

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rapamune 1 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs mililitrs satur 1 mg sirolima (*sirolimus*).

Katrā 60 ml pudelē ir 60 mg sirolima.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katrs ml satur līdz 25 mg etilspirta, aptuveni 350 mg propilēnglikola (E1520) un 20 mg sojas eļļas.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums iekšķīgai lietošanai.

Gaiši dzeltens vai dzeltens šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Rapamune ir indicēts pieaugušiem pacientiem orgānu atgrūšanas profilaksei ar nieru transplantātu zema vai vidēja imunoloģiska riska apstākļos. Pirmos 2 līdz 3 terapijas mēnešus Rapamune ieteicams lietot kopā ar ciklosporīna mikroemulsiju un kortikosteroīdiem. Rapamune kopā ar kortikosteroīdiem var turpināt lietot uzturošas terapijas veidā tikai tad, ja ciklosporīna mikroemulsijas lietošanu var pakāpeniski pārtraukt (skatīt 4.2. un 5.1. apakšpunktu).

Rapamune ir indicēts sporādiskas limfangioleiomiomatozes pacientu ārstēšanai vidēji smagas plaušu slimības vai plaušu funkcijas pavājināšanās gadījumā (skatīt 4.2. un 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Orgānu atgrūšanas profilakse

Terapija ir jāuzsāk un jāveic attiecīgi kvalificēta transplantologa vadībā.

Terapijas uzsākšana (2 līdz 3 mēneši pēc transplantācijas)

Parasti ordinē 6 mg Rapamune vienu perorālu piesātinošo devu iespējami drīz pēc transplantācijas, vēlāk pa 2 mg vienu reizi dienā, līdz ir pieejami zāļu terapeitiskās kontroles rezultāti (skatīt *Zāļu terapeitiskā kontrole un devas pielāgošana*). Pēc tam deva jāindividualizē, lai asinīs panāktu koncentrāciju ne mazāku par 4 līdz 12 ng/ml (novērtē hromatogrāfiski). Rapamune terapija jāoptimizē, samazinot steroīdu un ciklosporīna mikroemulsijas devu. Ieteicamā ciklosporīna mazākā koncentrācija asinīs pirmajos 2 līdz 3 mēnešos pēc transplantācijas ir 150 – 400 ng/ml (nosaka ar monoklonālo antivielu vai līdzīgu metodi) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lai pēc iespējas mazinātu iedarbības izmaiņas, Rapamune vēlams lietot vienā un tajā pašā laikā – attiecībā pret ciklosporīnu 4 stundas pēc ciklosporīna devas un konsekvēti – kopā ar ēdienu vai bez tā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Uzturošā terapija

Ciklosporīna lietošana 4 līdz 8 nedēļu laikā pakāpeniski jāpārtrauc un jāpiemēro Rapamune deva, lai koncentrācija asinīs nav mazāka par 12 līdz 20 ng/ml (novērtē hromatogrāfiski, skatīt *Zāļu terapeitiskā kontrole un devas pielāgošana*). Rapamune ordinē vienlaicīgi ar kortikosteroīdiem. Pacientiem, kuriem ciklosporīna atcelšana ir nesekmīga vai neiespējama, Rapamune un ciklosporīna kombināciju nav vēlams lietot ilgāk kā 3 mēnešus pēc transplantācijas. Šādiem pacientiem, kad tas klīniski ir iespējams, Rapamune lietošana jāpārtrauc un jāordinē alternatīva imūnsistēmu nomācoša terapija.

Zāļu terapeitiskā kontrole un devas pielāgošana

Sirolima koncentrācija asinīs rūpīgi jākontrolē šādām populācijām:

- (1) pacientiem ar aknu darbības traucējumiem,
- (2) vienlaicīgi lietojot vai pārtraucot lietot CYP3A4 un/vai P-glikoproteīna (P-gp) induktorus vai inhibitorus (skatīt 4.5. apakšpunktu) un/vai,
- (3) ja ciklosporīna devu ievērojami samazina vai to pārtrauc lietot vispār, jo šīm populācijām, visticamāk, nepieciešams speciāls devu režīms.

Zāļu terapeitiskai kontrolei nevajadzētu būt vienīgajai sirolima terapijas korekcijas metodei. Nopietna uzmanība jāpievērš klīniskajām pazīmēm/simptomiem, audu biopsijas rezultātiem un laboratorisko izmeklējumu rezultātiem.

Vairumam pacientu, kuri saņēma 2 mg Rapamune 4 stundas pēc ciklosporīna devas, sirolima mazākā koncentrācija asinīs bija no 4 līdz 12 ng/ml mērķa robežās (izteikta hromatogrāfiskās metodes vienībās). Optimālai terapijai visiem pacientiem nepieciešama zāļu terapeitiskās koncentrācijas kontrole.

Optimālā gadījumā Rapamune devas korekcijai vajadzētu balstīties uz vairāk nekā vienu mazāko koncentrāciju, kas iegūta vairāk nekā 5 dienas pēc devas pēdējās maiņas.

Var mainīt lietoto zāļu formu no Rapamune šķīduma iekšķīgai lietošanai uz tabletēm, izmantojot ekvivalentas devas miligramos. Zāļu mazāko koncentrāciju ieteicams noteikt 1 līdz 2 nedēļas pēc zāļu formas vai tablešu devas maiņas, lai pārliedzinātos, ka tā iekļaujas ieteiktajā mērķa diapazonā.

Pēc ciklosporīna atcelšanas sirolima ieteicamā mazākā mērķa koncentrācija (novērtē hromatogrāfiski) ir no 12 līdz 20 ng/ml. Ciklosporīns inhibē sirolima vielmaiņu, un tāpēc sirolima daudzums, ciklosporīnu atceļot, samazināsies, ja vien netiek palielināta sirolima deva. Vidēji, ņemot vērā farmakokinētiskās mijiedarbības trūkumu (divkārtējs devas palielinājums) un paaugstinoties nepieciešamībai pēc imūnsupresīvās iedarbības, kad iztrūkst ciklosporīns (divkārtējs devas palielinājums), sirolima devai vajadzēs būt 4 reizes lielākai. Sirolima devas pieauguma pakāpei jāatbilst ciklosporīna devas samazinājumam.

Ja uzturošās terapijas laikā nepieciešama papildu devas pielāgošana (pēc ciklosporīna atcelšanas), lielākajai daļai pacientu devas pielāgošanu var aprēķināt pēc vienkāršas formulas: jaunā Rapamune deva = pašreizējā deva x (mērķa koncentrācija/pašreizējā koncentrācija). Ja nepieciešams ievērojami paaugstināt sirolima mazāko koncentrāciju, papildus jaunajai uzturošajai devai jāapsver arī piesātinošās devas ievadīšana: Rapamune piesātinošā deva = 3 x (jaunā uzturošā deva – pašreizējā uzturošā deva). Rapamune dienas deva nedrīkst pārsniegt 40 mg. Ja aprēķinātā dienas deva pārsniedz 40 mg tādēļ, ka papildus pievienota piesātinošā deva, piesātinošā deva jāievada 2 dienu laikā. Sirolima mazākā koncentrācija jākontrolē vismaz 3 līdz 4 dienas pēc piesātinošās(o) devas(u) ievadīšanas.

Ieteiktās sirolima 24 stundu mazākās koncentrācijas robežas ir noteiktas hromatogrāfiski. Lai noteiktu sirolima koncentrāciju asinīs, ir izmantotas vairākas pārbaudes metodes. Pašreiz klīniskajā praksē sirolima koncentrācija asinīs tiek mērīta gan ar hromatogrāfiskajām, gan imunoloģiskajām metodēm. Ar šīm atšķirīgajām metodēm iegūtie koncentrācijas rādītāji nav savstarpēji aizstājami. Visas sirolima koncentrācijas, kas minētas šajā zāļu aprakstā, ir vai nu noteiktas hromatogrāfiski, vai pārveidotas, lai atbilstu hromatogrāfiskajiem rādītājiem. Mērķa devu diapazons jāpielāgo saskaņā ar konkrēto

pārbaudes metodi, kas izmantota sirolima mazāko koncentrāciju noteikšanai. Tā kā rezultāti ir atkarīgi no pārbaudes metodes un laboratorijas un šie rezultāti laika gaitā var mainīties, mērķa devu terapeitiskais diapazons jāpielāgo, ļoti labi pārzinot konkrētajā vietā izmantoto pārbaudes metodi. Tādēļ atbildīgajiem vietējās laboratorijas pārstāvjiem pastāvīgi ir jāinformē ārsti par vietējā laboratorijā izmantoto pārbaudes metodi sirolima koncentrācijas noteikšanai asinīs.

Pacienti ar sporādisku limfangioleiomiomatozi (S-LAM)

Terapija ir jāuzsāk un jāveic attiecīgi kvalificēta speciālista vadībā.

Pacientiem ar S-LAM sākotnējai Rapamune devai ir jābūt 2 mg/dienā. Sirolima mazākā koncentrācija asinīs ir jāmēra 10 līdz 20 dienas un jāpielāgo tāda deva, lai saglabātu koncentrāciju robežās no 5 līdz 15 ng/ml.

Lielākajai daļai pacientu devas pielāgošanu var veikt pēc vienkāršas formulas: jaunā Rapamune deva = pašreizējā deva x (mērķa koncentrācija/pašreizējā koncentrācija). Bieža Rapamune devas pielāgošana, pamatojoties uz sirolima ne-līdzsvara stāvokļa koncentrāciju, var izraisīt pārdozēšanu vai devas nepietiekamību, jo sirolimam ir garš eliminācijas pusperiods. Kad Rapamune uzturošā deva ir pielāgota, pacientiem pirms tālākas devas pielāgošanas, veicot koncentrācijas monitorēšanu, ir jāturpina lietot jaunā uzturošā deva vismaz 7 līdz 14 dienas. Kad ir sasniegta stabila deva, terapeitiskā zāļu monitorēšana ir jāveic vismaz reizi 3 mēnešos.

Kontrolētu pētījumu dati par S-LAM ārstēšanu ilgāk nekā vienu gadu pašlaik nav pieejami, tāpēc, lietojot ilglaicīgi, ir jānovērtē ārstēšanas ieguvumi.

Īpašas populācijas

Melnādaino populācija

Ir ierobežota informācija, kas liecina, ka melnādainiem pacientiem (pārsvarā afroamerikāņiem) ar nieru transplantātu, lai sasniegtu preparāta efektivitāti, kādu novēro gaišādainiem pacientiem, nepieciešama augstāka sirolima deva un augstāks sirolima zemākais līmenis. Dati par zāļu drošumu un efektivitāti ir pārāk ierobežoti, lai būtu iespējams sniegt specifiskus ieteikumus par sirolima lietošanu melnādainiem pacientiem.

Gados vecāki cilvēki

Iekšķīgi lietojama Rapamune šķīduma klīniskajos pētījumos netika iekļauts pietiekams skaits pacientu, kuri vecāki par 65 gadiem, lai noteiktu, vai atbildes reakcija uz zālēm atšķiras no jaunāku pacientu atbildes reakcijas (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Devas korekcija nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar traucētu aknu darbību sirolima klīrenss var būt pazemināts (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem Rapamune uzturošo devu ieteicams samazināt aptuveni uz pusi.

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem vēlams rūpīgi kontrolēt sirolimas zemāko koncentrāciju asinīs (skatīt *Zāļu terapeitiskā kontrole un devas pielāgošana*). Rapamune piesātinošo devu koriģēt nav nepieciešams.

Pacienti ar smagiem aknu darbības traucējumiem jākontrolē ik pēc 5 līdz 7 dienām, līdz pēc devas pielāgošanas vai pēc piesātinošas devas 3 secīgas mazākās koncentrācijas uzrāda stabilu sirolima koncentrācijas līmeni, jo ilgstošā pusperioda dēļ aizkavējas līdzsvara stāvokļa sasniegšana.

Pediatriskā populācija

Rapamune drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, nav pierādīta.

Pašlaik pieejamie dati aprakstīti 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām nevar sniegt.

Lietošanas veids

Rapamune paredzēts tikai iekšķīgai lietošanai.

Lai mazinātu atšķirību, Rapamune konsekventi jālieto vai nu ar pārtikas produktiem vai bez tiem.

Jāizvairās no greipfrūtu sulas lietošanas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ieteikumus par zāļu atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Rapamune šķīdums iekšķīgai lietošanai satur sojas eļļu. Pacienti ar alerģiju pret zemesriekstiem vai soju šīs zāles lietot nedrīkst.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Rapamune iedarbība nav pietiekami pētīta pacientiem ar nieru transplantātu, kuriem ir ar augsts imunoloģiskais risks, tādēļ to lietot šai pacientu grupai nav ieteicams (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pacientiem ar nieru transplantātu, kuriem ir kavēta transplantāta funkcija, sirolims var aizkavēt nieru darbības atjaunošanos.

Paaugstinātas jutības reakcijas

Sirolima lietošana ir bijusi saistīta ar paaugstinātas jutības reakcijām, ieskaitot anafilaktiskas/anafilaktoīdas reakcijas, Kvinkes tūsku, eksfoliatīvu dermatītu un paaugstinātas jutības izraisītu vaskulītu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Vienlaicīga terapija

Imūnsistēmu nomācoši līdzekļi (tikai pacientiem ar nieru transplantātu)

Klīnisko pētījumu laikā sirolimu lietoja kopā ar takrolimu, ciklosporīnu, azatioprīnu, mikofenolāta mofetilu, kortikosteroīdiem un citotoksiskām antivielām. Nav plaši pētīta sirolima vienlaicīga lietošana ar citiem imūnsistēmu nomācošiem līdzekļiem.

Vienlaicīgi lietojot Rapamune un ciklosporīnu, jākontrolē nieru darbība. Pacientiem ar paaugstinātu seruma kreatinīna līmeni jāapsver atbilstoša imūnsistēmu nomācošās terapijas korekcija. Piesardzība jāievēro, ja vienlaicīgi ordinē citas zāles ar kaitīgu ietekmi uz nieru darbību.

Pacientiem, kuri ciklosporīnu un Rapamune saņēma ilgāk kā 3 mēnešus, seruma kreatinīna līmenis bija augstāks un aprēķinātais glomerulu filtrācijas ātrums mazāks kā pacientiem, kuri saņēma ciklosporīnu un placebo vai azatioprīnu. Pacientiem, kuri veiksmīgi pārtrauca ciklosporīna terapiju, seruma kreatinīna līmenis bija zemāks un aprēķinātais glomerulu filtrācijas ātrums lielāks, kā arī mazāks ļaundabīgu veidojumu biežums nekā pacientiem, kuri turpināja saņemt ciklosporīnu. Nerekomendē ilgstošu uzturošo terapiju, vienlaicīgi lietojot Rapamune un ciklosporīnu.

Pamatojoties uz turpmākajos klīniskajos pētījumos iegūto informāciju, nav ieteicama Rapamune, mikofenolāta mofetila un kortikosteroīdu lietošana vienlaicīgi ar IL-2 receptoru antivielu (IL2R Ab) inducēšanu jaunu (*de novo*) nieru transplantāciju gadījumos (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ieteicama periodiska olbaltumvielu sekrēcijas daudzuma kontrole urīnā. Pētījumā, kurā tika izvērtēta uzturošo terapiju saņemošo nieru transplantācijas pacientu pāriešana no kalcineirīna inhibitoru lietošanas uz Rapamune lietošanu, parasti novēroja palielinātu olbaltumvielu sekrēciju urīnā laika posmā no 6 līdz 24 mēnešiem pēc Rapamune lietošanas sākšanas (skatīt 5.1. apakšpunktu). Ziņots arī par jauniem nefrozes (nefrotiskais sindroms) gadījumiem 2 % pētīto pacientu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pamatojoties uz datiem no atklāta randomizēta pētījuma, agrīna pāreja no kalcineirīna inhibitora takrolima uz Rapamune uzturošo terapiju saņemošiem nieru transplantācijas pacientiem tika saistīta ar nelabvēlīgu drošuma profilu bez efektivitātes ieguvuma, tādēļ tā nav ieteicama (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Vienlaicīga Rapamune un kalcineirīna inhibitoru lietošana var palielināt kalcineirīna inhibitoru izraisīto hemolītiski urēmiskā sindroma/trombotiskās trombocitopēniskās purpuras/trombotiskās mikroangiopātijas (HUS/TTP/TMA) risku.

HMG-CoA reduktāzes inhibitori

Klīniskie pētījumi liecināja, ka labi panesama ir vienlaicīga Rapamune un HMG-CoA reduktāzes inhibitoru un/vai fibrātu lietošana. Rapamune terapijas laikā, vienlaicīgi lietojot vai nelietojot CsA, jākontrolē, vai pacientiem nav paaugstināts lipīdu līmenis, un pacientiem, kuri lieto HMG-CoA reduktāzes inhibitoru un/vai fibrātu, jākontrolē iespējamā rabdomiolīzes un citu nevēlamo blakusparādību attīstība, kuras minētas šo zāļu aprakstos.

Citohroma P450 izoenzīmi un P-glikoproteīns

Sirolima lietošana vienlaikus ar spēcīgiem CYP3A4 un/vai vairāku zāļu efliksa sūkņa P-glikoproteīna (P-gp) inhibitoriem (piemēram, ketokonazolu, vorikonazolu, itraconazolu, telitromicīnu vai klaritromicīnu) var paaugstināt sirolima līmeni asinīs un nav ieteicama.

Nav ieteicams lietot vienlaikus ar spēcīgiem CYP3A4 un/vai P-gp induktoriem (piemēram, rifampīnu, rifabutīnu).

Ja nevar izvairīties no CYP3A4 un/vai P-gp induktoru vai inhibitoru vienlaicīgas lietošanas, ieteicams kontrolēt sirolima koncentrāciju asinīs un pacienta klīnisko stāvokli, kamēr šos līdzekļus lieto vienlaikus ar sirolimu un pēc to lietošanas pārtraukšanas. Var būt nepieciešama sirolima devas pielāgošana (skatīt 4.2. un 4.5. apakšpunktu).

Angioedēma

Vienlaicīga Rapamune un angiotenzīnu konvertējošā enzīma (AKE) inhibitoru lietošana ir izraisījusi Kvinkes tūskai līdzīgas reakcijas. Arī paaugstināta sirolima līmeņa gadījumā, piemēram, mijiedarbojoties ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem, (vienlaicīgi lietojot/nelietojot AKE inhibitorus) iespējama angioedēmas veidošanās (skatīt 4.5. apakšpunktu). Dažkārt angioedēma var izzust, pārtraucot Rapamune lietošanu vai samazinot tā devu.

Lietojo ar sirolimu vienlaicīgi ar AKE inhibitoriem, pacientiem ar nieru transplantātu novēroja ar biopsiju apstiprinātas akūtas atgrūšanas (*Biopsy confirmed acute rejection, BCAR*) rādītāju paaugstināšanos (skatīt 5.1. apakšpunktu). Pacienti, kuri saņem sirolima terapiju vienlaicīgi ar AKE inhibitoriem, rūpīgi jānovēro.

Vakcinācija

Imunitāti nomācoši līdzekļi var ietekmēt atbildes reakciju uz vakcināciju. Ārstēšanas laikā ar imunitāti nomācošiem līdzekļiem, ieskaitot Rapamune, vakcinācijas efektivitāte var būt samazināta. Ārstēšanas laikā ar Rapamune jāizvairās no dzīvu vakcīnu lietošanas.

