfellum hefur verið tilkynnt um þær hjá sjúklingum. Í músum varð vart við aukningu á langvarandi sárum á húð. Breytingarnar gætu tengst langvarandi ónæmisbælingu. Millifrumueista kirtlaæxli í rottum benda til tegundarháðs svars við gulbúshormóni og er talið hafa takmarkaða klíníska þýðingu.

Í frjósemisrannsóknum varð vart við minni frjósemi hjá karlkyns rottum. Tilkynnt var um

að hluta afturkræfa minnkun á sæðismyndun í 13 vikna rottutilraun. Í ljós kom minnkun á þunga eistna og/eða sáramyndun í vefjum (t.d. rýrnun á tubular og tubular giant cells) í rottu og aparannsókn. Í rottum olli sirolimus fóstureitrun sem kom fram sem aukin dánartíðni og minnkun á fósturþunga (samfara seinkun á beinmyndun í beinagrind) (sjá kafla 4.6).

**6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

**6.1 Hjálparefni**

Töflukjarni:

Laktósa mónóhýdrat

Makrogól

Magnesíum sterat

Talkúm

Töfluhúð:

Rapamune 0,5 mg húðaðar töflur

Makrogól

Glýceról mónóoleat

Lyfjaglans (shellac)

Kalsíum súlfat

Örkristallaður sellulósi

Súkrósi

Títan tvíoxíð

Gult járnoxíð (E172)

Brúnt járnoxíð (E172)

Pólóxamer 188

α-tócoferol

Póvidon

Karnauba vax

Prentblek (shellac, rautt járnoxíð, própýlenglýkól (E1520), hrein ammóníaklausn, simetikón)

Rapamune 1 mg húðaðar töflur

Makrogól

Glýceról mónóoleat

Lyfjaglans (shellac)

Kalsíum súlfat

Örkristallaður sellulósi

Súkrósi

Títan tvíoxíð

Pólóxamer 188

α-tócoferol

Póvidon

Karnauba vax

Prentblek (shellac, rautt járnoxíð, própýlenglýkól (E1520), hrein ammóníaklausn, simetikón)

Rapamune 2 mg húðaðar töflur

Makrogól

Glýceról mónóoleat

Lyfjaglans (shellac)

Kalsíum súlfat

Örkristallaður sellulósi

Súkrósi

Títan tvíoxíð

Gult járnoxíð (E172)

Brúnt járnoxíð (E172)

Pólóxamer 188

α-tócoferol

Póvidon

Karnauba vax

Prentblek (shellac, rautt járnoxíð, própýlenglýkól (E1520), hrein ammóníaklausn, simetikón)

**6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

**6.3 Geymsluþol**

Rapamune 0,5 mg húðaðar töflur

3 ár.

Rapamune 1 mg húðaðar töflur

3 ár.

Rapamune 2 mg húðaðar töflur

3 ár.

**6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið við lægri hita en 25°C.

Geymið þynnupakkningarnar í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

**6.5 Gerð íláts og innihald**

Glært pólyvínýklóríð (PVC)/pólýethýlen(PE)/pólýklóríðflúoroethýlen (Aclar), álþynnupakkning með 30 og 100 töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

**6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

**7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgía

**8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

Rapamune 0,5 mg húðaðar töflur

EU/1/01/171/013-14

Rapamune 1 mg húðaðar töflur

EU/1/01/171/007-8

Rapamune 2 mg húðaðar töflur

EU/1/01/171/009-010

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetningfyrstu útgáfu markaðsleyfis:13. mars 2001

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 13. mars 2011

**10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar [http://www.serlyfjaskra.is](http://www.serlyfjaskra.is/)

**VIÐAUKI II**

**A. FRAMLEIÐENDUR SEM ER ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

**B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

**C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

**D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

# A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

**Rapamune 1 mg/ml mixtúra, lausn:**

Pfizer Service Company BV

Hermeslaan 11

1932 Zaventem

Belgía

**Rapamune 0,5 mg húðaðar töflur, Rapamune 1 mg húðaðar töflur, Rapamune 2 mg húðaðar töflur:**

Pfizer Ireland Pharmaceuticals Unlimited Company

Little Connell

Newbridge, Co. Kildare

Írland

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH

Mooswaldallee 1

79108 Freiburg Im Breisgau

Þýskaland

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

# B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (Sjá viðauka 1: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

# C AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

* **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar í evrópsku lyfjavefgáttinni.

# D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

* **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

* Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
* Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

**VIÐAUKI III**

**ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL**

# A. ÁLETRANIR

|  |
| --- |
| UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM  **TEXTI Á 60 ml YTRI UMBÚÐIR (INNIHALDA SPRAUTUR/FLÖSKU Í UMBÚÐUM)** |

|  |
| --- |
| **1. HEITI LYFS** |

Rapamune 1 mg/ml mixtúra, lausn

sirolimus

|  |
| --- |
| **2. VIRK(T) EFNI** |

Hver ml af Rapamune inniheldur 1mg sirolimus.

Hver 60 ml flaska af Rapamune inniheldur 60 mg sirolimus

**3. HJÁLPAREFNI**

Inniheldur einnig: etanól, própýlenglýkól (E1520), soja fitusýrur. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

|  |
| --- |
| **4. LYFJAFORM OG INNIHALD** |

Mixtúra, lausn

1 flaska

30 skammtasprautur

1 millistykki fyrir sprautu

1 kassi

|  |
| --- |
| **5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)** |

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

|  |
| --- |
| **6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ** |

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

|  |
| --- |
| **7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF** |

|  |
| --- |
| **8. FYRNINGARDAGSETNING** |

EXP

|  |
| --- |
| **9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI** |

Geymið í kæli.

Geymið í upprunalegri flösku til varnar gegn ljósi.

Notist innan 30 daga eftir að flaskan hefur verið opnuð.

Notið innan 24 klst. eftir áfyllingu á skammtasprautu.

Nota skal lausnina strax eftir þynningu.

|  |
| --- |
| **10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á** |

|  |
| --- |
| **11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA** |

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgía

|  |
| --- |
| **12. MARKAÐSLEYFISNÚMER** |

EU/1/01/171/001

|  |
| --- |
| **13. LOTUNÚMER** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN** |

|  |
| --- |
| **15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR** |

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Rapamune 1 mg/ml

|  |
| --- |
| **17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI** |

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

|  |
| --- |
| **18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ** |

PC

SN

NN

|  |
| --- |
| UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM  INNRI UMBÚÐIR: 60 ml FLASKA |

|  |
| --- |
| **1. HEITI LYFS** |

Rapamune 1 mg/ml mixtúra, lausn

sirolimus

|  |
| --- |
| **2. VIRK(T) EFNI** |

Hver ml af Rapamune inniheldur 1 mg sirolimus.

Hver 60 ml flaska af Rapamune inniheldur 60 mg sirolimus.

**3. HJÁLPAREFNI**

Inniheldur einnig: etanól, própýlenglýkól (E1520), soja fitusýrur. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

|  |
| --- |
| **4. LYFJAFORM OG INNIHALD** |

Mixtúra, lausn

60 ml flaska

|  |
| --- |
| **5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)** |

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

|  |
| --- |
| **6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ** |

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

|  |
| --- |
| **7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF** |

|  |
| --- |
| **8. FYRNINGARDAGSETNING** |

EXP

|  |
| --- |
| **9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI** |

Geymið í kæli. Geymið í upprunalegri flösku til varnar gegn ljósi.

Notist innan 30 daga eftir að flaskan hefur verið opnuð.

Notið innan 24 klst. eftir áfyllingu á skammtasprautu.

