

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rapamune 1 mg/ml soluzione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml contiene 1 mg di sirolimus.

Ogni flacone da 60 ml contiene 60 mg di sirolimus.

Eccipienti con effetti noti

Ogni ml contiene fino a 25 mg di etanolo, circa 350 mg di glicole propilenico (E1520) e 20 mg di olio di soia.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione orale.

Soluzione da giallo pallido a giallo.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Rapamune è indicato in pazienti adulti per la profilassi del rigetto d'organo con rischio immunologico da lieve a moderato che hanno ricevuto trapianto di rene. Si raccomanda di utilizzare Rapamune inizialmente in associazione con ciclosporina microemulsione e corticosteroidi per un periodo che va da 2 a 3 mesi. Rapamune può essere continuato come terapia di mantenimento in associazione a corticosteroidi soltanto se la ciclosporina in microemulsione può essere progressivamente interrotta (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

Rapamune è indicato per il trattamento di pazienti affetti da linfangioleiomiomatosi sporadica con malattia polmonare moderata o funzione polmonare in diminuzione (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Profilassi per rigetto d'organo

Il trattamento deve essere iniziato e continuato sotto la guida di uno specialista in trapianti qualificato.

Terapia iniziale (fino a 2 - 3 mesi dopo il trapianto)

La dose abituale di Rapamune normalmente raccomandata consiste in una singola dose di carico di 6 mg per via orale, somministrata appena possibile dopo il trapianto, seguita da una dose di 2 mg una volta al giorno finché siano disponibili i risultati del monitoraggio terapeutico del medicinale (vedere *Monitoraggio dei livelli terapeutici del medicinale ed aggiustamento della dose*). La dose di Rapamune deve essere poi adattata su base individuale, per ottenere livelli plasmatici minimi compresi tra 4 e 12 ng/ml (analisi cromatografica). La terapia con Rapamune deve essere ottimizzata con un regime decrescente di steroidi e di ciclosporina in microemulsione. Il range delle concentrazioni minime suggerito per la ciclosporina nei primi 2-3 mesi dopo il trapianto è di 150 - 400 ng/ml (tecnica di analisi monoclonale o tecnica equivalente) (vedere paragrafo 4.5).

Per minimizzare la variabilità, Rapamune deve essere assunto sempre allo stesso momento in relazione alla ciclosporina, cioè 4 ore dopo la dose di ciclosporina, e sempre nelle stesse condizioni, con o senza cibo (vedere paragrafo 5.2).

Terapia di mantenimento

La ciclosporina deve essere progressivamente sospesa nell'arco di 4 – 8 settimane e la dose di Rapamune deve essere aggiustata per ottenere livelli plasmatici minimi compresi tra 12 e 20 ng/ml (analisi cromatografica; vedere *Monitoraggio dei livelli terapeutici del medicinale ed aggiustamento della dose*). Rapamune deve essere somministrato con i corticosteroidi. Nei pazienti nei quali la sospensione della ciclosporina non sia riuscita o non possa essere effettuata, l'associazione di ciclosporina e Rapamune non deve essere prolungata per più di 3 mesi dopo il trapianto. In questi pazienti, quando clinicamente appropriato, deve essere eliminato Rapamune e istituito un regime immunosoppressivo alternativo.

Monitoraggio dei livelli terapeutici del medicinale ed aggiustamento della dose

I livelli ematici di sirolimus devono essere attentamente monitorati nelle seguenti popolazioni:

- (1) in pazienti con compromissione epatica;
- (2) quando induttori o inibitori del CYP3A4 e/o della glicoproteina-P (P-gp) sono somministrati contemporaneamente e dopo la loro sospensione (vedere paragrafo 4.5); e/o
- (3) se il dosaggio della ciclosporina è notevolmente ridotto o sospeso, poiché queste popolazioni hanno più probabilità di richiedere particolari aggiustamenti di dose.

Il monitoraggio dei livelli terapeutici del medicinale non deve essere la sola base per l'aggiustamento della terapia con sirolimus. Deve essere prestata particolare attenzione ai segni/sintomi clinici, alle biopsie dei tessuti e ai parametri di laboratorio.

Nella maggior parte dei pazienti che avevano assunto 2 mg di Rapamune 4 ore dopo la ciclosporina, le concentrazioni ematiche totali di sirolimus erano comprese nell'intervallo di riferimento di 4-12 ng/ml (espressi come valori ottenuti dall'analisi cromatografica). La terapia ottimale richiede il monitoraggio delle concentrazioni terapeutiche del medicinale in tutti i pazienti.

In condizioni ottimali, l'aggiustamento della dose di Rapamune deve essere basato su più di un singolo livello plasmatico minimo ottenuto per più di 5 giorni dopo un precedente cambiamento di dose.

I pazienti possono passare dalla soluzione orale di Rapamune alla formulazione in compresse considerando i milligrammi. Si raccomanda di controllare la concentrazione plasmatica minima 1 o 2 settimane dopo il passaggio da una formulazione all'altra o il passaggio tra diversi dosaggi di compresse per assicurare che essa sia entro il target di riferimento raccomandato.

Dopo l'interruzione della terapia con ciclosporina, si raccomanda un target di riferimento compreso tra 12 e 20 ng/ml (analisi cromatografica). La ciclosporina inibisce il metabolismo di sirolimus, e di conseguenza, i livelli di sirolimus diminuiranno quando la terapia con ciclosporina verrà interrotta, a meno che la dose di sirolimus non venga aumentata. In media, sarà necessario che la dose di sirolimus sia 4 volte più elevata per controbilanciare sia l'assenza di interazione farmacocinetica (aumento di 2 volte) sia l'aumentata necessità di immunosoppressione in assenza di ciclosporina (aumento di 2 volte). La velocità con la quale la dose di sirolimus viene aumentata deve corrispondere alla velocità di eliminazione della ciclosporina.

Se durante la terapia di mantenimento (dopo la sospensione della ciclosporina), sono richiesti ulteriori aggiustamenti della dose, nella maggior parte dei pazienti questi aggiustamenti possono essere basati su una semplice proporzione: nuova dose di Rapamune = dose attuale x (concentrazione target/concentrazione attuale). Una dose di carico deve essere presa in considerazione in aggiunta ad una nuova dose di mantenimento quando è necessario aumentare considerevolmente le concentrazioni plasmatiche minime di sirolimus: Dose di carico di Rapamune = 3 x (nuova dose di mantenimento – dose attuale di mantenimento). La massima dose di Rapamune somministrata ogni giorno non deve superare i 40 mg. Se una dose quotidiana stimata supera i 40 mg a causa dell'aggiunta di una dose di

carico, la dose di carico deve essere somministrata in 2 giorni. Le concentrazioni plasmatiche minime di sirolimus devono essere controllate almeno 3 - 4 giorni dopo la/e dose/i di carico.

I range raccomandati della concentrazione plasmatica minima di sirolimus nell'arco delle 24 ore sono basati su metodi cromatografici. Diverse metodologie di analisi sono state utilizzate per misurare le concentrazioni ematiche totali di sirolimus. Attualmente nella pratica clinica, le concentrazioni di sirolimus nel sangue intero sono misurate sia con metodi cromatografici che con analisi immunologiche. I valori di concentrazione ottenuti da queste differenti metodologie non sono intercambiabili. Tutte le concentrazioni di sirolimus segnalate in questo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto sono state misurate usando metodi cromatografici o sono state convertite in valori equivalenti al metodo cromatografico. Gli aggiustamenti del target range devono essere eseguiti in base al tipo di analisi utilizzato per determinare le concentrazioni plasmatiche minime di sirolimus. Poiché i risultati sono dipendenti da dosaggio e laboratorio, e possono variare nel tempo, l'aggiustamento al target range terapeutico deve essere fatto in base ad una dettagliata conoscenza del metodo di dosaggio sito-specifico utilizzato.

Pertanto i medici devono essere continuamente informati dai responsabili dei laboratori locali di riferimento sulla prestazione del metodo impiegato in laboratorio per la determinazione della concentrazione di sirolimus.

Pazienti con linfangioleiomiomatosi sporadica (S-LAM)

Il trattamento deve essere iniziato e continuato sotto la guida di uno specialista appropriatamente qualificato.

Per i pazienti con S-LAM, la dose iniziale di Rapamune deve essere di 2 mg/die. Le concentrazioni minime di sirolimus nel sangue intero devono essere misurate in 10-20 giorni, con aggiustamento del dosaggio per mantenere le concentrazioni tra 5 e 15 ng/ml.

Nella maggior parte dei pazienti, gli aggiustamenti della dose possono essere basati su una semplice proporzione: nuova dose di Rapamune = dose corrente x (concentrazione target/concentrazione corrente). Frequenti aggiustamenti della dose di Rapamune basati su concentrazioni di sirolimus non allosteady-state possono portare a sovradosaggio o sottodosaggio perché sirolimus ha un'emivita lunga. Una volta aggiustata la dose di mantenimento di Rapamune, i pazienti devono continuare con la nuova dose di mantenimento per almeno 7-14 giorni prima di un ulteriore aggiustamento della dose con monitoraggio della concentrazione. Una volta raggiunta una dose stabile, il monitoraggio terapeutico del farmaco deve essere eseguito almeno ogni 3 mesi.

Non sono attualmente disponibili dati da studi controllati per un trattamento della S-LAM più lungo di un anno, pertanto il beneficio del trattamento deve essere rivalutato se usato a lungo termine.

Popolazioni speciali

Pazienti di colore

Sono disponibili informazioni limitate che suggeriscono che pazienti di colore (principalmente Afro-Americani) sottoposti a trapianto di rene, richiedono dosi e livelli ematici minimi di sirolimus al fine di ottenere la stessa efficacia osservata in pazienti non di colore. I dati di efficacia e sicurezza sono troppo limitati per permettere di dare specifiche raccomandazioni sull'uso di sirolimus in pazienti di colore.

Anziani

Negli studi clinici effettuati per valutare la soluzione orale di Rapamune non è stato arruolato un sufficiente numero di pazienti oltre i 65 anni di età, tale da poter determinare se essi rispondano in maniera diversa rispetto ai pazienti più giovani (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Non è richiesto un aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

La clearance di sirolimus può essere ridotta in pazienti con funzione epatica compromessa (vedere paragrafo 5.2). In pazienti con compromissione epatica grave si raccomanda che la dose di mantenimento di Rapamune sia ridotta di circa la metà.

Si raccomanda di monitorare attentamente i livelli plasmatici minimi di sirolimus nei pazienti con compromissione epatica (vedere *Monitoraggio dei livelli terapeutici del medicinale ed aggiustamento della dose*). Non è necessario modificare la dose di carico di Rapamune.

In pazienti con compromissione epatica grave, il monitoraggio deve essere effettuato ogni 5-7 giorni, finché 3 controlli consecutivi di livelli ematici minimi abbiano mostrato concentrazioni stabili di sirolimus. Tutto ciò, dopo aggiustamento della dose o dopo dose di carico, a causa del ritardo nel raggiungimento dello steady-state, dovuto a una prolungata emivita.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Rapamune nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni non è stata stabilita.

I dati attualmente disponibili sono descritti nei paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2, ma non è possibile fare nessuna raccomandazione sulla posologia.

Modo di somministrazione

Rapamune è solo per somministrazione orale.

Allo scopo di minimizzare la variabilità, le compresse di Rapamune devono essere assunte sempre nelle stesse condizioni, con o senza cibo.

Il succo di pompelmo deve essere evitato (vedere paragrafo 4.5).

Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Rapamune soluzione orale contiene olio di soia. I pazienti allergici all'arachide o alla soia non devono assumere questo medicinale.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Rapamune non è stato adeguatamente studiato in pazienti sottoposti a trapianto renale ad alto rischio immunologico, pertanto l'uso non è raccomandato in questo gruppo di pazienti (vedere paragrafo 5.1).

In pazienti con trapianto di rene con ritardata funzionalità dell'organo trapiantato, sirolimus può ritardare il recupero della funzionalità renale.

Reazioni di ipersensibilità

Reazioni di ipersensibilità, incluse reazioni anafilattico/anafilattoidi, angioedema, dermatite esfoliativa e vasculite allergica sono state associate alla somministrazione di sirolimus (vedere paragrafo 4.8).

Terapia concomitante

Farmaci immunosoppressori (solo pazienti con trapianto di rene)

Negli studi clinici sirolimus è stato somministrato in concomitanza ai seguenti medicinali: tacrolimus,

ciclosporina, azatioprina, micofenolato mofetile, corticosteroidi e anticorpi citotossici. L'associazione di sirolimus con altri agenti immunosoppressivi non è stata studiata approfonditamente.

La funzione renale deve essere monitorata durante la co-somministrazione di Rapamune e ciclosporina. Un aggiustamento adeguato del regime immunosoppressivo deve essere preso in considerazione nei pazienti con livelli elevati di creatinina sierica. La co-somministrazione di altri medicinali che hanno notoriamente un effetto deleterio sulla funzionalità renale richiede cautela.

Pazienti trattati con ciclosporina e Rapamune per più di 3 mesi hanno avuto livelli di creatinina sierica più elevati e valori calcolati di filtrazione glomerulare più bassi rispetto a pazienti controllo trattati con ciclosporina e placebo o ciclosporina e azatioprina. I pazienti che hanno sospeso con successo il trattamento con ciclosporina hanno avuto livelli di creatinina sierica più bassi e valori calcolati di filtrazione glomerulare più alti così come un'incidenza inferiore di neoplasie, rispetto ai pazienti che hanno continuato il trattamento con ciclosporina. Non può essere raccomandata l'associazione protratta di ciclosporina e Rapamune come terapia di mantenimento.

Sulla base delle informazioni provenienti dagli studi clinici successivi, l'uso di Rapamune, micofenolato mofetile, e corticosteroidi, in associazione con un'induzione con anticorpi del recettore IL-2 (IL2R Ab), non è raccomandato nell'ambito dei pazienti trapiantati di rene *de novo* (vedere paragrafo 5.1).

E' raccomandato il monitoraggio quantitativo periodico dell'escrezione urinaria delle proteine. In uno studio che valutava la conversione dagli inibitori della calcineurina a Rapamune in pazienti trapiantati di rene in mantenimento, è stata comunemente osservata un'aumentata escrezione urinaria delle proteine dal 6° fino al 24° mese dopo la conversione a Rapamune (vedere paragrafo 5.1).

L'insorgenza di nefrosi (sindrome nefrosica) è stata anche riportata nel 2% dei pazienti dello studio (vedere paragrafo 4.8). Sulla base di informazioni provenienti da uno studio randomizzato in aperto, la conversione da tacrolimus, inibitore della calcineurina, a Rapamune come terapia di mantenimento in pazienti sottoposti a trapianto di rene, è stata associata ad un profilo di sicurezza sfavorevole senza beneficio di efficacia. Pertanto non è raccomandato (vedere paragrafo 5.1).

L'uso di Rapamune in concomitanza con un inibitore della calcineurina può aumentare il rischio della sindrome uremico-emolitica/porpora trombotica trombocitopenica/microangiopatia trombotica (HUS/TTP/TMA) indotte dagli inibitori della calcineurina.

Inibitori della HMG-CoA reduttasi

Negli studi clinici, la co-somministrazione di Rapamune e inibitori della HMG-CoA reduttasi e/o fibrati è stata ben tollerata. Durante la terapia con Rapamune con o senza concomitante ciclosporina A, i pazienti devono essere monitorati per il possibile aumento dei lipidi, e i pazienti che hanno ricevuto un inibitore della HMG-CoA reduttasi e/o un fibrato devono essere monitorati per quanto riguarda il possibile sviluppo di rhabdomiolisi e altri eventi avversi come descritto nel relativo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di questi medicinali.

Isoenzimi del citocromo P450 e glicoproteina-P

La co-somministrazione di sirolimus con forti inibitori del CYP3A4 e/o della pompa di efflusso multifarmaco glicoproteina-P (P-gp) (come ketoconazolo, voriconazolo, itraconazolo, telitromicina o claritromicina) può aumentare i livelli ematici di sirolimus e non è raccomandata.

Non è raccomandata la co-somministrazione con forti induttori del CYP3A4 e/o della P-gp (come rifampicina, rifabutina).

Se la co-somministrazione di induttori o inibitori di CYP3A4 e/o P-gp non può essere evitata, si raccomanda di monitorare le concentrazioni di sirolimus nel sangue intero e le condizioni cliniche del paziente durante la somministrazione concomitante di sirolimus e dopo la loro sospensione. Può essere necessario un aggiustamento della dose di sirolimus (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

Angioedema

La co-somministrazione di Rapamune con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) ha provocato reazioni angioneurotiche tipo-edema. Concentrazioni elevate di sirolimus, dovute ad esempio all'interazione con inibitori potenti del CYP3A4 (con o senza ACE inibitori concomitanti) potrebbero anche aggravare l'angioedema (vedere paragrafo 4.5). In alcuni casi, l'angioedema si è risolto con l'interruzione o la riduzione della dose di Rapamune.

Sono stati osservati tassi aumentati di rigetto acuto confermato da biopsia (biopsy confirmed acute rejection, BCAR) nei pazienti con trapianto di rene con l'utilizzo concomitante di sirolimus con ACE inibitori (vedere paragrafo 5.1). I pazienti che ricevono sirolimus devono essere monitorati attentamente qualora utilizzino anche ACE inibitori.

Vaccinazione

Gli agenti immunosoppressori possono influenzare la risposta alla vaccinazione. Durante il trattamento con agenti immunosoppressori, incluso Rapamune, la vaccinazione può risultare meno efficace. L'utilizzo di vaccini vivi durante il trattamento con Rapamune deve essere evitato.

Neoplasie

Un'aumentata suscettibilità alle infezioni e il possibile sviluppo di linfomi o altre neoplasie maligne, in particolare della pelle, possono essere una conseguenza dell'immunosoppressione (vedere paragrafo 4.8). Come di norma, nei pazienti con un aumentato rischio di tumori cutanei l'esposizione alla luce solare e alla luce ultravioletta (UV) deve essere limitata dall'uso di abbigliamento protettivo e creme con schermo solare ad alto fattore di protezione.

Infezioni

Una ipersoppressione del sistema immunitario può anche aumentare la suscettibilità alle infezioni comprese le infezioni opportunistiche (batteriche, fungine, virali e protozoarie), le infezioni fatali e la sepsi.

Tra queste condizioni nei pazienti con trapianto di rene ci sono la nefropatia associata a virus BK e la leucoencefalopatia progressiva multifocale (PML) associata al virus JC. Queste infezioni sono spesso correlate ad un carico immunosoppressivo totale elevato e possono condurre a condizioni gravi o fatali che i medici dovrebbero tenere in considerazione nella diagnosi differenziale in pazienti immunosoppressi con deterioramento della funzionalità renale o dei sintomi neurologici.

Casi di polmonite da *Pneumocystis carinii* sono stati riportati in pazienti con trapianto di rene che non hanno ricevuto la profilassi antimicrobica. Pertanto, per i primi 12 mesi successivi al trapianto deve essere somministrata la profilassi antimicrobica per la polmonite da *Pneumocystis carinii*.

Si raccomanda di eseguire la profilassi per il citomegalovirus (CMV) nei 3 mesi successivi al trapianto di rene, particolarmente nei pazienti ad aumentato rischio di malattia da CMV.

Compromissione epatica

In pazienti con compromissione epatica si raccomanda di monitorare attentamente i livelli ematici minimi di sirolimus. In pazienti con compromissione epatica grave, si raccomanda la riduzione della dose di mantenimento alla metà a causa della clearance ridotta (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). Poiché l'emivita risulta prolungata in questi pazienti, il monitoraggio dei livelli terapeutici del medicinale dopo dose di carico o dopo cambio di dose deve essere effettuato per un periodo di tempo protratto fino al raggiungimento di concentrazioni stabili (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Popolazioni con trapianto di fegato e polmone

In pazienti sottoposti a trapianto di fegato o di polmone, non sono state stabilite la sicurezza e l'efficacia di Rapamune come terapia immunosoppressiva e pertanto tale uso non è raccomandato.

In due studi clinici in pazienti sottoposti a trapianto di fegato *de novo*, l'uso di sirolimus più ciclosporina oppure tacrolimus, ha evidenziato un aumento di trombosi dell'arteria epatica, portando, nella maggior parte dei casi, a perdita dell'organo o decesso.

Uno studio clinico in pazienti sottoposti a trapianto di fegato randomizzati al passaggio da un regime a base di inibitori della calcineurina (CNI) ad un regime a base di sirolimus *versus* la prosecuzione di un regime basato su inibitori della calcineurina (CNI), per un periodo compreso tra i 6 ed i 144 mesi dopo il trapianto di fegato, ha fallito nel dimostrare la superiorità nel GFR (Glomerular Filtration Rate) basale a 12 mesi (-4,45 ml/min e -3,07 ml/min, rispettivamente). Lo studio ha anche fallito nel dimostrare la non inferiorità del tasso combinato di perdita del trapianto, non essendo disponibili dati di sopravvivenza, o il decesso per il gruppo di passaggio a sirolimus rispetto al gruppo di prosecuzione degli inibitori della calcineurina. Il tasso di decessi nel gruppo di passaggio a sirolimus è stato più alto che nel gruppo di prosecuzione degli inibitori della calcineurina, sebbene i tassi non fossero significativamente differenti. I tassi di abbandono prematuro dello studio, gli eventi avversi complessivi (e in particolare le infezioni) e il rigetto acuto del trapianto di fegato a 12 mesi, dimostrato con biopsia, sono stati tutti significativamente più elevati nel gruppo di passaggio a sirolimus confrontato con il gruppo di prosecuzione degli inibitori della calcineurina.

Sono stati riportati casi di deiscenza anastomotica bronchiale, la maggior parte dei quali fatali, in pazienti sottoposti a trapianto di polmone *de novo*, quando sirolimus è stato usato come parte di un regime immunosoppressivo.

Effetti sistemici

E' stata riportata anormale o ritardata cicatrizzazione delle ferite in pazienti che assumono Rapamune, incluso linfocele nei pazienti con trapianto di rene e deiscenza della ferita. Pazienti con un indice di massa corporea (BMI) maggiore di 30 kg/m² potrebbero essere a rischio maggiore di un'anormale cicatrizzazione delle ferite in base ai dati della letteratura medica.

Sono stati riferiti anche casi di accumulo di fluidi, incluso edema periferico, linfedema, versamento pleurico e versamento pericardico (inclusi versamenti emodinamicamente significativi in bambini ed adulti) in pazienti che hanno ricevuto Rapamune.

L'uso di Rapamune è stato associato ad aumento dei livelli sierici di colesterolo e trigliceridi tale da poter richiedere un trattamento. Nei pazienti che assumono Rapamune, si devono monitorare i livelli ematici dei lipidi utilizzando test di laboratorio e, qualora si accerti uno stato di iperlipidemia, devono essere adottate misure appropriate, come la dieta, l'esercizio fisico e l'utilizzo di agenti ipolipidizzanti. Prima di iniziare un regime immunosoppressivo, incluso Rapamune, in pazienti con iperlipidemia accertata, deve essere valutato il rapporto rischio/beneficio. Similmente, il rapporto rischio/beneficio di una terapia continuata con Rapamune deve essere rivalutato in pazienti con iperlipidemia grave e refrattaria.