Ļaundabīgi veidojumi

Imūnsistēmas nomākums var radīt paaugstinātu uzņēmību pret infekcijām un iespējamu limfomas un citu ļaundabīgu, īpaši ādas, audzēju attīstību (skatīt 4.8 apakšpunktu). Kā parasti, pacientiem ar paaugstinātu ādas vēža risku jāierobežo saules gaismas un ultravioleto (UV) staru iedarbība, valkājot aizsargājošu apģērbu un lietojot aizsargkrēmu ar augstu aizsardzības pakāpi.

Infekcijas

Pārāk liels imūnsistēmas nomākums var paaugstināt uzņēmību pret infekcijām, arī oportūnistiskām (baktēriju, sēnīšu, vīrusu un viensūņu) infekcijām, letālām infekcijām un sepsi.

Pacientiem ar nieru transplantātu šādas slimības ir arī BK vīrusu ierosināta nefropātija un JC vīrusu ierosināta progresējoša multifokāla leukoencefalopātija (PML). Šīs infekcijas slimības nereti ir saistītas ar izteiktu vispārēju imūnsistēmas nomākumu un var izvērsties smagos stāvokļos vai izraisīt pacienta nāvi, tāpēc ārstam tās ir jāņem vērā, nosakot diferenciāldiagnozi pacientiem ar nomāktu imūnsistēmu, kam pavājinās nieru darbība vai arī ir konstatēti neiroloģiski simptomi.

Ziņots par *Pneumocystis carinii* izraisītiem pneimonijas gadījumiem pacientiem ar nieru transplantātu, kuri nesaņēma profilaktisku pretmikrobu terapiju. Tādēļ pirmos 12 mēnešus pēc transplantācijas profilaksei vēlams ordinēt pretmikrobu terapiju pret *Pneumocystis carinii* izraisītu pneimoniju.

3 mēnešus pēc nieru transplantācijas ir ieteicama citomegalovīrusa (CMV) profilakse, jo īpaši pacientiem ar paaugstinātu risku pret CMV slimībām.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem vēlams rūpīgi kontrolēt sirolima zemāko koncentrāciju asinīs. Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem uzturošo devu ieteicams samazināt uz pusi, pamatojoties uz pazemināto klīrensu (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu). Tā kā šiem pacientiem pusperiods ir ilgstošs, pēc piesātinošās devas vai devas mainīšanas ilgstoši jāveic zāļu terapeitiskā kontrole, līdz tiek sasniegtas stabilas koncentrācijas (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Populācijas ar plaušu vai aknu transplantāciju

Rapamune drošums un efektivitāte, lietojot imūnsupresīvajā terapijā, nav pētīti pacientiem ar aknu vai plaušu transplantāciju, tādēļ šādos gadījumos lietošanu nerekomendē.

Divos klīniskos pētījumos pacientiem ar tikko veiktu aknu transplantāciju sirolima lietošana kopā ar ciklosporīnu vai takrolimu bija saistīta ar aknu artēriju trombozes pieaugumu, lielākoties izraisot transplantāta atgrūšanu vai nāvi.

Klīniskajā pētījumā, kurā pēc nejaušības principa izvēlētiem pacientiem 6–144 mēnešus pēc aknu transplantācijas kalcineirīna inhibitoru (KNI) režīms tika nomainīts uz sirolima režīmu, pārējiem dalībniekiem turpinot lietot KNI, koriģētais pamata glomerulārās filtrācijas ātrums (GFR) pēc 12 mēnešiem abās grupās neatšķīrās (attiecīgi -4,45 ml/min un -3,07 ml/min). Pētījums arī neparādīja to, ka pacientu grupā, kurā iepriekš lietotās zāles tika nomainītas uz sirolimu, būtu biežāk sastopams kombinēto transplantātu zudums, dzīvildzes datu trūkums un nāves gadījumi, salīdzinot ar grupu, kurā turpināja lietot KNI. Nāves gadījumu īpatsvars pacientu grupā, kurā iepriekš lietotās zāles tika nomainītas uz sirolimu, bija lielāks nekā to pacientu grupā, kas turpināja lietot KNI, lai gan dati būtiski neatšķīrās. Priekšlaicīgas izstāšanās no pētījuma, nevēlamu blakusparādību (un īpaši infekciju) un ar biopsiju apstiprinātu akūtas aknu transplantātu atgrūšanas gadījumu īpatsvars pēc 12 mēnešiem pacientiem, kuru iepriekš lietotās zāles tika nomainītas ar sirolimu, bija ievērojami lielāks nekā to pacientu grupā, kuri turpināja lietot KNI.

Ziņots par bronhu anastomozes atvēršanās gadījumiem, lielākoties letāliem, pacientiem ar tikko transplantētu plaušu, ja sirolims ir lietots kā daļa no imūnsupresīvās terapijas.

Sistēmiskā iedarbība

Ir bijuši ziņojumi par lēnāku vai kavētu brūču dzīšanu pacientiem, kuri lietojuši Rapamune, tostarp par limfocēli un brūču atvēršanos pacientiem ar nieru transplantātu. Pacientiem ar ķermeņa masas indeksu (KMI), kas lielāks par 30 kg/m², saskaņā ar medicīniskās literatūras datiem, var būt paaugstināts risks, kas saistīts ar lēnāku brūču dzīšanu.

Ir bijuši ziņojumi arī par šķidruma uzkrāšanos, ieskaitot perifēro tūsku, limfātisko tūsku, izsvīdumu pleiras dobumā un perikardā (ieskaitot hemodinamiski nozīmīgus izsvīdumus bērniem un pieaugušajiem) pacientiem, kuri saņēmuši Rapamune.

Rapamune lietošana ir saistīta ar paaugstinātu holesterīna un triglicerīdu līmeni serumā, kā dēļ var būt nepieciešama ārstēšana. Pacientiem, kuri saņēmuši Rapamune, ar laboratoriskām metodēm jākontrolē iespējamā hiperlipidēmija un, to konstatējot, jāievēro diēta, jāveic fiziski vingrinājumi un jālieto lipīdu līmeni pazeminoši līdzekļi. Pirms imūnsupresīvās terapijas sākšanas, kas ietver Rapamune lietošanu, pacientiem ar zināmu hiperlipidēmiju jānovērtē potenciālā ieguvuma un riska attiecība. Līdzīgi potenciālā ieguvuma un riska attiecība jāpārvērtē, turpinot Rapamune terapiju pacientiem ar smagu grūti ārstējamu hiperlipidēmiju.

Etilspirts

Rapamune iekšķīgi lietojamais šķīdums satur līdz 3,17 tilpuma procentiem etilspirta (alkohola). 6 mg piesātinošā deva satur līdz 150 mg alkohola, kas atbilst 3,80 ml alus vai 1,58 ml vīna. Šis daudzums var būt kaitīgs alkoholiķiem, un tas būtu jāņem vērā, ārstējot grūtnieces vai sievietes, kuras baro bērnu ar krūti, bērnus un augsta riska pacientus, piemēram, cilvēkus ar aknu slimībām vai epilepsiju. Uzturošās devas, kas nepārsniedz 4 mg, satur maz etilspirta (100 mg vai mazāk), kas, visticamāk, ir pārāk maz, lai kaitētu.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Sirolimu zarnu sienīnās un aknās izteikti metabolizē CYP3A4 izoenzīms. Sirolims ir arī daudzu zāļu efliksa sūkņa, P-glikoproteīna (P-gp), kas atrodas tievajās zarnās, substrāts. Tādējādi sirolima absorbciju un sekojošu elimināciju var ietekmēt vielas, kas ietekmē šos proteīnus. CYP3A4 inhibitori (tādi kā ketokonazols, vorikonazols, itraconazols, telitromicīns vai klaritromicīns) samazina sirolimas metabolismu un palielina sirolima līmeni. CYP3A4 induktori (tādi kā rifampīns vai rifabutīns) palielina sirolima metabolismu un samazina sirolima līmeni. Sirolimu nerekomendē lietot vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem vai CYP3A4 induktoriem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Rifampicīns (CYP3A4 induktors)

Vairākkārtēju rifampicīna devu lietošana samazināja sirolima koncentrāciju asinīs pēc tam, kad tika lietota viena Rapamune iekšķīgi lietojama šķīduma 10 mg deva. Rifampicīns palielina sirolima klīrensu aptuveni 5,5 reizes un samazina AUC un C_{max} aptuveni par attiecīgi 82 % un 71 %. Neiesaka vienlaicīgi lietot sirolimu un rifampicīnu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ketokonazols (CYP3A4 inhibitors)

Vairākkārtējas ketokonazola devas ievērojami ietekmē sirolima absorbcijas ātrumu un pakāpi, kā arī Rapamune iekšķīgi lietojamā šķīdumā esošā sirolima iedarbību, uz ko norāda sirolima C_{max}, t_{max} un AUC pieaugums attiecīgi 4,4 reizes, 1,4 reizes un 10,9 reizes. Neiesaka vienlaicīgi lietot sirolimu un ketokonazolu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vorikonazols (CYP3A4 inhibitors)

Veseliem cilvēkiem vienlaicīgi ordinējot sirolima (reizes deva pa 2 mg) un vairākkārtējas vorikonazola iekšķīgi lietojamās devas (1. dienā pa 400 mg ik pēc 12 stundām, pēc tam 8 dienas pa 100 mg ik pēc 12 stundām), tika ziņots par sirolima $C_{\max}$ un AUC palielināšanos attiecīgi vidēji 7 reizes un 11 reizes. Neiesaka vienlaicīgi lietot sirolimu un vorikonazolu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Diltiazems (CYP3A4 inhibitors)

Vienlaicīga iekšķīga 10 mg Rapamune šķīduma un 120 mg diltiazema lietošana ievērojami ietekmē sirolima biopieejamību. Sirolima $C_{\max}$, $t_{\max}$ un AUC palielinās attiecīgi 1,4 reizes, 1,3 reizes un 1,6 reizes. Sirolims neietekmē ne diltiazema, ne tā metabolītu dezacetildiltiazema un dezmetildiltiazema farmakokinētiku. Ja ordinē diltiazemu, jākontrolē sirolima koncentrācija asinīs, un var būt nepieciešama tā devas korekcija.

Verapamils (CYP3A4 inhibitors)

Vairākkārtēju verapamila devu un iekšķīgi lietojama sirolima šķīduma ordinēšana būtiski ietekmēja abu zāļu absorbcijas ātrumu un apjomu. Asinīs sirolima $C_{\max}$, $t_{\max}$ un AUC palielinājās attiecīgi 2,3 reizes, 1,1 reizi, un 2,2 reizes. Plazmā gan S(-) verapamila $C_{\max}$, gan AUC palielinājās 1,5 reizes, un $t_{\max}$ samazinājās par 24 %. Jākontrolē sirolima līmenis, un jāapsver atbilstoša abu zāļu devu samazināšana.

Eritromicīns (CYP3A4 inhibitors)

Vairākkārtēju eritromicīna devu un iekšķīgi lietojama sirolima šķīduma ordinēšana ievērojami palielināja abu zāļu absorbcijas ātrumu un apjomu. Asinīs sirolima $C_{\max}$, $t_{\max}$ un AUC palielinājās attiecīgi 4,4 reizes, 1,4 reizes un 4,2 reizes. Plazmā bāzes eritromicīna $C_{\max}$, $t_{\max}$ un AUC palielinājās attiecīgi 1,6 reizes, 1,3 reizes un 1,7 reizes. Jākontrolē sirolima līmenis, un jāapsver atbilstoša abu zāļu devu samazināšana.

Ciklosporīns (CYP3A4 substrāts)

Ciklosporīns A (CsA) būtiski palielināja sirolima absorbcijas pakāpi un ātrumu. Sirolimu (5 mg) lietojot vienlaicīgi ar CsA (300 mg) un 2 stundas (5 mg) un 4 stundas (10 mg) pēc tā, sirolima AUC palielinājās attiecīgi par aptuveni 183 %, 141 % un 80 %. Sirolima $C_{\max}$ un $t_{\max}$ palielināšanās atspoguļo arī CsA iedarbību. Lietojot 2 stundas pirms CsA, sirolima $C_{\max}$ un AUC netika ietekmēti. Sirolima reizes deva veseliem brīvprātīgajiem ciklosporīna (mikroemulsijas veidā) farmakokinētiku neietekmēja, ja tos lietoja vienlaicīgi vai ar 4 stundu starplaiku. Rapamune iesaka lietot 4 stundas pēc ciklosporīna (mikroemulsijas veidā) lietošanas.

Kanabidiols (P-gp inhibitors)

Ir ziņots par paaugstinātu sirolima līmeni asinīs kanabidiola vienlaicīgas lietošanas laikā. Kanabidiola lietošana vienlaikus ar citu perorāli lietotu mTOR inhibitoru pētījumā, kurā piedalījās veseli brīvprātīgie, izraisīja mTOR inhibitora iedarbības palielināšanos aptuveni 2,5 reizes gan attiecībā uz $C_{\max}$, gan AUC, jo kanabidiols inhibē zarnu P-gp efluksu. Kanabidiola un Rapamune vienlaicīgas lietošanas gadījumā jāievēro piesardzība, rūpīgi kontrolējot blakusparādības. Jākontrolē sirolima līmenis asinīs un pēc vajadzības jāpielāgo deva (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Perorālie kontracepcijas līdzekļi

Starp Rapamune perorāli lietojamo šķīdumu un 0,3 mg norgestrela/0,03 mg etinilestradiola klīniski nozīmīga farmakokinētiska mijiedarbība nav novērota. Lai gan vienreizējas devas mijiedarbības pētījums, lietojot perorālu kontracepcijas līdzekli, neliecina par farmakokinētisku mijiedarbību, rezultāti neizslēdz farmakokinētikas izmaiņas, kas varētu ietekmēt perorālo kontracepcijas līdzekļu efektivitāti, ilgstoši lietojot Rapamune.

Citi iespējamie mijiedarbības veidi

CYP3A4 inhibitori var palēnināt sirolima metabolismu un paaugstināt sirolima koncentrāciju asinīs. Pie šādiem inhibitoriem pieder noteikti pretsēnīšu līdzekļi (piem., klotrimazols, flukonazols, itrakonazols, vorikonazols), noteikti antibiotiskie līdzekļi (piem., troleandomicīns, telitromicīns, klaritromicīns), noteikti proteāzes inhibitori (piem., ritonavīrs, indinavīrs, boceprevīrs, telaprevīrs), nikardipīns, bromkriptīns, cimetidīns, danazols un letermovīrs.

CYP3A4 induktori var paātrināt sirolima metabolismu un samazināt sirolima koncentrāciju asinīs (piemēram, asinszāle (*Hypericum perforatum*)); antikonvulsanti: karbamazepīns, fenobarbitāls, fenitoīns).

Lai gan sirolims inhibē cilvēka aknu mikrosomu citohromus P₄₅₀ CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 un CYP3A4/5 *in vitro*, nav gaidāms, ka aktīvā viela inhibēs šo izoenzīmu aktivitāti *in vivo*, jo inhibīcijai nepieciešamā sirolima koncentrācija ir daudz augstāka kā pacientiem, kas saņēmuši terapeitiskas Rapamune devas. P-gp inhibitori var kavēt sirolima izvadi no zarnu šūnām un paaugstināt sirolima koncentrāciju.

Greipfrūtu sula ietekmē CYP3A4 mediēto metabolismu, un tāpēc no tās lietošanas ir jāizvairās.

Var novērot farmakokinētisku mijiedarbību ar kuņģa-zarnu trakta prokinētiskām vielām, tādām kā cisapīds un metoklopramīds.

Nav novērota klīniski nozīmīga farmakokinētiska mijiedarbība starp sirolimu un jebkuru no sekojošajām aktīvajām vielām: aciklovīru, atorvastatīnu, digoksīnu, glibenklamīdu, metilprednizolonu, nifedipīnu, prednizolonu un trimetoprimu/sulfametoksazolu.

Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Rapamune terapijas laikā un 12 nedēļas pēc tās jālieto efektīva kontracepcijas metode (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Grūtniecība

Dati par sirolima lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkam nav zināms. Grūtniecības laikā Rapamune nevajadzētu lietot, ja vien nav absolūtas nepieciešamības. Rapamune terapijas laikā un 12 nedēļas pēc tās jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Barošana ar krūti

Pēc radioaktīvi iezīmēta sirolimas ievadīšanas žurkām radioaktivitāti konstatē žurku mātes pienā. Nav zināms, vai sirolims izdalās cilvēka pienā. Tā kā zīdaiņiem iespējamās sirolima izraisītas nevēlamās blakusparādības, terapijas laikā ar Rapamune barošana ar krūti būtu jāpārtrauc.

Fertilitāte

Atsevišķiem pacientiem, kas ārstēti ar Rapamune, ir novērota spermas kvalitātes pasliktināšanās. Pēc Rapamune lietošanas pārtraukšanas vairumā gadījumu šī ietekme ir bijusi atgriezeniska (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav zināma Rapamune ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Nevēlamās blakusparādības, kas novērotas orgānu atgrūšanas profilaksē nieru transplantācijas gadījumā

Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības (sastopamas > 10 % pacientu) ir trombocitopēnija, anēmija, drudzis, hipertensija, hipokaliēmija, hipofosfatēmija, urīnceļu infekcijas, hiperholesterinēmija, hiperglikēmija, hipertrigliceridēmija, sāpes vēderā, limfocēle, perifēra tūska, locītavu sāpes, akne, caureja, sāpes, aizcietējums, slikta dūša, galvassāpes, paaugstināta seruma kreatinīna un paaugstināta seruma laktātdehidrogenāzes (LDH) koncentrācija.

Jebkuras(u) blakusparādības(u) sastopamība var palielināties, pieaugot mazākajai sirolima koncentrācijai.

Turpmāk sarakstā norādītās nevēlamās blakusparādības ir iegūtas no pieredzes klīniskos pētījumos un pēc reģistrācijas.

Nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas pa orgānu sistēmām atbilstoši to biežumam (pacientu skaits, kam paredzama blakusparādība) saskaņā ar šādu iedalījumu: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10000$ līdz $< 1/1000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Vairums pacientu saņēma imūnsupresīvo terapiju, kas ietvēra Rapamune kopā ar citām imūnsupresīvām zālēm.