Nota skal lausnina strax eftir þynningu.

|  |
| --- |
| **10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á** |

|  |
| --- |
| **11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA** |

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgía

|  |
| --- |
| **12. MARKAÐSLEYFISNÚMER** |

EU/1/01/171/001

|  |
| --- |
| **13. LOTUNÚMER** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN** |

|  |
| --- |
| **15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR** |

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

|  |
| --- |
| UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM  FLÖSKUMIÐI: 60 ml FLASKA |

|  |
| --- |
| **1. HEITI LYFS** |

Rapamune 1 mg/ml mixtúra, lausn

sirolimus

|  |
| --- |
| **2. VIRK(T) EFNI** |

Hver ml af Rapamune inniheldur 1 mg sirolimus.

Hver 60 ml flaska af Rapamune inniheldur 60 mg sirolimus.

**3. HJÁLPAREFNI**

Inniheldur einnig: etanól, própýlenglýkól (E1520), soja fitusýrur. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

|  |
| --- |
| **4. LYFJAFORM OG INNIHALD** |

60 ml mixtúra, lausn

|  |
| --- |
| **5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)** |

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

|  |
| --- |
| **6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ** |

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

|  |
| --- |
| **7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF** |

|  |
| --- |
| **8. FYRNINGARDAGSETNING** |

EXP

Dagsetning opnunar

|  |
| --- |
| **9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI** |

Geymið í kæli. Geymið í upprunalegri flösku til varnar gegn ljósi.

Notist innan 30 daga eftir að flaskan hefur verið opnuð.

Notið innan 24 klst. eftir áfyllingu á skammtasprautu

Nota skal lausnina strax eftir þynningu

|  |
| --- |
| **10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á** |

|  |
| --- |
| **11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA** |

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgía

|  |
| --- |
| **12. MARKAÐSLEYFISNÚMER** |

EU/1/01/171/001

|  |
| --- |
| **13. LOTUNÚMER** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN** |

|  |
| --- |
| **15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR** |

|  |
| --- |
| **16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI** |

|  |
| --- |
| **UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**  **YTRI UMBÚÐIR – 30 TÖFLU OG 100 TÖFLU PAKKNINGAR** |

|  |
| --- |
| 1. HEITI LYFS |

Rapamune 0,5 mg húðaðar töflur

sirolimus

|  |
| --- |
| **2. VIRK(T) EFNI** |

Hver húðuð tafla inniheldur 0,5 mg sirolimus.

|  |
| --- |
| **3. HJÁLPAREFNI** |

Inniheldur einnig: laktósa mónóhýdrat, súkrósa. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

|  |
| --- |
| **4. LYFJAFORM OG INNIHALD** |

30 húðaðar töflur

100 húðaðar töflur

|  |
| --- |
| **5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)** |

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Má ekki mylja, tyggja eða skipta.

Til inntöku.

|  |
| --- |
| **6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ** |

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

|  |
| --- |
| **7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF** |

|  |
| --- |
| **8. FYRNINGARDAGSETNING** |

EXP

|  |
| --- |
| **9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI** |

Geymið við lægri hita en 25°C.

Geymið þynnupakkninguna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

|  |
| --- |
| **10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á** |

|  |
| --- |
| **11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA** |

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgía

|  |
| --- |
| **12. MARKAÐSLEYFISNÚMER** |

EU/1/01/171/013 30 töflur

EU/1/01/171/014 100 töflur

|  |
| --- |
| **13. LOTUNÚMER** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN** |

|  |
| --- |
| **15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR** |

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Rapamune 0,5 mg

|  |
| --- |
| **17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI** |

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

|  |
| --- |
| **18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ** |

PC

SN

NN

|  |
| --- |
| **LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**  **ÞYNNUR** |

|  |
| --- |
| **1. HEITI LYFS** |

Rapamune 0,5 mg töflur

sirolimus

|  |
| --- |
| **2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA** |

Pfizer Europe MA EEIG

|  |
| --- |
| **3. FYRNINGARDAGSETNING** |

EXP

|  |
| --- |
| **4. LOTUNÚMER** |

Lot

**5. ANNAÐ**

|  |
| --- |
| **UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM**  **YTRI UMBÚÐIR – 30 TÖFLU OG 100 TÖFLU PAKKNINGAR** |

|  |
| --- |
| 1. HEITI LYFS |

Rapamune 1 mg húðaðar töflur

sirolimus

|  |
| --- |
| **2. VIRK(T) EFNI** |

Hver húðuð tafla inniheldur 1 mg sirolimus.

|  |
| --- |
| **3. HJÁLPAREFNI** |

Inniheldur einnig: laktósu mónóhýdrat, súkrósa. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli

|  |
| --- |
| **4. LYFJAFORM OG INNIHALD** |

30 húðaðar töflur

100 húðaðar töflur

|  |
| --- |
| **5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)** |

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

Má ekki mylja, tyggja eða skipta

**Til inntöku.**

|  |
| --- |
| **6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ** |

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

|  |
| --- |
| **7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF** |

|  |
| --- |
| **8. FYRNINGARDAGSETNING** |

EXP

|  |
| --- |
| **9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI** |

Geymið við lægri hita en 25°C.

Geymið þynnupakkninguna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

|  |
| --- |
| **10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á** |

|  |
| --- |
| **11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA** |

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgía

|  |
| --- |
| **12. MARKAÐSLEYFISNÚMER** |

EU/1/01/171/007 30 töflur

EU/1/01/171/008 100 töflur

|  |
| --- |
| **13. LOTUNÚMER** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN** |

|  |
| --- |
| **15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR** |

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Rapamune 1 mg

|  |
| --- |
| **17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI** |

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

|  |
| --- |
| **18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ** |

PC

SN

NN

|  |
| --- |
| **LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**  **ÞYNNUR** |

|  |
| --- |
| **1. HEITI LYFS** |

Rapamune 1 mg töflur

sirolimus

|  |
| --- |
| **2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA** |

Pfizer Europe MA EEIG

|  |
| --- |
| **3. FYRNINGARDAGSETNING** |

EXP

|  |
| --- |
| **4. LOTUNÚMER** |

Lot

**5. ANNAÐ**

|  |
| --- |
| **UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM**  **UMBÚÐIR - PAKKNINGASTÆRÐIR 30 OG 100 TÖFLUR** |

|  |
| --- |
| 1. HEITI LYFS |

Rapamune 2 mg húðaðar töflur

sirolimus

|  |
| --- |
| **2. VIRK(T) EFNI** |

Hver húðuð tafla inniheldur 2 mg sirolimus.

|  |
| --- |
| **3. HJÁLPAREFNI** |

Inniheldur einnig: laktósu mónóhýdrat, súkrósa. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

|  |
| --- |
| **4. LYFJAFORM OG INNIHALD** |

30 húðaðar töflur

100 húðaðar töflur

|  |
| --- |
| **5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)** |

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Má ekki mylja, tyggja eða skipta

**Til inntöku.**

|  |
| --- |
| **6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ** |

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

|  |
| --- |
| **7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF** |

|  |
| --- |
| **8. FYRNINGARDAGSETNING** |

EXP

|  |
| --- |
| **9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI** |

Geymið við lægri hita en 25°C.

Geymið þynnupakkninguna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

|  |
| --- |
| **10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á** |

|  |
| --- |
| **11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA** |

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgía

|  |
| --- |
| **12. MARKAÐSLEYFISNÚMER** |

EU/1/01/171/009 30 töflur

EU/1/01/171/010 100 töflur

|  |
| --- |
| **13. LOTUNÚMER** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN** |

|  |
| --- |
| **15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR** |

|  |
| --- |
| **16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI** |

Rapamune 2 mg

|  |
| --- |
| **17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI** |

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

|  |
| --- |
| **18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ** |

PC

SN

NN

|  |
| --- |
| **LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**  **ÞYNNUR** |

|  |
| --- |
| **1. HEITI LYFS** |

Rapamune 2 mg töflur

sirolimus

|  |
| --- |
| **2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA** |

Pfizer Europe MA EEIG

|  |
| --- |
| **3. FYRNINGARDAGSETNING** |

EXP

|  |
| --- |
| **4. LOTUNÚMER** |

Lot

**5. ANNAÐ**

# B. FYLGISEÐILL

**Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins**

**Rapamune 1 mg/ml lausn til inntöku**

sirolimus

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.

- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.

- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.

- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

U**Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar**U

1. Upplýsingar um Rapamune og við hverju það er notað

2. Áður en byrjað er að nota Rapamune

3. Hvernig nota á Rapamune

4. Hugsanlegar aukaverkanir

5. Hvernig geyma á Rapamune

6 Pakkningar og aðrar upplýsingar

**1. Upplýsingar um Rapamune og við hverju það er notað**

Rapamune inniheldur virka efnið sirolimus sem tilheyrir flokki lyfja sem kallast ónæmisbælandi lyf. Það hjálpar til við að stjórna ónæmiskerfi líkamans eftir nýrnaígræðslu.

Rapamune er notað hjá fullorðnum til þess að hindra að líkaminn hafni ígræddu nýra og er venjulega notað með öðrum ónæmisbælandi lyfjum sem heita barksterar og í byrjun (fyrstu 2 til 3 mánuðina) með ciklosporíni.

Rapamune er einnig notað við meðferð sjúklinga með stakt vessaæða- og sléttvöðvaæxlager (sporadiclymphangioleiomyomatosis, S‑LAM) með miðlungi alvarlegan lungnasjúkdóm eða versnandi lungnastarfsemi. S‑LAM er sjaldgæfur ágengur lungnasjúkdómur sem hefur fyrst og fremst áhrif á konur á barneignaraldri. Algengasta einkenni S-LAM er mæði.

**2. Áður en byrjað er að nota Rapamune**

**Ekki má nota Rapamune**

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir sirolimus eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir hnetum eða soja.

**Varnaðarorð og varúðarreglur**

Leitið ráða hjá lækninum eða lyfjafræðingi áður en Rapamune er notað.

- Ef þú ert með lifrarsjúkdóm eða hefur haft sjúkdóm sem gæti hafa haft áhrif á lifrina átt þú að láta lækninn vita, þar sem þetta gæti haft áhrif á þann skammt af Rapamune sem þú átt að fá og orðið til þess að taka þurfi frekari blóðsýni.

- Eins og önnur ónæmisbælandi lyf getur Rapamune dregið úr hæfni líkamans til að berjast við sýkingar og getur aukið hættu á krabbameini í eitlum og húð.

- Ef líkamsþyngdarstuðull (BMI) þinn er hærri en 30 kg/m2, getur verið aukin hætta á óeðlilegum sáragróanda.

- Ef talið er að þú sért í aukinni hættu á nýrnahöfnun, svo sem vegna fyrri ígræðslu sem mistókst vegna höfnunar.

Læknir mun taka blóðprufur til að mæla Rapamune styrk í blóði. Einnig mun læknir mæla nýrnastarfsemi, magn blóðfitu (kólesteról og/eða þríglýseríð) og e.t.v. einnig lifrarstarfsemi á meðan Rapamune meðferð stendur.

Vegna aukinnar hættu á húðkrabbameini skal takmarka veru í sólarljósi og útfjólubláu ljósi með því að hylja líkamann með fötum og nota sólarvörn með háum varnarstuðli.

**Börn og unglingar**

Takmörkuð reynsla er af notkun Rapamune hjá börnum og unglingum undir 18 ára aldri. Ekki er mælt með notkun Rapamune hjá þessum sjúklingahópi.

**Notkun annarra lyfja samhliða Rapamune**

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Sum lyf geta haft áhrif á verkun Rapamune og því þarf hugsanlega að aðlaga Rapamune skammta. Sérstaklega átt þú að láta lækni eða lyfjafræðing vita ef þú ert að taka eitthvað af eftirfarandi lyfjum:

- Önnur ónæmisbælandi lyf.

- Sýkla- eða sveppalyf sem eru notuð við sýkingum t.d. klaritrómýcín, erýtrómýcín, telitrómýcín, tróleandómýcín, rifabútín, klótrímasól, flúkónasól, ítrakónasól. Ekki er mælt með að Rapamune sé tekið með rifampicíni, ketókónasóli eða vórikónasóli.

- Lyf við háum blóðþrýstingi eða lyf við hjartasjúkdómum þar með talið nicardipin, verapamíl og diltíasem.

- Flogaveikilyf þar með talið karbamasepín, fenóbarbital, fenýtóín.

- Lyf sem notuð eru við meðhöndlun á magasári eða öðrum sjúkdómum í meltingarvegi eins og cisapríð, címetidín, metóklópramíð.

- Brómókriptín (notað við meðhöndlun á Parkinsons sjúkdómi og ýmsum hormónatruflunum), danasól (notað við meðhöndlun kvensjúkdóma) eða próteasahemla (t.d. við HIV og lifrarbólgu C, eins og ritanovir, indinavir, boveprevir og telalprevir).

- Jóhannesarjurt *(Hypericum perforatum).*

- letermovir (veirulyf sem notað er til fyrirbyggjandi meðferðar gegn veikindum af völdum cýtómegalóveiru).

- Kannabídíól (notað meðal annars til meðferðar á flogum).

Notkun á lifandi bóluefnum á að forðast meðan meðhöndlun með Rapamune stendur. Áður en bólusetning á sér stað á að láta lækninn eða lyfjafræðing vita um notkun Rapamune.

Notkun á Rapamune getur leitt til hækkaðra gilda kólesteróls og þríglýseríða (blóðfitu) í blóði, sem nauðsynlegt getur verið að meðhöndla. Lyf sem þekkt eru sem „statin” og „fíbröt” og notuð eru við hækkuðu kólesteróli og þríglýseríðum hafa verið tengd aukinni hættu á rákvöðvalýsu (rhabdomyolysis). Láttu lækninn vita ef þú tekur inn blóðfitulækkandi lyf.

Samsett notkun Rapamune og ACE (angiotensin-converting enzyme) hemla (lyfjaflokkur notaður til að lækka blóðþrýsting) getur valdið ofnæmisviðbrögðum. Láttu lækninn vita ef þú ert að taka eitthvert þessara lyfja.

**Notkun Rapamune með mat eða drykk**

Rapamune á alltaf að taka inn á sama hátt, annaðhvort með eða án matar. Ef þú kýst að taka Rapamune með mat, áttu alltaf að taka það með mat. Ef þú vilt heldur taka Rapamune án matar, áttu alltaf að taka það án matar. Matur getur haft áhrif á hversu mikið magn af lyfinu kemst inn í blóðrásina og ef lyfið er alltaf tekið inn á sama hátt, verða blóðgildi Rapamune stöðugri.

Rapamune á ekki að taka með greipaldinsafa.

**Meðganga, brjóstagjöf og frjósemi**

Rapamune á ekki að nota á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til. Þú verður að nota örugga getnaðarvörn meðan þú ert á Rapamune og í 12 vikur eftir að meðferð lýkur. Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá lækninum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Ekki er vitað hvort Rapamune berst í brjóstamjólk. Konur sem taka Rapamune eiga ekki að vera með barn á brjósti.

Léleg sæðismyndun hefur tengst notkun Rapamune, en hún verður venjulega aftur eðlileg eftir að notkun er hætt.

**Akstur og notkun véla**

Þó ekki sé búist við að Rapamune meðhöndlun hafi áhrif á hæfni til aksturs, skalt þú ráðfæra þig við lækni, ef þú hefur einhverjar áhyggjur.