Etanolo

La soluzione orale di Rapamune contiene fino al 3,17 % in volume di etanolo (alcool). Una dose di carico da 6 mg contiene fino a 150 mg di alcool che è equivalente a 3,80 ml di birra o 1,58 ml di vino. Questa dose può essere potenzialmente dannosa per coloro che soffrono di alcolismo e deve essere tenuta in considerazione nelle donne in gravidanza o che allattano al seno, nei bambini e nei gruppi ad alto rischio, quali i pazienti epilettici o con malattia epatica.

Le dosi di mantenimento da 4 mg o più basse contengono piccole quantità di etanolo (100 mg o meno di 100 mg) che sono probabilmente troppo basse per essere dannose.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Sirolimus viene estensivamente metabolizzato dall'isoenzima del CYP3A4 nella parete intestinale e nel fegato. Sirolimus è anche un substrato per la pompa di efflusso multi-farmaco, la P-glicoproteina (P-gp) situata nell'intestino tenue. Pertanto, l'assorbimento e la successiva eliminazione del sirolimus possono essere influenzati dalle sostanze che interagiscono con queste proteine. Gli inibitori del CYP3A4 (come ketoconazolo, voriconazolo, itraconazolo, telitromicina o claritromicina) diminuiscono il metabolismo del sirolimus e ne aumentano i livelli. Gli induttori del CYP3A4 (come rifampicina o rifabutina) aumentano il metabolismo del sirolimus e ne diminuiscono i livelli. La co-somministrazione di sirolimus con forti inibitori del CYP3A4 o induttori del CYP3A4 non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).

Rifampicina (induttore del CYP3A4)

La somministrazione di dosi multiple di rifampicina ha diminuito le concentrazioni ematiche di sirolimus dopo una dose singola di 10 mg di Rapamune soluzione orale. La rifampicina ha aumentato la clearance di sirolimus di circa 5,5 volte ed ha diminuito l'AUC e la C_{max} rispettivamente dell'82% e del 71% circa. La co-somministrazione di sirolimus e rifampicina non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).

Ketoconazolo (inibitore del CYP3A4)

La somministrazione di dosi multiple di ketoconazolo ha significativamente influenzato la velocità ed il grado dell'assorbimento e i livelli di esposizione al sirolimus dalla soluzione orale di Rapamune, come evidenziato dagli incrementi della C_{max} , t_{max} e dell'AUC di sirolimus di 4,4 volte, 1,4 volte e 10,9 volte, rispettivamente. La co-somministrazione di sirolimus e ketoconazolo non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).

Voriconazolo (inibitore del CYP3A4)

È stato riportato che la co-somministrazione di sirolimus (singola dose da 2 mg) con dosi multiple di voriconazolo orale (400 mg ogni 12 ore per 1 giorno, seguiti da 100 mg ogni 12 ore per 8 giorni) in volontari sani ha aumentato la C_{max} e l'AUC del sirolimus di una media di 7 volte e 11 volte, rispettivamente. La co-somministrazione di sirolimus e voriconazolo non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).

Diltiazem (inibitore del CYP3A4)

La somministrazione orale simultanea di 10 mg di Rapamune soluzione orale 120 mg di diltiazem ha influenzato significativamente la biodisponibilità di sirolimus. La C_{max} , il t_{max} , e l'AUC di sirolimus sono aumentate rispettivamente di 1,4 volte, 1,3 volte e 1,6 volte. Sirolimus non ha influenzato la farmacocinetica né del diltiazem né dei suoi metaboliti desacetildiltiazem e desmetildiltiazem. Se è somministrato il diltiazem, i livelli ematici di sirolimus devono essere monitorati e può essere necessario un aggiustamento della dose.

Verapamil (inibitore del CYP3A4)

La somministrazione di dosi multiple di verapamil e di sirolimus soluzione orale ha influenzato significativamente il grado e la velocità dell'assorbimento di entrambi i medicinali. La C_{max} , il t_{max} , e l'AUC del sirolimus totale ematico sono aumentate, rispettivamente, di 2,3 volte, 1,1 volte e 2,2 volte. La C_{max} e l'AUC del S-(-) verapamil plasmatico sono entrambe aumentate di 1,5 volte ed il t_{max} è diminuito del 24%. I livelli di sirolimus devono essere monitorati e deve essere presa in considerazione un'appropriata riduzione dei dosaggi di entrambi i medicinali.

Eritromicina (inibitore del CYP3A4)

La somministrazione di dosi multiple di eritromicina e di sirolimus soluzione orale ha influenzato significativamente il grado e la velocità dell'assorbimento di entrambi i medicinali. La C_{max} , il t_{max} , e l'AUC del sirolimus totale ematico sono aumentate, rispettivamente, di 4,4 volte, 1,4 volte e 4,2 volte. La C_{max} , il t_{max} e l'AUC dell'eritromicina plasmatica sono aumentate di 1,6 volte, 1,3 volte ed 1,7 volte, rispettivamente. I livelli di sirolimus devono essere monitorati e deve essere presa in considerazione un'appropriate riduzione dei dosaggi di entrambi i medicinali.

Ciclosporina (substrato del CYP3A4)

La velocità ed il grado di assorbimento di sirolimus sono stati significativamente aumentati dalla ciclosporina A (CsA). La co-somministrazione di sirolimus (5 mg) con CsA, e dopo 2 ore (5 mg) e 4 ore (10 mg) dalla CsA (300 mg) ha aumentato la AUC di sirolimus di circa il 183%, il 141% e l'80%, rispettivamente. Gli effetti della CsA hanno anche avuto come riflesso un aumento del C_{max} e del t_{max} di sirolimus. Quando sirolimus era somministrato 2 ore prima della ciclosporina, il C_{max} e l'AUC di sirolimus non erano influenzati. In volontari sani, una dose singola di sirolimus non ha influenzato la farmacocinetica della ciclosporina (microemulsione) sia quando è stata somministrata simultaneamente sia quando è stata somministrata a distanza di 4 ore. Si raccomanda di somministrare Rapamune 4 ore dopo la somministrazione di ciclosporina (microemulsione).

Cannabidiolo (inibitore della P-gp)

Sono stati segnalati aumenti dei livelli ematici di sirolimus in caso di uso concomitante con cannabidiolo. In uno studio condotto su volontari sani, la co-somministrazione di cannabidiolo con un altro inibitore di mTOR somministrato per via orale ha determinato un aumento dell'esposizione all'inibitore di mTOR di circa 2,5 volte sia per la C_{max} sia per l'AUC, dovuto all'inibizione dell'efflusso della P-gp intestinale da parte del cannabidiolo. Rapamune e cannabidiolo devono essere co-somministrati con cautela, monitorando attentamente gli effetti indesiderati. Monitorare i livelli ematici di sirolimus e aggiustare la dose, se necessario (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Contraccettivi orali

Non è stata osservata nessuna interazione farmacocinetica clinicamente significativa tra la soluzione orale di Rapamune e 0,3 mg norgestrel/ 0,03 mg etinilestradiolo. Anche se i risultati di uno studio di interazione a dose singola con un contraccettivo orale suggeriscono l'assenza di interazione farmacocinetica, i risultati non possono escludere la possibilità di modifiche nella farmacocinetica tali da poter pregiudicare l'efficacia del contraccettivo orale durante il trattamento a lungo termine con Rapamune.

Altre interazioni possibili

Gli inibitori del CYP3A4 possono diminuire il metabolismo di sirolimus e aumentarne i livelli ematici. Questi inibitori comprendono alcuni antifungini (es. clotrimazolo, fluconazolo, itraconazolo, voriconazolo), alcuni antibiotici (es. troleandomicina, telitromicina, claritromicina), alcuni inibitori della proteasi (es. ritonavir, indinavir, boceprevir, telaprevir), nicardipina, bromocriptina, cimetidina, danazolo e letermovir.

Gli induttori del CYP3A4 possono aumentare il metabolismo di sirolimus riducendone i livelli ematici (es. Iperico (*Hypericum perforatum*), anticonvulsivanti: carbamazepina, fenobarbital, fenitoina).

Sebbene il sirolimus inibisca *in vitro* il sistema microsomiale epatico umano citocromo P₄₅₀ CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 e CYP3A4/5, non si prevede che il principio attivo inibisca l'attività di questi isoenzimi *in vivo*, poiché le concentrazioni di sirolimus necessarie a determinare l'inibizione sono molto più alte di quelle osservate nei pazienti che ricevono Rapamune a dosi terapeutiche. Gli inibitori

della P-gp possono ridurre l'efflusso di sirolimus dalle cellule intestinali, aumentandone i livelli ematici.

Il succo di pompelmo influisce sul metabolismo mediato dal CYP3A4 e pertanto deve essere evitato.

Possono essere osservate interazioni farmacocinetiche con agenti pro-cinetici gastrointestinali come la cisapride e la metoclopramide.

Nessuna interazione farmacocinetica clinicamente significativa è stata osservata tra il sirolimus e una qualsiasi delle seguenti sostanze: aciclovir, atorvastatina, digossina, glibenclamide, metilprednisolone, nifedipina, prednisolone e trimetoprim/sulfametossazolo.

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili

Devono essere usate misure contraccettive efficaci durante il trattamento con Rapamune e fino a 12 settimane dopo la sospensione di Rapamune (vedere paragrafo 4.5).

Gravidanza

I dati relativi all'uso di sirolimus in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il potenziale rischio per l'uomo è sconosciuto. Rapamune non deve essere usato durante la gravidanza a meno che non sia strettamente necessario.

Allattamento

Dopo somministrazione di sirolimus radiomarcato, radioattività si ritrova nel latte di ratti che allattano. Non è noto se sirolimus sia escreto nel latte materno. A causa delle potenziali reazioni avverse derivanti da sirolimus nei neonati allattati al seno, l'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con Rapamune.

Fertilità

Sono state osservate alterazioni dei parametri spermatici in alcuni pazienti trattati con Rapamune. Nella maggior parte dei casi questi effetti sono risultati reversibili dopo l'interruzione di Rapamune (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non è nota alcuna influenza di Rapamune sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Non sono stati condotti studi sugli effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Effetti indesiderati osservati con la profilassi del rigetto d'organo nel trapianto di rene

Le reazioni avverse più comunemente riportate (che si verificano in più del 10% dei pazienti) sono trombocitopenia, anemia, febbre, ipertensione, ipokaliemia, ipofosfatemia, infezione del tratto urinario, ipercolesterolemia, iperglicemia, ipertrigliceridemia, dolore addominale, linfocele, edema periferico, artralgia, acne, diarrea, dolore, costipazione, nausea, mal di testa, aumento della creatinina nel sangue ed aumento della latticodeidrogenasi nel sangue (LDH).

L'incidenza di qualunque reazione avversa può aumentare con l'aumentare del livello ematico minimo di sirolimus.

Il seguente elenco di reazioni avverse è basato sull'esperienza proveniente da studi clinici e sull'esperienza postmarketing.

All'interno della classificazione per sistemi ed organi le reazioni avverse sono elencate in base alla frequenza (numero di pazienti che possano manifestare la reazione), in riferimento alle seguenti categorie: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

La maggior parte dei pazienti assumeva regimi immunosoppressivi che includevano Rapamune in associazione con altri agenti immunosoppressori.

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune ($\geq 1/10$)	Comune ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$)	Raro ($\geq 1/10.000$ to $< 1/1000$)	Frequenza non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Infezioni ed infestazioni	Polmonite; Infezione fungina; Infezione virale; Infezione batterica; Infezione da Herpes simplex; Infezioni del tratto urinario	Sepsi Pielonefrite; Infezione da citomegalovirus; Herpes zoster causato dal virus della varicella zoster	Colite da <i>Clostridium difficile</i> ; Infezione da micobatteri (inclusa tubercolosi); Infezione da virus di Epstein-Barr		
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)		Tumore della pelle non melanoma*	Linfoma*; Melanoma maligno*; Disturbi linfoproliferativi post-trapianto		Carcinoma neuroendocrino della pelle*
Patologie del sistema emolinfopoietico	Trombocitopenia; Anemia Leucopenia	Sindrome uremica emolitica; Neutropenia	Pancitopenia; Porpora trombotica		

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune (≥1/10)	Comune (≥1/100 to <1/10)	Non comune (≥1/1000 to <1/100)	Raro (≥1/10,000 to <1/1000)	Frequenza non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
			trombocitopenica		
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità (inclusi angioedema, reazione anafilattica e reazione anafilattoide)			
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipokaliemia; Ipofosfatemia; Iperlipidemia (inclusa ipercolesterolemia); Iperglicemia; Ipertrigliceridemia; Diabete mellito				
Patologie del sistema nervoso	Mal di testa				Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile
Patologie cardiache	Tachicardia	Versamento pericardico			
Patologie vascolari	Ipertensione Linfocele	Trombosi venosa (inclusa trombosi venosa profonda)	Linfedema		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Embolia polmonare; Polmonite*; Versamento pleurico; Epistassi	Emorragia polmonare	Proteinosi alveolare	
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale; Diarrea; Costipazione; Nausea	Pancreatite; Stomatite; Ascite			
Patologie epatobiliari	Anomalie dei test di funzionalità epatica (inclusi aumento dell'alanina aminotransferasi e aumento		Insufficienza epatica*		

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune (≥1/10)	Comune (≥1/100 to <1/10)	Non comune (≥1/1000 to <1/100)	Raro (≥1/10,000 to <1/1000)	Frequenza non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
	dell'aspartato aminotransferasi)				
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Rash; Acne		Dermatite esfoliativa	Vasculite da ipersensibilità	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia	Osteonecrosi			
Patologie renali e urinarie	Proteinuria		Sindrome nefrosica (vedere paragrafo 4.4); Glomerulosclerosi focale segmentale*		
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Disturbo mestruale (comprese amenorrea e menorragia)	Cisti ovariche			
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Edema; Edema periferico; Febbre; Dolore; Cicatizzazione e anormale*				
Esami diagnostici	Aumento della lattico deidrogenasi ematica; Aumento della creatinina ematica				

* Vedere paragrafo qui di seguito.

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

L'immunosoppressione aumenta la suscettibilità a sviluppare linfomi ed altre neoplasie maligne, in particolare della pelle (vedere paragrafo 4.4).

Casi di nefropatia associata al virus BK, così come casi di leucoencefalopatia progressiva multifocale (PML) associata al virus JC, sono stati riportati in pazienti trattati con agenti immunosoppressori, incluso Rapamune.

È stata riportata epatotossicità. Il rischio può aumentare con l'aumentare del livello pre-dose di sirolimus. Con elevati livelli pre-dose di sirolimus sono stati riportati rari casi di necrosi epatica fatale.

In pazienti in trattamento con regimi immunosoppressivi comprendenti Rapamune, si sono verificati casi di patologia polmonare interstiziale (inclusa polmonite e poco frequentemente bronchiolite obliterante (BOOP) e fibrosi polmonare), alcuni fatali, senza una eziologia infettiva identificata. In alcuni casi la patologia polmonare interstiziale si è risolta dopo interruzione della terapia o dopo riduzione della dose di Rapamune. Il rischio può aumentare con l'aumentare del livello pre-dose di sirolimus.

E' stata riportata una anormale cicatrizzazione in seguito al trapianto, inclusa deiscenza fasciale, ernia incisionale e lacerazione anastomotica (es. della ferita, dei vasi, delle vie respiratorie, dell'uretere, delle vie biliari).

Sono state osservate alterazioni dei parametri spermatici in alcuni pazienti trattati con Rapamune. Nella maggior parte dei casi questi effetti sono risultati reversibili dopo l'interruzione di Rapamune (vedere paragrafo 5.3). Nei pazienti con ritardata funzionalità del trapianto, sirolimus può ritardare il recupero della funzionalità renale.

L'uso di sirolimus in concomitanza con un inibitore della calcineurina può aumentare il rischio di HUS/TTP/TMA indotto dagli inibitori della calcineurina.

E' stata riportata glomerulosclerosi focale segmentale.

Sono stati riferiti anche casi di accumulo di fluidi, incluso edema periferico, linfedema, versamento pleurico e versamento pericardico (inclusi versamenti emodinamicamente significativi in bambini ed adulti) in pazienti che hanno ricevuto Rapamune.

In uno studio che valuta la sicurezza e l'efficacia della conversione da inibitori della calcineurina a sirolimus (livelli target di 12-20 ng/ml) per il mantenimento dei pazienti con trapianto renale, l'arruolamento è stato interrotto nel sottogruppo di pazienti (n=90) con un tasso di filtrazione glomerulare inferiore a 40 ml/min alla valutazione basale (vedere paragrafo 5.1). In questo braccio trattato con sirolimus (n=60 tempo medio dopo il trapianto 36 mesi), si è verificata una maggiore incidenza di eventi avversi gravi fra i quali polmonite, rigetto acuto, perdita dell'organo trapiantato e morte.

Sono stati riportati cisti ovariche e disturbi mestruali (comprese amenorrea e menorragia). Le pazienti con cisti ovariche sintomatiche devono essere sottoposte a ulteriore valutazione. L'incidenza delle cisti ovariche potrebbe essere maggiore nelle donne in pre-menopausa rispetto a quelle in post-menopausa. In alcuni casi, le cisti ovariche e questi disturbi mestruali si sono risolti con la sospensione di Rapamune.

Popolazione pediatrica

Nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni non sono stati condotti studi clinici controllati con posologia paragonabile a quella attualmente indicata per l'utilizzo di Rapamune negli adulti.

La sicurezza è stata valutata in uno studio clinico controllato che ha arruolato pazienti trapiantati di rene con età inferiore ai 18 anni considerati ad alto rischio immunologico, definito come storia di uno o più episodi di rigetto acuto da allotrapianto e/o presenza di nefropatia cronica da allotrapianto rilevata da biopsia renale (vedere paragrafo 5.1). L'uso di Rapamune in associazione con inibitori della calcineurina e corticosteroidi è stato associato con un aumentato rischio di deterioramento della funzionalità renale, anomalie dei lipidi del sangue (inclusi ma non limitati a colesterolo e trigliceridi del sangue) ed infezioni del tratto urinario. Il regime di trattamento studiato (l'uso continuo di Rapamune in associazione con inibitori della calcineurina) non è indicato per adulti o pazienti pediatrici (vedere paragrafo 4.1).

In un altro studio, che ha arruolato pazienti trapiantati di rene con età pari o inferiore a 20 anni volto a valutare la sicurezza dell'eliminazione progressiva dei corticosteroidi (iniziando sei mesi dopo il

trapianto) da un regime immunosoppressivo iniziato al momento del trapianto comprendente l'immunosoppressione a piena dose sia con Rapamune che con un inibitore della calcineurina in associazione con induzione di basiliximab, 19 dei 274 pazienti arruolati (6,9%) hanno sviluppato disordini linfoproliferativi post-trapianto (PLTD). Tra gli 89 pazienti conosciuti come sieronegativi al virus di Epstein-Barr (EBV) prima del trapianto, è stato riportato che 13 (15,6 %) hanno sviluppato PLTD. Tutti i pazienti che hanno sviluppato PLTD avevano un'età inferiore ai 18 anni.

Non c'è sufficiente esperienza per raccomandare l'uso di Rapamune in bambini e adolescenti (vedere paragrafo 4.2).

Effetti indesiderati osservati nei pazienti con S-LAM

La sicurezza è stata valutata in uno studio controllato condotto su 89 pazienti con LAM, di cui 81 affetti da S-LAM e 42 dei quali trattati con Rapamune (vedere paragrafo 5.1). Le reazioni avverse da farmaci osservate nei pazienti affetti da S-LAM sono risultate coerenti con il profilo di sicurezza noto del prodotto per l'indicazione della profilassi del rigetto d'organo nel trapianto renale con l'aggiunta della diminuzione del peso che è stata riportata nello studio con una maggiore incidenza nel trattamento con Rapamune rispetto a quella osservata con il placebo (comune, 9,5% vs. comune, 2,6%).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Ad oggi, l'esperienza con il sovradosaggio è minima. In un paziente, dopo l'ingestione di 150 mg di Rapamune, si è verificato un episodio di fibrillazione atriale. In generale, gli effetti indesiderati da sovradosaggio sono compatibili con quelli riportati nel paragrafo 4.8. In tutti i casi di sovradosaggio devono essere intraprese le misure di supporto generali. Sulla base della scarsa solubilità in acqua e sull'elevato legame di Rapamune agli eritrociti ed alle proteine plasmatiche, è stato ipotizzato che Rapamune non è dializzabile in misura significativa.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Immunosoppressori, codice ATC: L04A H01.

Sirolimus inibisce l'attivazione delle cellule T indotta dalla maggior parte degli stimoli, bloccando il segnale di trasduzione intracellulare calcio-dipendente e calcio-indipendente. Studi hanno dimostrato che i suoi effetti sono mediati da un meccanismo che differisce da quello della ciclosporina, del tacrolimus e di altri agenti immunosoppressivi. Prove sperimentali suggeriscono che sirolimus si lega alla proteina citosolica specifica FKBP 12 e che il complesso FKBP 12-sirolimus inibisce l'attivazione del cosiddetto bersaglio della Rapamicina specifico per i mammiferi (mTOR), una chinasi critica per la progressione del ciclo cellulare. L'inibizione dell'mTOR determina il blocco di diversi segnali specifici delle vie di trasduzione. L'effetto finale è l'inibizione dell'attivazione del linfocita, che ha come risultato l'immunosoppressione.

Negli animali il sirolimus ha un effetto diretto sulla attivazione delle cellule T e B, sopprimendo le reazioni immuno-mediate, come il rigetto da allotrapianto.

La LAM implica l'infiltrazione nel tessuto polmonare di cellule simil-muscolari lisce che ospitano

mutazioni inattivanti del gene del complesso della sclerosi tuberosa (TSC) (cellule LAM). La perdita della funzione del gene TSC attiva la via di segnalazione mTOR, con conseguente proliferazione cellulare e rilascio di fattori di crescita linfangiogenici. Sirolimus inibisce la via mTOR attivata e quindi la proliferazione di cellule LAM.

Studi clinici

Profilassi del rigetto d'organo

Pazienti a rischio immunologico da lieve a moderato sono stati studiati nello studio di fase 3 di eliminazione di ciclosporina-mantenimento di Rapamune, che ha coinvolto pazienti sottoposti a trapianto renale da donatori cadaveri o donatori viventi. In aggiunta, sono stati inclusi pazienti ri-trapiantati nei quali il trapianto precedente era durato almeno 6 mesi. La ciclosporina non è stata sospesa in pazienti che hanno avuto episodi di rigetto acuto di grado Banff 3, pazienti in dialisi, pazienti con un livello di creatinina sierica maggiore di 400 µmol/L, o pazienti con una funzione renale inadeguata a permettere l'interruzione della ciclosporina. I pazienti ad elevato rischio immunologico di rigetto non sono stati studiati in numero sufficiente negli studi di eliminazione di ciclosporina-mantenimento di Rapamune; pertanto, per questi, tale regime di trattamento non è raccomandato.