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži ($\geq 1/10$)	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$)	Reti ($\geq 1/10000$ līdz $< 1/1000$)	Biežums nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)
Infekcijas un infestācijas	Pneimoniya Sēnīšu infekcija Vīrusu infekcija Bakteriāla infekcija Herpes simplex infekcija Urīnceļu infekcija	Sepse Pielonefrīts Citomegalovīrusa infekcija <i>Herpes zoster</i> , ko izraisījis <i>varicella zoster</i> vīruss	<i>Clostridium difficile</i> izraisīts enterokolīts Mikobaktēriju izraisīta infekcija (ieskaitot tuberkulozi) Epšteina-Barra vīrusa infekcija		

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži (≥1/10)	Bieži (≥1/100 līdz <1/10)	Retāk (≥1/1000 līdz <1/100)	Reti (≥1/10000 līdz <1/1000)	Biežums nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)		Ne-melanomas ādas vēzis*	Limfoma* Ļaundabīga melanoma* Pēctransplantācijas limfoproliferatīvas slimības		Neiroendokrīnā ādas karcinoma*
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Trombocitopēnija Anēmija Leikopēnija	Hemolītiski urēmiskais sindroms Neitropēnija	Pancitopēnija Trombotiskā trombocitopēniskā purpura		
Imūnsistēmas traucējumi		Paaugstinātas jutības reakcijas (ieskaitot angioedēmu, anafilaktisku reakciju un anafilaktoīdu reakciju)			
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Hipokaliēmija Hīpofosfatēmija Hiperlipidēmija (ieskaitot hiperholesterinēmiju) Hiperglikēmija Hipertrigliceridēmija Cukura diabēts				
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes				Mugurējās atgriezeniskās encefalopātijas sindroms
Sirds funkcijas traucējumi	Tahikardija	Izsvīdums perikardā			
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Limfocēle Hipertensija	Vēnu tromboze (ieskaitot dziļo vēnu trombozi)	Limfātiskā tūska		
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		Plaušu artērijas trombembolija Pneimonīts* Izsvīdums pleiras dobumā Deguna asiņošana	Plaušu asiņošana	Proteīnu uzkrāšanās alveolās	
Kuņģa- zarnu trakta traucējumi	Sāpes vēderā Caureja Aizcietējums Slikta dūša	Pankreatīts Stomatīts Ascīts			

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži (≥1/10)	Bieži (≥1/100 līdz <1/10)	Retāk (≥1/1000 līdz <1/100)	Reti (≥1/10000 līdz <1/1000)	Biežums nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Patoloģiskas izmaiņas aknu funkciju testu rezultātos (ieskaitot paaugstinātu alanīnamino-transferāzes līmeni un paaugstinātu aspartātamino-transferāzes līmeni)		Aknu mazspēja*		
Ādas un zemādas audu bojājumi	Izsitumi Akne		Eksfoliatīvs dermatīts	Paaugstinātas jutības vaskulīts	
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Locītavu sāpes	Osteonekroze			
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Proteinūrija		Nefrotiskais sindroms (skatīt 4.4. apakšpunktu) Fokāla segmentāla glomerulo-skleroze*		
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Menstruālie traucējumi (ieskaitot amenoreju un menorāģiju)	Olnīcu cistas			
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Tūska Perifēra tūska Drudzis Sāpes Palēnināta brūču dzīšana*				
Izmeklējumi	Paaugstināts seruma laktātdehidrogenāzes līmenis Paaugstināts seruma kreatinīna līmenis				

*Skatīt tālāk šajā apakšpunktā.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Imūnsistēmas nomākums palielina limfomas un citu, jo sevišķi ādas, ļaundabīgo audzēju rašanās iespēju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Saņemti ziņojumi par BK vīrusu ierosinātu nefropātiju, kā arī JC vīrusu ierosinātu progresējošu multifokālu leikoencefalopātiju (PMLK), kas tika konstatētas ar imūnsistēmu nomācošiem līdzekļiem, tajā skaitā ar Rapamune ārstētiem pacientiem.

Saņemti ziņojumi par hepatotoksiskumu. Risks var palielināties, pieaugot mazākajam sirolima līmenim. Retos gadījumos saņemti ziņojumi par letālu aknu nekrozi paaugstināta mazākā sirolima līmeņa gadījumā.

Pacientiem, kuri saņem imunitāti nomācošus līdzekļus, ieskaitot Rapamune, bijuši intersticiālas plaušu slimības gadījumi (to vidū pneimonīts un reti obliterējošs bronhiolīts ar pāreju pneimonijā un plaušu fibrozē), daži no tiem ar letālu iznākumu, ar nepierādītu infekciozo izraisītāju. Dažos gadījumos intersticiāla plaušu slimība izzuda pēc Rapamune lietošanas pārtraukšanas vai devas samazināšanas. Risks var palielināties, pieaugot mazākajam sirolima līmenim.

Atsevišķos gadījumos ziņots par palēninātu brūču sadzīšanu pēc transplantācijas operācijas, ieskaitot fasciālu atvēršanos, šuves trūci un anastomozes atvēršanos (piemēram, brūces, asinsvadu, elpceļu, urīnvadu, žultsceļu).

Atsevišķiem pacientiem, kas ārstēti ar Rapamune, ir novērota spermas kvalitātes pasliktināšanās. Pēc Rapamune lietošanas pārtraukšanas vairumā gadījumu šī ietekme ir bijusi atgriezeniska (skatīt 5.3. .apakšpunktu).

Pacientiem ar kavētu transplantāta funkciju sirolims var aizkavēt nieru darbības atjaunošanos.

Vienlaicīga sirolima un kalcineirīna inhibitoru lietošana var palielināt kalcineirīna inhibitoru izraisīto HUS/TTP/TMA (hemolītiski urēmisko sindromu/ trombotiski trombocitopēnisko purpuru/trombotisko mikroangiopātiju) risku.

Ziņojumos ir minēta arī fokāla segmentāra glomeruloskleroze.

Ir bijuši ziņojumi arī par šķidruma uzkrāšanos, ieskaitot perifēro tūsku, limfātisko tūsku, izsvīdumu pleiras dobumā un perikardā (ieskaitot hemodinamiski nozīmīgus izsvīdumus bērniem un pieaugušajiem) pacientiem, kuri saņēmuši Rapamune.

Pētījumā, kurā tiek novērtēta pārejas no kalcineirīna inhibitoru lietošanas uz sirolimu lietošanu (mērķa līmenis 12-20 ng/ml) drošums un efektivitāte uzturošo terapiju saņemošiem nieru transplantācijas pacientiem, tika apturēta pacientu iekļaušana pacientu apakšgrupā (n=90), kuriem glomerulārās filtrācijas pamata ātrums ir mazāks par 40 ml/min (skatīt 5.1 apakšpunktu). Šajā sirolima terapijas grupā tika novērots lielāks daudzums nopietnu nevēlamo blakusparādību, ieskaitot pneimoniju, akūtu atgrūšanu, transplantāta zudumu un nāves gadījumus (n=60, vidējais laiks pēc transplantācijas 36 mēneši).

Ziņots par olnīcu cistām un menstruāliem traucējumiem (ieskaitot, amenoreju un menorāģiju). Pacientes ar simptomātiskām olnīcu cistām būtu turpmāk jānovēro. Olnīcu cistas sastopamība var būt augstāka sievietēm pirmsmenopauzes periodā, salīdzinot ar sievietēm pēcmenopauzes periodā. Dažos gadījumos olnīcu cistas un šie menstruālie traucējumi pazūd pēc Rapamune lietošanas pārtraukšanas.

Pediatriskā populācija

Nav veikti kontrolēti klīniskie pētījumi par to, kā uz bērniem un pusaudžiem (jaunākiem par 18 gadiem) iedarbojas Rapamune devas, kas būtu salīdzināmas ar šobrīd pieaugušajiem ieteiktajām.

Drošums tika vērtēts kontrolētā klīniskā pētījumā, kurā iekļāva par 18 gadiem jaunākus nieru transplantācijas pacientus ar augstu imunoloģisko risku, kas bija izpaudies kā vismaz viena akūta alotransplantāta atgrūšanas epizode un/vai nieru biopsijā konstatēta alotransplantāta hroniska nefropātija (skatīt 5.1. apakšpunktu). Rapamune lietošana kopā ar kalcineirīna inhibitoriem un kortikosteroīdiem tika saistīta ar lielāku iespējamību, ka pacientam pavājināsies nieru darbība, patoloģiski mainīsies seruma lipīdu sastāvs (tajā skaitā arī paaugstināsies triglicerīdu un holesterīna līmenis serumā), kā arī attīstīsies urīnceļu infekcijas. Pētītais ārstēšanas režīms (ilgstoša Rapamune lietošana kopā ar kalcineirīna inhibitoru) nav indicēts ne pieaugušajiem, ne pediatrijas pacientiem (skatīt 4.1. apakšpunktu).

Citā pētījumā tika iekļauti nieru transplantācijas pacienti vecumā līdz 20 gadiem, lai novērtētu, cik nekaitīga ir pakāpeniska atteikšanās no kortikosteroīdiem (kad pēc transplantācijas ir pagājuši seši mēneši), ja pacients imūnsistēmas nomākšanai ir lietojis pilnas Rapamune un kalcineirīna inhibitora devas kopā ar baziliksīmabū kā ierosinātāju, 19 (6,9%) no 274 iekļautajiem pacientiem saskaņā ar ziņojumu attīstījās limfocītu proliferācijas pēctransplantācijas traucējumi (PTLD). Šie traucējumi attīstījās 13 (15,6%) no 89 pirms operācijas Epstein-Barra vīrusa (EBV) seronegatīvajiem pacientiem. Visi pacienti, kam attīstījās PTLD, bija jaunāki par 18 gadiem.

Ir iegūts pārāk maz pieredzes, lai ieteiktu Rapamune izmantot bērniem un pusaudžiem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pacientiem ar S-LAM novērotās nevēlamās blakusparādības

Kontrolētā klīniskā pētījumā, kurā piedalījās 89 pacienti ar LAM, no kuriem 81 pacientam bija S-LAM, un 42 no tiem tika ārstēti ar Rapamune (skatīt 5.1. apakšpunktu), tika vērtēts zāļu lietošanas drošums. Pacientiem ar S-LAM novērotās nevēlamās blakusparādības bija atbilstošas jau zināmajam zāļu drošuma profilam indikācijai- orgānu atgrūšanas profilaksei nieru transplantācijas gadījumā, ar papildus novērotu ķermeņa masas samazināšanos, par kuru pētījumā tika ziņots kā biežāk sastopamu, lietojot Rapamune, salīdzinājumā ar placebo (bieži, 9,5% salīdzinājumā ar bieži, 2,6%).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju](#).

4.9. Pārdozēšana

Pašlaik pieredze par pārdozēšanas gadījumiem ir minimāla. Viens pacients pēc 150 mg Rapamune iekšķīgas lietošanas pārcieta sirds priekškambaru fibrilāciju. Simptomi, ko novēro pārdozēšanas gadījumos, galvenokārt, ir tādi paši kā nevēlamās blakusparādības, kas uzskaitītas 4.8. apakšpunktā. Visos pārdozēšanas gadījumos vēlami vispārēji balstterapijas pasākumi. Tā kā Rapamune slikti šķīst ūdenī un tas viegli saistās ar eritrocītiem un plazmas olbaltumvielām, nav gaidāms, ka dialīzes procesā izdosies izvadīt nozīmīgu Rapamune daudzumu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsistēmu nomācoši līdzekļi, ATĶ kods: L04AH01.

Sirolims bloķē kalcija atkarīgo un neatkarīgo starpšūnu signālu transdukciju un inhibē vairākuma ierosinātāju izraisītu T-šūnu aktivāciju. Pētījumi pierāda, ka sirolima darbības mehānisms nav līdzīgs ciklosporīna, takrolima un citu imūnsistēmu nomācošo līdzekļu darbības mehānismam. Eksperimenti liecina, ka sirolims saistās ar specifisku citoplazmas olbaltumvielu FKPB-12 un ka izveidojies FKPB12-sirolima komplekss zīdītājiem inhibē rapamicīna mērķsubstrātu, kas ir šūnu cikla progresijas galvenā kināze. Rezultātā tiek bloķēti daži specifiski signālu transdukcijas ceļi un inhibēta limfocītu aktivācija, kā rezultātā iestājas imūnsistēmas nomākums.

Dzīvniekiem sirolims tieši ietekmē T un B šūnu aktivāciju un nomāc imūnreakcijas, piemēram, alotransplantāta atgrūšanu.

LAM ietver plaušu audu infiltrāciju ar gludajiem muskuļiem līdzīgām šūnām, kas aizvieto tuberozās sklerozes kompleksa (*tuberous sclerosis complex*- TSC) gēnu (LAM šūnas) inaktivējošās mutācijas. TSC gēna funkcijas zudums zīdītājiem aktivē rapamicīna mērķsubstrāta signālceļus, izraisot šūnu proliferāciju un limfangiogēno augšanas faktoru atbrīvošanos. Sirolims zīdītājiem inhibē aktivētā rapamicīna mērķsubstrāta ceļu un tādējādi arī LAM šūnu proliferāciju.

Klīniskie pētījumi

Orgānu atgrūšanas profilakse

Pacientus zema un vidēja imunoloģiska riska apstākļos, tajā skaitā pacientus, kuri saņēma nieru alotransplantātu no dzīva vai miruša donora, un retransplantātu recipientus, kuriem transplantāts netika atgrūsts vismaz 6 mēnešus, pakļāva 3. fāzes pētījumam, atceļot ciklosporīnu un turpinot Rapamune terapiju. Ciklosporīna terapiju neatcēla pacientiem ar akūtu transplantāta atgrūšanu (3. pakāpe pēc *Banff*), dializējamiem pacientiem, pacientiem ar seruma kreatinīna līmeni virs 400 $\mu\text{mol/l}$ vai pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, kas nepieļauj pārtraukt ciklosporīna lietošanu. Ciklosporīna eliminācijas-Rapamune terapiju uzturošajos pētījumos nav pētīts pietiekams skaits pacientu augsta imunoloģiska riska apstākļos, kad iespējama transplantāta atgrūšana. Šīs terapijas veids minētajiem pacientiem nav vēlams.

Pēc 12, 24 un 36 mēnešiem transplantātu un pacientu dzīvildze abās grupās bija līdzīga. Pēc 48 mēnešiem tika konstatēta statistiski nozīmīga atšķirība transplantāta dzīvildzē par labu tai pacientu grupai, kas saņēma Rapamune pēc ciklosporīna eliminācijas, salīdzinājumā ar to grupu, kas saņēma vienlaicīgi Rapamune un ciklosporīna terapiju (ietverot un izslēdzot turpmākos zaudējumus). Ciklosporīna eliminācijas grupā bija ievērojami augstāka vispirms uz biopsijas rezultātiem balstīta atgrūšana, salīdzinot ar pacientu grupu, kurai lietoja ciklosporīna uzturošo terapiju, laika posmā pēc randomizācijas un līdz 12 mēnešiem (attiecīgi 9,8 % un 4,2 %). Vēlāk atšķirība starp abām grupām nebija nozīmīga.

Pacientu grupā, kas saņēma Rapamune pēc ciklosporīna eliminācijas, vidējais aprēķinātais glomerulu filtrācijas ātrums (GFR) pēc 12, 24, 36, 48 un 60 mēnešiem bija ievērojami augstāks nekā grupā, kas vienlaicīgi saņēma Rapamune un ciklosporīnu. Balstoties uz datu analīzi, kas tika iegūti pēc 36 mēnešiem un vēlāk un rādīja pieaugošu atšķirību transplantāta dzīvildzē un nieru darbībā, kā arī ievērojami zemāku asinsspiedienu pacientu grupā, kurai tika ordinēta ciklosporīna eliminācija, tika nolemts pārtraukt pētīt pacientus, kas vienlaicīgi ar ciklosporīnu saņēma arī Rapamune. Pēc 60 mēnešiem citu, nevis ādas ļaundabīgu veidojumu skaits bija ievērojami lielāks grupai, kas turpināja lietot ciklosporīnu, salīdzinājumā ar grupu, kurai ciklosporīna lietošana tika pārtraukta (attiecīgi 8,4 % un 3,8 %). Ādas karcinomu gadījumā to vidējais pirmās parādīšanās laiks bija ievērojami vēlāks.

Pārejas no kalcineirīna inhibitoru terapijas uz Rapamune lietošanu drošums un efektivitāte nieru transplantācijas pacientiem ar uzturošo terapiju (6-120 mēnešus pēc transplantācijas), tika noteikta randomizētā, daudzcentru, kontrolētā pētījumā grupās, pamatojoties uz aprēķināto pamata GFR (20-40 ml/min un vairāk nekā 40 ml/min). Vienlaicīgi lietotie imunitāti nomācošie līdzekļi ietvēra mikofenolāta mofetilu, azatioprīnu un kortikosteroīdus. Pacientu iekļaušana pētījuma grupā ar pamata aprēķināto GFR mazāku par 40 ml/min tika pārtraukta nesamērīga drošuma apdraudējuma dēļ (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacientu grupai ar pamata aprēķināto GFR virs 40 ml/min nieru darbība kopumā neuzlabojās. Akūtas atgrūšanas reakcijas, transplantāta zaudēšanas un nāves iestāšanās ātrums bija līdzīgs pēc 1 gada un pēc 2 gadiem. Tūlītējās ārstēšanas blakusparādības biežāk atgadījās pirmo 6 mēnešu laikā pēc pārejas uz Rapamune lietošanu. Pacientu grupai ar aprēķināto pamata GFR virs 40 ml/min pēc 24 mēnešiem vidējā un intervāla vidējā olbaltumvielu attiecība pret kreatinīnu urīnā bija ievērojami augstāka pacientiem, kas pārgāja uz Rapamune lietošanu, salīdzinājumā ar tiem pacientiem, kas turpināja lietot kalcineirīna inhibitorus (skatīt 4.4. apakšpunktu). Tika ziņots arī par jauniem nefrozes (nefrotiskā sindroma) gadījumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pēc diviem gadiem ādas ļaundabīgie audzēji, kas nav melanomas, attīstījās ievērojami mazāk pacientu grupai, kas pārgāja uz Rapamune terapiju, salīdzinājumā ar grupu, kas turpināja lietot kalcineirīna inhibitorus (1,8 % un 6,9 %). Pētījuma pacientu apakšgrupā, kurai pamata GFR ir lielāks par 40 ml/min un normāla olbaltumvielu sekrēcija urīnā, aprēķinātais GFR pacientiem, kas pārgāja uz Rapamune terapiju, pēc 1 un 2 gadiem bija augstāks nekā atbilstošai pacientu apakšgrupai, kas turpināja lietot kalcineirīna inhibitorus. Akūtas atgrūšanas reakcijas, transplantāta zaudēšanas un nāves biežums bija līdzīgs, bet olbaltumvielu sekrēcija urīnā bija palielināta šīs apakšgrupas pacientiem, kas saņēma Rapamune terapiju.

Atklātā, randomizētā, salīdzinošā daudzcentru pētījumā, kurā pacienti, kuriem tika veikta nieru transplantācija, mainīja ārstēšanu no takrolīma uz sirolīmu 3–5 mēnešus pēc transplantācijas vai turpināja lietot takrolīmu, netika novērotas nozīmīgas atšķirības nieru darbībā pēc 2 gadiem. Ievērojami palielinājās nevēlamu blakusparādību skaits (99,2 % salīdzinot ar 91,1 %, $p=0,002^*$), kā arī biežāk tika pārtraukta terapija nevēlamu blakusparādību dēļ (26,7 % salīdzinot ar 4,1 %, $p<0,001^*$) grupā, kas mainīja ārstēšanu uz sirolīmu, salīdzinājumā ar takrolīma grupu; kopumā netika novērotas ievērojamas atšķirības saistībā ar smagām nevēlamām blakusparādībām. Biopsijas gadījumi apstiprināja, ka akūta atgrūšana tika novērota ievērojami biežāk ($p=0,020^*$) pacientiem sirolīma grupā (11; 8,4 %) salīdzinājumā ar takrolīma grupu (2; 1,6 %) 2 gadu laikā; vairums atgrūšanas gadījumu sirolīma grupā bija vidēji smagi (8 no 9 [89 %] T šūnu BCAR; 2 no 4 [50 %] antivielu mediēta BCAR). Pacienti, kuriem bija gan antivielu mediēta atgrūšana, gan T šūnu mediēta atgrūšana vienā un tajā pašā biopsijā, tika ieskaitīti vienreiz katrā kategorijā. Vairākiem pacientiem, kuri pārgāja uz sirolīmu, tika novērots pirmreizējs cukura diabēts, kas tika definēts kā 30 dienas ilgstošs vai ilgāks, vai ne mazāk kā 25 dienu ilga nepārtraukta jebkādu pret diabēta līdzekļu lietošana pēc randomizācijas; glikozes līmenis tukšā dūšā ≥ 126 mg/dl vai glikozes līmenis pēc ēšanas ≥ 200 mg/dl pēc randomizācijas (18,3 % salīdzinot ar 5,6 %, $p=0,025^*$). Sirolīma grupā tika novērots mazāks skaits ādas plakanšūnu karcinomas gadījumu (0 % salīdzinot ar 4,9 %). *Piezīme: p-vērtība netiek kontrolēta vairākkārtējai testēšanai

Divos daudzcentru klīniskos pētījumos pacientiem, kam pirmo reizi tika transplantēta niere un kas tika ārstēti ar sirolīmu, mikofenolāta mofetilu (MMF), kortikosteroīdiem un IL-2 receptoru antagonistiem, tika biežāk novērota akūta transplantāta atgrūšana un vairāk nāves gadījumu salīdzinājumā ar pacientiem, kas lietoja kalcineirīna inhibitorus, MMF, kortikosteroīdus un IL-2 receptoru antagonistus (skatīt 4.4. apakšpunktu). Nieru darbība apakšgrupai, kas sākumā tika ārstēta ar sirolīmu bez kalcineirīna inhibitoriem, nebija labāka. Vienā no šiem pētījumiem tika lietots daklizumabs pēc saīsinātas devu shēmas.