**Rapamune inniheldur etanól (alkóhól)**

Rapamune inniheldur allt að 3,17% etanól (alkóhól) miðað við heildarrúmmál. 6 mg upphafsskammtur inniheldur allt að 150 mg af alkóhóli sem samsvarar 3,80 ml af bjór eða 1,58 ml af léttvíni. Slíkt magn alkóhóls getur verið skaðlegt fyrir alkóhólista, svo og barnshafandi konur og konur með barn á brjósti, börn og áhættuhópa eins og sjúklinga með lifrarsjúkdóm eða flogaveiki. Alkóhól getur breytt eða aukið verkun annarra lyfja.

4 mg eða lægri viðhaldsskammtur inniheldur lítið magn etanóls (100 mg eða minna) sem ólíklegt er að geti valdið skaða.

**3. Hvernig nota á Rapamune**

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækninum eða lyfjafræðingi.

Læknir ákveður nákvæma skammtastærð og hversu oft þú átt að taka lyfið. Fylgdu nákvæmlega fyrirmælum læknisins og breyttu aldrei skammtastærðum.

Rapamune er eingöngu ætlað til inntöku. Láttu lækninn vita ef þú átt í vandræðum með að taka mixtúruna.

Rapamune á alltaf að taka inn á sama hátt, annaðhvort með eða án matar.

Nýrnaígræðsla

Læknirinn gefur 6 mg upphafsskammt eins fljótt og hægt er eftir sjálfa nýrnaígræðsluna. Eftir það þarft þú að taka 2 mg af Rapamune á hverjum degi, þar til læknirinn gefur fyrirmæli um annað. Aðlaga þarf skammtinn eftir magni af Rapamune í blóði. Læknirinn þarf að taka blóðprufur til að mæla styrk Rapamune.

Ef þú tekur líka ciklosporín, þá verður þú að taka þessi tvö lyf með um það bil 4 klst. millibili.

Mælt er með því að Rapamune sé fyrst notað ásamt ciklosporíni og barksterum. Að 3 mánuðum liðnum getur verið að læknirinn hætti að gefa Rapamune eða ciklosporín þar sem ekki er ráðlagt að þessi lyf séu tekin saman að þessum tíma liðnum.

Stakt vessaæða- og sléttvöðvaæxlager (sporadic lymphangioleiomyomatosis, S‑LAM)

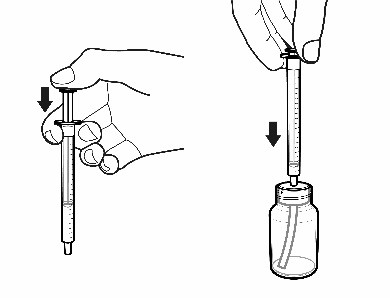
Læknirinn mun gefa þér 2 mg af Rapamune á hverjum degi þar til þú færð önnur fyrirmæli frá lækninum. Skammturinn verður aðlagaður, allt eftir því hver þéttni Rapamune er í blóðinu. Læknirinn þarf að taka blóðprufur til að mæla þéttni Rapamune.

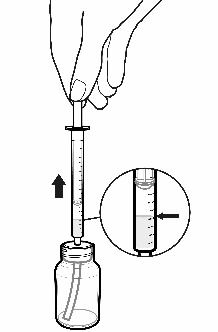
**Leiðbeiningar um hvernig Rapamune er þynnt**

1. Fjarlægðu öryggislokið af flöskunni með því að þrýsta á flipana á lokinu og snúa því. Þrýstu millistykkinu fyrir sprautuna ofan í flöskuna þar til það er í sömu hæð og efsti hluti flöskunnar. Ekki fjarlægja millistykkið eftir að það hefur verið sett á flöskustútinn.

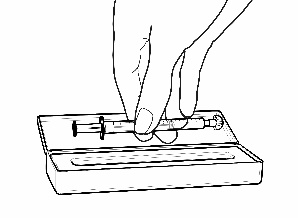
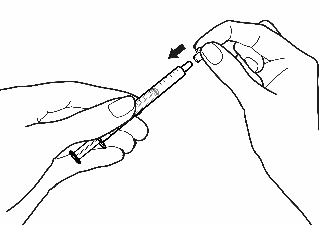


2. Hafðu sprautustimpilinn alveg niðri og settu eina af sprautunum í millistykkið.

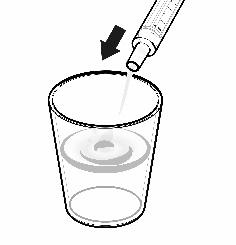


3. Dragðu upp það magn sem læknir hefur fyrirskrifað af Rapamune mixtúru, lausn til inntöku með því að draga varlega út sprautustimpilinn eða þar til yfirborð mixtúrunnar ber saman við rétt merki á sprautunni. Flaskan á að vera upprétt meðan verið er að draga upp lausnina. Ef loftbólur myndast í lausninni í sprautunni meðan þú dregur upp skammtinn, skaltu tæma sprautuna aftur í flöskuna og draga aftur upp í hana. Skref 3 gæti þurft að endurtaka oftar en einu sinni til að fá réttan skammt.   
  
 

4. Þér gæti hafa verið ráðlagt að taka inn Rapamune mixtúru, lausn til inntöku á ákveðnum tíma dagsins. Ef þú nauðsynlega þarft að taka lyfið með þér, fylltu þá sprautuna með skammtinum og settu þá tappa á skammtasprautuna – tappinn á að smella í. Settu sprautuna í öskjuna sem fylgir með. Lyfið geymist í sprautunni við stofuhita (ekki hærri en 25°C) eða í kæli og það á að notast innan 24 klst.



5. Tæmdu innihald skammtasprautunnar í að minnsta kosti 60 ml af vatni eða appelsínusafa: Hrærðu vandlega í 1 mínútu og drekktu lausnina strax. Fylltu glasið aftur með a.m.k. 120 ml af vatni eða appelsínusafa, hrærðu vandlega og drekktu strax. Ekki ætti að nota neina aðra vökva, þar með talið greipaldinsafa, til þynningar. Skammtasprautuna og tappann á aðeins að nota einu sinni og farga síðan.



Við geymslu í kæli getur myndast ský í lausninni. Ef þetta gerist, þá skalt þú einfaldlega setja Rapamune mixtúru, lausn til inntöku í stofuhita og hrista hana varlega. Skýmyndunin hefur engin áhrif á gæði Rapamune.

**Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir**

Ef þú hefur tekið inn stærri skammta af lyfinu en læknir hefur gefið fyrirmæli um ættir þú að hafa samband við lækni eða fara á næstu bráðamóttöku eins fljótt og auðið er. Taktu alltaf með þér merktar umbúðir lyfsins, jafnvel þótt þær séu tómar.

**Ef gleymist að taka Rapamune**

Ef þú gleymir að taka Rapamune skaltu taka það um leið og þú manst eftir því, en þó 4 klst. fyrir næsta skammt af ciklosporín. Haltu síðan áfram að nota lyfið skv. fyrirmælum læknis. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka. Taktu alltaf Rapamune og ciklosporín með u.þ.b. 4 klst. millibili. Ef þú gleymir alfarið einum skammti skaltu ráðfæra þig við lækni.

**Ef hætt er að nota Rapamune**

Ekki hætta að taka Rapamune nema samkvæmt fyrirmælum læknisins því annars áttu á hættu að missa ígrædda líffærið.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

**4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

**Ofnæmisviðbrögð**

Ef þú færð einkenni eins og bólgið andlit, tungu og/eða kok og/eða öndunarörðugleika (ofsabjúg) eða húðsjúkdóm þar sem húðin flagnar af (skinnflagningsbólgu), skaltu **samstundis** **hafa samband við lækninn.** Þetta geta verið einkenni um alvarleg ofnæmisviðbrögð.