A 12, 24 e 36 mesi, la sopravvivenza del paziente e del trapianto erano simili in entrambi i gruppi. A 48 mesi, vi era una differenza statisticamente significativa nella sopravvivenza del trapianto in favore del gruppo trattato con Rapamune dopo eliminazione della ciclosporina, rispetto al gruppo trattato con Rapamune e ciclosporina (incluso ed escluso i pazienti persi al follow-up). C'era un'incidenza significativamente più elevata di primo rigetto confermato da biopsia nel gruppo con eliminazione della ciclosporina rispetto al gruppo in mantenimento con ciclosporina durante il periodo post randomizzazione a 12 mesi (9,8% vs 4,2%, rispettivamente). In seguito, la differenza fra i due gruppi non era significativa.

Il tasso di filtrazione glomerulare (GFR) medio calcolato a 12, 24, 36, 48 e 60 mesi era significativamente più elevato in pazienti trattati con Rapamune a seguito dell'eliminazione della ciclosporina rispetto al gruppo trattato con Rapamune e ciclosporina. Basandosi sull'analisi dei dati a partire dai 36 mesi e oltre, che mostrava una differenza crescente nella sopravvivenza del trapianto e nella funzione renale, così come una pressione del sangue statisticamente inferiore nel gruppo con eliminazione della ciclosporina, si è deciso di discontinuare i soggetti nel gruppo trattato con Rapamune e ciclosporina. A 60 mesi, l'incidenza di neoplasie non cutanee era significativamente più elevata nella coorte che continuava ciclosporina rispetto alla coorte in cui veniva discontinuata la ciclosporina (8,4% vs 3,8%, rispettivamente). Per il carcinoma della pelle, il tempo mediano di prima insorgenza era significativamente ritardato.

La sicurezza e l'efficacia della conversione dagli inibitori della calcineurina a Rapamune in pazienti trapiantati di rene in mantenimento (6-120 mesi dopo il trapianto) è stata valutata in uno studio randomizzato, multicentrico, controllato, stratificato per i valori al basale della GFR calcolata (20-40 ml/min vs maggiore di 40 ml/min). Gli agenti immunosoppressori in associazione comprendevano micofenolato mofetile, azatioprina e corticosteroidi. L'arruolamento nel gruppo di pazienti stratificati con un valore basale di GFR calcolato minore di 40 ml/min è stato interrotto a causa di uno sbilanciamento negli eventi relativi alla sicurezza (vedere paragrafo 4.8).

Nei pazienti stratificati con un valore basale di GFR calcolato maggiore di 40 ml/min, la funzione renale non migliorava affatto. L'incidenza di rigetto acuto, perdita dell'organo e morte a 1 e 2 anni era simile. Gli eventi avversi emersi durante il trattamento si verificavano più frequentemente durante i primi 6 mesi dopo la conversione a Rapamune. Nella stratificazione con un valore basale di GFR calcolato maggiore di 40 ml/min, a 24 mesi i rapporti medi e mediani della proteina urinaria alla creatinina erano significativamente più elevati nel gruppo convertito a Rapamune rispetto a quelli del gruppo che continuava gli inibitori della calcineurina (vedere paragrafo 4.4). E' stata riportata anche l'insorgenza di nefrosi (sindrome nefrosica) (vedere paragrafo 4.8).

A 2 anni, l'incidenza di neoplasie della pelle di tipo non melanoma era significativamente più bassa nel gruppo convertito a Rapamune rispetto al gruppo che continuava gli inibitori della calcineurina (1,8% e 6,9%). In un sottogruppo dello studio i pazienti con un valore basale di GFR maggiore di 40 ml/min e con un'escrezione urinaria delle proteine normale, la GFR calcolata era più elevata ad 1 e 2 anni nei pazienti convertiti a Rapamune rispetto al sottogruppo corrispondente di pazienti che continuavano gli inibitori della calcineurina. L'incidenza di rigetto acuto, perdita dell'organo e morte era simile, ma l'escrezione urinaria delle proteine era aumentata nel braccio di questo sottogruppo trattato con Rapamune.

In uno studio multicentrico in aperto, randomizzato, comparativo in cui i pazienti trapiantati di rene sono passati da tacrolimus a sirolimus da 3 a 5 mesi dopo il trapianto, oppure sono rimasti con tacrolimus, non è stata individuata alcuna differenza significativa nella funzione renale nell'arco di tempo di 2 anni. È stato riscontrato un numero significativamente più elevato di eventi avversi (99,2% vs. 91,1%, $p=0.002^*$) e un numero maggiore di interruzioni del trattamento a causa di eventi avversi (26,7% vs. 4,1%, $p<0.001^*$) nel gruppo passato a sirolimus rispetto al gruppo trattato con tacrolimus. L'incidenza di rigetto acuto confermato da biopsia (BCAR) è stata più elevata ($p = 0,020^*$) per i pazienti del gruppo sirolimus (11 casi, 8,4%) rispetto a quelli del gruppo tacrolimus (2 casi, 1,6%) nell'arco di 2 anni. La maggior parte dei rigetti è stata di lieve entità (8 su 9 [89%] - BCAR mediato da cellule T, 2 su 4 [50%] BCAR anticorpo-mediato) nel gruppo sirolimus. I pazienti che hanno manifestato sia il rigetto anticorpo-mediato sia il rigetto cellule T-mediato nella stessa biopsia sono stati contati una volta per ogni categoria. Un numero maggiore di pazienti passati a sirolimus ha sviluppato diabete mellito di nuova insorgenza, definito come 30 giorni o più di utilizzo continuativo o almeno 25 giorni non stop (senza interruzioni) di qualsiasi trattamento antidiabetico dopo la randomizzazione, glucosio a digiuno ≥ 126 mg/dl o glucosio non a digiuno ≥ 200 mg/dl dopo la randomizzazione (18,3% vs. 5,6%, $p=0.025^*$). Nel gruppo sirolimus è stata osservata una minore incidenza di carcinoma a cellule squamose della pelle (0% vs. 4,9%).* Nota: i valori p- non sono controllati per test multipli.

In due studi clinici multicentrici, i pazienti trapiantati di rene *de novo* trattati con sirolimus, micofenolato mofetile (MMF), corticosteroidi e un antagonista del recettore IL-2 avevano tassi significativamente più elevati di rigetto acuto e incidenza di decessi numericamente più elevata rispetto ai pazienti trattati con un inibitore della calcineurina, MMF, corticosteroidi ed un antagonista del recettore IL-2 (vedere paragrafo 4.4). La funzione renale non era migliore nel gruppo di trattamento *de novo* con sirolimus senza un inibitore della calcineurina. In uno degli studi è stato utilizzato un programma di somministrazione breve di daclizumab.

In una valutazione comparativa randomizzata di ramipril verso placebo per la prevenzione della proteinuria nei pazienti trapiantati di rene convertiti da un inibitore della calcineurina a sirolimus è stata osservata una differenza nel numero di pazienti con BCAR nel corso di 52 settimane [13 (9,5%) contro 5 (3,2%), rispettivamente; $p = 0,073$]. I pazienti che avevano iniziato la terapia con ramipril 10 mg hanno mostrato un tasso di BCAR superiore (15%) rispetto ai pazienti che avevano iniziato la terapia con ramipril 5 mg (5%). La maggior parte dei rigetti si sono verificati nei primi sei mesi dopo la conversione ed erano di intensità lieve; non sono state riportate perdite dell'organo trapiantato durante lo studio (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti con linfangioleiomiomatosi sporadica (S-LAM)

La sicurezza e l'efficacia di Rapamune per il trattamento della S-LAM sono state valutate in uno studio randomizzato, in doppio cieco, multicentrico, controllato. Questo studio ha confrontato Rapamune (dose aggiustata a 5-15 ng/ml) con placebo nei pazienti affetti da TSC-LAM o S-LAM per un periodo di trattamento di 12 mesi, seguito da un periodo di osservazione di 12 mesi. Ottantanove (89) pazienti, di cui 81 affetti da S-LAM, sono stati arruolati in 13 centri di studio negli Stati Uniti, in Canada e in Giappone; di questi pazienti affetti da S-LAM, 39 pazienti sono stati randomizzati a ricevere placebo e 42 pazienti a ricevere Rapamune. I criteri di inclusione chiave erano il volume espiratorio forzato post-broncodilatatore in 1 secondo (FEV1) $\leq 70\%$ del previsto durante la visita al basale. Nei pazienti affetti da S-LAM, i pazienti arruolati avevano una malattia polmonare in stadio moderatamente avanzato, con FEV1 al basale di $49,2 \pm 13,6\%$ (media $\pm$ DS) del valore previsto. L'endpoint primario è stata la differenza tra i gruppi nella percentuale di variazione (pendenza) in

FEV1. Durante il periodo di trattamento nei pazienti affetti da S-LAM, la FEV1 media $\pm$ SE è stata di -12 $\pm$ 2 ml al mese nel gruppo placebo e 0,3 $\pm$ 2 ml al mese nel gruppo Rapamune ($p<0,001$). La differenza assoluta tra i gruppi nella variazione media della FEV1 durante il periodo di trattamento è stata di 152 ml, pari a circa l'11% della FEV1 media al momento dell'arruolamento.

Rispetto al gruppo placebo, il gruppo sirolimus ha avuto un miglioramento dal basale a 12 mesi nelle misure della capacità vitale forzata (-12 $\pm$ 3 vs. 7 $\pm$ 3 ml al mese, rispettivamente, $p<0,001$), del fattore di crescita endoteliale vascolare D nel siero (VEGF-D; -8,6 $\pm$ 15,2 vs. -85,3 $\pm$ 14,2 pg/ml al mese, rispettivamente, $p=0,001$) e qualità della vita (punteggio Visual Analogue Scale – Quality of Life [VAS-QOL]: -0,3 $\pm$ 0,2 vs. 0,4 $\pm$ 0,2 al mese, rispettivamente, $p=0,022$) e prestazioni funzionali (-0,009 $\pm$ 0,005 vs. 0,004 $\pm$ 0,004 al mese, rispettivamente, $p=0,044$) nei pazienti affetti da S-LAM. Non è stata rilevata alcuna differenza significativa tra i gruppi in questo intervallo nel cambiamento nella capacità funzionale residua, della distanza percorsa in 6 minuti, nella capacità diffusiva del polmone per il monossido di carbonio o nel punteggio generale del benessere nei pazienti affetti da S-LAM.

Popolazione pediatrica

Rapamune è stato valutato in uno studio clinico controllato a 36 mesi che ha arruolato pazienti trapiantati di rene con età inferiore ai 18 anni considerati ad alto rischio immunologico, definito come storia di uno o più episodi di rigetto acuto da allotrapianto e/o presenza di nefropatia cronica da allotrapianto rilevata da biopsia renale. I pazienti arruolati hanno ricevuto Rapamune (concentrazione target di sirolimus da 5 a 15 ng/ml) in associazione con inibitori della calcineurina e corticosteroidi o immunosoppressione da inibitori della calcineurina senza Rapamune. Il gruppo trattato con Rapamune ha fallito nel dimostrare la superiorità sul gruppo di controllo in termini di primo episodio di rigetto acuto, confermato da biopsia, perdita dell'organo trapiantato o morte. In ogni gruppo c'è stato un episodio di morte. L'uso di Rapamune con inibitori della calcineurina e corticosteroidi è stato associato con un aumentato rischio di deterioramento della funzionalità renale, anomalie dei lipidi del sangue (incluso ma non limitato ad aumento del colesterolo totale e dei trigliceridi del sangue) ed infezioni del tratto urinario (vedere paragrafo 4.8).

Negli studi clinici in pazienti pediatrici sottoposti a trapianto è stata osservata un'alta frequenza di PLTD inaccettabile quando una dose piena di Rapamune è somministrata a bambini e adolescenti in aggiunta ad una dose piena di inibitori della calcineurina con basiliximab e corticosteroidi (vedere paragrafo 4.8).

In una analisi retrospettiva della malattia epatica veno-occlusiva (VOD) in pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali mieloblastiche con l'impiego di ciclofosfamide e radiazioni total body, è stata osservata un'aumentata incidenza di VOD epatica nei soggetti trattati con Rapamune, specie con l'uso concomitante di metotressato.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Soluzione orale

Dopo somministrazione della soluzione orale di Rapamune, sirolimus è rapidamente assorbito con un tempo alla concentrazione di picco di 1 ora in soggetti sani che hanno ricevuto dosi singole, e un tempo di 2 ore in pazienti rene-trapiantati stabilizzati che hanno ricevuto dosi multiple. La disponibilità sistemica di sirolimus in associazione con la somministrazione contemporanea di ciclosporina (Sandimmun) è circa del 14%. A seguito di somministrazione ripetuta, la concentrazione ematica media di sirolimus risulta aumentata di circa 3 volte. In pazienti trapiantati di rene stabilizzati l'emivita terminale dopo dosi orali multiple è stata di 62 $\pm$ 16 ore. L'emivita effettiva, comunque, è stata più breve e le concentrazioni medie allo steady-state sono state raggiunte dopo 5 – 7 giorni. Il rapporto sangue/plasma (S/P) pari a 36, indica che sirolimus è ampiamente ripartito all'interno della componente corpuscolata del sangue.

Sirolimus è un substrato sia per il citocromo P450 IIIA4 (CYP3A4) sia per la P-glicoproteina. Sirolimus è ampiamente metabolizzato attraverso una O-demetilazione e/o idrossilazione. Sono stati identificati nel sangue sette metaboliti maggiori, compresi l'idrossi, il demetil e l'idrossidemetil. Sirolimus è il componente maggiore nel sangue umano intero e contribuisce per più del 90% all'attività immunosoppressiva. Dopo una dose singola di [¹⁴C]sirolimus in volontari sani, la maggior parte (91,1%) della radioattività è stata ritrovata nelle feci, e solo una quantità minore (2,2%) è stata escreta con le urine.

Gli studi clinici con Rapamune non hanno incluso un sufficiente numero di pazienti oltre i 65 anni di età per determinare se essi rispondano diversamente rispetto ai pazienti più giovani. I dati sulle concentrazioni pre-dose di sirolimus in 35 pazienti con trapianto di rene oltre i 65 anni di età sono stati simili a quelli di una popolazione adulta (n=822) di età compresa tra i 18 e i 65 anni.

In pazienti pediatriche in dialisi (con una riduzione del tasso di filtrazione glomerulare del 30% - 50%) con età variabile da 5 a 11 anni e da 12 a 18 anni, il CL/F normalizzato al peso medio è stato maggiore nei pazienti pediatriche più piccoli (580 ml/h/kg) rispetto ai pazienti pediatriche più grandi (450 ml/h/kg), in confronto ai valori riscontrati negli adulti (287 ml/h/kg). C'è stata una grande variabilità interindividuale all'interno dei gruppi di età.

Le concentrazioni di sirolimus sono state misurate in studi clinici concentrazione-controllati di pazienti pediatriche sottoposti a trapianto di rene che stavano inoltre ricevendo ciclosporina e corticosteroidi. Il target per le concentrazioni minime è stato di 10-20 ng/ml. Allo steady state, 8 bambini tra i 6 e gli 11 anni di età hanno ricevuto dosi medie $\pm$ SD di $1,75 \pm 0,71$ mg/die ($0,064 \pm 0,018$ mg/kg, $1,65 \pm 0,43$ mg/m²) mentre 14 adolescenti tra i 12 e i 18 anni di età hanno ricevuto dosi medie $\pm$ SD di $2,79 \pm 1,25$ mg/die ($0,053 \pm 0,0150$ mg/kg, $1,86 \pm 0,61$ mg/m²). I bambini hanno raggiunto un valore CL/F peso-normalizzato più elevato (214 ml/h/kg), in confronto con gli adolescenti (136 ml/h/kg). Questi dati indicano che, per ottenere concentrazioni target simili, i bambini più piccoli potrebbero richiedere dosi maggiori modificate in base al peso corporeo, rispetto agli adolescenti ed agli adulti. Comunque, lo sviluppo di raccomandazioni così particolari in materia di dosaggio per i bambini richiede maggiori dati per essere completamente confermato.

In pazienti con compromissione epatica lieve e moderata (classificazione Child-Pugh tipo A o B), i valori medi dell'AUC e il t_{1/2} del sirolimus erano aumentati del 61% e del 43%, rispettivamente, e il CL/F era diminuito del 33% in confronto a soggetti normali sani. In pazienti con compromissione epatica grave (classificazione Child-Pugh tipo C) i valori medi dell'AUC e il t_{1/2} del sirolimus erano aumentati del 210% e del 170% rispettivamente, e il CL/F era diminuito del 67% in confronto a soggetti normali sani. Le emivite più lunghe osservate nei pazienti con compromissione epatica ritardano il raggiungimento dello steady-state.

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

La farmacocinetica di sirolimus è stata simile in varie popolazioni, con funzione renale variabile da normale ad assente (pazienti in dialisi).

Linfangioleiomiomatosi (LAM)

In uno studio clinico su pazienti con LAM, la concentrazione minima mediana di sirolimus nel sangue intero dopo 3 settimane dall'assunzione di compresse di sirolimus alla dose di 2 mg/die era di 6,8 ng/ml (intervallo interquartile tra 4,6 e 9,0 ng/ml, n=37). Con il controllo della concentrazione (concentrazioni target da 5 a 15 ng/ml), la concentrazione mediana di sirolimus alla fine dei 12 mesi di trattamento è stata di 6,8 ng/ml (intervallo interquartile compreso tra 5,9 e 8,9 ng/ml; n=37).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Le reazioni avverse non osservate negli studi clinici, ma riscontrate in animali esposti a livelli di esposizione analoghi a quelli dell'esposizione clinica e con possibile rilevanza clinica, sono le seguenti: vacuolizzazione delle cellule pancreatiche insulari, degenerazione dei tubuli testicolari,

ulcerazione gastrointestinale, fratture ossee e callosità, ematopoiesi epatica e fosfolipidosi polmonare.

Sirolimus non ha mostrato effetto mutageno nei test di retro-mutazione batterica *in vitro*, nel test di aberrazione cromosomiale condotto sulla cellula ovarica di criceto cinese, nel test di mutazione primaria sulla cellula di linfoma del topo o nel test sul nucleolo del topo *in vivo*.

Studi di carcinogenicità condotti nel topo e nel ratto hanno mostrato un'aumentata incidenza di linfomi (topo maschio e femmina), adenoma e carcinoma epatocellulare (topo maschio) e leucemia granulocitica (topo femmina). E' noto che possono verificarsi neoplasie maligne (linfomi) dovute all'utilizzo cronico di agenti immunosoppressivi; in rari casi esse sono state riportate nei pazienti. Le lesioni cutanee ulcerative croniche nel topo sono risultate aumentate. Le variazioni possono essere correlate all'immunosoppressione cronica. Nel ratto, adenomi delle cellule interstiziali testicolari sono stati verosimilmente indicativi di una risposta specie-dipendente ai livelli di ormone luteinizzante e sono di norma considerati di limitata rilevanza clinica.

Negli studi di tossicità riproduttiva è stata osservata una ridotta fertilità nei ratti maschi. In uno studio di 13 settimane sul ratto sono state riportate riduzioni parzialmente reversibili nella conta spermatica. Sono state osservate riduzioni nel peso dei testicoli e/o lesioni istologiche (per esempio atrofia tubulare e cellule tubulari giganti) nei ratti e in uno studio condotto sulla scimmia. Sirolimus ha causato nei ratti embrio/feto tossicità che si è manifestata come mortalità e riduzione del peso fetale (con associato ritardo nell'ossificazione scheletrica) (vedere paragrafo 4.6).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polisorbato 80 (E433)

Phosal 50 PG (fosfatidilcolina, glicole propilenico [E1520], mono- e digliceridi, etanolo, acidi grassi della soia e ascorbil palmitato).

6.2 Incompatibilità

Rapamune non deve essere diluito in succo di pompelmo o in qualsiasi altro liquido ad eccezione di acqua o succo d'arancia (vedere paragrafo 6.6).

Rapamune soluzione orale contiene polisorbato 80 che aumenta il tasso di estrazione del di-(2-etilexil) ftalato (DEHP) dal polivinil cloruro (PVC). È importante seguire le istruzioni per l'assunzione di Rapamune soluzione orale quando viene utilizzato un contenitore di plastica per la diluizione e/o somministrazione (vedere paragrafo 6.6).

6.3 Periodo di validità

2 anni.

30 giorni dopo apertura del flacone.

24 ore nella siringa dosatrice (a temperatura ambiente, ma non superiore a 25°C).

Dopo diluizione (vedere paragrafo 6.6), il medicinale deve essere utilizzato immediatamente.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C -8°C).

Conservare nel flacone originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Se necessario, il paziente può conservare i flaconi a temperatura ambiente fino a 25°C per un breve

periodo di tempo (24 ore).

Per le condizioni di conservazione del medicinale dopo diluizione, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Ogni confezione contiene: un flacone (vetro ambrato) contenente 60 ml di Rapamune soluzione, un adattatore per siringa, 30 siringhe dosatrici (ambrate, di polipropilene) e una custodia per siringhe.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Istruzioni per l'impiego e la manipolazione:

La siringa dosatrice deve essere utilizzata per prelevare dal flacone la quantità prescritta di Rapamune. Versare la corretta quantità di Rapamune dalla siringa in un contenitore che sia soltanto di vetro o di plastica, con almeno 60 ml di acqua o di succo di arancia. Per la diluizione non utilizzare altri liquidi, incluso il succo di pompelmo. Mescolare vigorosamente e bere tutto in una volta. Riempire di nuovo il contenitore con un volume addizionale (almeno 120 ml) di acqua o di succo d'arancia, mescolare vigorosamente e bere in un'unica volta.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/01/171/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 13 marzo 2001
Data dell'ultimo rinnovo: 13 marzo 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rapamune 0,5 mg compresse rivestite
Rapamune 1 mg compresse rivestite
Rapamune 2 mg compresse rivestite

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Rapamune 0,5 mg compresse rivestite
Ogni compressa rivestita contiene 0,5 mg di sirolimus.

Rapamune 1 mg compresse rivestite
Ogni compressa rivestita contiene 1 mg di sirolimus.

Rapamune 2 mg compresse rivestite
Ogni compressa rivestita contiene 2 mg di sirolimus.

Eccipienti con effetti noti

Rapamune 0,5 mg compresse rivestite
Ogni compressa contiene 86,4 mg di lattosio monoidrato e 215,7 mg di saccarosio.

Rapamune 1 mg compresse rivestite
Ogni compressa contiene 86,4 mg di lattosio monoidrato e 215,8 mg di saccarosio.