Randomizētā, salīdzinošā pētījumā, kurā tika salīdzināts ramiprils un placebo, lai novērtētu proteīnūrijas novēršanu nieru transplantācijas pacientiem, kuri mainīja ārstēšanu no kalcineirīna inhibitoriem uz sirolīmu, tika novērota atšķirība pacientu skaitā, kuriem 52 nedēļu laikā bija BCAR [attiecīgi 13 (9,5 %) un 5 (3,2 %), $p = 0,073$]. Pacientiem, kuriem tika uzsākta ārstēšana ar 10 mg ramiprila, BCAR tika novērota biežāk (15 %) salīdzinājumā ar pacientiem, kuriem ārstēšanu uzsāka ar 5 mg ramiprila (5 %). Lielākā daļa atgrūšanas reakciju notika pirmajos sešos mēnešos pēc ārstēšanas maiņas un bija vieglas smaguma pakāpes; pētījuma laikā netika saņemti ziņojumi par transplantāta zudumu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Sporādiskas limfangioleiomiomatozes (S-LAM) pacienti

Rapamune drošums un efektivitāte S-LAM pacientu ārstēšanā tika vērtēta randomizētā, dubultmaskētā, daudzcentru, kontrolētā pētījumā. Šajā pētījumā 12 mēnešus ilgā ārstēšanas periodā, kam sekoja 12 mēnešus ilgs novērošanas periods, Rapamune (pielāgota deva 5–15 ng/ml) tika salīdzināts ar placebo pacientiem ar TSC-LAM vai S-LAM. Pētījumā tika iesaistīti astoņdesmit deviņi (89) pacienti 13 pētījuma vietās Amerikas Savienotajās Valstīs, Kanādā un Japānā, no kuriem 81 pacientam bija S-LAM; no šiem pacientiem ar S-LAM 39 tika randomizēti placebo grupā un 42 pacienti – Rapamune lietošanai. Galvenais iekļaušanas kritērijs bija forsētās izelpas tilpums 1 sekundē (*Forced Expiratory Volume* – FEV1) pēc bronhodilatatora lietošanas $\leq 70\%$ no paredzētā sākotnējās vizītes laikā. Iesaistītajiem pacientiem ar S-LAM bija mēreni progresējoša plaušu slimība ar sākumstāvokļa FEV1 $49,2 \pm 13,6\%$ (vidējā vērtība $\pm$ SN) no paredzētā rādītāja. Primāri vērtētais raksturlielums bija FEV1 izmaiņu diapazons (slīpnes) atšķirība starp grupām. Ārstēšanas periodā pacientiem ar S-LAM vidējā $\pm$ SN FEV1 slīpnes vērtība bija -12 ± 2 ml/mēnesī placebo grupā un $0,3 \pm 2$ ml/mēnesī Rapamune grupā ($p < 0,001$). Absolūtā FEV1 vidējās vērtības izmaiņu atšķirība starp grupām ārstēšanas periodā bija 152 ml jeb apmēram 11% no sākumstāvokļa vidējās FEV1 vērtības.

Salīdzinot ar placebo grupu, sirolīma grupā no sākumstāvokļa līdz 12. mēnesim tika novēroti uzlabojumi forsētās vitālās kapacitātes (attiecīgi -12 ± 3 , salīdzinot ar 7 ± 3 ml/mēnesī, $p < 0,001$), asinsvadu endotēlija augšanas faktora D serumā (VEGF-D; attiecīgi $-8,6 \pm 15,2$, salīdzinot ar $-85,3 \pm 14,2$ pg/ml/mēnesī, $p < 0,001$), un dzīves kvalitātes (vizuālā analogā skala – dzīves kvalitātes [VAS-QOL] rādītājos: attiecīgi $-0,3 \pm 0,2$, salīdzinot ar $0,4 \pm 0,2$ mēnesī, $p = 0,022$) un funkcionālās veikspējas (attiecīgi $-0,009 \pm 0,005$, salīdzinot ar $0,004 \pm 0,004$ mēnesī, $p = 0,044$) mērījumos pacientiem ar S-LAM. Šajā intervālā starp grupām nebija nozīmīgas atšķirības funkcionālā reziduālā kapacitātē, 6 minūšu iešanas testa, oglekļa monoksīda difūzijas kapacitātes vai vispārējā veselības stāvokļa izmaiņu rādītājos pacientiem ar S-LAM.

Pediatriskā populācija

Rapamune tika vērtēts 36 mēnešus ilgā kontrolētā klīniskā pētījumā, kurā iekļāva par 18 gadiem jaunākus nieru transplantācijas pacientus ar augstu imunoloģisko risku, kas bija izpaudies kā vismaz viena akūta alotransplantāta atgrūšanas epizode un/vai nieru biopsijā konstatēta alotransplantāta hroniska nefropātija. Daļa pētījuma dalībnieku saņēma Rapamune (sirolīma mērķa koncentrācija 5 - 15 ng/ml) kombinācijā ar kalcineīna inhibitoru un kortikosteroīdiem, bet citu imūnsistēma tika nomākta, izmantojot tikai kalcineīna inhibitoru bez Rapamune. Uzskaitot biopsijā apstiprinātās pirmās akūtās atgrūšanas epizodes, transplantāta zuduma un nāves gadījumus, tika konstatēts, ka Rapamune lietotāju grupas rezultāti nebija labāki par kontroles grupas rezultātiem. Katrā no grupām nomira viens pacients. Rapamune lietošana kopā ar kalcineīna inhibitoriem un kortikosteroīdiem tika saistīta ar lielāku iespējamību, ka pacientam pavājināsies nieru darbība, patoloģiski mainīsies seruma lipīdu sastāvs (tajā skaitā arī paaugstināsies triglicerīdu un kopējais holesterīna līmeņi serumā), kā arī attīstīsies urīnceļu infekcijas (skatīt 4.8. apakšpunktu).

PTLD nepieņemami bieži attīstījās klīniskā pētījumā par pediatriko transplantāciju, kurā bērni un pusaudži saņēma pilnas devas Rapamune kopā ar pilnām devām kalcineīna inhibitoru, kā arī baziliksimabu un kortikosteroīdiem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Retrospektīvi pārbaudot informāciju par aknu vēnu okluzīvo slimību (VOS) pacientiem, kas tika pakļauti cilmes šūnu transplantācijai pēc mieloablācijas, izmantojot ciklofosfamīdu un visa ķermeņa apstarošanu, aknu VOS tika biežāk konstatēta pacientiem, kas saņēma Rapamune, īpaši kombinācijā ar metotreksātu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Šķīdums iekšķīgai lietošanai

Pēc Rapamune iekšķīgā šķīduma lietošanas sirolīms ātri absorbējas un veseliem pacientiem pēc vienreizējas devas augstāko koncentrāciju sasniedz pēc 1 stundas, bet pacientiem ar stabilu nieru alotransplantātu pēc atkārtotām devām – 2 stundu laikā. Lietojot vienlaicīgi ar ciklosporīnu (Sandimune), sirolīma sistēmiskā pieejamība ir apmēram 14 %. Pēc atkārtotas lietošanas vidējā

sirolima koncentrācija asinīs pieaug apmēram trīs reizes. Pacienti ar stabilu nieru transplantātu pēc atkārtotām iekšķīgi lietotām devām terminālais eliminācijas pusperiods ir 62 ± 16 stundas. Tomēr efektīvais eliminācijas pusperiods ir īsāks un vidējā stabila stāvokļa koncentrācija iestājas pēc 5 līdz 7 dienām. Asins/plazmas (A/P) koncentrāciju attiecība 36 norāda, ka galvenokārt sirolims nonāk asins elementos.

Sirolims ir citohroma P450 IIIA4 (CYP3A4) un P-glikoproteīna substrāts. Sirolims tiek plaši metabolizēts O-demetilācijas un/vai hidroksilācijas ceļā. Asinīs konstatē septiņus galvenos metabolītus, tajā skaitā hidroksil-, demetil- un hidroksidemetil- formas. Cilvēka asinīs sirolims ir galvenais imūnsistēmu nomācošais komponents, kas nodrošina imūnsupresīvo aktivitāti vairāk par 90 %. Pēc vienreizējas ar [^{14}C] iezīmēta sirolima devas veselām brīvprātīgajiem, lielākā daļa (91,1 %) radioaktivitātes izdalījās ar fekālijām un tikai neliela daļa (2,2 %) tika izvadīta ar urīnu.

Rapamune klīniskie pētījumi neietvēra pietiekamu skaitu pacientu, kas vecāki par 65 gadiem, lai noteiktu to atbildes reakcijas atšķirības, salīdzinot ar jaunākiem pacientiem. Sirolima mazākās koncentrācijas dati 35 nieru transplantācijas recipientiem, kas vecāki par 65 gadiem, bija līdzīgi kā pieaugušo populācijā ($n=822$) vecumā no 18 līdz 65 gadiem.

Dializējamiem bērniem (glomerulu filtrācijas ātrums samazināts par 30 % līdz 50 %) vecumu grupās no 5 līdz 11 gadiem un no 12 līdz 18 gadiem vidējais CL/F attiecībā pret svaru jaunākajai grupai bija lielāks (580 ml/h/kg) nekā vecākajai (450 ml/h/kg) vai pieaugušajiem (287 ml/h/kg). Vecuma grupu ietvaros rezultāti ievērojami atšķiras.

Sirolima koncentrācijas tika mērītas pētījumos par koncentrācijām, kuros iekļāva bērnus un pusaudžus ar pārstādītām nierēm, kas saņēma arī ciklosporīnu un kortikosteroīdus. Mērķis bija sasniegt vismaz 10-20 ng/ml. Stabīlā stāvoklī 8 bērni vecumā no 6 līdz 11 gadiem saņēma vidēji $\pm$ SN $1,75 \pm 0,71$ mg/dienā ($0,064 \pm 0,018$ mg/kg, $1,65 \pm 0,43$ mg/m²), savukārt 14 pusaudži vecumā no 12 līdz 18 gadiem saņēma vidēji $\pm$ SN $2,79 \pm 1,25$ mg/dienā ($0,053 \pm 0,0150$ mg/kg, $1,86 \pm 0,61$ mg/m²). Jaunākajiem bērniem bija augstāka ar ķermeņa masu saskaņota CL/F (214 ml/h/kg), nekā pusaudžiem (136 ml/h/kg). Šie dati norāda, ka jaunākiem bērniem, lai sasniegtu vienādās mērķa koncentrācijas, iespējams, būs nepieciešamas lielākas ķermeņa masai atbilstošas devas, nekā pusaudžiem un pieaugušajiem. Tomēr, lai izstrādātu šādus īpašus dozēšanas ieteikumus bērniem, ir nepieciešams apstiprināt vairāk datu.

Pacienti ar viegliem vai vidējas pakāpes aknu darbības traucējumiem (A vai B grupa pēc *Child – Pugh* klasifikācijas), salīdzinot ar veseliem cilvēkiem, sirolima AUC un $t_{1/2}$ vidējie lielumi bija paaugstināti attiecīgi par 61 % un 43 %, bet CL/F bija samazināts par 33 %. Pacienti ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C grupa pēc *Child-Pugh* klasifikācijas), salīdzinot ar veseliem cilvēkiem, sirolima AUC un $t_{1/2}$ vidējie lielumi bija paaugstināti attiecīgi par 210 % un 170 %, bet CL/F bija samazināts par 67 %. Ilgākie pusperiodi, ko novēroja pacientiem ar aknu darbības traucējumiem, aizkavē līdzsvara stāvokļa sasniegšanu.

Farmakokinētiskā/farmakodinamiskā attiecība

Sirolima farmakokinētika dažādās pacientu populācijās ar nieru darbību no normālas līdz iztrūkstošai (dializējami pacienti) ir līdzīga.

Limfangioleiomiomatoze (LAM)

Klīniskā pētījumā pacientiem ar LAM sirolima mazākās koncentrācijas asinīs mediāna pēc 3 nedēļu ilgas sirolima tablešu lietošanas devā 2 mg/dienā bija 6,8 ng/ml (starpkvartīļu diapazons no 4,6 līdz 9,0 ng/ml; $n=37$). Ar koncentrācijas kontroli (mērķa koncentrācija no 5 līdz 15 ng/ml) sirolima koncentrācijas mediāna pēc 12 mēnešus ilgas ārstēšanas bija 6,8 ng/ml (starpkvartīļu diapazons no 5,9 līdz 8,9 ng/ml; $n=37$).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Pētījumos ar dzīvniekiem tika novērotas turpmāk minētās nevēlamās blakusparādības, kuras netika novērotas klīniskajos pētījumos, lietojot devas, līdzīgas klīniskajos pētījumos lietotajām devām, un kuras varētu būt klīniski nozīmīgas: aizkuņģa dziedzera saliņu šūnu vakuolizācija, testikulu kanālu deģenerācija, čūlu veidošanās kuņģa un zarnu traktā, kaulu lūzumi un izaugumi, hepatiska hemopoēze, plašu fosfolipidoze.

Siolimss *in vitro* neuzrāda mutagēnas īpašības bakteriālas reversās mutācijas, Ķīnas kāmjū olnīcu šūnu hromosomu aberāciju un peļu limfomas šūnu tālākos mutāciju testos, kā arī peļu šūnu mikrokodolu testos *in vivo*.

Karcinogenitātes pētījumi ar pelēm un žurkām uzrādīja limfomu (abu dzimumu pelēm), hepatocelulāras adenomas un karcinomas (vīriešu dzimuma pelēm), un granulocītiskas leukēmijas (sieviešu dzimuma pelēm) gadījumu skaita pieaugumu. Ir zināms, ka, ilgstoši lietojot imūnsistēmu nomācošus preparātus, ļaundabīgi audzēji (limfoma) ir iespējami un pacientiem retos gadījumos ir aprakstīti. Pelēm palielinājās hronisku čūlojošu ādas bojājumu gadījumu biežums, kas var būt attiecināms uz hronisku imūnsistēmas nomākumu. Žurkām testikulu intersticiālo šūnu adenomas, šķiet, norāda uz sugas atkarīgu reakciju uz lutenizējošā hormona līmeni. Parasti šīs parādības klīniskā nozīme ir ierobežota.

Reproduktīvās toksicitātes pētījumos vīriešu dzimuma žurkām novēroja pazeminātu fertilitāti. 13 nedēļas ilgā pētījumā žurkām konstatēja daļēji atgriezenisku spermatozoīdu skaita samazinājumu. Pētījumos ar žurkām, kā arī vienā pētījumā ar pērtiķiem novēroja testikulu svara samazinājumu un/vai histoloģiska rakstura bojājumus (piemēram, testikulu kanālu atrofiju un gigantiskās šūnas). Žurkām siolims radīja embrio/fetotoksicitātes parādības, kuru izpausmes bija embrija svara zudums (kopā ar aizkavētu skeleta pārkaulošanos) un mirstība (skatīt 4.6. apakšpunktu).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Polisorbāts 80 (E433)

Fosāls 50 PG (fosfatidilholīns, propilēnglikols [E1520], mono-un diglicerīdi, etilspirts, sojas taukskābes un askorbilpalmitāts).

6.2. Nesaderība

Rapamune nedrīkst atšķaidīt ar greipfrūtu sulu vai jebkuru citu šķidrumu, izņemot ūdeni un apelsīnu sulu (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Rapamune šķīdums iekšķīgai lietošanai satur polisorbātu 80, kas, kā zināms, palielina di-(2-etilheksil)ftalāta (DEHF) ekstrakcijas ātrumu no polivinilhlorīda (PVH). Ir svarīgi ievērot norādījumu Rapamune šķīdumu iekšķīgai lietošanai izdzert uzreiz, ja atšķaidīšanai un/vai lietošanai tiek izmantoti plastmasas iepakojumi (skatīt 6.6. apakšpunktu).

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

30 dienas pēc pudeles atvēršanas.

24 stundas dozējošajā šļircē (istabas temperatūrā, kas nepārsniedz 25°C).

Pēc atšķaidīšanas (skatīt 6.6. apakšpunktu) zāles jāizlieto nekavējoties.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Uzglabāt oriģinālā pudelē, lai pasargātu no gaismas.

Ja nepieciešams, pacients īsu laika periodu (24 stundas) pudeli var uzglabāt istabas temperatūrā līdz 25°C.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Vienā iepakojumā ir: viena pudele (dzintara krāsas stikls) ar 60 ml Rapamune šķīduma, viens šļirces adapteris, 30 dozējošās šļirces (dzintara krāsas polipropilēns) un viens futlāris šļirču pārnēsāšanai.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un norādījumi par sagatavošanu lietošanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Norādījumi par sagatavošanu lietošanai

Lai no pudeles paņemtu ordinēto Rapamune daudzumu, jālieto dozējošā šļirce. Šļirce ar nepieciešamo Rapamune daudzumu jāiztukšo tikai stikla vai plastmasas traukā ar ne mazāk kā 60 ml ūdens vai apelsīnu sulas. Citus šķidrumus, tajā skaitā greipfrūtu sulu, atšķaidīšanai izmantot nedrīkst. Šķīdums rūpīgi jāsamaisa un jāizdzer vienā paņēmienā. Trauks jāpiepilda vēlreiz (vismaz 120 ml) ar ūdeni vai apelsīnu sulu, rūpīgi jāsamaisa un jāizdzer vienā paņēmienā.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/01/171/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2001. gada 13. marts.

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2011. gada 13. marts.

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rapamune 0,5 mg apvalkotās tabletes.

Rapamune 1 mg apvalkotās tabletes

Rapamune 2 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Rapamune 0,5 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 0,5 mg sirolima (*sirolimus*).

Rapamune 1 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 1 mg sirolima (*sirolimus*).

Rapamune 2 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 2 mg sirolima (*sirolimus*).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Rapamune 0,5 mg apvalkotās tabletes

Katra tablete satur 86,4 mg laktozes monohidrāta un 215,7 mg saharozes.

Rapamune 1 mg apvalkotās tabletes

Katra tablete satur 86,4 mg laktozes monohidrāta un 215,8 mg saharozes.

Rapamune 2mg apvalkotās tabletes

Katra tablete satur 86,4 mg laktozes monohidrāta un 214,4 mg saharozes.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotās tabletes (tablete).

Rapamune 0,5 mg apvalkotās tabletes

Dzeltenbrūnas krāsas trīsstūrveida apvalkotā tablete ar uzrakstu "RAPAMUNE 0.5 mg" vienā pusē.

Rapamune 1 mg apvalkotās tabletes

Baltas krāsas trīsstūrveida apvalkotā tablete ar uzrakstu "RAPAMUNE 1 mg" vienā pusē.