**Nýrnaskemmdir með fækkun blóðkorna (blóðflagnafæðarpurpuri/þvageitrunarblóðlýsa)**

Þegar Rapamune er tekið inn ásamt lyfjum sem kölluð eru calcineurin hemlar (ciklósporín eða tacrolimus), getur lyfið aukið hættu á nýrnaskemmdum með fækkun blóðflagna og fækkun rauðra blóðkorna, með eða án útbrota (blóðflagnafæðarpurpuri/þvageitrunarblóðlýsa).

Ef þú færð einkenni eins og marbletti eða útbrot, breytingar á þvagi eða breytingar á hegðun eða einhver önnur alvarleg, óvenjuleg eða langvarandi einkenni, hafðu samband við lækninn.

**Sýkingar**

Rapamune veikir varnir líkamans. Vegna þessa er líkaminn ekki eins vel í stakk búinn og venjulega að verjast sýkingum. Þegar Rapamune er notað geta því komið upp fleiri sýkingar en venjulega svo sem sýking í húð, munni, maga og þörmum, lungum og þvagfærum (sjá lista hér aftar). Hafðu samband við lækninn ef þú færð einkenni sem eru alvarleg, óvenjuleg eða langvarandi.

**Tíðni aukaverkana**

Mjög algengar: geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 notendum

- Vökvasöfnun í kringum nýrun

- Bólgur í líkamanum, þ.m.t. á höndum og fótum

- Verkur

- Sótthiti

- Höfuðverkur

- Hækkaður blóðþrýstingur

- Kviðverkur, niðurgangur, hægðatregða, ógleði

- Fækkun á rauðum blóðkornum, blóðflagnafæð

- Aukin blóðfita (kólesteról og/eða þríglýseríðar), blóðsykurshækkun, kalíumbrestur, blóðfosfatskortur, hækkun á laktat dehýdrógenasa í blóði, hækkun á kreatíníni í blóði

- Liðverkir

- Þrymlabólur

- Þvagfærasýking

- Lungnabólga og aðrar bakteríu-, veiru-, og sveppasýkingar

- Fækkun blóðfrumna sem berjast gegn sýkingu (hvít blóðkorn)

- Sykursýki

- Óeðlileg lifrarpróf; hækkuð AST og/eða hækkuð ALT lifrarensím

- Útbrot

- Aukið prótein í þvagi

- Tíðakvillar (þ.m.t. engar, fátíðar eða miklar blæðingar)

- Hægur gróandi (í þessu getur falist að skurðsár opnast og saumar gliðna)

- Hraður hjartsláttur

- Almenn tilhneiging til vökvasöfnunar í mismunandi vefjum.

Algengar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 notendum

- Sýkingar (þar með taldar lífshættulegar sýkingar)

- Blóðtappar í fótum

- Blóðtappar í lungum

- Munnsár

- Vökvasöfnun í kvið

- Nýrnaskemmdir með blóðflagnafæð og lækkun á rauðum blóðkornum, með eða án útbrota (þvageitrunarblóðlýsa)

- Lág gildi ákveðinna hvítra blóðkorna sem kallaðir eru daufkyrningar

- Rýrnun beina

- Sýking sem leitt getur til skemmda á lungum, vökvi í kringum lungun

- Blóðnasir

- Húðkrabbamein

- Nýrnasýking

- Blöðrur á eggjastokkum

- Vökvasöfnun í gollurshúsi (í pokanum sem umlykur hjartað), sem í sumum tilfellum getur dregið úr hæfni hjartans til að dæla blóði

- Brisbólga

- Ofnæmisviðbrögð

- Ristill

- Sýking af völdum cýtómegalóveiru.

Sjaldgæfar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 notendum

- Krabbamein í eitlum (eitilfrumukrabbamein/eitlaæxli eftir ígræðslu), fækkun á rauðkornum, hvítkornum og blóðflögum

- Blæðing frá lungum

- Prótein í þvagi, stundum alvarlegt og tengt aukaverkunum svo sem þrota

- Örvefjarmyndun í nýrum sem getur skert nýrnastarfsemi

- Of mikil vökvasöfnun í vefjum vegna óreglulegrar eitlastarfsemi

- Fækkun blóðflagna, með eða án útbrota (blóðflagnafæðarpurpuri)

- Alvarleg ofnæmisviðbrögð sem geta valdið flögnun í húð

- Berklar

- Sýking af völdum Epstein-Barr veiru

- Niðurgangur vegna *Clostridium difficile* smits

- Alvarlegar lifrarskemmdir.

Mjög sjaldgæfar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 notendum

- Próteinuppsöfnun í lungnablöðrum sem getur haft áhrif á öndun

- Alvarleg ofnæmisviðbrögð sem geta haft áhrif á æðar (sjá málsgrein framar um ofnæmisviðbrögð).

Tíðni ekki þekkt: ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum

- Afturkræft aftara heilakvilla-heilkenni (PRES), alvarlegt taugaheilkenni sem hefur eftirtalin einkenni: höfuðverkur, ógleði, uppköst, ruglun, krampar og sjóntap. Hafið samband við lækni ef einhver þessara einkenna koma fram samtímis.

S‑LAM sjúklingar fengu svipaðar aukaverkanir og þær sem koma fram hjá nýrnaþegum, auk þyngdartaps, sem getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum.

**Tilkynning aukaverkana**

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

**5. Hvernig geyma á Rapamune**

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C – 8°C).

Geymið Rapamune mixtúru, lausn til inntöku í upprunalegri flösku til að verja hana gegn ljósi.

Þegar flaskan hefur verið opnuð á að geyma hana í kæli og nota hana innan 30 daga. Ef nauðsyn krefur má geyma flöskuna við stofuhita upp að 25°C í stuttan tíma, en ekki lengur en 24 klst.

Þegar skammtasprautan hefur verið fyllt með Rapamune mixtúru, lausn, skal geyma hana við herbergishita, en ekki hærri hita en 25°C, að hámarki í 24 klst.

Þegar innihald skammtasprautunnar hefur verið þynnt með vatni eða appelsínusafa, skal drekka blönduna strax.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

**6. Pakkningar og aðrar upplýsingar**

**Rapamune inniheldur**

Virka innihaldsefnið er sirolimus. Hver ml af Rapamune mixtúru, lausn inniheldur 1 mg af sirolimus.

Önnur innihaldsefni eru:

Pólýsorbat 80 (E433) og fosal 50 PG (fosfatidýlkólin, própýlenglýkól (E1520), mónó-og díglyseríðar, etanól, soja fitusýrur og askorbýl palmitat).

Lyfið inniheldur u.þ.b. 350 mg af própýlenglýkóli (E1520) í hverjum ml.

**Lýsing á útliti Rapamune og pakkningastærðir**

Rapamune mixtúra, lausn er ljósgul eða gul lausn í 60 ml flöskum.

Hver pakki inniheldur eina flösku (gulbrúnt gler) sem inniheldur 60 ml af Rapamune lausn, eitt millistykki fyrir sprautu, 30 skammtasprautur (gulbrúnt plast) og einn kassa fyrir sprautu.