Rapamune 2 mg compresse rivestite
Ogni compressa contiene 86,4 mg di lattosio monoidrato e 214,4 mg di saccarosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita (compressa).

Rapamune 0,5 mg compresse rivestite
Compressa rivestita di forma triangolare, di colore marrone chiaro contrassegnata su un lato con "RAPAMUNE 0,5 mg".

Rapamune 1 mg compresse rivestite
Compressa rivestita di forma triangolare, di colore bianco contrassegnata su un lato con "RAPAMUNE 1 mg".

Rapamune 2 mg compresse rivestite
Compressa rivestita di forma triangolare, di colore da giallo a beige contrassegnata su un lato con "RAPAMUNE 2 mg".

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Rapamune è indicato in pazienti adulti per la profilassi del rigetto d'organo con rischio immunologico da lieve a moderato che hanno ricevuto trapianto di rene. Si raccomanda di utilizzare Rapamune inizialmente in associazione con ciclosporina microemulsione e corticosteroidi per un periodo da 2 a 3 mesi. Rapamune può essere continuato come terapia di mantenimento in associazione a corticosteroidi

soltanto se la ciclosporina in microemulsione può essere progressivamente interrotta (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

Rapamune è indicato per il trattamento di pazienti affetti da linfangioleiomiomatosi con malattia polmonare moderata o funzione polmonare in diminuzione (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Profilassi del rigetto d'organo

Il trattamento deve essere iniziato e continuato sotto la guida di uno specialista in trapianti qualificato.

Terapia iniziale (fino a 2 - 3 mesi dopo il trapianto)

La dose abituale di Rapamune normalmente raccomandata consiste in una singola dose di carico di 6 mg per via orale, somministrata appena possibile dopo il trapianto, seguita da una dose di 2 mg una volta al giorno finché siano disponibili i risultati del monitoraggio terapeutico del medicinale (vedere *Monitoraggio dei livelli terapeutici del medicinale ed aggiustamento della dose*). La dose di Rapamune deve essere poi adattata su base individuale per ottenere dosaggi ematici pre-dose compresi tra 4 e 12 ng/ml (analisi cromatografica). La terapia con Rapamune deve essere ottimizzata con un regime decrescente di steroidi e di ciclosporina in microemulsione. Il range delle concentrazioni pre-dose suggerito per la ciclosporina nei primi 2-3 mesi dopo il trapianto è di 150 - 400 ng/ml (tecnica di analisi monoclonale o tecnica equivalente) (vedere paragrafo 4.5).

Per minimizzare la variabilità, Rapamune deve essere assunto sempre allo stesso momento in relazione alla ciclosporina, cioè 4 ore dopo la dose di ciclosporina, ed in modo coerente sempre con o senza cibo (vedere paragrafo 5.2).

Terapia di mantenimento

La ciclosporina deve essere progressivamente sospesa nell'arco di 4 – 8 settimane e la dose di Rapamune deve essere aggiustata per ottenere dosaggi ematici pre-dose compresi tra 12 e 20 ng/ml (analisi cromatografica; vedere *Monitoraggio dei livelli terapeutici del medicinale ed aggiustamento della dose*). Rapamune deve essere somministrato con i corticosteroidi. Nei pazienti nei quali la sospensione della ciclosporina non è riuscita o non può essere tentata, l'associazione di ciclosporina e Rapamune non deve essere prolungata per più di 3 mesi dopo il trapianto. In questi pazienti, quando clinicamente appropriato, deve essere eliminato Rapamune e istituito un regime immunosoppressivo alternativo.

Monitoraggio dei livelli terapeutici del medicinale ed aggiustamento della dose

I livelli ematici di sirolimus devono essere attentamente monitorati nelle seguenti popolazioni:

- (1) in pazienti con compromissione epatica;
- (2) quando induttori o inibitori del CYP3A4 e/o della glicoproteina-P (P-gp) sono somministrati contemporaneamente e dopo la loro sospensione (vedere paragrafo 4.5); e/o
- (3) se il dosaggio della ciclosporina è notevolmente ridotto o sospeso, poiché queste popolazioni hanno più probabilità di richiedere particolari aggiustamenti di dose.

Il monitoraggio dei livelli terapeutici del medicinale non deve essere la sola base per l'aggiustamento della terapia con sirolimus. Deve essere prestata particolare attenzione ai segni/sintomi clinici, alle biopsie dei tessuti e ai parametri di laboratorio.

Nella maggior parte dei pazienti che hanno assunto 2 mg di Rapamune 4 ore dopo la ciclosporina, le concentrazioni ematiche totali di sirolimus erano nell'intervallo di riferimento di 4-12 ng/ml (espressi come valori ottenuti dall'analisi cromatografica). La terapia ottimale richiede il monitoraggio delle concentrazioni terapeutiche del medicinale in tutti i pazienti.

In condizioni ottimali, l'aggiustamento della dose di Rapamune deve essere basato su più di un singolo livello pre-dose ottenuto per più di 5 giorni dopo un precedente cambiamento di dose.

I pazienti possono passare dalla soluzione orale di Rapamune alla formulazione in compresse su base mg per mg. Si raccomanda di controllare la concentrazione pre-dose 1 o 2 settimane dopo il passaggio da una formulazione all'altra o il passaggio tra diversi dosaggi di compresse per assicurare che essa sia entro il target range raccomandato.

Dopo l'interruzione della terapia con ciclosporina, si raccomanda un target range pre-dose compreso tra 12 e 20 ng/ml (analisi cromatografica). La ciclosporina inibisce il metabolismo di sirolimus e, di conseguenza, i livelli di sirolimus diminuiranno quando la terapia con ciclosporina viene interrotta, a meno che la dose di sirolimus non sia aumentata. In media, sarà necessario che la dose di sirolimus sia 4 volte più elevata per controbilanciare sia l'assenza di interazione farmacocinetica (aumento di 2 volte) sia l'aumentata necessità di immunosoppressione in assenza di ciclosporina (aumento di 2 volte). La velocità con la quale il dosaggio di sirolimus viene aumentato deve corrispondere alla velocità di eliminazione della ciclosporina dal regime terapeutico.

Se durante la terapia di mantenimento (dopo la sospensione della ciclosporina), sono richiesti ulteriori aggiustamenti della dose, nella maggior parte dei pazienti questi aggiustamenti possono essere basati su una semplice proporzione: nuova dose di Rapamune = dose attuale x (concentrazione target/concentrazione attuale). Una dose di carico deve essere presa in considerazione in aggiunta ad una nuova dose di mantenimento quando è necessario aumentare considerevolmente le concentrazioni pre-dose di sirolimus: Dose di carico di Rapamune = 3 x (nuova dose di mantenimento – dose attuale di mantenimento). La massima dose di Rapamune somministrata ogni giorno non deve superare i 40 mg. Se una dose quotidiana stimata supera i 40 mg a causa dell'aggiunta di una dose di carico, la dose di carico deve essere somministrata in 2 giorni. Le concentrazioni pre-dose di sirolimus devono essere controllate almeno 3 - 4 giorni dopo la/e dose/i di carico.

I range raccomandati della concentrazione pre-dose di sirolimus nell'arco delle 24 ore sono basati su metodi cromatografici. Diverse metodologie di analisi sono state utilizzate per misurare le concentrazioni di sirolimus nel sangue intero. Attualmente nella pratica clinica, le concentrazioni di sirolimus nel sangue intero sono misurate sia con metodi cromatografici che con analisi immunologiche. I valori di concentrazione ottenuti da queste differenti metodologie non sono intercambiabili. Tutte le concentrazioni di sirolimus segnalate in questo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto sono state misurate usando metodi cromatografici o sono state convertite in valori equivalenti al metodo cromatografico. Gli aggiustamenti del target range devono essere eseguiti in base al tipo di analisi utilizzato per determinare le concentrazioni pre-dose di sirolimus. Poiché i risultati dipendono da dosaggio e laboratorio e possono variare nel tempo, l'aggiustamento al target range terapeutico deve essere fatto con una dettagliata conoscenza del metodo di dosaggio sito-specifico utilizzato. Pertanto i medici devono essere continuamente informati dai responsabili dei laboratori locali di riferimento sulla prestazione del metodo impiegato in laboratorio per la determinazione della concentrazione di sirolimus.

Pazienti con linfangioleiomiomatosi sporadica (S-LAM)

Il trattamento deve essere iniziato e continuato sotto la guida di uno specialista appropriatamente qualificato.

Per i pazienti con S-LAM, la dose iniziale di Rapamune deve essere di 2 mg/die. Le concentrazioni minime nel sangue intero di sirolimus devono essere misurate in 10-20 giorni, con aggiustamento del dosaggio per mantenere le concentrazioni tra 5 e 15 ng/ml.

Nella maggior parte dei pazienti, gli aggiustamenti della dose possono essere basati su una semplice proporzione: nuova dose di Rapamune = dose corrente x (concentrazione target/concentrazione corrente). Frequenti aggiustamenti della dose di Rapamune basati su concentrazioni di sirolimus non allo steady-state possono portare a sovradosaggio o sottodosaggio perché sirolimus ha un'emivita lunga. Una volta aggiustata la dose di mantenimento di Rapamune, i pazienti devono continuare con la

nuova dose di mantenimento per almeno 7-14 giorni prima di un ulteriore aggiustamento della dose con monitoraggio della concentrazione. Una volta raggiunta una dose stabile, il monitoraggio terapeutico del farmaco deve essere eseguito almeno ogni 3 mesi.

Non sono attualmente disponibili dati da studi controllati per un trattamento della S-LAM più lungo di un anno, pertanto il beneficio del trattamento deve essere rivalutato se usato a lungo termine.

Popolazioni speciali

Pazienti di colore

Sono disponibili informazioni scarse che indicano che pazienti di colore (principalmente Afro-Americani) sottoposti a trapianto di rene, richiedono dosi e livelli ematici pre-dose di sirolimus maggiori per ottenere la stessa efficacia osservata in pazienti non di colore. I dati di efficacia e sicurezza sono troppo limitati per permettere di dare specifiche raccomandazioni sull'uso di sirolimus in pazienti di colore.

Anziani

Negli studi clinici effettuati per valutare la soluzione orale di Rapamune non è stato arruolato un sufficiente numero di pazienti oltre i 65 anni di età, tale da poter determinare se essi rispondano in maniera diversa rispetto ai pazienti più giovani (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Non è richiesto un aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

La clearance di sirolimus può essere ridotta in pazienti con funzione epatica compromessa (vedere paragrafo 5.2). In pazienti con compromissione epatica grave si raccomanda che la dose di mantenimento di Rapamune sia ridotta di circa la metà.

Si raccomanda di monitorare attentamente i livelli ematici pre-dose di sirolimus nei pazienti con compromissione epatica (vedere *Monitoraggio dei livelli terapeutici del medicinale ed aggiustamento della dose*). Non è necessario modificare la dose di carico di Rapamune.

In pazienti con compromissione epatica grave, il monitoraggio deve essere effettuato ogni 5-7 giorni, finché 3 controlli consecutivi di livelli ematici minimi, abbiano mostrato concentrazioni stabili di sirolimus. Tutto ciò dopo aggiustamento della dose o dopo dose di carico, a causa del ritardo nel raggiungimento dello steady-state dovuto a una prolungata emivita.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Rapamune nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni non è stata stabilita.

I dati attualmente disponibili sono descritti nei paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2, ma non è possibile fare nessuna raccomandazione sulla posologia.

Modo di somministrazione

Rapamune è solo per somministrazione orale.

La biodisponibilità non è stata determinata per le compresse dopo che siano state frantumate, masticate o spezzate e pertanto ciò non può essere consigliato.

Allo scopo di minimizzare la variabilità, le compresse di Rapamune devono essere assunte sempre nelle stesse condizioni, con o senza cibo.

Il succo di pompelmo deve essere evitato (vedere paragrafo 4.5).

Multipli delle compresse da 0,5 mg non devono essere usati come sostituti delle compresse da 1 mg o degli altri dosaggi (vedere paragrafo 5.2).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Rapamune non è stato adeguatamente studiato in pazienti con trapianto di rene ad alto rischio immunologico, pertanto l'uso non è raccomandato in questo gruppo di pazienti (vedere paragrafo 5.1).

In pazienti con trapianto di rene con ritardata funzionalità dell'organo trapiantato, il sirolimus può ritardare il recupero della funzionalità renale.

Reazioni di ipersensibilità

Reazioni di ipersensibilità, incluse reazioni anafilattico/anafilattoidi, angioedema, dermatite esfoliativa e vasculite allergica sono state associate alla somministrazione di sirolimus (vedere paragrafo 4.8).

Terapia concomitante

Farmaci immunosoppressori (solo pazienti con trapianto di rene)

Negli studi clinici sirolimus è stato somministrato in concomitanza ai seguenti farmaci: tacrolimus, ciclosporina, azatioprina, micofenolato mofetile, corticosteroidi e anticorpi citotossici. L'associazione di sirolimus con altri agenti immunosoppressivi non è stata studiata approfonditamente.

La funzione renale deve essere monitorata durante la co-somministrazione di Rapamune e ciclosporina. Un aggiustamento adeguato del regime immunosoppressivo deve essere preso in considerazione nei pazienti con livelli elevati di creatinina sierica. La co-somministrazione di altri farmaci che hanno notoriamente un effetto deleterio sulla funzionalità renale richiede cautela.

Pazienti trattati con ciclosporina e Rapamune per più di 3 mesi hanno avuto livelli di creatinina sierica più elevati e valori calcolati di filtrazione glomerulare più bassi rispetto a pazienti controllo trattati con ciclosporina e placebo o ciclosporina e azatioprina. I pazienti che hanno sospeso con successo il trattamento con ciclosporina hanno avuto livelli di creatinina sierica più bassi e valori calcolati di filtrazione glomerulare più alti così come un'incidenza inferiore di neoplasie, rispetto ai pazienti che hanno continuato il trattamento con ciclosporina. Non può essere raccomandata l'associazione protratta di ciclosporina e Rapamune come terapia di mantenimento.

Sulla base delle informazioni provenienti dagli studi clinici successivi, l'uso di Rapamune, micofenolato mofetile, e corticosteroidi, in associazione con un'induzione con anticorpi del recettore IL-2 (IL2R Ab), non è raccomandato nell'ambito dei pazienti trapiantati di rene *de novo* (vedere paragrafo 5.1).

E' raccomandato il monitoraggio quantitativo periodico dell'escrezione urinaria delle proteine. In uno studio che valutava la conversione dagli inibitori della calcineurina a Rapamune in pazienti trapiantati di rene in mantenimento, è stata comunemente osservata un'aumentata escrezione urinaria delle proteine dal 6° fino al 24° mese dopo la conversione a Rapamune (vedere paragrafo 5.1).

L'insorgenza di nefrosi (sindrome nefrosica) è stata anche riportata nel 2% dei pazienti dello studio (vedere paragrafo 4.8). Sulla base di informazioni provenienti da uno studio randomizzato in aperto, la conversione dal tacrolimus, inibitore della calcineurina, a Rapamune come terapia di mantenimento in pazienti sottoposti a trapianto di rene è stata associata ad un profilo di sicurezza sfavorevole senza il beneficio di efficacia. Pertanto non è raccomandata. (vedere paragrafo 5.1).

L'uso di Rapamune in concomitanza con un inibitore della calcineurina può aumentare il rischio di

sindrome uremico-emolitica/porpora trombotica trombocitopenica/microangiopatia trombotica (HUS/TTP/TMA) indotte dagli inibitori della calcineurina.

Inibitori della HMG-CoA reduttasi

Negli studi clinici, la co-somministrazione di Rapamune e inibitori della HMG-CoA reduttasi e/o fibrati è stata ben tollerata. Durante la terapia con Rapamune con o senza concomitante Ciclosporina A, i pazienti devono essere monitorati per l'aumento dei lipidi, e i pazienti che hanno ricevuto un inibitore della HMG-CoA reduttasi e/o un fibrato devono essere monitorati per quanto riguarda il possibile sviluppo di rabdomiolisi e altri eventi avversi come descritto nel relativo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di questi farmaci.

Isoenzimi del citocromo P450 e glicoproteina-P

La co-somministrazione di sirolimus con forti inibitori del CYP3A4 e/o della pompa di efflusso multifarmaco glicoproteina-P (P-gp) (come ketoconazolo, voriconazolo, itraconazolo, telitromicina o claritromicina) può aumentare i livelli ematici di sirolimus e non è raccomandata.

Non è raccomandata la co-somministrazione con forti induttori del CYP3A4 e/o della P-gp (come rifampicina, rifabutina).

Se la co-somministrazione di induttori o inibitori di CYP3A4 e/o P-gp non può essere evitata, si raccomanda di monitorare le concentrazioni di sirolimus nel sangue intero e le condizioni cliniche del paziente durante la somministrazione concomitante di sirolimus e dopo la loro sospensione. Può essere necessario un aggiustamento della dose di sirolimus (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

Angioedema

La co-somministrazione di Rapamune con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) ha provocato reazioni angioneurotiche tipo-edema. Concentrazioni elevate di sirolimus, dovute ad esempio all'interazione con inibitori potenti del CYP3A4 (con o senza ACE inibitori concomitanti) potrebbero anche aggravare l'angioedema (vedere paragrafo 4.5). In alcuni casi, l'angioedema si è risolto con l'interruzione o la riduzione della dose di Rapamune.

Sono stati osservati tassi aumentati di rigetto acuto confermato da biopsia (biopsy confirmed acute rejection, BCAR) nei pazienti con trapianto di rene con l'utilizzo concomitante di sirolimus con ACE inibitori (vedere paragrafo 5.1). I pazienti che ricevono sirolimus devono essere monitorati attentamente qualora utilizzino anche ACE inibitori.

Vaccinazione

Gli agenti immunosoppressori possono influenzare la risposta alla vaccinazione. Durante il trattamento con agenti immunosoppressori, incluso Rapamune, la vaccinazione può risultare meno efficace. L'utilizzo di vaccini vivi durante il trattamento con Rapamune deve essere evitato.

Neoplasie

Un'aumentata suscettibilità alle infezioni e il possibile sviluppo di linfomi o altre neoplasie maligne, in particolare della pelle, possono essere una conseguenza dell'immunosoppressione (vedere paragrafo 4.8). Come di norma, nei pazienti con un aumentato rischio di tumori cutanei l'esposizione alla luce solare e alla luce ultravioletta (UV) deve essere limitata dall'uso di abbigliamento protettivo e creme con schermo solare ad alto fattore di protezione.

Infezioni

Una ipersoppressione del sistema immunitario può anche aumentare la suscettibilità alle infezioni, comprese le infezioni opportunistiche (batteriche, fungine, virali e protozoarie), le infezioni fatali e la sepsi.

Tra queste condizioni nei pazienti con trapianto di rene ci sono la nefropatia associata a virus BK e la leucoencefalopatia progressiva multifocale (PML) associata al virus JC. Queste infezioni sono spesso

correlate ad un carico immunosoppressivo totale elevato e possono condurre a condizioni gravi o fatali che i medici dovrebbero tenere in considerazione nella diagnosi differenziale in pazienti immunosoppressi con deterioramento della funzionalità renale o dei sintomi neurologici.

Casi di polmonite da *Pneumocystis carinii* sono stati riportati in pazienti con trapianto di rene che non hanno ricevuto la profilassi antimicrobica. Pertanto, per i primi 12 mesi successivi al trapianto deve essere somministrata la profilassi antimicrobica per la polmonite da *Pneumocystis carinii*.

Si raccomanda di eseguire la profilassi per il citomegalovirus (CMV) nei 3 mesi successivi al trapianto di rene, particolarmente nei pazienti ad aumentato rischio di malattia da CMV.

Compromissione epatica

In pazienti con compromissione epatica si raccomanda di monitorare attentamente i livelli ematici pre-dose di sirolimus. In pazienti con compromissione epatica grave, si raccomanda la riduzione della dose di mantenimento alla metà a causa della clearance ridotta (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). Poiché l'emivita risulta prolungata in questi pazienti, il monitoraggio dei livelli terapeutici del medicinale dopo dose di carico o dopo cambio di dose deve essere effettuato per un periodo di tempo protratto fino al raggiungimento di concentrazioni stabili (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Popolazioni con trapianto di fegato e polmone

In pazienti sottoposti a trapianto di fegato o di polmone, non sono state stabilite la sicurezza e l'efficacia di Rapamune come terapia immunosoppressiva e pertanto tale uso non è raccomandato.

In due studi clinici in pazienti sottoposti a trapianto di fegato *de novo*, l'uso di sirolimus più ciclosporina oppure tacrolimus, ha evidenziato un aumento di trombosi dell'arteria epatica, portando, nella maggior parte dei casi, a perdita dell'organo o decesso.

Uno studio clinico in pazienti sottoposti a trapianto di fegato randomizzati al passaggio da un regime a base di inibitori della calcineurina (CNI) ad un regime a base di sirolimus *versus* la prosecuzione di un regime basato su inibitori della calcineurina (CNI), per un periodo compreso tra i 6 ed i 144 mesi dopo il trapianto di fegato, ha fallito nel dimostrare la superiorità nel GFR (Glomerular Filtration Rate) basale a 12 mesi (-4,45 ml/min e -3,07 ml/min, rispettivamente). Lo studio ha anche fallito nel dimostrare la non inferiorità del tasso combinato di perdita del trapianto, dati di sopravvivenza missing, o il decesso per il gruppo di passaggio a sirolimus rispetto al gruppo di prosecuzione degli inibitori della calcineurina. Il tasso di decessi nel gruppo di passaggio a sirolimus è stato più alto che nel gruppo di prosecuzione degli inibitori della calcineurina, sebbene i tassi non fossero significativamente differenti. I tassi di abbandono prematuro dello studio, gli eventi avversi complessivi (e in particolare le infezioni) e il rigetto acuto del trapianto di fegato a 12 mesi, dimostrato con biopsia, sono stati tutti significativamente più elevati nel gruppo di passaggio a sirolimus confrontato con il gruppo di prosecuzione degli inibitori della calcineurina.

Sono stati riportati casi di deiscenza anastomotica bronchiale, la maggior parte dei quali fatali, in pazienti sottoposti a trapianto di polmone *de novo*, quando sirolimus è stato usato come parte di un regime immunosoppressivo.

Effetti sistemici

E' stata riportata anormale o ritardata cicatrizzazione delle ferite in pazienti che assumono Rapamune, incluso linfocele nei pazienti con trapianto di rene e deiscenza della ferita. Pazienti con un indice di massa corporea (BMI) maggiore di 30 kg/m² potrebbero essere a rischio maggiore di un'anormale cicatrizzazione delle ferite in base ai dati della letteratura medica.

Sono stati riferiti anche casi di accumulo di fluidi, incluso edema periferico, linfedema, versamento pleurico e versamento pericardico (inclusi versamenti emodinamicamente significativi in bambini ed adulti) in pazienti che hanno ricevuto Rapamune.