Rapamune 2 mg apvalkotās tabletes

Dzeltenas līdz bēšas krāsas trīsstūrveida apvalkotā tablete ar uzrakstu "RAPAMUNE 2 mg" vienā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Rapamune ir indicēts pieaugušiem pacientiem orgānu atgrūšanas profilaksei ar nieru transplantātu zema vai vidēja imunoloģiska riska apstākļos. Pirmos 2 līdz 3 terapijas mēnešus Rapamune ieteicams lietot kopā ar ciklosporīna mikroemulsiju un kortikosteroīdiem. Rapamune kopā ar kortikosteroīdiem var turpināt lietot uzturošas terapijas veidā tikai tad, ja ciklosporīna mikroemulsijas lietošanu var pakāpeniski pārtraukt (skatīt 4.2. un 5.1. apakšpunktu).

Rapamune ir indicēts sporādiskas limfangioleiomiomatozes pacientu ārstēšanai vidēji smagas plaušu slimības vai plaušu funkcijas pavājināšanās gadījumā (skatīt 4.2. un 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Orgānu atgrūšanas profilakse

Terapija jāuzsāk un jāveic attiecīgi kvalificēta transplantologa vadībā.

Terapijas uzsākšana (2 līdz 3 mēneši pēc transplantācijas)

Parasti ordinē 6 mg Rapamune vienu perorālu piesātinošo devu iespējami drīz pēc transplantācijas, vēlāk pa 2 mg vienu reizi dienā, līdz ir pieejami zāļu terapeitiskās kontroles rezultāti (skatīt *Zāļu terapeitiskā kontrole un devas pielāgošana*). Pēc tam deva jāindividualizē, lai asinīs panāktu koncentrāciju ne mazāku par 4 līdz 12 ng/ml (novērtē hromatogrāfiski). Rapamune terapija jāoptimizē, samazinot steroīdu un ciklosporīna mikroemulsijas devu. Ieteicamā ciklosporīna mazākā koncentrācija asinīs pirmajos 2 līdz 3 mēnešos pēc transplantācijas ir 150 – 400 ng/ml (nosaka ar monoklonālo antivielu vai līdzīgu metodi) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lai pēc iespējas mazinātu iedarbības izmaiņas, Rapamune vēlams lietot vienā un tajā pašā laikā – attiecībā pret ciklosporīnu 4 stundas pēc ciklosporīna devas un konsekvēti – kopā ar ēdienu vai bez tā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Uzturošā terapija

Ciklosporīna lietošana 4 līdz 8 nedēļu laikā pakāpeniski jāpārtrauc un jāpiemēro Rapamune deva, lai koncentrācija asinīs nav mazāka par 12 līdz 20 ng/ml (novērtē hromatogrāfiski, skatīt *Zāļu terapeitiskā kontrole un devas pielāgošana*). Rapamune ordinē vienlaicīgi ar kortikosteroīdiem. Pacientiem, kuriem ciklosporīna atcelšana ir nesekmīga vai neiespējama, Rapamune un ciklosporīna kombināciju nav vēlams lietot ilgāk kā 3 mēnešus pēc transplantācijas. Šādiem pacientiem, kad tas klīniski ir iespējams, Rapamune lietošana jāpārtrauc un jāordinē alternatīva imūnsistēmu nomācoša terapija.

Zāļu terapeitiskā kontrole un devas pielāgošana

Sirolīma koncentrācija asinīs rūpīgi jākontrolē šādām populācijām:

- (1) pacientiem ar aknu darbības traucējumiem,
- (2) vienlaicīgi lietojot vai pārtraucot lietot CYP3A4 un/vai P-glikoproteīna (P-gp) induktorus vai inhibitorus (skatīt 4.5. apakšpunktu) un/vai,
- (3) ja ciklosporīna devu ievērojami samazina vai to pārtrauc lietot vispār, jo šīm populācijām, visticamāk, nepieciešams speciāls devu režīms.

Zāļu terapeitiskai kontrolei nevajadzētu būt vienīgajai sirolīma terapijas korekcijas metodei. Nopietna uzmanība jāpievērš klīniskajām pazīmēm/simptomiem, audu biopsijas rezultātiem un laboratorisko izmeklējumu rezultātiem.

Vairumam pacientu, kuri saņēma 2 mg Rapamune 4 stundas pēc ciklosporīna devas, sirolīma mazākā koncentrācija asinīs bija no 4 līdz 12 ng/ml mērķa robežās (izteikta hromatogrāfiskās metodes vienībās). Optimālai terapijai visiem pacientiem nepieciešama zāļu terapeitiskās koncentrācijas kontrole.

Optimālā gadījumā Rapamune devas korekcijai vajadzētu balstīties uz vairāk nekā vienu mazāko koncentrāciju, kas iegūta vairāk nekā 5 dienas pēc devas pēdējās maiņas.

Var mainīt lietoto zāļu formu no Rapamune šķīduma iekšķīgai lietošanai uz tabletēm, izmantojot ekvivalentas devas miligramos. Zāļu mazāko koncentrāciju ieteicams noteikt 1 līdz 2 nedēļas pēc zāļu formas vai tablešu devas maiņas, lai pārliicinātos, ka tā iekļaujas ieteiktajā mērķa diapazonā.

Pēc ciklosporīna atcelšanas sirolima ieteicamā mazākā mērķa koncentrācija (novērtē hromatogrāfiski) ir no 12 līdz 20 ng/ml. Ciklosporīns inhibē sirolima vielmaiņu, un tāpēc sirolima daudzums, ciklosporīnu atceļot, samazināsies, ja vien netiek palielināta sirolima deva. Vidēji, ņemot vērā farmakokinētiskās mijiedarbības trūkumu (divkārtējs devas palielinājums) un paaugstinoties nepieciešamībai pēc imūnsupresīvās iedarbības, kad iztrūkst ciklosporīns (divkārtējs devas palielinājums), sirolima devai vajadzēs būt 4 reizes lielākai. Sirolima devas pieauguma pakāpei jāatbilst ciklosporīna devas samazinājumam.

Ja uzturošās terapijas laikā nepieciešama papildu devas pielāgošana (pēc ciklosporīna atcelšanas), lielākajai daļai pacientu devas pielāgošanu var aprēķināt pēc vienkāršas formulas: jaunā Rapamune deva = pašreizējā deva x (mērķa koncentrācija/pašreizējā koncentrācija). Ja nepieciešams ievērojami paaugstināt sirolima mazāko koncentrāciju, papildus jaunajai uzturošajai devai jāapsver arī piesātinošās devas ievadīšana: Rapamune piesātinošā deva = 3 x (jaunā uzturošā deva – pašreizējā uzturošā deva). Rapamune dienas deva nedrīkst pārsniegt 40 mg. Ja aprēķinātā dienas deva pārsniedz 40 mg tadēļ, ka papildus pievienota piesātinošā deva, piesātinošā deva jāievada 2 dienu laikā. Sirolima mazākā koncentrācija jākontrolē vismaz 3 līdz 4 dienas pēc piesātinošās(o) devas(u) ievadīšanas.

Ieteiktās sirolima 24 stundu mazākās koncentrācijas robežas ir noteiktas hromatogrāfiski. Lai noteiktu sirolima koncentrāciju asinīs, ir izmantotas vairākas pārbaudes metodes. Pašreiz klīniskajā praksē sirolima koncentrācija asinīs tiek mērīta gan ar hromatogrāfiskajām, gan imunoloģiskajām metodēm. Ar šīm atšķirīgajām metodēm iegūtie koncentrācijas rādītāji nav savstarpēji aizstājami. Visas sirolima koncentrācijas, kas minētas šajā zāļu aprakstā, ir vai nu noteiktas hromatogrāfiski, vai pārveidotas, lai atbilstu hromatogrāfiskajiem rādītājiem. Mērķa devu diapazons jāpielāgo saskaņā ar konkrēto pārbaudes metodi, kas izmantota sirolima mazāko koncentrāciju noteikšanai. Tā kā rezultāti ir atkarīgi no pārbaudes metodes un laboratorijas un šie rezultāti laika gaitā var mainīties, mērķa devu terapeitiskais diapazons jāpielāgo, ļoti labi pārzinot konkrētajā vietā izmantoto pārbaudes metodi. Tādēļ atbildīgajiem vietējās laboratorijas pārstāvjiem pastāvīgi ir jāinformē ārsti par vietējā laboratorijā izmantoto pārbaudes metodi sirolima koncentrācijas noteikšanai asinīs.

Pacienti ar sporādisku limfangioleiomiomatozi (S-LAM)

Terapija ir jāuzsāk un jāveic attiecīgi kvalificēta speciālista vadībā.

Pacientiem ar S-LAM sākotnējai Rapamune devai ir jābūt 2 mg/dienā. Sirolima mazākā koncentrācija asinīs ir jāmēra 10 līdz 20 dienas un jāpielāgo tāda deva, lai saglabātu koncentrāciju robežās no 5 līdz 15 ng/ml.

Lielākajai daļai pacientu devas pielāgošanu var veikt pēc vienkāršas formulas: jaunā Rapamune deva = pašreizējā deva x (mērķa koncentrācija/pašreizējā koncentrācija). Bieža Rapamuna devas pielāgošana, pamatojoties uz sirolima ne-līdzsvara stāvokļa koncentrāciju, var izraisīt pārdozēšanu vai devas nepietiekamību, jo sirolimam ir garš eliminācijas pusperiods. Kad Rapamuna uzturošā deva ir pielāgota, pacientiem pirms tālākas devas pielāgošanas, veicot koncentrācijas monitorēšanu, ir jāturpina lietot jaunā uzturošā deva vismaz 7 līdz 14 dienas. Kad ir sasniegta stabila deva, terapeitiskā zāļu monitorēšana ir jāveic vismaz reizi 3 mēnešos.

Kontrolētu pētījumu dati par S-LAM ārstēšanu ilgāk nekā vienu gadu pašlaik nav pieejami, tāpēc, lietojot ilglaicīgi, ir jānovērtē ārstēšanas ieguvumi.

Īpašas populācijas

Melnādaino populācija

Ir ierobežota informācija, kas liecina, ka melnādainiem pacientiem (pārsvarā afroamerikāņiem) ar nieru transplantātu, lai sasniegtu preparāta efektivitāti, kādu novēro gaišādainiem pacientiem, nepieciešama augstāka sirolima deva un augstāks sirolima zemākais līmenis. Dati par zāļu drošumu un

efektivitāti ir pārāk ierobežoti, lai būtu iespējams sniegt specifiskus ieteikumus par sirolima lietošanu melnādainiem pacientiem.

Gados vecāki cilvēki

Iekšķīgi lietojama Rapamune šķīduma klīniskajos pētījumos netika iekļauts pietiekams skaits pacientu, kuri vecāki par 65 gadiem, lai noteiktu, vai atbildes reakcija uz zālēm atšķiras no jaunāku pacientu atbildes reakcijas (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Devas korekcija nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar traucētu aknu darbību sirolima klīrenss var būt pazemināts (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem Rapamune uzturošo devu ieteicams samazināt aptuveni uz pusi.

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem vēlams rūpīgi kontrolēt sirolima zemāko koncentrāciju asinīs (skatīt *Zāļu terapeitiskā kontrole un devas pielāgošana*). Rapamune piesātinošo devu koriģēt nav nepieciešams.

Pacienti ar smagiem aknu darbības traucējumiem jākontrolē ik pēc 5 līdz 7 dienām, līdz pēc devas pielāgošanas vai pēc piesātinošās devas 3 secīgas mazākās koncentrācijas uzrāda stabilu sirolima koncentrācijas līmeni, jo ilgstošā pusperioda dēļ aizkavējas līdzsvara stāvokļa sasniegšana.

Pediatriskā populācija

Rapamune drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, nav pierādīta.

Pašlaik pieejamie dati aprakstīti 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām nevar sniegt.

Lietošanas veids

Rapamune paredzēts tikai iekšķīgai lietošanai.

Nav noteikta biopieejamība tabletēm, ja tās sasmalcina, sakošļā vai sadala, tāpēc tas nav ieteicams.

Lai mazinātu atšķirību, Rapamune konsekventi jālieto vai nu ar pārtikas produktiem vai bez tiem.

Jāizvairās no greipfrūtu sulas lietošanas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Vairākas 0,5 mg tabletes nedrīkst lietot 1 mg tabletes vai cita stipruma tablešu aizstāšanai (skatīt 5.2. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Rapamune iedarbība nav pietiekami pētīta pacientiem ar nieru transplantātu, kuriem ir augsts imunoloģiskais risks, tādēļ to lietot šai pacientu grupai nav ieteicams (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pacientiem ar nieru transplantātu, kuriem ir kavēta transplantāta funkcija, sirolims var aizkavēt nieru darbības atjaunošanos.

Paaugstinātas jutības reakcijas

Sirolima lietošana ir bijusi saistīta ar paaugstinātas jutības reakcijām, ieskaitot anafilaktiskas/anafilaktoīdas reakcijas, Kvinkes tūsku, eksfoliatīvu dermatītu un paaugstinātas jutības izraisītu vaskulītu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Vienlaicīga terapija

Imūnsistēmu nomācoši līdzekļi (tikai pacientiem ar nieru transplantātu)

Klīnisko pētījumu laikā sirolimu lietoja kopā ar takrolimu, ciklosporīnu, azatioprīnu, mikofenolāta mofetilu, kortikosteroīdiem un citotoksiskām antivielām. Nav plaši pētīta sirolima vienlaicīga lietošana ar citiem imūnsistēmu nomācošiem līdzekļiem.

Vienlaicīgi lietojot Rapamune un ciklosporīnu, jākontrolē nieru darbība. Pacientiem ar paaugstinātu seruma kreatinīna līmeni jāapsver atbilstoša imūnsistēmu nomācošās terapijas korekcija. Piesardzība jāievēro, ja vienlaicīgi ordinē citas zāles ar kaitīgu ietekmi uz nieru darbību.

Pacientiem, kuri ciklosporīnu un Rapamune saņēma ilgāk kā 3 mēnešus, seruma kreatinīna līmenis bija augstāks un aprēķinātais glomerulu filtrācijas ātrums mazāks kā pacientiem, kuri saņēma ciklosporīnu un placebo vai azatioprīnu. Pacientiem, kuri veiksmīgi pārtrauca ciklosporīna terapiju, seruma kreatinīna līmenis bija zemāks un aprēķinātais glomerulu filtrācijas ātrums lielāks, kā arī mazāks ļaundabīgu veidojumu biežums nekā pacientiem, kuri turpināja saņemt ciklosporīnu. Nerekomendē ilgstošu uzturošo terapiju, vienlaicīgi lietojot Rapamune un ciklosporīnu.

Pamatojoties uz turpmākajos klīniskajos pētījumos iegūto informāciju, nav ieteicama Rapamune, mikofenolāta mofetila un kortikosteroīdu lietošana vienlaicīgi ar IL-2 receptoru antivielu (IL2R Ab) inducēšanu jaunu (*de novo*) nieru transplantāciju gadījumos (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ieteicama periodiska olbaltumvielu sekrēcijas daudzuma kontrole urīnā. Pētījumā, kurā tika izvērtēta uzturošo terapiju saņemšo nieru transplantācijas pacientu pāriešana no kalcineirīna inhibitoru lietošanas uz Rapamune lietošanu, parasti novēroja palielinātu olbaltumvielu sekrēciju urīnā laika posmā no 6 līdz 24 mēnešiem pēc Rapamune lietošanas sākšanas (skatīt 5.1. apakšpunktu). Ziņots arī par jauniem nefrozes (nefrotiskais sindroms) gadījumiem 2 % pētīto pacientu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pamatojoties uz datiem no atklāta randomizēta pētījuma, agrīna pāreja no kalcineirīna inhibitora takrolima uz Rapamune uzturošo terapiju saņemošiem nieru transplantācijas pacientiem tika saistīta ar nelabvēlīgu drošuma profilu bez efektivitātes ieguvuma, tādēļ tā nav ieteicama (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Vienlaicīga Rapamune un kalcineirīna inhibitoru lietošana var palielināt kalcineirīna inhibitoru izraisīto hemolītiski urēmiskā sindroma/trombotiskās trombocitopēniskās purpuras/trombotiskās mikroangiopātijas (HUS/TTP/TMA) risku.

HMG-CoA reduktāzes inhibitori

Klīniskie pētījumi liecināja, ka labi panesama ir vienlaicīga Rapamune un HMG-CoA reduktāzes inhibitoru un/vai fibrātu lietošana. Rapamune terapijas laikā, vienlaicīgi lietojot vai nelietojot CsA, jākontrolē, vai pacientiem nav paaugstināts lipīdu līmenis, un pacientiem, kuri lieto HMG-CoA reduktāzes inhibitoru un/vai fibrātu, jākontrolē iespējamā rabdomiolīzes un citu nevēlamo blakusparādību attīstība, kuras minētas šo zāļu aprakstos.

Citohroma P450 izoenzīmi un P-glikoproteīns

Sirolima lietošana vienlaikus ar spēcīgiem CYP3A4 un/vai vairāku zāļu efliksa sūkņa P-glikoproteīna (P-gp) inhibitoriem (piemēram, ketokonazolu, vorikonazolu, itrakonazolu, telitromicīnu vai klaritromicīnu) var paaugstināt sirolima līmeni asinīs un nav ieteicama.

Nav ieteicams lietot vienlaikus ar spēcīgiem CYP3A4 un/vai P-gp induktoriem (piemēram, rifampīnu, rifabutīnu).

Ja nevar izvairīties no CYP3A4 un/vai P-gp induktoru vai inhibitoru vienlaicīgas lietošanas, ieteicams kontrolēt sirolima koncentrāciju asinīs un pacienta klīnisko stāvokli, kamēr šos līdzekļus lieto vienlaikus ar sirolimu un pēc to lietošanas pārtraukšanas. Var būt nepieciešama sirolima devas pielāgošana (skatīt 4.2. un 4.5. apakšpunktu).

Angioedēma

Vienlaicīga Rapamune un angiotenzīnu konvertējošā enzīma (AKE) inhibitoru lietošana ir izraisījusi Kvinkes tūskai līdzīgas reakcijas. Arī paaugstināta sirolima līmeņa gadījumā, piemēram, mijiedarbojoties ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem, (vienlaicīgi lietojot/nelietojot AKE inhibitorus) iespējama angioedēmas veidošanās (skatīt 4.5. apakšpunktu). Dažkārt angioedēma var izzust, pārtraucot Rapamune lietošanu vai samazinot tā devu.

Lietojot sirolimu vienlaicīgi ar AKE inhibitoriem, pacientiem ar nieru transplantātu novēroja ar biopsiju apstiprinātas akūtas atgrūšanas (*Biopsy confirmed acute rejection, BCAR*) rādītāju paaugstināšanos (skatīt 5.1. apakšpunktu). Pacienti, kuri saņem sirolima terapiju vienlaicīgi ar AKE inhibitoriem, rūpīgi jānovēro.

Vakcinācija

Imunitāti nomācoši līdzekļi var ietekmēt atbildes reakciju uz vakcināciju. Ārstēšanas laikā ar imunitāti nomācošiem līdzekļiem, ieskaitot Rapamune, vakcinācijas efektivitāte var būt samazināta. Ārstēšanas laikā ar Rapamune jāizvairās no dzīvu vakcīnu lietošanas.

Ļaundabīgi veidojumi

Imūnsistēmas nomākums var radīt paaugstinātu uzņēmību pret infekcijām un iespējamu limfomas un citu ļaundabīgu, īpaši ādas, audzēju attīstību (skatīt 4.8. apakšpunktu). Kā parasti, pacientiem ar paaugstinātu ādas vēža risku jāierobežo saules gaismas un ultravioleto (UV) staru iedarbība, valkājot aizsargājošu apģērbu un lietojot aizsargkrēmu ar augstu aizsardzības pakāpi.