**Markaðsleyfishafi og framleiðandi**

|  |  |
| --- | --- |
| **Markaðsleyfishafi:**  Pfizer Europe MA EEIG  Boulevard de la Plaine 17  1050 Bruxelles  Belgía | **Framleiðandi:**  Pfizer Service Company BV  Hermeslaan 11  1932 Zaventem  Belgía |

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien Luxembourg/Luxemburg**  Pfizer NV/SA  Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11 | **Lietuva**  Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  Tel. +3705 2514000 |
| **България**  Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България  Teл: +359 2 970 4333 | **Magyarország**  Pfizer Kft.  Tel: +36 1 488 3700 |
| **Česká Republika**  Pfizer, spol. s r.o.  Tel: +420 283 004 111 | **Malta**  Vivian Corporation Ltd.  Tel: +35621 344610 |
| **Danmark**  Pfizer ApS  Tlf: +45 44 201 100 | **Nederland**  Pfizer bv  Tel: +31 (0)800 63 34 636 |
| **Deutschland**  Pfizer Pharma GmbH  Tel: +49 (0)30 550055-51000 | **Norge**  Pfizer AS  Tlf: +47 67 52 61 00 |
| **Eesti**  Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  Tel: +372 666 7500 | **Österreich**  Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  Tel: +43 (0)1 521 15-0 |
| **Ελλάδα**  PFIZER ΕΛΛΑΣ A.E. Τηλ.: +30 210 6785 800 | **Polska**  Pfizer Polska Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 335 61 00 |
| **España**  Pfizer, S.L.  Télf:+34914909900 | **Portugal**  Laboratórios Pfizer, Lda.  Tel: +351 21 423 5500 |
| **France**  Pfizer  Tél: +33 (0)1 58 07 34 40 | **România**  Pfizer Romania S.R.L  Tel: +40 (0) 21 207 28 00 |
| **Hrvatska**  Pfizer Croatia d.o.o.  Tel: + 385 1 3908 777 | **Slovenija**  Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana  Tel: +386 (0)1 52 11 400 |
| **Ireland**  Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company  Tel: +1800 633 363 (toll free)  Tel: +44 (0)1304 616161 | **Slovenská Republika**  Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  Tel: + 421 2 3355 5500 |
| **Ísland**  Icepharma hf  Tel: +354 540 8000 | **Suomi/Finland**  Pfizer Oy  Puh/Tel: +358 (0)9 430 040 |
| **Italia**  Pfizer S.r.l.  Tel: +39 06 33 18 21 | **Sverige**  Pfizer AB  Tel: +46 (0)8 550 520 00 |
| **Kύπρος**  PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (Cyprus Branch)  Thl: +357 22 817690 |  |
| **Latvija**  Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  Tel. +371 67035775 |  |

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>

U

Upplýsingar á íslensku eru á H[TUhttp://www.serlyfjaskra.isUT](http://www.serlyfjaskra.is/)H

**Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins**

**Rapamune 0,5 mg húðaðar töflur**

**Rapamune 1 mg húðaðar töflur**

**Rapamune 2 mg húðaðar töflur**

sirolimus

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.

- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.

- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.

- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

U**Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar**U**:**

1. Upplýsingar um Rapamune og við hverju það er notað

2. Áður en byrjað er að nota Rapamune

3. Hvernig nota á Rapamune

4. Hugsanlegar aukaverkanir

5. Hvernig geyma á Rapamune

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

**1. Upplýsingar um Rapamune og við hverju það er notað**

Rapamune inniheldur virka efnið sirolimus sem tilheyrir flokki lyfja sem kallast ónæmisbælandi lyf. Það hjálpar til við að stjórna ónæmiskerfi líkamans eftir nýrnaígræðslu.

Rapamune er notað hjá fullorðnum til þess að hindra að líkami þinn hafni ígræddu nýra og er venjulega notað með öðrum ónæmisbælandi lyfjum sem heita barksterar og í byrjun (fyrstu 2 til 3 mánuðina) með ciklosporíni.

Rapamune er einnig notað við meðferð sjúklinga með stakt vessaæða- og sléttvöðvaæxlager (sporadiclymphangioleiomyomatosis, S‑LAM) með miðlungi alvarlegan lungnasjúkdóm eða versnandi lungnastarfsemi.S‑ LAM er sjaldgæfur ágengur lungnasjúkdómur sem hefur fyrst og fremst áhrif á konur á barneignaraldri. Algengasta einkenni S-LAM er mæði.

**2. Áður en byrjað er að nota Rapamune**

**Ekki má nota Rapamune**

**-** ef um er að ræða ofnæmi fyrir sirolimus eða einhverju öðru innhaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

**Varnaðarorð og varúðarreglur**

Leitið ráða hjá lækninum eða lyfjafræðingi áður en Rapamune er notað.

- Ef þú ert með lifrarsjúkdóm eða hefur haft sjúkdóm sem gæti hafa haft áhrif á lifrina átt þú að láta lækninn vita, þar sem þetta gæti haft áhrif á þann skammt af Rapamune sem þú átt að fá og orðið til þess að taka þurfi frekari blóðsýni.

- Eins og önnur ónæmisbælandi lyf getur Rapamune dregið úr hæfni líkamans til að berjast við sýkingar og getur aukið hættu á krabbameini í eitlum og húð.

- Ef líkamsþyngdarstuðull (BMI) þinn er hærri en 30 kg/m2, getur verið aukin hætta á óeðlilegum sáragróanda.

- Ef talið er að þú sért í aukinni hættu á nýrnahöfnun, svo sem vegna fyrri ígræðslu sem mistókst vegna höfnunar.

Læknir mun taka blóðprufur til að mæla Rapamune styrk í blóði. Einnig mun læknir mæla nýrnastarfsemi, magn blóðfitu (kólesteról og/eða þríglýseríð) og e.t.v. einnig lifrarstarfsemi á meðan Rapamune meðferð stendur.

Vegna aukinnar hættu á húðkrabbameini skal takmarka veru í sólarljósi og útfjólubláu ljósi með því að hylja líkamann með fötum og nota sólarvörn með háum varnarstuðli.

**Börn og unglingar**

Takmörkuð reynsla er af notkun Rapamune hjá börnum og unglingum undir 18 ára aldri. Ekki er mælt með notkun Rapamune hjá þessum sjúklingahópi.

**Notkun annarra lyfja samhliða Rapamune**

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Sum lyf geta haft áhrif á verkun Rapamune og því þarf hugsanlega að aðlaga Rapamune skammta. Sérstaklega átt þú að láta lækni eða lyfjafræðing vita ef þú ert að taka eitthvað af eftirfarandi lyfjum:

- Önnur ónæmisbælandi lyf.

- Sýkla- eða sveppalyf sem eru notuð við sýkingum t.d. klaritrómýcín, erýtrómýcín, telitrómýcín, tróleandómýcín, rifabútín, klótrímasól, flúkónasól, ítrakónasól. Ekki er mælt með að Rapamune sé tekið með rifampicíni, ketókónasóli eða vórikónasóli.

- Lyf við háum blóðþrýstingi eða lyf við hjartasjúkdómum þar með talið nicardipin, verapamíl og diltíasem.

- Flogaveikilyf þar með talið karbamasepín, fenóbarbital, fenýtóín.

- Lyf sem notuð eru við meðhöndlun á magasári eða öðrum sjúkdómum í meltingarvegi eins og cisapríð, címetidín, metóklópramíð.

- Brómókriptín (notað við meðhöndlun á Parkinsons sjúkdómi og ýmsum hormónatruflunum), danasól (notað við meðhöndlun kvensjúkdóma) eða próteasahemla (t.d. við HIV og lifrarbólgu C, eins og ritanovir, indinavir, boveprevir og telalprevir).

- Jóhannesarjurt *(Hypericum perforatum).*

- letermovir (veirulyf sem notað er til fyrirbyggjandi meðferðar gegn veikindum af völdum cýtómegalóveiru).

- Kannabídíól (notað meðal annars til meðferðar á flogum).

Notkun á lifandi bóluefnum á að forðast meðan meðhöndlun með Rapamune stendur. Áður en bólusetning á sér stað á að láta lækninn eða lyfjafræðing vita um notkun Rapamune.

Notkun á Rapamune getur leitt til hækkaðra gilda kólesteróls og þríglýseríða (blóðfitu) í blóði, sem nauðsynlegt getur verið að meðhöndla. Lyf sem þekkt eru sem „statin” og „fíbröt” og notuð eru við hækkuðu kólesteróli og þríglýseríðum hafa verið tengd aukinni hættu á rákvöðvalýsu (rhabdomyolysis). Láttu lækninn vita ef þú tekur inn blóðfitulækkandi lyf.