L'uso di Rapamune è stato associato ad aumento dei livelli sierici di colesterolo e trigliceridi tale da poter richiedere un trattamento. Nei pazienti che assumono Rapamune, si devono monitorare i livelli ematici dei lipidi utilizzando test di laboratorio e, qualora si accerti uno stato di iperlipidemia, devono essere adottate misure appropriate, come la dieta, l'esercizio fisico e l'utilizzo di agenti ipolipidemizzanti. Prima di iniziare un regime immunosoppressivo, incluso Rapamune, in pazienti con iperlipidemia accertata, deve essere valutato il rapporto rischio/beneficio. Similmente, il rapporto rischio/beneficio di una terapia continuata con Rapamune deve essere rivalutato in pazienti con iperlipidemia grave e refrattaria.

Lattosio e saccarosio

Saccarosio

Pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, malassorbimento di glucosio-galattosio o insufficienza di saccarosio-isomaltasi non devono assumere questo medicinale.

Lattosio

Pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, carenza di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Sirolimus viene principalmente metabolizzato dall'isoenzima del CYP3A4 nella parete intestinale e nel fegato. Sirolimus è anche un substrato per la pompa di efflusso multi-farmaco, la P-glicoproteina (P-gp) situata nell'intestino tenue. Pertanto l'assorbimento e la successiva eliminazione del sirolimus possono essere influenzati dalle sostanze che interagiscono con queste proteine. Gli inibitori del CYP3A4 (come ketoconazolo, voriconazolo, itraconazolo, telitromicina o claritromicina) diminuiscono il metabolismo del sirolimus e ne aumentano i livelli. Gli induttori del CYP3A4 (come rifampicina o rifabutina) aumentano il metabolismo del sirolimus e ne diminuiscono i livelli. La somministrazione concomitante di sirolimus con forti inibitori del CYP3A4 o induttori del CYP3A4 non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).

Rifampicina (induttore del CYP3A4)

La somministrazione di dosi multiple di rifampicina ha diminuito le concentrazioni ematiche di sirolimus dopo una dose singola di 10 mg di Rapamune soluzione orale. La rifampicina ha aumentato la clearance di sirolimus di circa 5,5 volte ed ha diminuito l'AUC e la C_{max} rispettivamente dell' 82% e del 71% circa. La somministrazione concomitante di sirolimus e rifampicina non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).

Ketoconazolo (inibitore del CYP3A4)

La somministrazione di dosi multiple di ketoconazolo ha significativamente influenzato la velocità ed il grado dell'assorbimento e i livelli di esposizione al sirolimus dalla soluzione orale di Rapamune, come evidenziato dagli incrementi della C_{max} , t_{max} e dell'AUC di sirolimus di 4,4 volte, 1,4 volte e 10,9 volte, rispettivamente. La somministrazione concomitante di sirolimus e ketoconazolo non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).

Voriconazolo (inibitore del CYP3A4)

È stato riportato che la somministrazione concomitante di sirolimus (singola dose da 2 mg) con dosi multiple di voriconazolo orale (400 mg ogni 12 ore per 1 giorno, seguiti da 100 mg ogni 12 ore per 8 giorni) in volontari sani ha aumentato la C_{max} e l'AUC del sirolimus di una media di 7 volte e 11 volte, rispettivamente. La somministrazione concomitante di sirolimus e voriconazolo non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).

Diltiazem (inibitore del CYP3A4)

La somministrazione orale simultanea di 10 mg di Rapamune soluzione orale e 120 mg di diltiazem ha influenzato significativamente la biodisponibilità di sirolimus. La C_{max} , il t_{max} , e l'AUC di sirolimus sono aumentate rispettivamente di 1,4 volte, 1,3 volte e 1,6 volte. Sirolimus non ha influenzato la farmacocinetica né del diltiazem né dei suoi metaboliti desacetildiltiazem e desmetildiltiazem. Se è somministrato il diltiazem, i livelli ematici di sirolimus devono essere monitorati e può essere necessario un aggiustamento della dose.

Verapamil (inibitore del CYP3A4)

La somministrazione di dosi multiple di verapamil e di sirolimus soluzione orale ha influenzato significativamente il grado e la velocità dell'assorbimento di entrambi i medicinali. La C_{max} , il t_{max} , e l'AUC del sirolimus totale ematico sono aumentate rispettivamente di 2,3 volte, 1,1 volte e 2,2 volte. La C_{max} e l'AUC del S-(-) verapamil plasmatico sono entrambe aumentate di 1,5 volte ed il t_{max} è diminuito del 24 %. I livelli di sirolimus devono essere monitorati e deve essere presa in considerazione un'appropriata riduzione dei dosaggi di entrambi i medicinali.

Eritromicina (inibitore del CYP3A4)

La somministrazione di dosi multiple di eritromicina e di sirolimus soluzione orale ha influenzato significativamente il grado e la velocità dell'assorbimento di entrambi i medicinali. La C_{max} , il t_{max} , e l'AUC del sirolimus totale ematico sono aumentate rispettivamente di 4,4 volte, 1,4 volte e 4,2 volte. La C_{max} , il t_{max} e l'AUC dell'eritromicina plasmatica sono aumentate di 1,6 volte, 1,3 volte ed 1,7 volte, rispettivamente. I livelli di sirolimus devono essere monitorati e deve essere presa in considerazione un'appropriata riduzione dei dosaggi di entrambi i medicinali.

Ciclosporina (substrato del CYP3A4)

La velocità ed il grado di assorbimento di sirolimus sono stati significativamente aumentati dalla ciclosporina A (CsA). La somministrazione di sirolimus (5 mg) in concomitanza con CsA, e dopo 2 ore (5 mg) e 4 ore (10 mg) dalla CsA (300 mg) ha aumentato la AUC di sirolimus di circa il 183%, il 141% e l'80%, rispettivamente. Gli effetti della CsA hanno anche avuto come riflesso un aumento del C_{max} e del t_{max} di sirolimus. Quando sirolimus era somministrato 2 ore prima della ciclosporina, il C_{max} e l'AUC di sirolimus non erano influenzati. In volontari sani, una dose singola di sirolimus non ha influenzato la farmacocinetica della ciclosporina (microemulsione) sia quando è stata somministrata simultaneamente sia quando è stata somministrata a distanza di 4 ore. Si raccomanda di somministrare Rapamune 4 ore dopo la somministrazione di ciclosporina (microemulsione).

Cannabidiolo (inibitore della P-gp)

Sono stati segnalati aumenti dei livelli ematici di sirolimus in caso di uso concomitante con cannabidiolo. In uno studio condotto su volontari sani, la co-somministrazione di cannabidiolo con un altro inibitore di mTOR somministrato per via orale ha determinato un aumento dell'esposizione all'inibitore di mTOR di circa 2,5 volte sia per la C_{max} sia per l'AUC, dovuto all'inibizione dell'efflusso della P-gp intestinale da parte del cannabidiolo. Rapamune e cannabidiolo devono essere co-somministrati con cautela, monitorando attentamente gli effetti indesiderati. Monitorare i livelli ematici di sirolimus e aggiustare la dose, se necessario (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Contraccettivi orali

Non è stata osservata nessuna interazione farmacocinetica clinicamente significativa tra la soluzione orale di Rapamune e 0,3 mg norgestrel/ 0,03 mg etinilestradiolo. Anche se i risultati di uno studio di interazione a dose singola con un contraccettivo orale suggeriscono l'assenza di interazione farmacocinetica, i risultati non possono escludere la possibilità di modifiche nella farmacocinetica tali da poter pregiudicare l'efficacia del contraccettivo orale durante il trattamento a lungo termine con Rapamune.

Altre interazioni possibili

Gli inibitori del CYP3A4 possono diminuire il metabolismo di sirolimus e aumentarne i livelli ematici. Questi inibitori comprendono alcuni antifungini (es. clotrimazolo, fluconazolo, itraconazolo, voriconazolo), alcuni antibiotici (es. troleandomicina, telitromicina, claritromicina), alcuni inibitori della proteasi (es. ritonavir, indinavir, boceprevir, telaprevir), nicardipina bromocriptina, cimetidina, danazolo e letermovir.

Gli induttori del CYP3A4 possono aumentare il metabolismo di sirolimus riducendone i livelli ematici (es. Iperico (*Hypericum perforatum*), anticonvulsivanti: carbamazepina, fenobarbital, fenitoina).

Sebbene il sirolimus inibisca *in vitro* il sistema microsomiale epatico umano citocromo P₄₅₀ CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 e CYP3A4/5, non si prevede che il principio attivo inibisca l'attività di questi isoenzimi *in vivo*, poiché le concentrazioni di sirolimus necessarie a determinare l'inibizione sono molto più alte di quelle osservate nei pazienti che ricevono Rapamune a dosi terapeutiche. Gli inibitori della P-gp possono ridurre l'efflusso di sirolimus dalle cellule intestinali, aumentandone i livelli ematici.

Il succo di pompelmo influisce sul metabolismo mediato dal CYP3A4 e pertanto deve essere evitato.

Possono essere osservate interazioni farmacocinetiche con agenti pro-cinetici gastrointestinali come la cisapride e la metoclopramide.

Nessuna interazione farmacocinetica clinicamente significativa è stata osservata tra il sirolimus e una qualsiasi delle seguenti sostanze: aciclovir, atorvastatina, digossina, glibenclamide, metilprednisolone, nifedipina, prednisolone e trimetoprim/sulfametossazolo.

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili

Devono essere usate misure contraccettive efficaci durante il trattamento con Rapamune e fino a 12 settimane dopo la sospensione di Rapamune (vedere paragrafo 4.5).

Gravidanza

I dati relativi all'uso di sirolimus in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il potenziale rischio per l'uomo è sconosciuto. Rapamune non deve essere usato durante la gravidanza a meno che non sia strettamente necessario. Devono essere usate misure contraccettive efficaci durante il trattamento con Rapamune e fino a 12 settimane dopo la sospensione di Rapamune.

Allattamento

Dopo somministrazione di sirolimus radiomarcato, radioattività si ritrova nel latte di ratti che allattano. Non è noto se sirolimus sia escreto nel latte materno. A causa delle potenziali reazioni avverse derivanti da sirolimus nei neonati allattati al seno, l'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con Rapamune.

Fertilità

Sono state osservate alterazioni dei parametri spermatici in alcuni pazienti trattati con Rapamune. Nella maggior parte dei casi questi effetti sono risultati reversibili dopo l'interruzione di Rapamune (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non è nota alcuna influenza di Rapamune sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Non sono stati condotti studi sugli effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Effetti indesiderati osservati con la profilassi del rigetto d'organo nel trapianto di rene

Le reazioni avverse più comunemente riportate (che si verificano in più del 10% dei pazienti) sono trombocitopenia, anemia, febbre, ipertensione, ipokaliemia, ipofosfatemia, infezione del tratto urinario, ipercolesterolemia, iperglicemia, ipertrigliceridemia, dolore addominale, linfocele, edema periferico, artralgia, acne, diarrea, dolore, costipazione, nausea, mal di testa, aumento della creatinina nel sangue ed aumento della latticodeidrogenasi nel sangue (LDH).

L'incidenza di qualunque reazione avversa può aumentare con l'aumentare del livello pre-dose di sirolimus.

Il seguente elenco di reazioni avverse è basato sull'esperienza proveniente da studi clinici e sull'esperienza postmarketing.

All'interno della classificazione per sistemi ed organi le reazioni avverse sono elencate in base alla frequenza (numero di pazienti che possano manifestare la reazione), in riferimento alle seguenti categorie: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

La maggior parte dei pazienti assumeva regimi immunosoppressivi che includevano Rapamune in associazione con altri agenti immunosoppressori.

Classificazione e per sistemi e organi	Molto comune ($\geq 1/10$)	Comune ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$)	Raro ($\geq 1/10.000$ to $< 1/1000$)	Frequenza non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Infezioni ed infestazioni	Polmonite; Infezione fungina; Infezione virale; Infezione batterica; Infezione da Herpes simplex; Infezioni del tratto urinario	Sepsi Pielonefrite; Infezione da citomegalovirus; Herpes zoster causato dal virus della varicella zoster	Colite da <i>Clostridium difficile</i> ; Infezione da micobatteri (inclusa tubercolosi); Infezione da virus di Epstein-Barr		

Classificazione e per sistemi e organi	Molto comune (≥1/10)	Comune (≥1/100 to <1/10)	Non comune (≥1/1000 to <1/100)	Raro (≥1/10,000 to <1/1000)	Frequenza non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)		Tumore della pelle non melanoma*	Linfoma*; Melanoma maligno*; Disturbi linfoproliferativi post-trapianto		Carcinoma neuroendocrino della pelle*
Patologie del sistema emolinfopoietico	Trombocitopenia; Anemia; Leucopenia;	Sindrome uremica emolitica; Neutropenia	Pancitopenia; Porpora trombotica trombocitopenica		
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità (inclusi angioedema, reazione anafilattica e reazione anafilattoide)			
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipokaliemia; Ipofosfatemia; Iperlipidemia (inclusa ipercolesterolemia); Iperglicemia; Ipertrigliceridemia; Diabete mellito				
Patologie del sistema nervoso	Mal di testa				Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile
Patologie cardiache	Tachicardia	Versamento pericardico			
Patologie vascolari	Iperensione; Linfocele	Trombosi venosa (inclusa trombosi venosa profonda)	Linfedema		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Embolia polmonare; Polmonite*; Versamento pleurico; Epistassi	Emorragia polmonare	Proteinosi alveolare	
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale; Diarrea; Costipazione; Nausea	Pancreatite; Stomatite; Ascite			

Classificazione e per sistemi e organi	Molto comune (≥1/10)	Comune (≥1/100 to <1/10)	Non comune (≥1/1000 to <1/100)	Raro (≥1/10,000 to <1/1000)	Frequenza non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie epatobiliari	Anomalie dei test di funzionalità epatica (inclusi aumento dell'alanina aminotransferasi e aumento dell'aspartato aminotransferasi)		Insufficienza epatica*		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Rash; Acne		Dermatite esfoliativa	Vasculite da ipersensibilità	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia	Osteonecrosi			
Patologie renali e urinarie	Proteinuria		Sindrome nefrosica (vedere paragrafo 4.4); Glomerulosclerosi focale segmentale*		
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Disturbo mestruale (comprese amenorrea e menorragia)	Cisti ovariche			
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Edema; Edema periferico; Febbre; Dolore; Cicatizzazione anormale*				
Esami diagnostici	Aumento della lattico deidrogenasi ematica; Aumento della creatinina ematica				

* Vedere paragrafo qui di seguito.

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

L'immunosoppressione aumenta la suscettibilità a sviluppare linfomi ed altre neoplasie maligne, in particolare della pelle (vedere paragrafo 4.4).

Casi di nefropatia associata al virus BK, così come casi di leucoencefalopatia progressiva multifocale (PML) associata al virus JC, sono stati riportati in pazienti trattati con agenti immunosoppressori, incluso Rapamune.

È stata riportata epatotossicità. Il rischio può aumentare con l'aumentare del livello pre-dose di sirolimus. Con elevati livelli pre-dose di sirolimus sono stati riportati rari casi di necrosi epatica fatale.

In pazienti in trattamento con regimi immunosoppressivi comprendenti Rapamune, si sono verificati casi di patologia polmonare interstiziale (inclusa polmonite e poco frequentemente bronchiolite obliterante (BOOP) e fibrosi polmonare), alcuni fatali, senza una eziologia infettiva identificata. In alcuni casi la patologia polmonare interstiziale si è risolta dopo interruzione della terapia o dopo riduzione della dose di Rapamune. Il rischio può aumentare con l'aumentare del livello pre-dose di sirolimus.

E' stata riportata una anormale cicatrizzazione in seguito al trapianto, inclusa deiscenza fasciale, ernia incisionale e lacerazione anastomotica (es. della ferita, dei vasi, delle vie respiratorie, dell'uretere, delle vie biliari).

Sono state osservate alterazioni dei parametri spermatici in alcuni pazienti trattati con Rapamune. Nella maggior parte dei casi questi effetti sono risultati reversibili dopo l'interruzione di Rapamune (vedere paragrafo 5.3).

Nei pazienti con ritardata funzionalità del trapianto, sirolimus può ritardare il recupero della funzionalità renale.

L'uso concomitante di sirolimus con un inibitore della calcineurina può aumentare il rischio di HUS/TTP/TMA indotte dagli inibitori della calcineurina.

E' stata riportata glomerulosclerosi focale segmentale.

Sono stati riferiti anche casi di accumulo di fluidi, incluso edema periferico, linfedema, versamento pleurico e versamento pericardico (inclusi versamenti emodinamicamente significativi in bambini ed adulti) in pazienti che hanno ricevuto Rapamune.

In uno studio che valuta la sicurezza e l'efficacia della conversione da inibitori della calcineurina a sirolimus (livelli target di 12-20 ng/ml) per il mantenimento dei pazienti con trapianto renale, l'arruolamento è stato interrotto nel sottogruppo di pazienti (n=90) con un tasso di filtrazione glomerulare inferiore a 40 ml/min alla valutazione basale (vedere paragrafo 5.1). In questo braccio trattato con sirolimus (n=60, tempo medio dopo il trapianto 36 mesi) si è verificata una maggiore incidenza di eventi avversi gravi fra i quali polmonite, rigetto acuto, perdita dell'organo trapiantato e morte.

Sono stati riportati cisti ovariche e disturbi mestruali (comprese amenorrea e menorragia). Le pazienti con cisti ovariche sintomatiche devono essere sottoposte a ulteriore valutazione. L'incidenza delle cisti ovariche potrebbe essere maggiore nelle donne in pre-menopausa rispetto a quelle in post-menopausa. In alcuni casi, le cisti ovariche e questi disturbi mestruali si sono risolti con la sospensione di Rapamune.

Popolazione pediatrica

Nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni non sono stati condotti studi clinici controllati con posologia paragonabile a quella attualmente indicata per l'utilizzo di Rapamune negli adulti.

La sicurezza è stata valutata in uno studio clinico controllato che ha arruolato pazienti trapiantati di rene con età inferiore ai 18 anni considerati ad alto rischio immunologico, definito come storia di uno

o più episodi di rigetto acuto da allotrapianto e/o presenza di nefropatia cronica da allotrapianto rilevata da biopsia renale (vedere paragrafo 5.1). L'uso di Rapamune in associazione con inibitori della calcineurina e corticosteroidi è stato associato con un aumentato rischio di deterioramento della funzionalità renale, anomalie dei lipidi del sangue (inclusi ma non limitati a colesterolo e trigliceridi del sangue) ed infezioni del tratto urinario. Il regime di trattamento studiato (l'uso continuo di Rapamune in associazione con inibitori della calcineurina) non è indicato per adulti o pazienti pediatrici (vedere paragrafo 4.1).

In un altro studio, che ha arruolato pazienti trapiantati di rene con età pari o inferiore a 20 anni volto a valutare la sicurezza dell'eliminazione progressiva dei corticosteroidi (iniziando sei mesi dopo il trapianto) da un regime immunosoppressivo iniziato al momento del trapianto comprendente l'immunosoppressione a piena dose sia con Rapamune che con un inibitore della calcineurina in associazione con induzione di basiliximab, 19 dei 274 pazienti arruolati (6,9%) hanno sviluppato disordini linfoproliferativi post-trapianto (PLTD). Tra gli 89 pazienti conosciuti come sieronegativi al virus di Epstein-Barr (EBV) prima del trapianto, è stato riportato che 13 (15,6 %) hanno sviluppato PLTD. Tutti i pazienti che hanno sviluppato PLTD avevano un'età inferiore ai 18 anni.

Non c'è sufficiente esperienza per raccomandare l'uso di Rapamune in bambini e adolescenti (vedere paragrafo 4.2).

Effetti indesiderati osservati nei pazienti con S-LAM

La sicurezza è stata valutata in uno studio controllato condotto su 89 pazienti con LAM, di cui 81 affetti da S-LAM e 42 dei quali trattati con Rapamune (vedere paragrafo 5.1). Le reazioni avverse da farmaci osservate nei pazienti affetti da S-LAM sono risultate coerenti con il profilo di sicurezza noto del prodotto per l'indicazione della profilassi del rigetto d'organo nel trapianto renale con l'aggiunta della diminuzione del peso, che è stata riportata nello studio con una maggiore incidenza nel trattamento con Rapamune rispetto a quella osservata con il placebo (comune, 9,5% vs. comune, 2,6%).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#)

4.9 Sovradosaggio

Ad oggi, l'esperienza con il sovradosaggio è minima. In un paziente, dopo l'ingestione di 150 mg di Rapamune, si è verificato un episodio di fibrillazione atriale. In generale, gli effetti indesiderati da sovradosaggio sono compatibili con quelli riportati nel paragrafo 4.8. In tutti i casi di sovradosaggio devono essere intraprese le misure di supporto generali. Sulla base della scarsa solubilità in acqua e sull'elevato legame di Rapamune agli eritrociti ed alle proteine plasmatiche, è stato ipotizzato che Rapamune non è dializzabile in misura significativa.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Immunosoppressori, codice ATC: L04A H01.

Sirolimus inibisce l'attivazione delle cellule T indotta dalla maggior parte degli stimoli, bloccando il segnale di trasduzione intracellulare calcio-dipendente e calcio-indipendente. Studi hanno dimostrato che i suoi effetti sono mediati da un meccanismo che differisce da quello della ciclosporina, del tacrolimus e di altri agenti immunosoppressivi. Prove sperimentali suggeriscono che sirolimus si lega

alla proteina citosolica specifica FKPB 12 e che il complesso FKPB 12-sirolimus inibisce l'attivazione del cosiddetto bersaglio della Rapamicina specifico per i mammiferi (mTOR), una chinasi critica per la progressione del ciclo cellulare. L'inibizione dell'mTOR determina il blocco di diversi segnali specifici delle vie di trasduzione. L'effetto finale è l'inibizione dell'attivazione del linfocita, che ha come risultato l'immunosoppressione.

Negli animali il sirolimus ha un effetto diretto sulla attivazione delle cellule T e B, sopprimendo le reazioni immuno-mediate, come il rigetto da allotrapianto.

La LAM implica l'infiltrazione del tessuto polmonare di cellule simil-muscolari lisce che ospitano mutazioni inattivanti del gene del complesso della sclerosi tuberosa (TSC) (cellule LAM). La perdita della funzione del gene TSC attiva la via di segnalazione mTOR, con conseguente proliferazione cellulare e rilascio di fattori di crescita linfangiogenici. Sirolimus inibisce la via mTOR attivata e quindi la proliferazione di cellule LAM.