Infekcijas

Pārāk liels imūnsistēmas nomākums var paaugstināt uzņēmību pret infekcijām, arī oportūnistiskām (baktēriju, sēnīšu, vīrusu un vienšūņu) infekcijām, letālām infekcijām un sepsi.

Pacientiem ar nieru transplantātu šādas slimības ir arī BK vīrusu ierosināta nefropātija un JC vīrusu ierosināta progresējoša multifokāla leukoencefalopātija (PML). Šīs infekcijas slimības nereti ir saistītas ar izteiktu vispārēju imūnsistēmas nomākumu un var izvērsties smagos stāvokļos vai izraisīt pacienta nāvi, tāpēc ārstam tās ir jāņem vērā, nosakot diferenciāldiagnozi pacientiem ar nomāktu imūnsistēmu, kam pavājinās nieru darbība vai arī ir konstatēti neiroloģiski simptomi.

Zināts par *Pneumocystis carinii* izraisītiem pneimonijas gadījumiem pacientiem ar nieru transplantātu, kuri nesaņēma profilaktisku pretmikrobu terapiju. Tādēļ pirmos 12 mēnešus pēc transplantācijas profilaksei vēlams ordinēt pretmikrobu terapiju pret *Pneumocystis carinii* izraisītu pneimoniju.

3 mēnešus pēc nieru transplantācijas ir ieteicama citomegalovīrusa (CMV) profilakse, jo īpaši pacientiem ar paaugstinātu risku pret CMV slimībām.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem vēlams rūpīgi kontrolēt sirolima zemāko koncentrāciju asinīs. Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem uzturošo devu ieteicams samazināt uz pusi, pamatojoties uz pazemināto klirensu (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu). Tā kā šiem pacientiem pusperiods ir ilgstošs, pēc piesātināšanās devas vai devas mainīšanas ilgstoši jāveic zāļu terapeitiskā kontrole, līdz tiek sasniegtas stabilas koncentrācijas (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Populācijas ar plaušu vai aknu transplantāciju

Rapamune drošums un efektivitāte, lietojot imūnsupresīvajā terapijā, nav pētīti pacientiem ar aknu vai plaušu transplantāciju, tādēļ šādos gadījumos lietošanu nerekomendē.

Divos klīniskos pētījumos pacientiem ar tikko veiktu aknu transplantāciju sirolima lietošana kopā ar ciklosporīnu vai takrolimu bija saistīta ar aknu artēriju trombozes pieaugumu, lielākoties izraisot transplantāta atgrūšanu vai nāvi.

Klīniskajā pētījumā, kurā pēc nejausības principa izvēlētiem pacientiem 6–144 mēnešus pēc aknu transplantācijas kalcineirīna inhibitoru (KNI) režīms tika nomainīts uz sirolima režīmu, pārējiem dalībniekiem turpinot lietot KNI, koriģētais pamata glomerulārās filtrācijas ātrums (GFR) pēc 12 mēnešiem abās grupās neatšķīrās (attiecīgi -4,45 ml/min un 3,07 ml/min). Pētījums arī neparādīja to, ka pacientu grupā, kurā iepriekš lietotās zāles tika nomainītas uz sirolimu, būtu biežāk sastopams kombinēto transplantātu zudums, dzīvildzes datu trūkums un nāves gadījumi, salīdzinot ar grupu, kurā turpināja lietot KNI. Nāves gadījumu īpatsvars pacientu grupā, kurā iepriekš lietotās zāles tika nomainītas uz sirolimu, bija lielāks nekā to pacientu grupā, kas turpināja lietot KNI, lai gan dati būtiski neatšķīrās. Priekšlaicīgas izstāšanās no pētījuma, nevēlamu blakusparādību (un īpaši infekciju) un ar biopsiju apstiprinātu akūtas aknu transplantātu atgrūšanas gadījumu īpatsvars pēc 12 mēnešiem pacientiem, kuru iepriekš lietotās zāles tika nomainītas ar sirolimu, bija ievērojami lielāks nekā to pacientu grupā, kuri turpināja lietot KNI.

Ziņots par bronhu anastomozes atvēršanās gadījumiem, lielākoties letāliem, pacientiem ar tikko transplantētu plaušu, ja sirolims ir lietots kā daļa no imūnsupresīvās terapijas.

Sistēmiskā iedarbība

Ir bijuši ziņojumi par lēnāku vai kavētu brūču dzīšanu pacientiem, kuri lietojuši Rapamune, tostarp ar limfocēli pacientiem ar nieru transplantātu un brūču atvēršanos. Pacientiem ar ķermeņa masas indeksu (KMI), kas lielāks par 30 kg/m², saskaņā ar medicīniskās literatūras datiem, var būt paaugstināts risks, kas saistīts ar lēnāku brūču dzīšanu.

Ir bijuši ziņojumi arī par šķidruma uzkrāšanos, ieskaitot perifēro tūsku, limfātisko tūsku, izsvīdumu pleiras dobumā un perikardā (ieskaitot hemodinamiski nozīmīgus izsvīdumus bērniem un pieaugušajiem) pacientiem, kuri saņēmuši Rapamune.

Rapamune lietošana ir saistīta ar paaugstinātu holesterīna un triglicerīdu līmeni serumā, kā dēļ var būt nepieciešama ārstēšana. Pacientiem, kuri saņēmuši Rapamune, ar laboratoriskām metodēm jākontrolē iespējamā hiperlipidēmija un, to konstatējot, jāievēro diēta, jāveic fiziski vingrinājumi un jālieto lipīdu līmeni pazeminoši līdzekļi. Pirms imūnsupresīvas terapijas sākšanas, kas ietver Rapamune lietošanu, pacientiem ar zināmu hiperlipidēmiju jānovērtē potenciālā ieguvuma un riska attiecība. Līdzīgi potenciālā ieguvuma un riska attiecība jāpārvērtē, turpinot Rapamune terapiju pacientiem ar smagu grūti ārstējamu hiperlipidēmiju.

Saharoze un laktoze

Saharoze

Pacientiem ar retu iedzimtu fruktozes nepanesību, glikozes-galaktozes malabsorbciju vai saharāzes-izomaltāzes nepietiekamību šīs zāles nevajadzētu lietot.

Laktoze

Pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, Lapp laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju šīs zāles nevajadzētu lietot.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Sirolimus zarnu sienā un aknās izteikti metabolizē CYP3A4 izoenzīms. Sirolims ir arī daudzu zāļu efliksa sūkņa, P-glikoproteīna (P-gp), kas atrodas tievajās zarnās, substrāts. Tādējādi sirolima absorbciju un sekojošu elimināciju var ietekmēt vielas, kas ietekmē šos proteīnus. CYP3A4 inhibitori (tādi kā ketokonazols, vorikonazols, itraconazols, telitromicīns vai klaritromicīns) samazina sirolima metabolismu un palielina sirolima līmeni. CYP3A4 induktori (tādi kā rifampīns vai rifabutīns) palielina sirolima metabolismu un samazina sirolima līmeni. Sirolimu nerekomendē lietot vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem vai CYP3A4 induktoriem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Rifampicīns (CYP3A4 induktors)

Vairākkārtēju rifampicīna devu lietošana samazināja sirolima koncentrāciju asinīs pēc tam, kad tika lietota viena Rapamune iekšķīgi lietojama šķīduma 10 mg deva. Rifampicīns palielina sirolima klīrensu aptuveni 5,5 reizes un samazina AUC un C_{max} aptuveni par attiecīgi 82 % un 71 %. Neiesaka vienlaicīgi lietot sirolimu un rifampicīnu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ketokonazols (CYP3A4 inhibitors)

Vairākkārtējas ketokonazola devas ievērojami ietekmē sirolima absorbcijas ātrumu un pakāpi, kā arī Rapamune iekšķīgi lietojamā šķīdumā esošā sirolima iedarbību, uz ko norāda sirolima C_{max} , t_{max} un AUC pieaugums attiecīgi 4,4 reizes, 1,4 reizes un 10,9 reizes. Neiesaka vienlaicīgi lietot sirolimu un ketokonazolu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vorikonazols (CYP3A4 inhibitors)

Veseliem cilvēkiem vienlaicīgi ordinējot sirolimu (reizes deva pa 2 mg) un vairākkārtējas vorikonazola iekšķīgi lietojamās devas (1. dienā pa 400 mg ik pēc 12 stundām, pēc tam 8 dienas pa 100 mg ik pēc 12 stundām), tika ziņots par sirolima C_{max} un AUC palielināšanos attiecīgi vidēji 7 reizes un 11 reizes. Neiesaka vienlaicīgi lietot sirolimu un vorikonazolu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Diltiazems (CYP3A4 inhibitors)

Vienlaicīga iekšķīga 10 mg Rapamune šķīduma un 120 mg diltiazema lietošana ievērojami ietekmē sirolima biopieejamību. Sirolima C_{max} , t_{max} un AUC palielinās attiecīgi 1,4 reizes, 1,3 reizes un 1,6 reizes. Sirolims neietekmē ne diltiazema, ne tā metabolītu dezacetildiltiazema un dezmetildiltiazema farmakokinētiku. Ja ordinē diltiazemu, jākontrolē sirolima koncentrācija asinīs, un var būt nepieciešama tā devas korekcija.

Verapamils (CYP3A4 inhibitors)

Vairākkārtēju verapamila devu un iekšķīgi lietojama sirolima šķīduma ordinēšana būtiski ietekmēja abu zāļu absorbcijas ātrumu un apjomu. Asinīs sirolima C_{max} , t_{max} un AUC palielinājās attiecīgi 2,3 reizes, 1,1 reizi, un 2,2 reizes. Plazmā gan S(-) verapamila C_{max} , gan AUC palielinājās 1,5 reizes, un t_{max} samazinājās par 24 %. Jākontrolē sirolima līmenis, un jāapsver atbilstoša abu zāļu devu samazināšana.

Eritromicīns (CYP3A4 inhibitors)

Vairākkārtēju eritromicīna devu un iekšķīgi lietojama sirolima šķīduma ordinēšana ievērojami palielināja abu zāļu absorbcijas ātrumu un apjomu. Asinīs sirolima C_{max} , t_{max} un AUC palielinājās attiecīgi 4,4 reizes, 1,4 reizes, un 4,2 reizes. Plazmā bāzes eritromicīna C_{max} , t_{max} un AUC palielinājās attiecīgi 1,6 reizes, 1,3 reizes, un 1,7 reizes. Jākontrolē sirolima līmenis, un jāapsver atbilstoša abu zāļu devu samazināšana.

Ciklosporīns (CYP3A4 substrāts)

Ciklosporīns A (CsA) būtiski palielināja sirolima absorbcijas pakāpi un ātrumu. Sirolimu (5 mg) lietojot vienlaicīgi ar CsA (300 mg) un 2 stundas (5 mg) un 4 stundas (10 mg) pēc tā, sirolima AUC palielinājās attiecīgi par aptuveni 183 %, 141 % un 80 %. Sirolima C_{max} un t_{max} palielināšanās atspoguļo arī CsA iedarbību. Lietojot 2 stundas pirms CsA, sirolima C_{max} un AUC netika ietekmēti. Sirolima reizes deva veseliem brīvprātīgajiem ciklosporīna (mikroemulsijas veidā) farmakokinētiku neietekmēja, ja tos lietoja vienlaicīgi vai ar 4 stundu starplaiku. Rapamune iesaka lietot 4 stundas pēc ciklosporīna (mikroemulsijas veidā) lietošanas.

Kanabidiols (P-gp inhibitors)

Ir ziņots par paaugstinātu sirolima līmeni asinīs asinīs kanabidiola vienlaicīgas lietošanas laikā. Kanabidiola lietošana vienlaikus ar citu perorāli lietotu mTOR inhibitoru pētījumā, kurā piedalījās veseli brīvprātīgie, izraisīja mTOR inhibitora iedarbības palielināšanos aptuveni 2,5 reizes gan attiecībā uz C_{max} , gan AUC, jo kanabidiols inhibē zarnu P-gp efluksu. Kanabidiola un Rapamune vienlaicīgas lietošanas gadījumā jāievēro piesardzība, rūpīgi kontrolējot blakusparādības. Jākontrolē sirolima līmenis asinīs un pēc vajadzības jāpielāgo deva (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Perorālie kontracepcijas līdzekļi

Starp Rapamune perorāli lietojamo šķīdumu un 0,3 mg norgestrela/0,03 mg etinilestradiola klīniski nozīmīga farmakokinētiska mijiedarbība nav novērota. Lai gan vienreizējas devas mijiedarbības pētījums, lietojot perorālu kontracepcijas līdzekli, neliecina par farmakokinētisku mijiedarbību, rezultāti neizslēdz farmakokinētikas izmaiņas, kas varētu ietekmēt perorālo kontracepcijas līdzekļu efektivitāti, ilgstoši lietojot Rapamune.

Citi iespējamie mijiedarbības veidi

CYP3A4 inhibitori var palēnināt sirolima metabolismu un paaugstināt sirolima koncentrāciju asinīs. Pie šādiem inhibitoriem pieder noteikti pretsēnīšu līdzekļi (piem., klotrimazols, flukonazols, itraconazols, vorikonazols), noteikti antibiotiskie līdzekļi (piem., troleandomicīns, telitromicīns, klaritromicīns), noteikti proteāzes inhibitori (piem., ritonavīrs, indinavīrs, boceprevīrs un telaprevīrs) nikardipīns, bromkriptīns, cimetidīns, danazols un letermovīrs.

CYP3A4 induktori var paātrināt sirolima metabolismu un samazināt sirolima koncentrāciju asinīs (piemēram, asinszāle (*Hypericum perforatum*); antikonvulsanti: karbamazepīns, fenobarbitāls, fenitoīns).

Lai gan sirolims inhibē cilvēka aknu mikrosomu citohromus P₄₅₀ CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 un CYP3A4/5 *in vitro*, nav gaidāms, ka aktīvā viela inhibēs šo izoenzīmu aktivitāti *in vivo*, jo inhibīcijai nepieciešamā sirolima koncentrācija ir daudz augstāka kā pacientiem, kas saņēmuši terapeitiskas Rapamune devas. P-gp inhibitori var kavēt sirolima izvadi no zarnu šūnām un paaugstināt sirolima koncentrāciju.

Greipfrūtu sula ietekmē CYP3A4 mediēto metabolismu, un tāpēc no tās lietošanas ir jāizvairās.

Var novērot farmakokinētisku mijiedarbību ar kuņģa-zarnu trakta prokinētiskām vielām, tādām kā cisapīds un metoklopramīds.

Nav novērota klīniski nozīmīga farmakokinētiska mijiedarbība starp sirolimu un jebkuru no sekojošajām aktīvajām vielām: aciklovīru, atorvastatīnu, digoksīnu, glibenklamīdu, metilprednizolonu, nifedipīnu, prednizolonu un trimetoprimu/sulfametoksazolu.

Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Rapamune terapijas laikā un 12 nedēļas pēc tās jālieto efektīva kontracepcijas metode (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Grūtniecība

Dati par sirolima lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkam nav zināms. Grūtniecības laikā Rapamune nevajadzētu lietot, ja vien nav absolūtas nepieciešamības. Rapamune terapijas laikā un 12 nedēļas pēc tās jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Barošana ar krūti

Pēc radioaktīvi iezīmēta sirolima ievadīšanas žurkām radioaktivitāti konstatē žurku mātes pienā. Nav zināms, vai sirolims izdalās cilvēka pienā. Tā kā zīdaiņiem iespējamas sirolima izraisītas nevēlamās blakusparādības, terapijas laikā ar Rapamune barošana ar krūti būtu jāpārtrauc.

Fertilitāte

Atsevišķiem pacientiem, kas ārstēti ar Rapamune, ir novērota spermas kvalitātes pasliktināšanās. Pēc Rapamune lietošanas pārtraukšanas vairumā gadījumu šī ietekme ir bijusi atgriezeniska (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav zināma Rapamune ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Nevēlamās blakusparādības, kas novērotas orgānu atgrūšanas profilaksē nieru transplantācijas gadījumā

Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības (sastopamas > 10 % pacientu) ir trombocitopēnija, anēmija, drudzis, hipertensija, hipokaliēmija, hipofosfatēmija, urīnceļu infekcijas, hiperholesterinēmija, hiperglikēmija, hipertrigliceridēmija, sāpes vēderā, limfocītu, perifēra tūska, locītavu sāpes, akne, caureja, sāpes, aizcietējums, slikta dūša, galvassāpes, paaugstināta seruma kreatinīna un paaugstināta seruma laktātdehidrogenāzes (LDH) koncentrācija.

Jebkuras(u) blakusparādības(u) sastopamība var palielināties, pieaugot mazākajai sirolima koncentrācijai.

Turpmāk sarakstā norādītās nevēlamās blakusparādības ir iegūtas no pieredzes klīniskos pētījumos un pēc reģistrācijas.

Nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas pa orgānu sistēmām atbilstoši to biežumam (pacientu skaits, kam paredzama blakusparādība) saskaņā ar šādu iedalījumu: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10000$ līdz $< 1/1000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Vairums pacientu saņēma imūnsupresīvo terapiju, kas ietvēra Rapamune kopā ar citām imūnsupresīvām zālēm.

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži ($\geq 1/10$)	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$)	Reti ($\geq 1/10000$ līdz $< 1/1000$)	Biežums nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)
Infekcijas un infestācijas	Pneimonija Sēnīšu infekcija Vīrusu infekcija Bakteriāla infekcija Herpes simplex infekcija Urīnceļu infekcija	Sepse Pielonefrīts Citomegalovīrusa infekcija Herpes zoster, ko izraisījis <i>varicella zoster</i> vīruss	<i>Clostridium difficile</i> izraisīts enterokolīts Mikobaktēriju izraisīta infekcija (ieskaitot tuberkulozi) Epšteina-Barra vīrusa infekcija		
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)		Ne-melanomas ādas vēzis*	Limfoma* Ļaundabīga melanoma* Pēctransplantācijas limfoproliferatīvās slimības		Neiroendokrīnā ādas karcinoma*
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Trombocitopēnija Anēmija Leikopēnija	Hemolītiski urēmiskais sindroms Neitropēnija	Pancitopēnija Trombotiskā trombocitopēniskā purpura		
Imūnsistēmas traucējumi		Paaugstinātas jutības reakcijas (ieskaitot angioedēmu, anafilaktisku reakciju un anafilaktoīdu reakciju)			
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Hipokaliēmija Hipo fosfatēmija Hiperlipidēmija (ieskaitot hiperholesterinēmiju) Hiperglikēmija Hipertrigliceridēmija Cukura diabēts				

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži (≥1/10)	Bieži (≥1/100 līdz <1/10)	Retāk (≥1/1000 līdz <1/100)	Reti (≥1/10000 līdz <1/1000)	Biežums nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes				Mugurējās atgriezeniskās encefalopātijas sindroms
Sirds funkcijas traucējumi	Tahikardija	Izsvīdums perikardā			
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Limfocēle Hipertensija	Vēnu tromboze (ieskaitot dziļo vēnu trombozi)	Limfātiskā tūska		
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		Plaušu artērijas trombembolija Pneimonīts* Izsvīdums pleiras dobumā Deguna asiņošana	Plaušu asiņošana	Proteīnu uzkrāšanās alveolās	
Kuņģa- zarnu trakta traucējumi	Sāpes vēderā Caureja Aizcietējums Slikta dūša	Pankreatīts Stomatīts Ascīts			
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Patoloģiskas izmaiņas aknu funkciju testu rezultātos (ieskaitot paaugstinātu alanīnamino-transferāzes līmeni un paaugstinātu aspartātamino-transferāzes līmeni)		Aknu mazspēja*		
Ādas un zemādas audu bojājumi	Izsitumi Akne		Eksfoliatīvs dermatīts	Paaugstinātas jutības vaskulīts	
Skeleta- muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Locītavu sāpes	Osteonekroze			
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Proteinūrija		Nefrotiskais sindroms (skatīt 4.4. apakšpunktu) Fokāla segmentāla glomerulosklerozē*		

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži (≥1/10)	Bieži (≥1/100 līdz <1/10)	Retāk (≥1/1000 līdz <1/100)	Reti (≥1/10000 līdz <1/1000)	Biežums nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Menstruālie traucējumi (ieskaitot amenoreju un menorāģiju)	Olnīcu cistas			
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Tūska Perifēra tūska Drudzis Sāpes Palēnināta brūču dzīšana*				
Izmeklējumi	Paaugstināts seruma laktātdehidrogenāzes līmenis Paaugstināts seruma kreatinīna līmenis				

*Skatīt tālāk šajā apakšpunktā.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Imūnsistēmas nomākums palielina limfomas un citu, jo sevišķi ādas, ļaundabīgo audzēju rašanās iespēju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Saņemti ziņojumi par BK vīrusu ierosinātu nefropātiju, kā arī JC vīrusu ierosinātu progresējošu multifokālu leikoencefalopātiju (PMLK), kas tika konstatētas ar imūnsistēmu nomācošiem līdzekļiem, tajā skaitā ar Rapamune ārstētiem pacientiem.