Samsett notkun Rapamune og ACE (angiotensin-converting enzyme) hemla (lyfjaflokkur notaður til að lækka blóðþrýsting) getur valdið ofnæmisviðbrögðum. Láttu lækninn vita ef þú ert að taka eitthvert þessara lyfja.

**Notkun Rapamune með mat eða drykk**

Rapamune á alltaf að taka inn á sama hátt, annaðhvort með eða án matar. Ef þú kýst að taka Rapamune með mat, áttu alltaf að taka það með mat. Ef þú vilt heldur taka Rapamune án matar, áttu alltaf að taka það án matar. Matur getur haft áhrif á hversu mikið magn af lyfinu kemst inn í blóðrásina og ef lyfið er alltaf tekið inn á sama hátt, verða blóðgildi Rapamune stöðugri.

Rapamune á ekki að taka með greipaldinsafa.

**Meðganga, brjóstagjöf og frjósemi**

Rapamune á ekki að nota á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til. Þú verður að nota örugga getnaðarvörn meðan þú ert á Rapamune og í 12 vikur eftir að meðferð lýkur. Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá lækninum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Ekki er vitað hvort Rapamune berst í brjóstamjólk. Konur sem taka Rapamune eiga ekki að vera með barn á brjósti.

Léleg sæðismyndun hefur tengst notkun Rapamune, en hún verður venjulega aftur eðlileg eftir að notkun er hætt.

**Akstur og notkun véla**

Þó ekki sé búist við að Rapamune meðhöndlun hafi áhrif á hæfni til aksturs, skalt þú ráðfæra þig við lækni, ef þú hefur einhverjar áhyggjur.

**Rapamune inniheldur laktósa og súkrósa**

Rapamune inniheldur 86,4 mg laktósa og allt að 215,8 mg súkrósa. Ef þú hefur fengið þær upplýsingar hjá lækni að þú sért með óþol fyrir ákveðnum sykrum, hafðu þá samband við lækninn áður en þú byrjar að taka þetta lyf.

**3. Hvernig nota á Rapamune**

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingurinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækninum eða lyfjafræðingi.

Rapamune er eingöngu ætlað til inntöku. Ekki má mylja, tyggja eða skipta töflunum. Láttu lækninn vita ef þú átt í vandræðum með að taka töflurnar.

Ekki má nota margar 0,5 mg töflur í stað 1 mg eða 2 mg taflna þar sem mismunandi styrkleikar eru ekki jafngildir.

Rapamune á alltaf að taka inn á sama hátt, annaðhvort með eða án matar.

Nýrnaígræðsla

Læknir ákveður nákvæma skammtastærð og hversu oft þú átt að taka lyfið. Fylgdu nákvæmlega fyrirmælum læknisins og breyttu aldrei skammtastærðum.

Læknirinn gefur þér 6 mg upphafsskammt eins fljótt og hægt er eftir sjálfa nýrnaígræðsluna. Eftir það þarft þú að taka 2 mg af Rapamune á hverjum degi, þar til læknirinn gefur fyrirmæli um annað. Aðlaga þarf skammtinn eftir magni af Rapamune í blóði. Læknirinn þarf að taka blóðprufur til að mæla styrk Rapamune.

Ef þú tekur líka ciklosporín, þá verður þú að taka þessi tvö lyf með um það bil 4 klst. millibili.

Mælt er með því að Rapamune sé fyrst notað ásamt ciklosporíni og barksterum. Að 3 mánuðum liðnum getur verið að læknirinn hætti að gefa Rapamune eða ciklosporín þar sem ekki er ráðlagt að þessi lyf séu tekin saman að þessum tíma liðnum.

Stakt vessaæða- og sléttvöðvaæxlager (sporadic lymphangioleiomyomatosis, S‑LAM)

Læknirinn mun gefa þér 2 mg af Rapamune á hverjum degi þar til þú færð önnur fyrirmæli frá lækninum. Skammturinn verður aðlagaður, allt eftir því hver styrkur Rapamune er í blóðinu. Læknirinn þarf að taka blóðprufur til að mæla styrk Rapamune.

**Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir**

Ef þú hefur tekið inn stærri skammta af lyfinu en læknir hefur gefið fyrirmæli um, ættir þú að hafa samband við lækni eða fara á næstu bráðamóttöku eins fljótt og auðið er. Taktu alltaf með þér merktar umbúðir lyfsins, jafnvel þótt þær séu tómar.

**Ef gleymist að taka Rapamune**

Ef þú gleymir að taka Rapamune skaltu taka það um leið og þú manst eftir því, en þó 4 klst. fyrir næsta skammt af ciklosporín. Haltu síðan áfram að nota lyfið skv. fyrirmælum læknis. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka. Taktu alltaf Rapamune og ciklosporín með u.þ.b. 4 klst. millibili. Ef þú gleymir alfarið einum skammti skaltu ráðfæra þig við lækni.

**Ef hætt er að nota Rapamune**

Ekki hætta að taka Rapamune nema samkvæmt fyrirmælum læknisins því annars áttu á hættu að missa ígrædda líffærið.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

**4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

**Ofnæmisviðbrögð**

Ef þú færð einkenni eins og bólgið andlit, tungu og/eða kok og/eða öndunarörðugleika (ofsabjúg) eða húðsjúkdóm þar sem húðin flagnar af (skinnflagningsbólgu), skaltu **samstundis** **hafa samband við lækninn.** Þetta geta verið einkenni um alvarleg ofnæmisviðbrögð.

**Nýrnaskemmdir með fækkun blóðkorna (blóðflagnafæðarpurpuri/þvageitrunarblóðlýsa)**

Þegar Rapamune er tekið inn ásamt lyfjum sem kölluð eru calcineurin hemlar (ciklósporín eða tacrolimus), getur lyfið aukið hættu á nýrnaskemmdum með fækkun blóðflagna og fækkun rauðra blóðkorna, með eða án útbrota (blóðflagnafæðarpurpuri/þvageitrunarblóðlýsa).

Ef þú færð einkenni eins og marbletti eða útbrot, breytingar á þvagi eða breytingar á hegðun eða einhver önnur alvarleg, óvenjuleg eða langvarandi einkenni, hafðu samband við lækninn.

**Sýkingar**

Rapamune veikir varnir líkamans. Vegna þessa er líkaminn ekki eins vel í stakk búinn og venjulega að verjast sýkingum. Þegar Rapamune er notað geta því komið upp fleiri sýkingar en venjulega svo sem sýking í húð, munni, maga og þörmum, lungum og þvagfærum (sjá lista hér aftar). Hafðu samband við lækninn ef þú færð einkenni sem eru alvarleg, óvenjuleg eða langvarandi.

**Tíðni aukaverkana**

Mjög algengar: geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 notendum

- Vökvasöfnun í kringum nýrun

- Bólgur í líkamanum, þ.m.t. á höndum og fótum

- Verkur

- Sótthiti

- Höfuðverkur

- Hækkaður blóðþrýstingur

- Kviðverkur, niðurgangur, hægðatregða, ógleði

- Fækkun á rauðum blóðkornum, blóðflagnafæð

- Aukin blóðfita (kólesteról og/eða þríglýseríðar), blóðsykurshækkun, kalíumbrestur, blóðfosfatskortur, hækkun á laktat dehýdrógenasa í blóði, hækkun á kreatíníni í blóði

- Liðverkir

- Þrymlabólur

- Þvagfærasýking

- Lungnabólga og aðrar bakteríu-, veiru-, og sveppasýkingar

- Fækkun blóðfrumna sem berjast gegn sýkingu (hvít blóðkorn)

- Sykursýki

- Óeðlileg lifrarpróf; hækkuð AST og/eða hækkuð ALT lifrarensím

- Útbrot

- Aukið prótein í þvagi

- Tíðakvillar (þ.m.t. engar, fátíðar eða miklar blæðingar)

- Hægur gróandi (í þessu getur falist að skurðsár opnast og saumar gliðna)

- Hraður hjartsláttur

- Almenn tilhneiging til vökvasöfnunar í mismunandi vefjum.