Studi clinici

Profilassi del rigetto d'organo

Pazienti a rischio immunologico da lieve a moderato sono stati studiati nello studio di fase 3 di eliminazione di ciclosporina-mantenimento di Rapamune, che ha coinvolto pazienti sottoposti a trapianto renale da donatori cadaveri o donatori viventi. In aggiunta, sono stati inclusi pazienti ritrapiantati nei quali il trapianto precedente era durato almeno 6 mesi. La ciclosporina non è stata sospesa in pazienti che hanno avuto episodi di rigetto acuto di grado Banff 3, pazienti in dialisi, pazienti con un livello di creatinina sierica maggiore di 400 µmol/L, o pazienti con una funzione renale inadeguata a permettere l'interruzione della ciclosporina. I pazienti ad elevato rischio immunologico di rigetto non sono stati studiati in numero sufficiente negli studi di eliminazione di ciclosporina-mantenimento di Rapamune; pertanto, per questi, tale regime di trattamento non è raccomandato.

A 12, 24 e 36 mesi, la sopravvivenza del paziente e del trapianto erano simili in entrambi i gruppi. A 48 mesi, vi era una differenza statisticamente significativa nella sopravvivenza del trapianto in favore del gruppo trattato con Rapamune dopo eliminazione della ciclosporina, rispetto al gruppo trattato con Rapamune e ciclosporina (incluso ed escluso i pazienti persi al follow-up). C'era un'incidenza significativamente più elevata di primo rigetto confermato da biopsia nel gruppo con eliminazione della ciclosporina rispetto al gruppo in mantenimento con ciclosporina durante il periodo post randomizzazione a 12 mesi (9,8% vs 4,2%, rispettivamente). In seguito, la differenza fra i due gruppi non era significativa.

Il tasso di filtrazione glomerulare (GFR) medio calcolato a 12, 24, 36, 48 e 60 mesi era significativamente più elevato in pazienti trattati con Rapamune a seguito dell'eliminazione della ciclosporina rispetto al gruppo trattato con Rapamune e ciclosporina. Basandosi sull'analisi dei dati a partire dai 36 mesi e oltre, che mostrava una differenza crescente nella sopravvivenza del trapianto e nella funzione renale, così come una pressione del sangue statisticamente inferiore nel gruppo con eliminazione della ciclosporina, si è deciso di discontinuare i soggetti nel gruppo trattato con Rapamune e ciclosporina. A 60 mesi, l'incidenza di neoplasie non cutanee era significativamente più elevata nella coorte che continuava ciclosporina rispetto alla coorte in cui veniva discontinuata la ciclosporina (8,4% vs 3,8%, rispettivamente). Per il carcinoma della pelle, il tempo mediano di prima insorgenza era significativamente ritardato.

La sicurezza e l'efficacia della conversione dagli inibitori della calcineurina a Rapamune in pazienti trapiantati di rene in mantenimento (6-120 mesi dopo il trapianto) è stata valutata in uno studio randomizzato, multicentrico, controllato, stratificato per i valori al basale della GFR calcolata (20-40 ml/min vs maggiore di 40 ml/min). Gli agenti immunosoppressori in associazione comprendevano micofenolato mofetile, azatioprina e corticosteroidi. L'arruolamento nel gruppo di pazienti stratificati con un valore basale di GFR calcolato minore di 40 ml/min è stato interrotto a causa di uno sbilanciamento negli eventi relativi alla sicurezza (vedere paragrafo 4.8).

Nei pazienti stratificati con un valore basale di GFR calcolato maggiore di 40 ml/min, la funzione renale non migliorava affatto. L'incidenza di rigetto acuto, perdita dell'organo e morte a 1 e 2 anni era simile. Gli eventi avversi emersi durante il trattamento si verificavano più frequentemente durante i primi 6 mesi dopo la conversione a Rapamune. Nella stratificazione con un valore basale di GFR calcolato maggiore di 40 ml/min, a 24 mesi i rapporti medi e mediani della proteina urinaria alla creatinina erano significativamente più elevati nel gruppo convertito a Rapamune rispetto a quelli del gruppo che continuava gli inibitori della calcineurina (vedere paragrafo 4.4). E' stata riportata anche l'insorgenza di nefrosi (sindrome nefrosica) (vedere paragrafo 4.8).

A 2 anni, l'incidenza di neoplasie della pelle di tipo non melanoma era significativamente più bassa nel gruppo convertito a Rapamune rispetto al gruppo che continuava gli inibitori della calcineurina (1,8% e 6,9%). In un sottogruppo dello studio i pazienti con un valore basale di GFR maggiore di 40 ml/min e con un'escrezione urinaria delle proteine normale, la GFR calcolata era più elevata ad 1 e 2 anni nei pazienti convertiti a Rapamune rispetto al sottogruppo corrispondente di pazienti che continuavano gli inibitori della calcineurina. L'incidenza di rigetto acuto, perdita dell'organo e morte era simile, ma l'escrezione urinaria delle proteine era aumentata nel braccio di questo sottogruppo trattato con Rapamune.

In uno studio multicentrico in aperto, randomizzato, comparativo in cui i pazienti trapiantati di rene sono passati da tacrolimus a sirolimus da 3 a 5 mesi dopo il trapianto oppure sono rimasti con tacrolimus, non è stata individuata alcuna differenza significativa nella funzione renale nell'arco di 2 anni. È stato riscontrato un numero significativamente più elevato di eventi avversi (99,2% vs. 91,1%, $p=0.002^*$) e un numero maggiore di interruzioni del trattamento a causa di eventi avversi (26,7% vs. 4,1%, $p<0.001^*$) nel gruppo passato a sirolimus rispetto al gruppo trattato con tacrolimus. L'incidenza di rigetto acuto confermato da biopsia (BCAR) è stata più elevata ($p = 0,020^*$) per i pazienti nel gruppo sirolimus (11 casi, 8,4%) rispetto a quelli del gruppo tacrolimus (2 casi, 1,6%) nell'arco di tempo di 2 anni. La maggior parte dei rigetti è stata di lieve entità (8 su 9 [89%] - BCAR mediato da cellule T, 2 su 4 [50%] BCAR anticorpo-mediato) nel gruppo sirolimus. I pazienti che hanno manifestato sia il rigetto anticorpo-mediato sia il rigetto cellule T-mediato nella stessa biopsia sono stati contati una volta per ogni categoria. Un numero maggiore di pazienti passati a sirolimus ha sviluppato diabete mellito di nuova insorgenza, definito come 30 giorni o più di utilizzo continuativo o almeno 25 giorni non stop (senza interruzioni) di qualsiasi trattamento antidiabetico dopo la randomizzazione, glucosio a digiuno ≥ 126 mg/dl o glucosio non a digiuno ≥ 200 mg/dl dopo la randomizzazione (18,3% vs. 5,6%, $p=0.025^*$). Nel gruppo sirolimus è stata osservata una minore incidenza di carcinoma a cellule squamose della pelle (0% vs. 4,9%).* Nota: i valori p- non sono controllati per test multipli.

In due studi clinici multicentrici, i pazienti trapiantati di rene *de novo* trattati con sirolimus, micofenolato mofetile (MMF), corticosteroidi e un antagonista del recettore IL-2 avevano tassi significativamente più elevati di rigetto acuto e incidenza di decessi numericamente più elevata rispetto ai pazienti trattati con un inibitore della calcineurina, MMF, corticosteroidi ed un antagonista del recettore IL-2 (vedere paragrafo 4.4). La funzione renale non era migliore nel gruppo di trattamento *de novo* con sirolimus senza un inibitore della calcineurina. In uno degli studi è stato utilizzato un programma di somministrazione breve di daclizumab.

In una valutazione comparativa randomizzata di ramipril verso placebo per la prevenzione della proteinuria nei pazienti trapiantati di rene convertiti da un inibitore della calcineurina a sirolimus è stata osservata una differenza nel numero di pazienti con BCAR nel corso di 52 settimane [13 (9,5%) contro 5 (3,2%), rispettivamente; $p = 0,073$]. I pazienti che avevano iniziato la terapia con ramipril 10 mg hanno mostrato un tasso di BCAR superiore (15%) rispetto ai pazienti che avevano iniziato la terapia con ramipril 5 mg (5%). La maggior parte dei rigetti si sono verificati nei primi sei mesi dopo la conversione ed erano di intensità lieve; non sono state riportate perdite d'organo durante lo studio (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti con linfangioleiomiomatosi (S-LAM)

La sicurezza e l'efficacia di Rapamune per il trattamento della S-LAM sono state valutate in uno studio randomizzato, in doppio cieco, multicentrico, controllato. Questo studio ha confrontato Rapamune (dose aggiustata a 5-15 ng/ml) con placebo nei pazienti affetti da TSC-LAM o S-LAM, per un periodo di trattamento di 12 mesi, seguito da un periodo di osservazione di 12 mesi. Ottantanove

(89) pazienti sono stati arruolati in 13 centri di studio negli Stati Uniti, in Canada e in Giappone; di questi pazienti affetti da S-LAM, 39 pazienti sono stati randomizzati a ricevere placebo e 42 pazienti a ricevere Rapamune. I criteri di inclusione chiave erano il volume espiratorio forzato post-broncodilatatore in 1 secondo (FEV1) $\leq 70\%$ del previsto durante la visita al basale. Nei pazienti affetti da S-LAM, i pazienti arruolati avevano una malattia polmonare in stadio moderatamente avanzato, con FEV1 al basale di $49,2 \pm 13,6\%$ (media $\pm$ DS) del valore previsto. L'endpoint primario è stata la differenza tra i gruppi nella percentuale di variazione (pendenza) in FEV1. Durante il periodo di trattamento nei pazienti affetti da S-LAM, la FEV1 media $\pm$ SE è stata di -12 ± 2 ml al mese nel gruppo placebo e $0,3 \pm 2$ ml al mese nel gruppo Rapamune ($p < 0,0001$). La differenza assoluta tra i gruppi nella variazione media della FEV1 durante il periodo di trattamento è stata di 152 ml, pari a circa l'11% della FEV1 media al momento dell'arruolamento.

Rispetto al gruppo placebo, il gruppo sirolimus ha avuto un miglioramento dal basale a 12 mesi nelle misure della capacità vitale forzata (-12 ± 3 vs. 7 ± 3 ml al mese, rispettivamente, $p < 0,001$), fattore di crescita endoteliale vascolare D nel siero (VEGF-D; $-8,6 \pm 15,2$ vs. $-85,3 \pm 14,2$ pg/ml al mese, rispettivamente, $p = 0,001$) e qualità della vita (punteggio Visual Analogue Scale – Quality of Life [VAS-QOL]: $-0,3 \pm 0,2$ vs. $0,4 \pm 0,2$ al mese, rispettivamente, $p = 0,022$) e prestazioni funzionali ($-0,009 \pm 0,005$ vs. $0,004 \pm 0,004$ al mese, rispettivamente, $p = 0,044$) nei pazienti affetti da S-LAM. Non è stata rilevata alcuna differenza significativa tra i gruppi in questo intervallo nel cambiamento nella capacità funzionale residua, della distanza percorsa in 6 minuti, nella capacità diffusiva del polmone per il monossido di carbonio o nel punteggio generale del benessere nei pazienti affetti da S-LAM.

Popolazione pediatrica

Rapamune è stato valutato in uno studio clinico controllato a 36 mesi che ha arruolato pazienti trapiantati di rene con età inferiore ai 18 anni considerati ad alto rischio immunologico, definito come storia di uno o più episodi di rigetto acuto da allotrapianto e/o presenza di nefropatia cronica da allotrapianto rilevata da biopsia renale. I pazienti arruolati hanno ricevuto Rapamune (concentrazione target di sirolimus da 5 a 15 ng/ml) in associazione con inibitori della calcineurina e corticosteroidi o immunosoppressione da inibitori della calcineurina senza Rapamune. Il gruppo trattato con Rapamune ha fallito nel dimostrare la superiorità sul gruppo di controllo in termini di primo episodio di rigetto acuto, confermato da biopsia, perdita dell'organo trapiantato o morte. In ogni gruppo c'è stato un episodio di morte. L'uso di Rapamune con inibitori della calcineurina e corticosteroidi è stato associato con un aumentato rischio di deterioramento della funzionalità renale, anomalie dei lipidi del sangue (incluso ma non limitato ad aumento del colesterolo totale e dei trigliceridi del sangue) ed infezioni del tratto urinario (vedere paragrafo 4.8).

Negli studi clinici in pazienti pediatrici sottoposti a trapianto è stata osservata un'alta frequenza di PLTD inaccettabile quando una dose piena di Rapamune è somministrata a bambini e adolescenti in aggiunta ad una dose piena di inibitori della calcineurina con basiliximab e corticosteroidi (vedere paragrafo 4.8).

In una analisi retrospettiva della malattia epatica veno-occlusiva (VOD) in pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali mieloablativo con l'impiego di ciclofosfamide e radiazioni total body, è stata osservata un'aumentata incidenza di VOD epatica nei soggetti trattati con Rapamune, specie con l'uso concomitante di metotressato.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

In gran parte, le informazioni generali di farmacocinetica sono state ottenute utilizzando la soluzione orale di Rapamune; queste vengono riassunte per prime. Le informazioni direttamente connesse alla formulazione in compressa sono riassunte in modo specifico nel paragrafo Compressa orale.

Soluzione orale

Dopo somministrazione della soluzione orale di Rapamune, sirolimus è rapidamente assorbito con un tempo alla concentrazione di picco di 1 ora in soggetti sani che hanno ricevuto dosi singole, e un tempo di 2 ore in pazienti rene-trapiantati stabilizzati che hanno ricevuto dosi multiple. La disponibilità sistemica di sirolimus in associazione con la somministrazione contemporanea di ciclosporina (Sandimmun) è circa del 14%. A seguito di somministrazione ripetuta, la concentrazione ematica media di sirolimus risulta aumentata di circa 3 volte. In pazienti trapiantati di rene stabilizzati l'emivita terminale dopo dosi orali multiple è stata di 62 ± 16 ore. L'emivita effettiva, comunque, è stata più breve e le concentrazioni medie allo steady-state sono state raggiunte dopo 5 – 7 giorni. Il rapporto sangue/plasma (S/P) pari a 36 indica che sirolimus è ampiamente ripartito all'interno della componente corpuscolata del sangue.

Sirolimus è un substrato sia per il citocromo P450 IIIA4 (CYP3A4) sia per la P-glicoproteina. Sirolimus è ampiamente metabolizzato attraverso una O-demetilazione e/o idrossilazione. Sono stati identificati nel sangue sette metaboliti maggiori, compresi l'idrossi, il demetil e l'idrossidemetil. Sirolimus è il componente maggiore nel sangue umano intero e contribuisce per più del 90% all'attività immunosoppressiva. Dopo una dose singola di [^{14}C]sirolimus in volontari sani, la maggior parte (91,1%) della radioattività è stata ritrovata nelle feci, e solo una quantità minore (2,2%) è stata escreta con le urine.

Gli studi clinici con Rapamune non hanno incluso un sufficiente numero di pazienti oltre i 65 anni di età per determinare se essi rispondano differentemente rispetto ai pazienti più giovani. I dati sulle concentrazioni pre-dose di sirolimus in 35 pazienti con trapianto di rene oltre i 65 anni di età sono stati simili a quelli di una popolazione adulta (n=822) di età compresa tra i 18 e i 65 anni.

In pazienti pediatrici in dialisi (con una riduzione del tasso di filtrazione glomerulare del 30% - 50%) con età variabile da 5 a 11 anni e da 12 a 18 anni, il CL/F normalizzato al peso medio è stato maggiore nei pazienti pediatrici più piccoli (580 ml/h/kg) rispetto ai pazienti pediatrici più grandi (450 ml/h/kg), in confronto ai valori riscontrati negli adulti (287 ml/h/kg). C'è stata una grande variabilità interindividuale all'interno dei gruppi di età.

Le concentrazioni di sirolimus sono state misurate in studi clinici concentrazione-controllati di pazienti pediatrici sottoposti a trapianto di rene che stavano inoltre ricevendo ciclosporina e corticosteroidi. Il target per le concentrazioni minime è stato di 10-20 ng/ml. Allo steady-state, 8 bambini tra i 6 e gli 11 anni di età hanno ricevuto dosi medie $\pm$ SD di $1,75 \pm 0,71$ mg/die ($0,064 \pm 0,018$ mg/kg, $1,65 \pm 0,43$ mg/m²) mentre 14 adolescenti tra i 12 e i 18 anni di età hanno ricevuto dosi medie $\pm$ SD di $2,79 \pm 1,25$ mg/die ($0,053 \pm 0,0150$ mg/kg, $1,86 \pm 0,61$ mg/m²). I bambini hanno raggiunto un valore CL/F peso-normalizzato più elevato (214 ml/h/kg), in confronto con gli adolescenti (136 ml/h/kg). Questi dati indicano che, per ottenere concentrazioni target simili, i bambini più piccoli potrebbero richiedere dosi maggiori modificate in base al peso corporeo, rispetto agli adolescenti ed agli adulti. Comunque, lo sviluppo di raccomandazioni così particolari in materia di dosaggio per i bambini richiede maggiori dati per essere completamente confermato.

In pazienti con compromissione epatica lieve e moderata (classificazione Child-Pugh tipo A o B), i valori medi dell'AUC e il $t_{1/2}$ del sirolimus erano aumentati del 61% e del 43%, rispettivamente, e il CL/F era diminuito del 33% in confronto a soggetti normali sani. In pazienti con compromissione epatica grave (classificazione Child-Pugh tipo C) i valori medi dell'AUC e il $t_{1/2}$ del sirolimus erano aumentati del 210% e del 170% rispettivamente, e il CL/F era diminuito del 67% in confronto a soggetti normali sani. Le emivite più lunghe osservate nei pazienti con compromissione epatica ritardano il raggiungimento dello steady-state.

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

La farmacocinetica di sirolimus è stata simile in varie popolazioni, con funzione renale variabile da normale ad assente (pazienti in dialisi).

Compressa orale

La compressa da 0,5 mg non è completamente bioequivalente alle compresse da 1 mg, 2 mg e 5 mg se si confrontano le loro C_{max} . Multipli delle compresse da 0,5 mg non devono pertanto essere usati come sostituti degli altri dosaggi in compresse.

In soggetti sani, il valore medio della biodisponibilità di sirolimus dopo la somministrazione a dose singola della formulazione in compressa è circa il 27% più elevato rispetto alla soluzione orale. La C_{max} media è risultata diminuita del 35% ed il t_{max} medio aumentato dell'82%. La differenza nella biodisponibilità è stata meno marcata nel caso di somministrazione allo steady-state in pazienti rene-trapiantati e l'equivalenza terapeutica è stata dimostrata in uno studio randomizzato di 477 pazienti. Quando i pazienti passano dalla soluzione orale alle compresse, si raccomanda di dare la stessa dose e di controllare la concentrazione pre-dose di sirolimus dopo 1 o 2 settimane per assicurare che rimanga entro il target range raccomandato. Il controllo delle concentrazioni ematiche è consigliato anche nel caso di passaggio a compresse di diverso dosaggio.

In 24 volontari sani che hanno ricevuto le compresse di Rapamune con un pasto ricco di grassi, la C_{max} , il t_{max} e l'AUC hanno mostrato un aumento del 65%, 32% e 23%, rispettivamente. Allo scopo di minimizzare la variabilità, le compresse di Rapamune devono essere assunte sempre nelle stesse condizioni, con o senza cibo. Il succo di pompelmo influenza il metabolismo mediato dal CYP3A4 e pertanto deve essere evitato.

Le concentrazioni di sirolimus, dopo la somministrazione delle compresse (5 mg) di Rapamune a dosi singole a soggetti sani sono dose-proporzionali tra 5 e 40 mg.

Gli studi clinici di Rapamune non hanno incluso un numero sufficiente di pazienti oltre i 65 anni di età al fine di dimostrare se essi rispondano in modo differente dai pazienti più giovani. Le compresse di Rapamune, somministrate a 12 pazienti oltre i 65 anni con trapianto di rene, hanno dato risultati simili a quelli ottenuti in pazienti adulti ($n=167$) di età compresa tra i 18 e i 65 anni.

Terapia iniziale (fino a 2-3 mesi dopo il trapianto): nella maggior parte dei pazienti che ricevono le compresse di Rapamune con una dose di carico di 6 mg seguita da una dose iniziale di mantenimento di 2 mg, le concentrazioni ematiche pre-dose di sirolimus hanno rapidamente raggiunto le concentrazioni allo steady-state comprese nel target range raccomandato (da 4 a 12 ng/ml, analisi cromatografica). I parametri farmacocinetici di sirolimus dopo dosi giornaliere di 2 mg di Rapamune compresse, somministrate in associazione con ciclosporina in microemulsione (4 ore prima delle compresse di Rapamune) e corticosteroidi in 13 pazienti trapiantati di rene, basati sui dati raccolti al primo e al terzo mese dopo il trapianto, sono stati: $C_{min,ss}$ $7,39 \pm 2,18$ ng/ml; $C_{max,ss}$ $15,0 \pm 4,9$ ng/ml; $t_{max,ss}$ $3,46 \pm 2,40$ ore; $AUC_{\tau,ss}$ 230 ± 67 ng.h/ml; CL/F/WT, 139 ± 63 ml/h/kg (parametri calcolati dai risultati ottenuti con il test LC-MS/MS). I corrispondenti risultati per la soluzione orale nello stesso studio clinico sono stati $C_{min,ss}$ $5,40 \pm 2,50$ ng/ml, $C_{max,ss}$ $14,4 \pm 5,3$ ng/ml, $t_{max,ss}$ $2,12 \pm 0,84$ ore, $AUC_{\tau,ss}$ 194 ± 78 ng.h/ml, CL/F/W 173 ± 50 ml/h/kg. Le concentrazioni ematiche pre-dose di sirolimus, misurate mediante LC/MS/MS, erano significativamente correlate ($r^2 = 0,85$) con l' $AUC_{\tau,ss}$.

In base al monitoraggio in tutti i pazienti durante il periodo della concomitante terapia con ciclosporina, i valori medi (10°, 90° percentile) dei livelli ematici pre-dose (espressi come valori ottenuti dall'analisi cromatografica) e dei dosaggi giornalieri sono stati pari a $8,6 \pm 3,0$ ng/ml (da 5,0 a 13 ng/ml) e $2,1 \pm 0,70$ mg (da 1,5 a 2,7 mg), rispettivamente (vedere paragrafo 4.2).

Terapia di mantenimento: dal 3° al 12° mese, in seguito all'interruzione della ciclosporina, i valori medi (10°, 90° percentile) dei livelli ematici pre-dose (espressi come valori ottenuti dall'analisi cromatografica) e dei dosaggi giornalieri sono stati pari a $19 \pm 4,1$ ng/ml (da 14 a 24 ng/ml) e $8,2 \pm 4,2$ mg (da 3,6 a 13,6 mg), rispettivamente (vedere paragrafo 4.2). Pertanto, il dosaggio di sirolimus è stato approssimativamente 4 volte più elevato per controbilanciare sia l'assenza di interazione farmacocinetica con la ciclosporina (aumento di 2 volte), sia l'aumentata necessità di immunosoppressione in assenza di ciclosporina (aumento di 2 volte).