Saņemti ziņojumi par hepatotoksiskumu. Risks var palielināties, pieaugot mazākajam sirolīma līmenim. Retos gadījumos saņemti ziņojumi par letālu aknu nekrozi paaugstināta mazākā sirolīma līmeņa gadījumā.

Pacientiem, kuri saņem imunitāti nomācošus līdzekļus, ieskaitot Rapamune, bijuši intersticiālas plaušu slimības gadījumi (to vidū pneimonīts un reti obliterējošs bronhiolīts ar pāreju pneimonijā un plaušu fibrozē), daži no tiem ar letālu iznākumu, ar nepierādītu infekciozo izraisītāju. Dažos gadījumos intersticiāla plaušu slimība izzuda pēc Rapamune lietošanas pārtraukšanas vai devas samazināšanas. Risks var palielināties, pieaugot mazākajam sirolīma līmenim.

Atsevišķos gadījumos ziņots par palēninātu brūču sadzīšanu pēc transplantācijas operācijas, ieskaitot fasciālu atvēršanos, šuves trūci un anastomozes atvēršanos (piemēram, brūces, asinsvadu, elpceļu, urīnvadu, žultsceļu).

Atsevišķiem pacientiem, kas ārstēti ar Rapamune, ir novērota spermas kvalitātes pasliktināšanās. Pēc Rapamune lietošanas pārtraukšanas vairumā gadījumu šī ietekme ir bijusi atgriezeniska (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Pacientiem ar kavētu transplantāta funkciju sirolīms var aizkavēt nieru darbības atjaunošanos.

Vienlaicīga sirolima un kalcineirīna inhibitoru lietošana var palielināt kalcineirīna inhibitoru izraisīto HUS/TTP/TMA (hemolītiski urēmisko sindromu/ trombotiski trombocitopēnisko purpuru/trombotisko mikroangiopātiju) risku.

Ziņojumos ir minēta arī fokāla segmentāra glomeruloskleroze.

Ir bijuši ziņojumi arī par šķidruma uzkrāšanos, ieskaitot perifēro tūsku, limfātisko tūsku, izsvīdumu pleiras dobumā un perikardā (ieskaitot hemodinamiski nozīmīgus izsvīdumus bērniem un pieaugušajiem) pacientiem, kuri saņēmuši Rapamune.

Pētījumā, kurā tiek novērtēta pārejas no kalcineirīna inhibitoru lietošanas uz sirolimu lietošanu (mērķa līmenis 12-20 ng/ml) drošums un efektivitāte uzturošo terapiju saņemošiem nieru transplantācijas pacientiem, tika apturēta pacientu iekļaušana pacientu apakšgrupā (n=90), kuriem glomerulārās filtrācijas pamata ātrums ir mazāks par 40 ml/min (skatīt 5.1. apakšpunktu). Šajā sirolima terapijas grupā tika novērots lielāks daudzums nopietnu nevēlamo blakusparādību, ieskaitot pneimoniju, akūtu atgrūšanu, transplantāta zudumu un nāves gadījumus (n=60, vidējais laiks pēc transplantācijas 36 mēneši).

Ziņots par olnīcu cistām un menstruāliem traucējumiem (ieskaitot, amenoreju un menorāģiju). Pacientes ar simptomātiskām olnīcu cistām būtu turpmāk jānovēro. Olnīcu cistas sastopamība var būt augstāka sievietēm pirmsmenopauzes periodā, salīdzinot ar sievietēm pēcmenopauzes periodā. Dažos gadījumos olnīcu cistas un šie menstruālie traucējumi pazūd pēc Rapamune lietošanas pārtraukšanas.

Pediatriskā populācija

Nav veikti kontrolēti klīniskie pētījumi par to, kā uz bērniem un pusaudžiem (jaunākiem par 18 gadiem) iedarbojas Rapamune devas, kas būtu salīdzināmas ar šobrīd pieaugušajiem ieteiktajām.

Drošums tika vērtēts kontrolētā klīniskā pētījumā, kurā iekļāva par 18 gadiem jaunākus nieru transplantācijas pacientus ar augstu imunoloģisko risku, kas bija izpaudies kā vismaz viena akūta alotransplantāta atgrūšanas epizode un/vai nieru biopsijā konstatēta alotransplantāta hroniska nefropātija (skatīt 5.1. apakšpunktu). Rapamune lietošana kopā ar kalcineirīna inhibitoriem un kortikosteroīdiem tika saistīta ar lielāku iespējamību, ka pacientam pavājināsies nieru darbība, patoloģiski mainīsies seruma lipīdu sastāvs (tajā skaitā arī paaugstināsies triglicerīdu un holesterīna līmenis serumā), kā arī attīstīsies urīnceļu infekcijas. Pētītais ārstēšanas režīms (ilgstoša Rapamune lietošana kopā ar kalcineirīna inhibitoru) nav indicēts ne pieaugušajiem, ne pediatrijas pacientiem (skatīt 4.1. apakšpunktu).

Citā pētījumā tika iekļauti nieru transplantācijas pacienti vecumā līdz 20 gadiem, lai novērtētu, cik nekaitīga ir pakāpeniska atteikšanās no kortikosteroīdiem (kad pēc transplantācijas ir pagājuši seši mēneši), ja pacients imūnsistēmas nomākšanai ir lietojis pilnas Rapamune un kalcineirīna inhibitora devas kopā ar baziliksīmabū kā ierosinātāju, 19 (6,9%) no 274 iekļautajiem pacientiem saskaņā ar ziņojumu attīstījās limfocītu proliferācijas pēctransplantācijas traucējumi (PTLD). Šie traucējumi attīstījās 13 (15,6%) no 89 pirms operācijas Epstein-Barr vīrusa (EBV) seronegatīvajiem pacientiem. Visi pacienti, kam attīstījās PTLD, bija jaunāki par 18 gadiem.

Ir iegūts pārāk maz pieredzes, lai ieteiktu Rapamune izmantot bērniem un pusaudžiem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pacientiem ar S-LAM novērotās nevēlamās blakusparādības

Kontrolētā klīniskā pētījumā, kurā piedalījās 89 pacienti ar LAM, no kuriem 81 pacientam bija S-LAM, un 42 no tiem tika ārstēti ar Rapamune (skatīt 5.1. apakšpunktu), tika vērtēts zāļu lietošanas drošums. Pacientiem ar S-LAM novērotās nevēlamās blakusparādības bija atbilstošas jau zināmajam zāļu drošuma profilam indikācijai- orgānu atgrūšanas profilaksei nieru transplantācijas gadījumā, ar papildus novērotu ķermeņa masas samazināšanos, par kuru pētījumā tika ziņots kā biežāk sastopamu, lietojot Rapamune, salīdzinājumā ar placebo (bieži, 9,5% salīdzinājumā ar bieži, 2,6%).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pašlaik pieredze par pārdozēšanas gadījumiem ir minimāla. Viens pacients pēc 150 mg Rapamune iekšķīgas lietošanas pārcieta sirds priekškambaru fibrilāciju. Simptomi, ko novēro pārdozēšanas gadījumos, galvenokārt, ir tādi paši kā nevēlamās blakusparādības, kas uzskaitītas 4.8 apakšpunktā. Visos pārdozēšanas gadījumos vēlami vispārēji balstterapijas pasākumi. Tā kā Rapamune slikti šķīst ūdenī un tas viegli saistās ar eritrocītiem un plazmas olbaltumvielām, nav gaidāms, ka dialīzes procesā izdosies izvadīt nozīmīgu Rapamune daudzumu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsistēmu nomācoši līdzekļi, ATĶ kods: L04AH01.

Sirolims bloķē kalcija atkarīgo un neatkarīgo starpsūnu signālu transdukciju un inhibē vairākuma ierosinātāju izraisītu T-šūnu aktivāciju. Pētījumi pierāda, ka sirolima darbības mehānisms nav līdzīgs ciklosporīna, takrolīma un citu imūnsistēmu nomācošo līdzekļu darbības mehānismam. Eksperimenti liecina, ka sirolims saistās ar specifisku citoplazmas olbaltumvielu FKPB-12 un ka izveidojies FKPB12-sirolima komplekss zīdītājiem inhibē rapamicīna mērķsubstrātu, kas ir šūnu cikla progresijas galvenā kināze. Rezultātā tiek bloķēti daži specifiski signālu transdukcijas ceļi un inhibēta limfocītu aktivācija, kā rezultātā iestājas imūnsistēmas nomākums.

Dzīvniekiem sirolims tieši ietekmē T un B šūnu aktivāciju un nomāc imūnreakcijas, piemēram, alotransplantāta atgrūšanu.

LAM ietver plaušu audu infiltrāciju ar gludajiem muskuļiem līdzīgām šūnām, kas aizvieto tuberozās sklerozes kompleksa (*tuberous sclerosis complex*- TSC) gēnu (LAM šūnas) inaktīvojošās mutācijas. TSC gēna funkcijas zudums zīdītājiem aktivē rapamicīna mērķsubstrāta signālceļus, izraisot šūnu proliferāciju un limfangiogēno augšanas faktoru atbrīvošanos. Sirolims zīdītājiem inhibē aktivētā rapamicīna mērķsubstrāta ceļu un tādējādi arī LAM šūnu proliferāciju.

Klīniskie pētījumi

Orgānu atgrūšanas profilakse

Pacientus zema un vidēja imunoloģiska riska apstākļos, tajā skaitā pacientus, kuri saņēma nieru alotransplantātu no dzīva vai miruša donora, un retransplantātu recipientus, kuriem transplantāts netika atgrūsts vismaz 6 mēnešus, pakļāva 3. fāzes pētījumam, atceļot ciklosporīnu un turpinot Rapamune terapiju. Ciklosporīna terapiju neatcēla pacientiem ar akūtu transplantāta atgrūšanu (3. pakāpe pēc *Banff*), dializējamiem pacientiem, pacientiem ar seruma kreatinīna līmeni virs 400 μmol/l vai pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, kas nepieļauj pārtraukt ciklosporīna lietošanu. Ciklosporīna eliminācijas-Rapamune terapiju uzturošajos pētījumos nav pētīts pietiekams skaits pacientu augsta imunoloģiska riska apstākļos, kad iespējama transplantāta atgrūšana. Šīs terapijas veids minētajiem pacientiem nav vēlams.

Pēc 12, 24 un 36 mēnešiem transplantātu un pacientu dzīvildze abās grupās bija līdzīga. Pēc 48 mēnešiem tika konstatēta statistiski nozīmīga atšķirība transplantāta dzīvildzē par labu tai pacientu

grupai, kas saņēma Rapamune pēc ciklosporīna eliminācijas, salīdzinājumā ar to grupu, kas saņēma vienlaicīgi Rapamune un ciklosporīna terapiju (ietverot un izslēdzot turpmākos zaudējumus). Ciklosporīna eliminācijas grupā bija ievērojami augstāka vispirms uz biopsijas rezultātiem balstīta atgrūšana, salīdzinot ar pacientu grupu, kurai lietoja ciklosporīna uzturošo terapiju, laika posmā pēc randomizācijas un līdz 12 mēnešiem (attiecīgi 9,8 % un 4,2 %). Vēlāk atšķirība starp abām grupām nebija nozīmīga.

Pacientu grupā, kas saņēma Rapamune pēc ciklosporīna eliminācijas, vidējais aprēķinātais glomerulu filtrācijas ātrums (GFR) pēc 12, 24, 36, 48 un 60 mēnešiem bija ievērojami augstāks nekā grupā, kas vienlaicīgi saņēma Rapamune un ciklosporīnus. Balstoties uz datu analīzi, kas tika iegūti pēc 36 mēnešiem un vēlāk un rādīja pieaugošu atšķirību transplantāta dzīvildzē un nieru darbībā, kā arī ievērojami zemāku asinsspiedienu pacientu grupā, kurai tika ordinēta ciklosporīna eliminācija, tika nolemts pārtraukt pētīt pacientus, kas vienlaicīgi ar ciklosporīnu saņēma arī Rapamune. Pēc 60 mēnešiem citu, nevis ādas ļaundabīgu veidojumu skaits bija ievērojami lielāks grupai, kas turpināja lietot ciklosporīnu, salīdzinājumā ar grupu, kurai ciklosporīna lietošana tika pārtraukta (attiecīgi 8,4 % un 3,8 %). Ādas karcinomu gadījumā to vidējais pirmās parādīšanās laiks bija ievērojami vēlāks.

Pārejas no kalcineirīna inhibitoru terapijas uz Rapamune lietošanu drošums un efektivitāte nieru transplantācijas pacientiem ar uzturošo terapiju (6-120 mēnešus pēc transplantācijas), tika noteikta randomizētā, daudzcentru, kontrolētā pētījumā grupās, pamatojoties uz aprēķināto pamata GFR (20-40 ml/min un vairāk nekā 40 ml/min). Vienlaicīgi lietotie imunitāti nomācošie līdzekļi ietvēra mikofenolāta mofetilu, azatioprīnu un kortikosteroīdus. Pacientu iekļaušana pētījuma grupā ar pamata aprēķināto GFR mazāku par 40 ml/min tika pārtraukta nesamērīga drošuma apdraudējuma dēļ (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacientu grupai ar pamata aprēķināto GFR virs 40 ml/min nieru darbība kopumā neuzlabojās. Akūtas atgrūšanas reakcijas, transplantāta zaudēšanas un nāves iestāšanās ātrums bija līdzīgs pēc 1 gada un pēc 2 gadiem. Tūlītējās ārstēšanas blakusparādības biežāk atgadījās pirmo 6 mēnešu laikā pēc pārejas uz Rapamune lietošanu. Pacientu grupai ar aprēķināto pamata GFR virs 40 ml/min pēc 24 mēnešiem vidējā un intervāla vidējā olbaltumvielu attiecība pret kreatinīnu urīnā bija ievērojami augstāka pacientiem, kas pārgāja uz Rapamune lietošanu, salīdzinājumā ar tiem pacientiem, kas turpināja lietot kalcineirīna inhibitorus (skatīt 4.4. apakšpunktu). Tika ziņots arī par jauniem nefrozēs (nefrotiskā sindroma) gadījumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pēc diviem gadiem ādas ļaundabīgie audzēji, kas nav melanomas, attīstījās ievērojami mazāk pacientu grupai, kas pārgāja uz Rapamune terapiju, salīdzinājumā ar grupu, kas turpināja lietot kalcineirīna inhibitorus (1,8 % un 6,9 %). Pētījuma pacientu apakšgrupā, kurai pamata GFR ir lielāks par 40 ml/min un normāla olbaltumvielu sekrēcija urīnā, aprēķinātais GFR pacientiem, kas pārgāja uz Rapamune terapiju, pēc 1 un 2 gadiem bija augstāks nekā atbilstošai pacientu apakšgrupai, kas turpināja lietot kalcineirīna inhibitorus. Akūtas atgrūšanas reakcijas, transplantāta zaudēšanas un nāves biežums bija līdzīgs, bet olbaltumvielu sekrēcija urīnā bija palielināta šīs apakšgrupas pacientiem, kas saņēma Rapamune terapiju.

Atklātā, randomizētā, salīdzinošā daudzcentru pētījumā, kurā pacienti, kuriem tika veikta nieru transplantācija, mainīja ārstēšanu no takrolīma uz sirolīmu 3–5 mēnešus pēc transplantācijas vai turpināja lietot takrolīmu, netika novērotas nozīmīgas atšķirības nieru darbībā pēc 2 gadiem. Ievērojami palielinājās nevēlamu blakusparādību skaits (99,2 % salīdzinot ar 91,1 %, $p=0,002^*$), kā arī biežāk tika pārtraukta terapija nevēlamu blakusparādību dēļ (26,7 % salīdzinot ar 4,1 %, $p<0,001^*$) grupā, kas mainīja ārstēšanu uz sirolīmu, salīdzinājumā ar takrolīma grupu; kopumā netika novērotas ievērojamas atšķirības saistībā ar smagām nevēlamām blakusparādībām. Biopsijas gadījumi apstiprināja, ka akūta atgrūšana tika novērota ievērojami biežāk ($p=0,020^*$) pacientiem sirolīma grupā (11; 8,4 %) salīdzinājumā ar takrolīma grupu (2; 1,6 %) 2 gadu laikā; vairums atgrūšanas gadījumu sirolīma grupā bija vidēji smagi (8 no 9 [89 %] T šūnu BCAR; 2 no 4 [50 %] antivielu mediēta BCAR). Pacienti, kuriem bija gan antivielu mediēta atgrūšana, gan T šūnu mediēta atgrūšana vienā un tajā pašā biopsijā, tika ieskaitīti vienreiz katrā kategorijā. Vairākiem pacientiem, kuri pārgāja uz sirolīmu, tika novērots pirmreizējs cukura diabēts, kas tika definēts kā 30 dienas ilgstošs vai ilgāks, vai ne mazāk kā 25 dienu ilga nepārtraukta jebkādu pretdiabēta līdzekļu lietošana pēc randomizācijas;

glikozes līmenis tukšā dūšā ≥ 126 mg/dl vai glikozes līmenis pēc ēšanas ≥ 200 mg/dl pēc randomizācijas (18,3 % salīdzinot ar 5,6 %, $p=0,025^*$). Sirolīma grupā tika novērots mazāks skaits ādas plakanšūnu karcinomas gadījumu (0 % salīdzinot ar 4,9 %). *Piezīme: p-vērtība netiek kontrolēta vairākkārtējai testēšanai.

Divos daudzcentru klīniskos pētījumos pacientiem, kam pirmo reizi tika transplantēta niere un kas tika ārstēti arsirolīmu, mikofenolāta mofetilu (MMF), kortikosteroīdiem un IL-2 receptoru antagonistiem, tika biežāk novērota akūta transplantāta atgrūšana un vairāk nāves gadījumu salīdzinājumā ar pacientiem, kas lietoja kalcineirīna inhibitorus, MMF, kortikosteroīdus un IL-2 receptoru antagonistus (skatīt 4.4. apakšpunktu). Nieru darbība apakšgrupai, kas sākumā tika ārstēta ar sirolīmu bez kalcineirīna inhibitoriem, nebija labāka. Vienā no šiem pētījumiem tika lietots daklizumabs pēc saīsinātas devu shēmas.