Algengar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 notendum

- Sýkingar (þar með taldar lífshættulegar sýkingar)

- Blóðtappar í fótum

- Blóðtappar í lungum

- Munnsár

- Vökvasöfnun í kvið

- Nýrnaskemmdir með blóðflagnafæð og lækkun á rauðum blóðkornum, með eða án útbrota (þvageitrunarblóðlýsa)

- Lág gildi ákveðinna hvítra blóðkorna sem kallaðir eru daufkyrningar

- Rýrnun beina

- Sýking sem leitt getur til skemmda á lungum, vökvi í kringum lungun

- Blóðnasir

- Húðkrabbamein

- Nýrnasýking

- Blöðrur á eggjastokkum

- Vökvasöfnun í gollurshúsi (í pokanum sem umlykur hjartað), sem í sumum tilfellum getur dregið úr hæfni hjartans til að dæla blóði

- Brisbólga

- Ofnæmisviðbrögð

- Ristill

- Sýking af völdum cýtómegalóveiru.

Sjaldgæfar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 notendum

- Krabbamein í eitlum (eitilfrumukrabbamein/ eitlaæxli eftir ígræðslu), fækkun á rauðkornum, hvítkornum og blóðflögum

- Blæðing frá lungum

- Prótein í þvagi, stundum alvarlegt og tengt aukaverkunum svo sem þrota

- Örvefjarmyndun í nýrum sem getur skert nýrnastarfsemi

- Of mikil vökvasöfnun í vefjum vegna óreglulegrar eitlastarfsemi

- Fækkun blóðflagna, með eða án útbrota (blóðflagnafæðarpurpuri)

- Alvarleg ofnæmisviðbrögð sem geta valdið flögnun í húð

- Berklar

- Sýking af völdum Epstein-Barr veiru

- Niðurgangur vegna *Clostridium difficile* smits

- Alvarlegar lifrarskemmdir.

Mjög sjaldgæfar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 notendum

- Próteinuppsöfnun í lungnablöðrum sem getur haft áhrif á öndun

- Alvarleg ofnæmisviðbrögð sem geta haft áhrif á æðar (sjá málsgrein framar um ofnæmisviðbrögð).

Tíðni ekki þekkt: ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum

- Afturkræft heilakvilla-heilkenni (PRES), alvarlegt taugaheilkenni sem hefur eftirtalin einkenni: höfuðverkur, ógleði, uppköst, ruglun, krampar og sjóntap. Hafið samband við lækni ef einhver þessara einkenna koma fram.

S‑LAM sjúklingar fengu svipaðar aukaverkanir og þær sem koma fram hjá nýrnaþegum, auk þyngdartaps, sem getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum.

**Tilkynning aukaverkana**

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

**5. Hvernig geyma á Rapamune**

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið ekki við hærri hita en 25°C.

Geymið þynnuna í öskjunni til varnar gegn ljósi.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

**6. Pakkningar og aðrar upplýsingar**

**Rapamune inniheldur:**

Virka innihaldsefnið er sirolimus.

Hver húðuð tafla af Rapamune 0,5 mg inniheldur 0,5 mg sirolimus.

Hver húðuð tafla af Rapamune 1 mg inniheldur 1 mg sirolimus.

Hver húðuð tafla af Rapamune 2 mg inniheldur 2 mg sirolimus.

Önnur innihaldsefni eru:

Töflukjarni:Laktósu mónóhýdrat, makrógól, magnesíum sterat, talkúm.

Töfluhúð: Makrógól, glýcerýl mónóoleat, lyfjafræðilegur gljái, kalsíum súlfat,örkristallaður sellulósi, súkrósi, títan díoxíð, póloximer 188, α-tócoferol, póvidon, karnauba vax, prentblek (shellac, rautt járnoxíð, própýlenglýkól (E1520), hrein ammóníaklausn, simetikón). 0,5 mg og 2 mg töflur innihalda einnig gult járnoxíð (E172) og brúnt járnoxíð (E172).

**Lýsing á útliti Rapamune og pakkningastærðir**

Rapamune 0,5 mg tafla er afgreidd sem gulbrún, þríhyrningslaga, húðuð tafla merkt „RAPAMUNE 0,5 mg“ á annarri hliðinni.

Rapamune 1 mg tafla er afgreidd sem hvít, þríhyrningslaga, húðuð tafla merkt „RAPAMUNE 1 mg“ á annarri hliðinni.

Rapamune 2 mg tafla er afgreidd sem gul- drapplit, þríhyrningslaga, húðuð tafla merkt „RAPAMUNE 2 mg“ á annarri hliðinni.

Töflurnar eru þynnupakkaðar, 30 stk. eða 100 stk. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

**Markaðsleyfishafi og framleiðandi**

|  |  |
| --- | --- |
| **Markaðsleyfishafi:**  Pfizer Europe MA EEIG  Boulevard de la Plaine 17  1050 Bruxelles  Belgía | **Framleiðandi:**  Pfizer Ireland Pharmaceuticals Unlimited Company  Little Connell  Newbridge  Co. Kildare  Írland.    Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  Mooswaldallee 1  79108 Freiburg Im Breisgau  Þýskaland |

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien Luxembourg/Luxemburg**  Pfizer NV/SA  Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11 | **Lietuva**  Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  Tel. +3705 2514000 |
| **България**  Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България  Teл: +359 2 970 4333 | **Magyarország**  Pfizer Kft.  Tel: +36 1 488 3700 |
| **Česká Republika**  Pfizer, spol. s r.o.  Tel: +420 283 004 111 | **Malta**  Vivian Corporation Ltd.  Tel: +35621 344610 |
| **Danmark**  Pfizer ApS  Tlf: +45 44 201 100 | **Nederland**  Pfizer bv  Tel: +31 (0)800 63 34 636 |
| **Deutschland**  Pfizer Pharma GmbH  Tel: +49 (0)30 550055-51000 | **Norge**  Pfizer AS  Tlf: +47 67 52 61 00 |
| **Eesti**  Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  Tel: +372 666 7500 | **Österreich**  Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  Tel: +43 (0)1 521 15-0 |
| **Ελλάδα**  PFIZER ΕΛΛΑΣ A.E. Τηλ.: +30 210 6785 800 | **Polska**  Pfizer Polska Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 335 61 00 |
| **España**  Pfizer, S.L.  Télf:+34914909900 | **Portugal**  Laboratórios Pfizer, Lda.  Tel: +351 21 423 5500 |
| **France**  Pfizer  Tél: +33 (0)1 58 07 34 40 | **România**  Pfizer Romania S.R.L  Tel: +40 (0) 21 207 28 00 |
| **Hrvatska**  Pfizer Croatia d.o.o.  Tel: + 385 1 3908 777 | **Slovenija**  Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana  Tel: +386 (0)1 52 11 400 |
| **Ireland**  Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company  Tel: +1800 633 363 (toll free)  Tel: +44 (0)1304 616161 | **Slovenská Republika**  Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  Tel: + 421 2 3355 5500 |
| **Ísland**  Icepharma hf  Tel: +354 540 8000 | **Suomi/Finland**  Pfizer Oy  Puh/Tel: +358 (0)9 430 040 |
| **Italia**  Pfizer S.r.l.  Tel: +39 06 33 18 21 | **Sverige**  Pfizer AB  Tel: +46 (0)8 550 520 00 |
| **Kύπρος**  PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (Cyprus Branch)  Thl: +357 22 817690 |  |
| **Latvija**  Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  Tel. +371 67035775 |  |

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar [http://www.serlyfjaskra.is](http://www.serlyfjaskra.is/).