Linfangioleiomiomatosi (LAM)

In uno studio clinico su pazienti con LAM, la concentrazione minima mediana di sirolimus nel sangue intero dopo 3 settimane dall'assunzione di compresse di sirolimus alla dose di 2 mg/die era di 6,8 ng/ml (intervallo interquartile tra 4,6 e 9,0 ng/ml, n=37). Con il controllo della concentrazione (concentrazioni target da 5 a 15 ng/ml), la concentrazione mediana di sirolimus alla fine dei 12 mesi di trattamento è stata di 6,8 ng/ml (intervallo interquartile compreso tra 5,9 e 8,9 ng/ml; n=37).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Le reazioni avverse non osservate negli studi clinici, ma riscontrate in animali esposti a livelli analoghi a quelli dell'esposizione clinica e con possibile rilevanza clinica, sono le seguenti: vacuolizzazione delle cellule pancreatiche insulari, degenerazione dei tubuli testicolari, ulcerazione gastrointestinale, fratture ossee e callosità, ematopoiesi epatica e fosfolipidosi polmonare.

Sirolimus non ha mostrato effetto mutageno nei test di retro-mutazione batterica *in vitro*, nel test di aberrazione cromosomiale condotto sulla cellula ovarica di criceto cinese, nel test di mutazione primaria sulla cellula di linfoma del topo o nel test sul nucleolo del topo *in vivo*.

Studi di carcinogenicità condotti nel topo e nel ratto hanno mostrato un'aumentata incidenza di linfomi (topo maschio e femmina), adenoma e carcinoma epatocellulare (topo maschio) e leucemia granulocitica (topo femmina). E' noto che possono verificarsi neoplasie maligne (linfomi) dovute all'utilizzo cronico di agenti immunosoppressivi; in rari casi esse sono state riportate nei pazienti. Le lesioni cutanee ulcerative croniche nel topo sono risultate aumentate. Le variazioni possono essere correlate all'immunosoppressione cronica. Nel ratto, adenomi delle cellule interstiziali testicolari sono stati verosimilmente indicativi di una risposta specie-dipendente ai livelli di ormone luteinizzante e sono di norma considerati di limitata rilevanza clinica.

Negli studi di tossicità riproduttiva è stata osservata una ridotta fertilità nei ratti maschi. In uno studio di 13 settimane sul ratto sono state riportate riduzioni parzialmente reversibili nella conta spermatica. Sono state osservate riduzioni nel peso dei testicoli e/o lesioni istologiche (per esempio atrofia tubulare e cellule tubulari giganti) nei ratti e in uno studio condotto sulla scimmia. Sirolimus ha causato nei ratti embrio/fetotossicità che si è manifestata come mortalità e riduzione del peso fetale (con associato ritardo nell'ossificazione scheletrica) (vedere paragrafo 4.6).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Lattosio monoidrato
Macrogol
Magnesio stearato
Talco

Rivestimento della compressa:

Rapamune 0,5 mg compresse rivestite

Macrogol
Glicerolo monooleato
Lacca farmaceutica (Shellac)
Solfato di calcio
Cellulosa microcristallina
Saccarosio
Titanio biossido
Ossido di ferro giallo (E172)
Ossido di ferro marrone (E172)
Poloxamero 188
 α -tocoferolo
Povidone
Cera carnauba

Inchiostro di stampa (shellac, ossido di ferro rosso, glicole propilenico [E1520], soluzione forte di ammoniaca , simeticone)

Rapamune 1 mg compresse rivestite

Macrogol
Glicerolo monooleato
Lacca farmaceutica (Shellac)
Solfato di calcio
Cellulosa microcristallina
Saccarosio
Titanio biossido
Poloxamero 188
 α -tocoferolo
Povidone
Cera carnauba

Inchiostro di stampa (shellac, ossido di ferro rosso, glicole propilenico [E1520], soluzione forte di ammoniaca , simeticone)

Rapamune 2 mg compresse rivestite

Macrogol
Glicerolo monooleato
Lacca farmaceutica (Shellac)
Solfato di calcio
Cellulosa microcristallina
Saccarosio
Titanio biossido
Ossido di ferro giallo (E172)
Ossido di ferro marrone (E172)
Poloxamero 188
 α -tocoferolo
Povidone
Cera carnauba

Inchiostro di stampa (shellac, ossido di ferro rosso, glicole propilenico [E1520], soluzione forte di ammoniaca , simeticone)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Rapamune 0,5 mg compresse rivestite
3 anni

Rapamune 1 mg compresse rivestite
3 anni.

Rapamune 2 mg compresse rivestite
3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.
Tenere il blister nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister trasparente di polivinilcloruro (PVC)/polietilene (PE)/policlorotrifluoroetilene (Aclar) e alluminio in confezioni da 30 e 100 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO (I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Rapamune 0,5 mg compresse rivestite
EU/1/01/171/013-14

Rapamune 1 mg compresse rivestite
EU/1/01/171/007-8

Rapamune 2 mg compresse rivestite
EU/1/01/171/009-010

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 13 marzo 2001
Data dell'ultimo rinnovo: 13 marzo 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

Rapamune 1 mg/ml soluzione orale:

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10,
1930 Zaventem
Belgio

Rapamune 0,5 mg compresse rivestite, Rapamune 1 mg compresse rivestite, Rapamune 2 mg compresse rivestite:

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

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Germania

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSURs)**

I requisiti definiti per la presentazione dei PSURs per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'Articolo 107 quater, par. 7 della Direttiva 2010/83/CE e successive modifiche, e pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Un RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

TESTO DELL'IMBALLAGGIO SECONDARIO DEL FLACONE DA 60 ML (CONTENENTE SIRINGHE/ASTUCCIO CON FLACONE)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rapamune 1 mg/ml soluzione orale
sirolimus

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni ml di Rapamune contiene 1 mg di sirolimus.
Ogni flacone di Rapamune da 60 ml contiene 60 mg di sirolimus.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Inoltre contiene: etanolo, glicole propilenico (E1520), acidi grassi della soia. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione orale

1 flacone
30 siringhe dosatrici
1 adattatore per siringa
1 contenitore per il trasporto

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE
--

Conservare in frigorifero.

Conservare nel flacone originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Utilizzare entro 30 giorni dall'apertura del flacone.

Utilizzare entro 24 ore dal riempimento della siringa dosatrice.

Dopo la diluizione la preparazione deve essere usata immediatamente.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO
--

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

EU/1/01/171/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Rapamune 1 mg/ml

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI
--

PC:
SN:
NN:

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL
CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

IMBALLAGGIO INTERMEDIO (CONTENENTE IL FLACONE): FLACONE DA 60 ML

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rapamune 1 mg/ml soluzione orale
sirolimus

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni ml di Rapamune contiene 1 mg di sirolimus.
Ogni flacone di Rapamune da 60 ml contiene 60 mg di sirolimus.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Inoltre contiene: etanolo, glicole propilenico (E1520), acidi grassi della soia. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione orale
Flacone da 60 ml

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

**6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE (I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE
--

Conservare in frigorifero. Conservare nel flacone originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Utilizzare entro 30 giorni dall'apertura del flacone.

Utilizzare entro 24 ore dal riempimento della siringa dosatrice.

Dopo la diluizione la preparazione deve essere usata immediatamente.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO
--

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

EU/1/01/171/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**ETICHETTA DEL FLACONE: FLACONE DA 60 ML****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Rapamune 1 mg/ml soluzione orale
sirolimus

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni ml di Rapamune contiene 1 mg di sirolimus.
Ogni flacone di Rapamune da 60 ml contiene 60 mg di sirolimus.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Inoltre contiene: etanolo, glicole propilenico (E1520), acidi grassi della soia. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

60 ml soluzione orale.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

Data di apertura

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE
--

Conservare in frigorifero.

Conservare nel flacone originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Utilizzare entro 30 giorni dall'apertura del flacone.

Utilizzare entro 24 ore dal riempimento della siringa dosatrice.

Dopo la diluizione la preparazione deve essere usata immediatamente.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO
--

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

EU/1/01/171/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCI – CONFEZIONI DA 30 E 100 COMPRESSE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rapamune 0,5 mg compresse rivestite
sirolimus

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita contiene 0,5 mg di sirolimus.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Inoltre contiene: lattosio monoidrato, saccarosio. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

30 compresse rivestite
100 compresse rivestite

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Non frantumare, masticare o spezzare.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE (I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 25 C°.
Tenere il blister nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Rapamune 0,5 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**BLISTER****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Rapamune 0,5 mg compresse
sirolimus

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Europe MA EEIG

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ASTUCCI – CONFEZIONI DA 30 E 100 COMPRESSE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rapamune 1 mg compresse rivestite
sirolimus

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita contiene 1 mg di sirolimus.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Inoltre contiene: lattosio monoidrato, saccarosio. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

30 compresse rivestite
100 compresse rivestite

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso
Non frantumare, masticare o spezzare
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE (I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.
Tenere il blister nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Rapamune 1 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER STRIP**BLISTER****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Rapamune 1 mg compresse
sirolimus

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Europe MA EEIG

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ASTUCCI – CONFEZIONI DA 30 E 100 COMPRESSE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rapamune 2 mg compresse rivestite
sirolimus

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita contiene 2 mg di sirolimus.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Inoltre contiene: lattosio monoidrato, saccarosio. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

30 compresse rivestite
100 compresse rivestite

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Non frantumare, masticare o spezzare
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE (I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.
Tenere il blister nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

14. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Rapamune 2 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER STRIP
--

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
--

Rapamune 2 mg compresse
sirolimus

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Europe MA EEIG

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Rapamune 1 mg/ml soluzione orale sirolimus

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto solo per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Rapamune e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Rapamune
3. Come prendere Rapamune
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Rapamune
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Rapamune e a cosa serve

Rapamune contiene il principio attivo sirolimus, che appartiene ad un gruppo di medicinali definiti immunosoppressori. Aiuta a controllare il sistema immunitario dell'organismo dopo che si è stati sottoposti ad un trapianto di rene.

Rapamune è utilizzato negli adulti per impedire che l'organismo rigetti i reni trapiantati ed è normalmente usato in associazione ad altri medicinali immunosoppressori chiamati corticosteroidi ed inizialmente (per i primi 2 – 3 mesi) con ciclosporina.

Rapamune è inoltre utilizzato per il trattamento di pazienti affetti da linfangioleiomiomatosi sporadica (S-LAM) con malattia polmonare moderata o funzione polmonare in diminuzione. La S-LAM è una malattia polmonare progressiva rara che colpisce prevalentemente le donne in età fertile. Il sintomo più comune della LAM è la dispnea.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Rapamune

Non prenda Rapamune:

- se è allergico al sirolimus o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se è allergico all'arachide o alla soia.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Rapamune

- Se ha problemi al fegato o ha avuto una malattia che può aver colpito il fegato, ne informi il medico, poiché questo può influenzare la dose di Rapamune che lei riceve e può essere necessario eseguire ulteriori test ematici.

- Rapamune, come altri medicinali immunosoppressori, può diminuire la capacità dell'organismo di combattere le infezioni, e può aumentare il rischio di sviluppare un tumore dei tessuti linfatici e della pelle.
- Se l'indice di massa corporea (BMI) è maggiore di 30 kg/m², potrebbe esserci un rischio maggiore che si verifichi un'anormale cicatrizzazione delle ferite.
- Se è considerato un soggetto ad alto rischio di rigetto del rene, quale un soggetto che abbia già ricevuto un altro trapianto d'organo seguito da rigetto.

Il medico effettuerà degli esami per controllare i livelli di Rapamune nel sangue. Il medico effettuerà inoltre degli esami per controllare la funzionalità dei reni, i livelli di grassi nel sangue (colesterolo e/o trigliceridi) ed eventualmente, la funzionalità del fegato, durante il trattamento con Rapamune.

Deve essere limitata l'esposizione alla luce solare e alla luce UV coprendo la pelle con un abbigliamento adatto ed utilizzando una crema solare ad elevato fattore di protezione, poiché è aumentato il rischio di una neoplasia cutanea.

Bambini e adolescenti

C'è un'esperienza limitata nell'uso di Rapamune in bambini ed adolescenti di età inferiore ai 18 anni. L'uso di Rapamune non è raccomandato in questa popolazione.

Altri medicinali e Rapamune

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Alcuni medicinali possono interferire con l'azione di Rapamune e pertanto può essere necessario un aggiustamento della dose di Rapamune. In particolare, informi il medico o il farmacista se sta assumendo:

- qualsiasi altro medicinale immunosoppressivo.
- medicinali antibiotici o antifungini utilizzati per il trattamento delle infezioni, per esempio claritromicina, eritromicina, telitromicina, troleandomicina, rifabutina, clotrimazolo, fluconazolo, itraconazolo. Non è raccomandata l'assunzione di Rapamune con rifampicina, ketoconazolo o voriconazolo.
- qualsiasi medicinale antipertensivo o medicinali per i problemi cardiaci, inclusi nicardipina, verapamil e diltiazem.
- medicinali anti-epilettici inclusi carbamazepina, fenobarbital, fenitoina.
- medicinali impiegati per il trattamento dell'ulcera o di altri disturbi gastrointestinali come cisapride, cimetidina, metoclopramide.
- bromocriptina (impiegata nella cura del morbo di Parkinson e di vari squilibri ormonali), danazolo (impiegato nel trattamento di disturbi ginecologici), o inibitori delle proteasi (ad es. per HIV ed epatite C, quali ritonavir, indinavir, boceprevir e telaprevir).
- iperico (*Hypericum perforatum*).
- letermovir (un medicinale antivirale per prevenire malattie da citomegalovirus).
- cannabidiolo (gli usi includono, anche, il trattamento delle convulsioni).

L'utilizzo di vaccini vivi durante il trattamento con Rapamune deve essere evitato. Prima di ogni vaccinazione informi il medico o il farmacista che sta assumendo Rapamune.

L'uso di Rapamune può causare un aumento dei livelli ematici di colesterolo e trigliceridi (grassi nel sangue) che potrebbe richiedere un trattamento. Medicinali conosciuti come "statine" e "fibrati" usati per trattare colesterolo e trigliceridi elevati sono stati associati ad un aumentato rischio di collasso muscolare (rabbdomiolisi). Informi il medico se sta assumendo medicinali per abbassare i livelli dei grassi nel sangue.

L'uso di Rapamune in concomitanza con gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (un tipo di medicinale usato per abbassare la pressione sanguigna) può causare reazioni allergiche. Informi il medico se sta assumendo uno di questi medicinali.

Rapamune con cibi e bevande

Rapamune deve essere assunto sempre nelle stesse condizioni, in coincidenza dei pasti o lontano dai pasti. Se preferisce assumere Rapamune con il cibo, dovrà poi assumerlo sempre con il cibo. Se preferisce assumere Rapamune senza cibo, dovrà poi assumerlo sempre senza cibo. Il cibo può influenzare la quantità di medicinale nel sangue, pertanto, se assume il medicinale sempre nelle stesse condizioni, i livelli ematici di Rapamune saranno più stabili.

Rapamune non deve essere assunto con succo di pompelmo.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Rapamune non deve essere assunto durante la gravidanza a meno che non sia strettamente necessario. Durante il trattamento con Rapamune e nelle 12 settimane successive all'interruzione del trattamento devono essere usati metodi contraccettivi efficaci. Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Non è noto se Rapamune sia escreto nel latte materno. Le pazienti che assumono Rapamune devono interrompere l'allattamento.

Una diminuzione della conta spermatica è stata associata con l'assunzione di Rapamune e generalmente si rinormalizza dopo interruzione del trattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Sebbene non si preveda che il trattamento con Rapamune influenzi l'abilità alla guida, se ha qualche dubbio consulti il medico.

Rapamune contiene etanolo (alcool)

Rapamune contiene fino al 3,17% in volume di etanolo (alcool). Una dose iniziale da 6 mg contiene fino a 150 mg di alcool che è equivalente a 3,80 ml di birra o 1,58 ml di vino. Questa quantità di alcool può essere dannosa per chi soffre di alcolismo e nelle donne in gravidanza o che allattano al seno, nei bambini e nei gruppi ad alto rischio, quali i pazienti epilettici o con malattia epatica. L'alcool può modificare o aumentare l'effetto di altri farmaci.

Le dosi di mantenimento da 4 mg o più basse contengono piccole quantità di etanolo (100 mg o meno di 100 mg) che sono probabilmente troppo basse per essere dannose.

3. Come prendere Rapamune

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Il medico deciderà esattamente quale dose di Rapamune lei deve assumere e con quale frequenza. Segua esattamente le istruzioni del medico e non cambi mai la dose di sua iniziativa.

Rapamune è solo per uso orale. Informi il medico se ha difficoltà ad assumere la soluzione orale.

Rapamune deve essere assunto sempre nelle stesse condizioni, con o senza cibo.

Trapianto di rene

Generalmente per un adulto il medico prescriverà una dose iniziale di 6 mg il prima possibile dopo l'intervento di trapianto renale. In seguito dovrà assumere 2 mg di Rapamune ogni giorno, a meno che il medico non disponga diversamente. La sua dose sarà modificata in funzione della concentrazione di Rapamune nel suo sangue. Il medico avrà bisogno di effettuare degli esami ematici per determinare le concentrazioni di Rapamune.

Se sta assumendo anche la ciclosporina, allora deve assumere i due farmaci a circa 4 ore di distanza l'uno dall'altro.

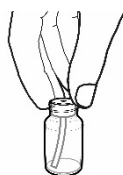
Si raccomanda di assumere inizialmente Rapamune in combinazione con ciclosporina e corticosteroidi. Dopo 3 mesi il medico può interrompere l'assunzione di Rapamune o della ciclosporina, poiché non è raccomandato assumere entrambi i medicinali insieme per un tempo più lungo.

Linfangioleiomiomatosi sporadica (S-LAM)

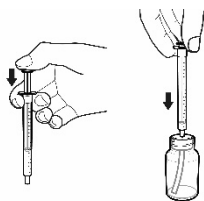
Il suo medico le somministrerà 2 mg di Rapamune ogni giorno, fino a sua diversa indicazione. La dose verrà aggiustata in base al livello di Rapamune presente nel suo sangue. Il medico dovrà eseguire esami del sangue per misurare le concentrazioni di Rapamune.

Istruzioni su come diluire Rapamune

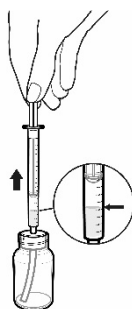
1. Tolga il tappo di sicurezza dal flacone premendo le linguette sul tappo e svitando. Inserisca l'adattatore per siringa nel flacone fino a che non sia in linea con il margine superiore del flacone. Non provi a rimuovere l'adattatore per siringa dal flacone una volta inserito.



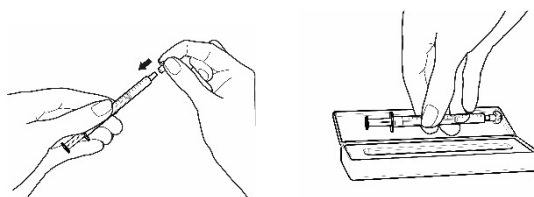
2. Con lo stantuffo completamente abbassato, inserisca una delle siringhe dosatrici nell'apertura dell'adattatore.



3. Prelevi l'esatta quantità di Rapamune soluzione orale, come prescritta dal medico, estraendo delicatamente lo stantuffo della siringa dosatrice fino a che il livello della soluzione orale sia allineato con il segno appropriato sulla siringa dosatrice. Durante il prelievo della soluzione, il flacone deve rimanere in posizione verticale. Se durante il prelievo si formano delle bolle d'aria nella soluzione orale all'interno della siringa dosatrice, vuotare la soluzione di Rapamune di nuovo nel flacone e ripetere la procedura di prelievo. Potrebbe essere necessario ripetere il passaggio 3 più di una volta, prima di somministrare la dose.



4. Le può essere stato prescritto di assumere la soluzione orale di Rapamune ad una particolare ora del giorno. Se ha necessità di portare con sé il medicinale, riempi la siringa dosatrice fino al segno appropriato e la chiuda accuratamente con un tappo – il tappo deve fare uno scatto. Metta poi la siringa dosatrice chiusa nel contenitore fornito per il trasporto. Una volta messo nella siringa, il medicinale può essere tenuto a temperatura ambiente (non superiore a 25°C) o conservato in frigorifero e deve essere utilizzato entro 24 ore.



5. Versi il contenuto della siringa dosatrice in un contenitore che sia soltanto di vetro o di plastica, contenente almeno 60 ml di acqua o di succo d'arancia. Mescoli bene per un minuto e beva il tutto immediatamente. Riempia nuovamente il bicchiere con almeno 120 ml di acqua o di succo d'arancia, mescoli bene e beva immediatamente. Nessun altro liquido, incluso il succo di pompelmo, deve essere usato per la diluizione. La siringa dosatrice ed il tappo devono essere utilizzati una sola volta e poi eliminati.



Quando refrigerata la soluzione nel flacone può sviluppare una lieve opacità. Se ciò si verificasse, porti semplicemente Rapamune soluzione orale a temperatura ambiente e agiti delicatamente. La presenza di questa opacità non pregiudica la qualità di Rapamune.

Se prende più Rapamune di quanto deve

Se ha assunto più medicinale di quanto le era stato detto di assumere consulti un medico o si rechi direttamente al pronto soccorso dell'ospedale più vicino. Porti sempre con sé il flacone etichettato del medicinale, anche se vuoto.

Se dimentica di prendere Rapamune

Se dimentica di prendere Rapamune, lo assuma non appena se ne ricorda, ma non entro le 4 ore dalla dose successiva di ciclosporina. Successivamente, continui ad assumere il medicinale come di consueto. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose e assuma sempre Rapamune e la ciclosporina a circa 4 ore di distanza l'una dall'altra. Se dimentica completamente di assumere una dose di Rapamune, deve avvertire il medico.

Se interrompe il trattamento con Rapamune

Non smetta di assumere Rapamune a meno che non le sia detto dal medico, poiché rischia di perdere l'organo trapiantato.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestano.

Reazioni allergiche

Deve **contattare immediatamente il medico** se manifesta sintomi quali gonfiore della faccia, della lingua e/o della faringe (parte posteriore della bocca) e/o difficoltà nella respirazione (angioedema) o una condizione della pelle per la quale può esfoliarsi (dermatite esfoliativa). Questi possono essere sintomi di una grave reazione allergica.

Danno renale associato ad anemia (porpora trombocitopenica/sindrome uremico-emolitica)

Quando assunto con medicinali chiamati inibitori della calcineurina (ciclosporina o tacrolimus), Rapamune può aumentare il rischio di danno renale con piastrinopenia ed anemia associata o meno a rash (porpora trombocitopenica/sindrome uremico-emolitica). Se manifesta sintomi quali ecchimosi o rash, modifiche nelle urine o cambiamenti del comportamento o altri sintomi gravi, inusuali o prolungati, contatti il medico.

Infezioni

Rapamune riduce i meccanismi di difesa del suo organismo. Di conseguenza, il suo organismo non potrà, combattere le infezioni, come in condizioni normali. Pertanto, se sta assumendo Rapamune, può contrarre un maggior numero di infezioni rispetto al solito, come infezioni della pelle, della bocca, dello stomaco e dell'intestino, dei polmoni e del tratto urinario (vedere elenco in basso). Se i suoi sintomi sono gravi, inusuali o prolungati, deve contattare il medico.

Frequenze degli effetti indesiderati

Molto comune (possono riguardare più di 1 paziente su 10)

- Raccolta di liquido intorno al rene
- Gonfiore del corpo, inclusi mani e piedi
- Dolore
- Febbre
- Mal di testa
- Aumento della pressione sanguigna
- Dolore addominale, diarrea, costipazione, nausea
- Anemia, piastrinopenia
- Aumento dei grassi nel sangue (colesterolo e/o trigliceridi), aumento dello zucchero nel sangue, bassi livelli di potassio nel sangue, bassi livelli di fosforo nel sangue, aumento della proteina latticodeidrogenasi nel sangue, livelli elevati di creatinina nel sangue
- Dolori delle articolazioni
- Acne
- Infezioni del tratto urinario
- Polmonite e altre infezioni batteriche, virali e fungine
- Diminuzione del numero di cellule del sangue che combattono le infezioni (globuli bianchi)
- Diabete

- Anomalie dei tests di funzionalità del fegato, aumento degli enzimi del fegato AST e/o ALT
- Rash (eruzione cutanea)
- Aumentato di proteine nell'urina
- Disturbi mestruali (comprese amenorrea, dismenorrea o mestruazioni abbondanti)
- Rallentata cicatrizzazione (che può includere la separazione dei lembi di una lesione chirurgica o della linea dei punti)
- Tachicardia
- Generale tendenza all'accumulo di liquidi in vari tessuti

Comune: (possono riguardare fino a 1 paziente su 10)

- Infezioni (incluse infezioni pericolose per la vita)
- Coaguli di sangue nei vasi delle gambe
- Coaguli di sangue nel polmone
- Ulcerazioni della bocca
- Raccolta di liquidi nell'addome
- Danno renale con piastrinopenia e anemia, con o senza rash (sindrome uremico-emolitica)
- Diminuzione del numero di neutrofili (un tipo di globuli bianchi)
- Deterioramento osseo
- Infiammazione che può portare a danno polmonare, liquido intorno ai polmoni
- Sanguinamento dal naso
- Tumore della pelle
- Infezione renale
- Cisti ovariche
- Raccolta di liquidi nella sacca intorno al cuore che, in alcuni casi, potrebbe diminuire la capacità del cuore di pompare sangue
- Pancreatite
- Reazioni allergiche
- Herpes Zoster (Fuoco di Sant'Antonio)
- Infezione da citomegalovirus

Non comune: (possono riguardare fino a 1 paziente su 100):

- Cancro del tessuto linfatico (linfoma/disordini linfoproliferativi post-trapianto), diminuzione contemporanea dei globuli rossi, dei globuli bianchi e delle piastrine
- Sanguinamento dai polmoni
- Proteine nell'urina, occasionalmente grave e associata ad effetti indesiderati come gonfiore
- Cicatrizzazione del rene che può ridurre la funzionalità renale
- Accumulo di fluidi nei tessuti a causa di una irregolare funzione del sistema linfatico
- Piastrinopenia, con o senza rash (porpora trombocitopenica)
- Gravi reazioni allergiche che possono causare desquamazione della pelle
- Tubercolosi
- Infezione da virus di Epstein-Barr
- Diarrea infettiva da *Clostridium difficile*
- Grave danno al fegato

Raro: (possono riguardare fino a 1 paziente su 1000)

- Accumulo di proteine negli alveoli polmonari che può interferire con la respirazione
- Gravi reazioni allergiche che possono colpire i vasi sanguigni (vedere il paragrafo sulle reazioni allergiche in alto)

Non nota: (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES), una grave sindrome del sistema nervoso che ha i seguenti sintomi: mal di testa, nausea, vomito, confusione, convulsioni, e

perdita della vista. Qualora si verificano insieme questi sintomi, si prega di contattare il medico.

I pazienti affetti da S-LAM hanno manifestato effetti collaterali simili a quelli dei pazienti sottoposti a trapianto di rene, con l'aggiunta di perdita di peso, che può interessare più di 1 persona su 10.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V**. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Rapamune

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'astuccio di cartone dopo "SCAD". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

Tenere Rapamune soluzione orale nel suo flacone originale per proteggere il medicinale dalla luce. Una volta che il flacone è stato aperto, il contenuto deve essere conservato in frigorifero e utilizzato entro 30 giorni.

Se necessario può conservare il flacone a temperatura ambiente fino a 25°C per un breve periodo di tempo, ma per non più di 24 ore.

Una volta riempita con la soluzione orale di Rapamune, la siringa dosatrice deve essere conservata a temperatura ambiente, ma non a temperatura superiore ai 25°C, per 24 ore al massimo.

Dopo aver diluito il contenuto della siringa dosatrice con acqua o succo d'arancia, la preparazione ottenuta deve essere bevuta immediatamente.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Rapamune

Il principio attivo è sirolimus. Ogni ml di Rapamune soluzione orale contiene 1 mg di sirolimus

Gli eccipienti sono:

Polisorbato 80 (E433) e Phosal 50 PG (fosfatidilcolina, glicole propilenico [E1520], mono- e digliceridi, etanolo, acidi grassi della soia e ascorbil palmitato).

Ogni ml di questo medicinale contiene circa 350 mg di glicole propilenico (E1520).

Descrizione dell'aspetto di Rapamune e contenuto della confezione

Rapamune soluzione orale è una soluzione da giallo pallido a giallo fornito in un flacone da 60 ml.

Ogni confezione contiene: un flacone (vetro ambrato) contenente 60 ml di Rapamune soluzione, un

adattatore per siringa, 30 siringhe dosatrici (ambrate, di polipropilene) e una custodia per siringhe.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

Produttore:

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10,
1930 Zaventem
Belgio

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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
БългарияТел: +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 Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

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

España
Pfizer, S.L.
Télf:+34914909900

Portugal
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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf
Tel: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Slovenija

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

Slovenská Republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il MM/AAAA

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Rapamune 0,5 mg compresse rivestite
Rapamune 1 mg compresse rivestite
Rapamune 2 mg compresse rivestite
sirolimus

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto solo per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Che cos'è Rapamune e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Rapamune
3. Come prendere Rapamune
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Rapamune
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Rapamune e a cosa serve

Rapamune contiene il principio attivo sirolimus, che appartiene ad un gruppo di medicinali definiti immunosoppressori. Aiuta a controllare il sistema immunitario del suo organismo dopo che si è stati sottoposti ad un trapianto di rene.

Rapamune è utilizzato negli adulti per impedire che il suo organismo rigetti i reni trapiantati ed è normalmente usato in associazione ad altri medicinali immunosoppressori chiamati corticosteroidi ed inizialmente (per i primi 2 – 3 mesi) con ciclosporina.

Rapamune è inoltre utilizzato per il trattamento di pazienti affetti da linfangioleiomiomatosi sporadica (S-LAM) con malattia polmonare moderata o funzione polmonare in diminuzione. La LAM è una malattia polmonare progressiva rara che colpisce prevalentemente le donne in età fertile. Il sintomo più comune della LAM è la dispnea.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Rapamune

Non prenda Rapamune

- se è allergico al sirolimus o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Rapamune

- Se ha problemi al fegato o ha avuto una malattia che può aver colpito il suo fegato, ne informi il medico, poiché questo può influenzare la dose di Rapamune che riceve e può essere necessario eseguire ulteriori test ematici.

- Rapamune, come altri medicinali immunosoppressori, può diminuire la capacità del suo organismo di combattere le infezioni, e può aumentare il rischio di sviluppare un tumore dei tessuti linfatici e della pelle.
- Se il suo indice di massa corporea (BMI) è maggiore di 30 kg/m², potrebbe esserci un rischio maggiore che si verifichi un'anormale cicatrizzazione delle ferite.
- Se è considerato un soggetto ad alto rischio di rigetto del rene, quale un soggetto che abbia già ricevuto un altro trapianto d'organo, perso in seguito per rigetto.

Il medico effettuerà degli esami per controllare i livelli di Rapamune nel suo sangue. Il medico effettuerà inoltre dei tests per controllare la funzionalità dei suoi reni, i livelli di grassi nel sangue (colesterolo e/o trigliceridi) ed eventualmente, la funzionalità del suo fegato durante il trattamento con Rapamune.

Deve essere limitata l'esposizione alla luce solare e alla luce UV, coprendo la sua pelle con un adatto abbigliamento ed utilizzando una crema solare ad elevato fattore di protezione, poiché è aumentato il rischio di una neoplasia cutanea.

Bambini e adolescenti

C'è un'esperienza limitata nell'uso di Rapamune in bambini ed adolescenti di età inferiore ai 18 anni. L'uso di Rapamune non è consigliato in questa popolazione.

Altri medicinali e Rapamune

Informi il medico o farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Alcuni medicinali possono interferire con l'azione di Rapamune e pertanto può essere necessario un aggiustamento della dose di Rapamune. In particolare, informi il medico o il farmacista se sta assumendo uno dei seguenti:

- qualsiasi altro medicinale immunosoppressivo.
- medicinali antibiotici o antifungini utilizzati per il trattamento delle infezioni, per esempio claritromicina, eritromicina, telitromicina, troleandomicina, rifabutina, clotrimazolo, fluconazolo, itraconazolo, ketoconazolo o voriconazolo. Non è raccomandata l'assunzione di Rapamune con rifampicina, ketoconazolo o voriconazolo.
- qualsiasi medicinale antipertensivo o medicinali per i problemi cardiaci, inclusi nicardipina, verapamil e diltiazem.
- medicinali anti-epilettici, inclusi carbamazepina, fenobarbital, fenitoina.
- medicinali impiegati per il trattamento dell'ulcera o di altri disturbi gastrointestinali come cisapride, cimetidina, metoclopramide.
- bromocriptina (impiegata nella cura del morbo di Parkinson e di vari squilibri ormonali), danazolo (impiegato nel trattamento di disturbi ginecologici), o inibitori delle proteasi (ad es. per HIV ed epatite C, quali ritonavir, indinavir, boceprevir e telaprevir).
- iperico (*Hypericum perforatum*).
- letermovir (un medicinale antivirale per prevenire malattie da citomegalovirus).
- cannabidiolo (gli usi includono, anche, il trattamento delle convulsioni).

L'utilizzo di vaccini vivi durante il trattamento con Rapamune deve essere evitato. Prima di ogni vaccinazione informi il medico o il farmacista che sta assumendo Rapamune.

L'uso di Rapamune può causare un aumento dei livelli ematici di colesterolo e trigliceridi (grassi nel sangue) che potrebbe richiedere un trattamento. Medicinali conosciuti come "statine" e "fibrati" usati per trattare colesterolo e trigliceridi elevati sono stati associati ad un aumentato rischio di collasso muscolare (rabdomiolisi). Informi il medico se sta assumendo medicinali per abbassare i livelli dei grassi nel sangue.

L'uso di Rapamune in concomitanza con gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (un tipo di medicinale usato per abbassare la pressione sanguigna) può causare reazioni allergiche. Informi il medico se sta assumendo uno di questi medicinali.

Rapamune con cibi e bevande

Rapamune deve essere assunto sempre nelle stesse condizioni, in coincidenza dei pasti o lontano dai pasti. Se preferisce assumere Rapamune con il cibo, dovrà poi assumerlo sempre con il cibo. Se preferisce assumere Rapamune senza cibo, dovrà poi assumerlo sempre senza cibo. Il cibo può influenzare la quantità di medicinale nel sangue, pertanto, se assume il medicinale sempre nelle stesse condizioni, i livelli ematici di Rapamune saranno più stabili.

Rapamune non deve essere assunto con succo di pompelmo.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Rapamune non deve essere assunto durante la gravidanza a meno che non sia strettamente necessario. Durante il trattamento con Rapamune e nelle 12 settimane successive all'interruzione del trattamento devono essere usati metodi contraccettivi efficaci. Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Non è noto se Rapamune sia escreto nel latte materno. Le pazienti che assumono Rapamune devono interrompere l'allattamento.

Una diminuzione della conta spermatica è stata associata con l'assunzione di Rapamune e generalmente si rinormalizza dopo interruzione del trattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Sebbene non si preveda che il trattamento con Rapamune influenzi l'abilità alla guida, se ha qualche dubbio consulti il medico.

Rapamune contiene lattosio e saccarosio

Rapamune contiene 86,4 mg di lattosio e fino a 215,8 mg di saccarosio. Se le è stato detto dal medico che ha un'intolleranza ad alcuni zuccheri, contatti il medico prima di assumere questo medicinale.

3. Come prendere Rapamune

Assuma sempre questo medicinale esattamente come Le ha detto il medico. Se ha dubbi, consulti il medico o il farmacista.

Il medico deciderà esattamente quale dose di Rapamune lei deve assumere e con quale frequenza. Segua esattamente le istruzioni del medico e non cambi mai la dose di sua iniziativa.

Rapamune è solo per uso orale. Non frantumi, mastichi o divida le compresse. Informi il medico se ha difficoltà nell'assunzione della compressa.

Multipli delle compresse da 0,5 mg non devono essere usati come sostituti degli altri dosaggi in compresse da 1 mg e 2 mg, in quanto i diversi dosaggi non sono direttamente intercambiabili.

Rapamune deve essere assunto sempre nelle stesse condizioni, con o senza cibo.

Trapianto di rene

Il medico prescriverà una dose iniziale di 6 mg il prima possibile dopo l'intervento di trapianto renale. In seguito dovrà assumere 2 mg di Rapamune ogni giorno, a meno che il medico non disponga diversamente. La sua dose sarà modificata in funzione della concentrazione di Rapamune nel suo sangue. Il medico avrà bisogno di effettuare dei test ematici per determinare le concentrazioni di Rapamune.

Se sta assumendo anche la ciclosporina, allora deve assumere i due farmaci a circa 4 ore di distanza l'uno dall'altro.

Si raccomanda di assumere inizialmente Rapamune in combinazione con ciclosporina e corticosteroidi. Dopo 3 mesi il medico può interrompere l'assunzione di Rapamune o della ciclosporina, poiché non è raccomandato assumere entrambi i medicinali insieme per un tempo più lungo.

Linfangiomiomiomatosi sporadica (S-LAM)

Il suo medico le somministrerà 2 mg di Rapamune ogni giorno, fino a sua diversa indicazione. La dose verrà aggiustata in base al livello di Rapamune presente nel suo sangue. Il medico dovrà eseguire esami del sangue per misurare le concentrazioni di Rapamune.

Se prende più Rapamune di quanto deve

Se ha assunto più farmaco di quanto le era stato detto di assumere, consulti un medico o si rechi direttamente al pronto soccorso dell'ospedale più vicino. Porti sempre con sé il blister etichettato anche se vuoto.

Se dimentica di prendere Rapamune

Se dimentica di prendere Rapamune, lo assuma non appena se ne ricorda, ma non entro le 4 ore dalla dose successiva di ciclosporina. Successivamente, continui ad assumere il farmaco come di consueto. Non prenda una dose doppia per compensare la dose dimenticata e assuma sempre Rapamune e la ciclosporina a circa 4 ore di distanza l'uno dall'altra. Se dimentica completamente di assumere una dose di Rapamune, deve avvertire il medico.

Se interrompe il trattamento con Rapamune

Non smetta di assumere Rapamune a meno che non le sia detto dal medico, poiché rischia di perdere l'organo trapiantato.

Se ha qualunque altra domanda su questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Reazioni allergiche

Deve **contattare immediatamente il medico** se manifesta sintomi quali gonfiore della faccia, della lingua e/o della faringe (parte posteriore della bocca) e/o difficoltà nella respirazione (angioedema) o una condizione della pelle a causa della quale la pelle può esfoliarsi (dermatite esfoliativa). Questi possono essere sintomi di una grave reazione allergica.

Danno renale associato ad anemia (porpora trombocitopenica/sindrome uremico-emolitica)

Quando assunto con medicinali chiamati inibitori della calcineurina (ciclosporina o tacrolimus), Rapamune può aumentare il rischio di danno renale con piastrinopenia ed anemia associata o meno a rash (porpora trombocitopenica/sindrome uremico-emolitica). Se manifesta sintomi quali ecchimosi o rash, modifiche nelle urine o cambiamenti del comportamento o altri sintomi gravi, inusuali o prolungati, contatti il medico.

Infezioni

Rapamune riduce i meccanismi di difesa del suo organismo. Di conseguenza, il suo organismo non sarà così efficace, come al solito, nel combattere le infezioni. Pertanto, se sta assumendo Rapamune, può contrarre un maggior numero di infezioni rispetto al solito, come infezioni della pelle, della bocca, dello stomaco e dell'intestino, dei polmoni e del tratto urinario (vedere elenco in basso). Se i suoi sintomi sono gravi, inusuali o prolungati, deve contattare il medico.

Frequenze degli effetti indesiderati

Molto comune: (possono riguardare più di 1 paziente su 10)

- Raccolta di liquido intorno al rene
- Gonfiore del corpo, inclusi mani e piedi
- Dolore
- Febbre
- Mal di testa
- Aumento della pressione sanguigna
- Dolore addominale, diarrea, costipazione, nausea
- Anemia, piastrinopenia
- Aumento dei grassi nel sangue (colesterolo e/o trigliceridi), aumento dello zucchero nel sangue, bassi livelli di potassio nel sangue, bassi livelli di fosforo nel sangue, aumento della proteina latticodeidrogenasi nel sangue, livelli elevati di creatinina nel sangue
- Dolori delle articolazioni
- Acne
- Infezioni del tratto urinario
- Polmonite e altre infezioni batteriche, virali e fungine
- Diminuzione del numero di cellule del sangue che combattono le infezioni (globuli bianchi)
- Diabete
- Anomalie dei tests di funzionalità del fegato, aumento degli enzimi del fegato AST e/o ALT
- Rash (eruzione cutanea)
- Aumentato di proteine nell'urina
- Disturbi mestruali (comprese amenorrea, dismenorrea o mestruazioni abbondanti)
- Rallentata cicatrizzazione (che può includere la separazione dei lembi di una lesione chirurgica o della linea dei punti)
- Tachicardia
- Generale tendenza all'accumulo di liquidi in vari tessuti

Comune: (possono riguardare fino a 1 paziente su 10)

- Infezioni (incluse infezioni pericolose per la vita)
- Coaguli di sangue nei vasi delle gambe
- Coaguli di sangue nel polmone
- Ulcerazioni della bocca
- Raccolta di liquidi nell'addome
- Danno renale con piastrinopenia e anemia, con o senza rash (sindrome uremico-emolitica)
- Diminuzione del numero di neutrofili (un tipo di globuli bianchi)
- Deterioramento osseo

- Infiammazione che può portare a danno polmonare, liquido intorno ai polmoni
- Sanguinamento dal naso
- Tumore della pelle
- Infezione renale
- Cisti ovariche
- Raccolta di liquidi nella sacca intorno al cuore che, in alcuni casi, potrebbe diminuire la capacità del cuore di pompare sangue
- Pancreatite
- Reazioni allergiche
- Fuoco di Sant'Antonio
- Infezione da citomegalovirus

Non comune: (possono riguardare fino a 1 paziente su 100)

- Cancro del tessuto linfatico (linfoma/disordini linfoproliferativi post-trapianto), diminuzione contemporanea dei globuli rossi, dei globuli bianchi e delle piastrine
- Sanguinamento dai polmoni
- Proteine nell'urina, occasionalmente grave e associata ad effetti indesiderati come gonfiore
- Cicatrizzazione del rene che può ridurre la funzionalità renale
- Raccolta di troppo fluido nei tessuti a causa di una irregolare funzione della linfa
- Piastrinopenia, con o senza rash (porpora trombocitopenica)
- Gravi reazioni allergiche che possono causare desquamazione della pelle
- Tubercolosi
- Infezione da virus di Epstein-Barr
- Diarrea infettiva da *Clostridium difficile*
- Grave danno epatico
-

Raro: (possono riguardare fino a 1 paziente su 1000)

- Accumulo di proteine negli alveoli polmonari che può interferire con la respirazione
- Gravi reazioni allergiche che possono colpire i vasi sanguigni (vedere il paragrafo sulle reazioni allergiche in alto)

Non nota: (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES), una grave sindrome del sistema nervoso che ha i seguenti sintomi: mal di testa, nausea, vomito, confusione, convulsioni, e perdita della vista. Qualora si verificano insieme questi sintomi, si prega di contattare il medico.

I pazienti affetti da S-LAM hanno manifestato effetti collaterali simili a quelli dei pazienti sottoposti a trapianto di rene, con l'aggiunta di perdita di peso, che può interessare più di 1 persona su 10.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Rapamune

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul blister e sull'astuccio di cartone dopo SCAD. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Tenere il blister nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Rapamune

Il principio attivo è sirolimus.

Ogni compressa rivestita di Rapamune da 0,5 mg contiene 0,5 mg di sirolimus.

Ogni compressa rivestita di Rapamune da 1 mg contiene 1 mg di sirolimus.

Ogni compressa rivestita di Rapamune da 2 mg contiene 2 mg di sirolimus.

Gli eccipienti sono:

Nucleo della compressa: lattosio monoidrato, macrogol, magnesio stearato, talco

Rivestimento della compressa: macrogol, glicerolo monooleato, lacca farmaceutica, calcio solfato, cellulosa microcristallina, saccarosio, titanio biossido, poloxamero 188, α -tocoferolo, povidone, cera carnauba. Inchiostro di stampa (shellac, ossido di ferro rosso, glicole propilenico [E1520], soluzione concentrata di ammoniaca, simeticone). Le compresse da 0,5 mg e 2 mg contengono anche ossido di ferro giallo (E172) e ossido di ferro marrone (E172).

Descrizione dell'aspetto di Rapamune e contenuto della confezione

Rapamune 0,5 mg è fornito in compresse rivestite di colore marrone chiaro, di forma triangolare, contrassegnate su un lato con "RAPAMUNE 0,5 mg".

Rapamune 1 mg è fornito in compresse rivestite di colore bianco, di forma triangolare, contrassegnate su un lato con "RAPAMUNE 1 mg".

Rapamune è fornito in compresse rivestite di colore giallo tendente al beige, di forma triangolare, contrassegnate su un lato con "RAPAMUNE 2 mg".

Le compresse sono fornite in confezioni da 30 e 100 compresse in blister. Non tutte le confezioni potrebbero essere commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

Produttore:

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

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

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

Magyarország

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

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 bvTel: +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 Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

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

España
Pfizer, S.L.
Télf:+34914909900

Portugal
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

Κύπρος

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (Cyprus Branch)

Τηλ: +357 22 817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel. +371 67035775

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il MM/AAAA

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.