Randomizētā, salīdzinošā pētījumā, kurā tika salīdzināts ramiprils un placebo, lai novērtētu proteīnūrijas novēršanu nieru transplantācijas pacientiem, kuri mainīja ārstēšanu no kalcineirīna inhibitoriem uz sirolīmu, tika novērota atšķirība pacientu skaitā, kuriem 52 nedēļu laikā bija BCAR [attiecīgi 13 (9,5 %) un 5 (3,2 %), $p = 0,073$]. Pacientiem, kuriem tika uzsākta ārstēšana ar 10 mg ramiprila, BCAR tika novērota biežāk (15 %) salīdzinājumā ar pacientiem, kuriem ārstēšanu uzsāka ar 5 mg ramiprila (5 %). Lielākā daļa atgrūšanas reakciju notika pirmajos sešos mēnešos pēc ārstēšanas maiņas un bija vieglas smaguma pakāpes; pētījuma laikā netika saņemti ziņojumi par transplantāta zudumu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Sporādiskas limfangioleiomiomatozes (S-LAM) pacienti

Rapamune drošums un efektivitāte S-LAM pacientu ārstēšanā tika vērtēta randomizētā, dubultmaskētā, daudzcentru, kontrolēta pētījumā. Šajā pētījumā 12 mēnešus ilgā ārstēšanas periodā, kam sekoja 12 mēnešus ilgs novērošanas periods, Rapamune (pielāgota deva 5–15 ng/ml) tika salīdzināts ar placebo pacientiem ar TSC-LAM vai S-LAM. Pētījumā tika iesaistīti astoņdesmit deviņi (89) pacienti 13 pētījuma vietās Amerikas Savienotajās Valstīs, Kanādā un Japānā, no kuriem 81 pacientam bija S-LAM; no šiem pacientiem ar S-LAM 39 tika randomizēti placebo grupā un 42 pacienti – Rapamune lietošanai. Galvenais iekļaušanas kritērijs bija forsētās izelpas tilpums 1 sekundē (*Forced Expiratory Volume* – FEV1) pēc bronhodilatatora lietošanas $\leq 70\%$ no paredzētā sākotnējās vizītes laikā. Iesaistītajiem pacientiem ar S-LAM bija mēreni progresējoša plaušu slimība ar sākumstāvokļa FEV1 $49,2 \pm 13,6\%$ (vidējā vērtība $\pm$ SN) no paredzētā rādītāja. Primāri vērtētais raksturlielums bija FEV1 izmaiņu diapazons (slīpnes) atšķirība starp grupām. Ārstēšanas periodā pacientiem ar S-LAM vidējā $\pm$ SN FEV1 slīpnes vērtība bija -12 ± 2 ml/mēnesī placebo grupā un $0,3 \pm 2$ ml/mēnesī Rapamune grupā ($p < 0,001$). Absolūtā FEV1 vidējās vērtības izmaiņu atšķirība starp grupām ārstēšanas periodā bija 152 ml jeb apmēram 11% no sākumstāvokļa vidējās FEV1 vērtības.

Salīdzinot ar placebo grupu, sirolīma grupā no sākumstāvokļa līdz 12. mēnesim tika novēroti uzlabojumi forsētās vitālās kapacitātes (attiecīgi -12 ± 3 salīdzinot ar 7 ± 3 ml/mēnesī, $p < 0,001$), asinsvadu endotēlija augšanas faktora D serumā (VEGF-D; attiecīgi $-8,6 \pm 15,2$ salīdzinot ar $-85,3 \pm 14,2$ pg/ml/mēnesī, $p < 0,001$), un dzīves kvalitātes (vizuālā analogā skala – dzīves kvalitātes [VAS-QOL] rādītājos: attiecīgi $-0,3 \pm 0,2$ salīdzinot ar $0,4 \pm 0,2$ mēnesī, $p = 0,022$) un funkcionālās veiktspējas (attiecīgi $-0,009 \pm 0,005$ salīdzinot ar $0,004 \pm 0,004$ mēnesī, $p = 0,044$) mērījumos pacientiem ar S-LAM. Šajā intervālā starp grupām nebija nozīmīgas atšķirības funkcionālā reziduālā kapacitātē, 6 minūšu iešanas testa, oglekļa monoksīda difūzijas kapacitātes vai vispārējā veselības stāvokļa izmaiņu rādītājos pacientiem ar S-LAM.

Pediatriskā populācija

Rapamune tika vērtēts 36 mēnešus ilgā kontrolētā klīniskā pētījumā, kurā iekļāva par 18 gadiem jaunākus nieru transplantācijas pacientus ar augstu imunoloģisko risku, kas bija izpaudies kā vismaz viena akūta alotransplantāta atgrūšanas epizode un/vai nieru biopsijā konstatēta alotransplantāta hroniska nefropātija. Daļa pētījuma dalībnieku saņēma Rapamune (sirolīma mērķa koncentrācija 5 – 15 ng/ml) kombinācijā ar kalcineirīna inhibitoru un kortikosteroīdiem, bet citu imūnsistēma tika nomākta, izmantojot tikai kalcineirīna inhibitoru bez Rapamune. Uzskaitot biopsijā apstiprinātās

pirmās akūtās atgrūšanas epizodes, transplantāta zuduma un nāves gadījumus, tika konstatēts, ka Rapamune lietotāju grupas rezultāti nebija labāki par kontroles grupas rezultātiem. Katrā no grupām nomira viens pacients. Rapamune lietošana kopā ar kalcineirīna inhibitoriem un kortikosteroīdiem tika saistīta ar lielāku iespējamību, ka pacientam pavājināsies nieru darbība, patoloģiski mainīsies seruma lipīdu sastāvs (tajā skaitā arī paaugstināsies triglicerīdu un kopējais holesterīna līmeņi serumā), kā arī attīstīsies urīnceļu infekcijas (skatīt 4.8. apakšpunktu).

PTLD nepieņemami bieži attīstījās klīniskā pētījumā par pediatriko transplantāciju, kurā bērni un pusaudži saņēma pilnas devas Rapamune kopā ar pilnām devām kalcineirīna inhibitoru, kā arī baziliksimumu un kortikosteroīdiem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Retrospektīvi pārbaudot informāciju par aknu vēnu okluzīvo slimību (VOS) pacientiem, kas tika pakļauti cilmes šūnu transplantācijai pēc mieloablācijas, izmantojot ciklofosfamīdu un visa ķermeņa apstarošanu, aknu VOS tika biežāk konstatēta pacientiem, kas saņēma Rapamune, īpaši kombinācijā ar metotreksātu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Lielākā daļa informācijas par farmakokinētiskajām īpašībām, kas apkopota tālāk, tika iegūta iekšķīgi lietojot Rapamune šķīdumu. Informācija, kas attiecināma tieši uz tabletēm, apkopota apakšpunktā “*Tabletes iekšķīgai lietošanai*”.

Šķīdums iekšķīgai lietošanai

Pēc Rapamune iekšķīgā šķīduma lietošanas sirolīms ātri absorbējas un veseliem pacientiem pēc vienreizējas devas augstāko koncentrāciju sasniedz pēc 1 stundas, bet pacientiem ar stabilu nieru alotransplantātu pēc atkārtotām devām – 2 stundu laikā. Lietojot vienlaicīgi ar ciklosporīnu (Sandimmune), sirolīma sistēmiskā pieejamība ir apmēram 14 %. Pēc atkārtotas lietošanas vidējā sirolīma koncentrācija asinīs pieaug apmēram trīs reizes. Pacientiem ar stabilu nieru transplantātu pēc atkārtotām iekšķīgi lietotām devām terminālais eliminācijas pusperiods ir 62 ± 16 stundas. Tomēr efektīvais eliminācijas pusperiods ir īsāks un vidējā stabila stāvokļa koncentrācija iestājas pēc 5 līdz 7 dienām. Asins/plazmas (A/P) koncentrāciju attiecība 36 norāda, ka galvenokārt sirolīms nonāk asins elementos.

Sirolīms ir citohroma P450 IIIA4 (CYP3A4) un P-glikoproteīna substrāts. Sirolīms tiek plaši metabolizēts O-demetilācijas un/vai hidroksilācijas ceļā. Asinīs konstatē septiņus galvenos metabolītus, tajā skaitā hidroksil-, demetil- un hidroksidemetil- formas. Cilvēka asinīs sirolīms ir galvenais imūnsistēmu nomācošais komponents, kas nodrošina imūnsupresīvo aktivitāti vairāk par 90 %. Pēc vienreizējas ar [14 C] iezīmēta sirolīma devas veseliem brīvprātīgajiem, lielākā daļa (91,1 %) radioaktivitātes izdalījās ar fekālijām un tikai neliela daļa (2,2 %) tika izvadīta ar urīnu.

Rapamune klīniskie pētījumi neietvēra pietiekamu skaitu pacientu, kas vecāki par 65 gadiem, lai noteiktu to atbildes reakcijas atšķirības, salīdzinot ar jaunākiem pacientiem. Sirolīma mazākās koncentrācijas dati 35 nieru transplantācijas recipientiem, kas vecāki par 65 gadiem, bija līdzīgi kā pieaugušo populācijā (n=822) vecumā no 18 līdz 65 gadiem.

Dializējamiem bērniem (glomerulu filtrācijas ātrums samazināts par 30 % līdz 50 %) vecumu grupās no 5 līdz 11 gadiem un no 12 līdz 18 gadiem vidējais CL/F attiecībā pret svaru jaunākajai grupai bija lielāks (580 ml/h/kg) nekā vecākajai (450 ml/h/kg) vai pieaugušajiem (287 ml/h/kg). Vecuma grupu ietvaros rezultāti ievērojami atšķiras.

Sirolīma koncentrācijas tika mērītas pētījumos par koncentrācijām, kuros iekļāva bērnus un pusaudžus ar pārstādītām nierēm, kas saņēma arī ciklosporīnu un kortikosteroīdus. Mērķis bija sasniegt vismaz 10-20 ng/ml. Stabīlā stāvoklī 8 bērni vecumā no 6 līdz 11 gadiem saņēma vidēji $\pm$ SN 1,75 $\pm$ 0,71 mg/dienā (0,064 $\pm$ 0,018 mg/kg, 1,65 $\pm$ 0,43 mg/m²), savukārt 14 pusaudži vecumā no 12 līdz 18 gadiem saņēma vidēji $\pm$ SN 2,79 $\pm$ 1,25 mg/dienā (0,053 $\pm$ 0,0150 mg/kg, 1,86 $\pm$ 0,61 mg/m²). Jaunākajiem bērniem bija augstāka ar ķermeņa masu saskaņota CL/F (214 ml/h/kg), nekā pusaudžiem

(136 ml/h/kg). Šie dati norāda, ka jaunākiem bērniem, lai sasniegtu vienādās mērķa koncentrācijas, iespējams, būs nepieciešamas lielākas ķermeņa masai atbilstošas devas, nekā pusaudžiem un pieaugušiem. Tomēr, lai izstrādātu šādus īpašus dozēšanas ieteikumus bērniem, ir nepieciešams apstiprināt vairāk datu.

Pacientiem ar viegliem vai vidējas pakāpes aknu darbības traucējumiem (A vai B grupa pēc *Child – Pugh* klasifikācijas), salīdzinot ar veselīgiem cilvēkiem, sirolima AUC un $t_{1/2}$ vidējie lielumi bija paaugstināti attiecīgi par 61 % un 43 %, bet CL/F bija samazināts par 33 %. Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C grupa pēc *Child-Pugh* klasifikācijas), salīdzinot ar veselīgiem cilvēkiem, sirolima AUC un $t_{1/2}$ vidējie lielumi bija paaugstināti attiecīgi par 210 % un 170 %, bet CL/F bija samazināts par 67 %. Ilgākie pusperiodi, ko novēroja pacientiem ar aknu darbības traucējumiem, aizkavē līdzsvara stāvokļa sasniegšanu.

Farmakokinētiskā/farmakodinamiskā attiecība

Sirolima farmakokinētika dažādās pacientu populācijās ar nieru darbību no normālas līdz iztrūkstošai (dializējami pacienti) ir līdzīga.

Tabletes iekšķīgai lietošanai

Salīdzinot C_{max} , 0,5 mg tablete nav pilnībā bioloģiski ekvivalenta 1 mg, 2 mg un 5 mg tabletēm. Tādēļ vairākas 0,5 mg tabletes nedrīkst lietot cita stipruma tablešu aizstāšanai.

Veseliem brīvprātīgajiem pēc sirolima tablešu reizes devas lietošanas vidējā biopieejamība ir par apmēram 27 % augstāka kā lietojot iekšķīgi sirolima šķīdumu. Vidējais C_{max} samazinājās par 35 % un vidējais t_{max} palielinājās par 82 %. Nieru transplantācijas pacientiem, lietojot zāles uzturošajā devā, atšķirības biopieejamībā nav būtiskas, kas tika pierādīts randomizētā pētījumā 477 pacientiem. Ja pacients pāriet no vienas zāļu formas uz citu (šķīdums iekšķīgai lietošanai, tabletes), iesaka izmantot tādas pašas zāļu devas, un pēc 1 līdz 2 nedēļām pārbaudīt sirolima mazāko koncentrāciju, lai nodrošinātu, ka tā paliek ieteiktajā koncentrācijas diapazonā. Tāpat iesaka kontrolēt mazāko koncentrāciju, ja tiek mainīta tablešu deva.

24 veseliem brīvprātīgajiem, ordinējot Rapamune tabletes kopā ar augsta tauku satura pārtikas produktiem, C_{max} , t_{max} un AUC attiecīgi palielinājās par 65 %, 32 %, un 23 %. Lai mazinātu atšķirību, Rapamune tabletes konsekventi jālieto vai nu ar vai bez pārtikas produktiem. Greipfrūtu sula ietekmē CYP3A4 mediēto metabolismu, tādēļ jāizvairās to lietot.

Sirolima koncentrācijas pēc Rapamune tablešu (5 mg) lietošanas veseliem brīvprātīgajiem vienreizējas devas veidā bija proporcionālas devai robežās no 5 līdz 40 mg.

Rapamune klīniskie pētījumi neietvēra pietiekamu skaitu pacientu, kas vecāki par 65 gadiem, lai noteiktu to atbildes reakcijas atšķirības, salīdzinot ar jaunākiem pacientiem. 12 nieru transplantācijas pacientiem, kas vecāki par 65 gadiem, Rapamune tablešu lietošanai bija līdzīgi rezultāti kā pieaugušiem pacientiem vecumā no 18 līdz 65 gadiem (n=167).

Sākuma terapija (2 līdz 3 mēnešus pēc transplantācijas): Lielākai daļai pacientu, lietojot 6 mg Rapamune tablešu sākuma devu, kam sekoja uzturošā deva 2 mg, sirolima mazākā koncentrācija asinīs ātri sasniedz ieteiktā diapazona uzturošo koncentrāciju (4 līdz 12 ng/ml, pierādīts hromatogrāfiski). Ordinējot Rapamune kā 2 mg tabletes dienā vienlaicīgi ar ciklosporīna mikroemulsiju (4 stundas pirms Rapamune tablešu lietošanas) un kortikosteroīdiem 13 nieru transplantācijas pacientiem un novērtējot datus, kas iegūti 1 un 3 mēnešus pēc transplantācijas, sirolima farmakokinētiskie parametri bija: $C_{min,ss}$, $7,39 \pm 2,18$ ng/ml; $C_{max,ss}$, $15,0 \pm 4,9$ ng/ml; $t_{max,ss}$, $3,46 \pm 2,40$ stundas; $AUC_{\tau,ss}$, 230 ± 67 ng.h/ml; CL/F/WT, 139 ± 63 ml/h/kg (rādītāji aprēķināti pēc LC-MS/MS [šķīduma hromatogrāfijas/masas spektrometrijas] analīžu rezultātiem). Atbilstošie rezultāti pēc iekšķīgi lietojama šķīduma ordinēšanas tajā pašā klīniskajā pētījumā bija: $C_{min,ss}$, $5,40 \pm 2,50$ ng/ml; $C_{max,ss}$, $14,4 \pm 5,3$ ng/ml; $t_{max,ss}$, $2,12 \pm 0,84$ stundas; $AUC_{\tau,ss}$, 194 ± 78 ng.h/ml; CL/F/WT,

173 ± 50 ml/h/kg. Mazākā sirolima koncentrācija asinīs, kas noteikta ar LC/MS/MS, izteikti korelēja ar AUC_{τ,ss} (r² = 0,85).

Pamatojoties uz visu pacientu pārbaudes datiem vienlaicīgas terapijas laikā ar ciklosporīnu, vidējā (10., 90. procentīles) mazākā (izteikta hromatogrāfiskās metodes vienībās) un dienas devas attiecīgi bija 8,6 ± 3,0 ng/ml (5,0 līdz 13 ng/ml) un 2,1 ± 0,70 mg (1,5 līdz 2,7 mg) (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Uzturošā terapija: No 3. līdz 12. mēnesim pēc ciklosporīna pārtraukšanas vidējā (10., 90. procentīles) mazākā (izteikta hromatogrāfiskās metodes vienībās) un dienas deva attiecīgi bija 19 ± 4,1 ng/ml (14 līdz 24 ng/ml) un 8,2 ± 4,2 mg (3,6 līdz 13,6 mg) (skatīt 4.2. apakšpunktu). Tādējādi sirolima deva bija apmēram 4 reizes lielāka, gan farmakokinētiskās mijiedarbības ar ciklosporīnu iztrūkuma dēļ (2 kārtīgs pieaugums), gan tādēļ, ka ciklosporīna iztrūkuma gadījumā ir palielināta nepieciešamība pēc imūnsupresīvās iedarbības (2 kārtīgs pieaugums).

Limfangioleiomiomatoze (LAM)

Klīniskā pētījumā pacientiem ar LAM sirolima mazākās koncentrācijas asinīs mediāna pēc 3 nedēļu ilgas sirolima tablešu lietošanas devā 2 mg/dienā bija 6,8 ng/ml (starpkvartīļu diapazons no 4,6 līdz 9,0 ng/ml; n=37). Ar koncentrācijas kontroli (mērķa koncentrācija no 5 līdz 15 ng/ml) sirolima koncentrācijas mediāna pēc 12 mēnešus ilgas ārstēšanas bija 6,8 ng/ml (starpkvartīļu diapazons no 5,9 līdz 8,9 ng/ml; n=37).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Pētījumos ar dzīvniekiem tika novērotas turpmāk minētās nevēlamās blakusparādības, kuras netika novērotas klīniskajos pētījumos, lietojot devas, līdzīgas klīniskajos pētījumos lietotajām devām, un kuras varētu būt klīniski nozīmīgas: aizkuņģa dziedzera saliņu šūnu vakuolizācija, testikulu kanālu deģenerācija, čūlu veidošanās kuņģa un zarnu traktā, kaulu lūzumi un izaugumi, hepatiska hemopoēze, plaušu fosfolipidoze.

Sirolims *in vitro* neuzrāda mutagēnas īpašības bakteriālas reversās mutācijas, Ķīnas kāmjū olnīcu šūnu hromosomu aberāciju un peļu limfomas šūnu tālākos mutāciju testos, kā arī peļu šūnu mikrokodolu testos *in vivo*.

Karcinogenitātes pētījumi ar pelēm un žurkām uzrādīja limfomu (abu dzimumu pelēm), hepatocelulāras adenomas un karcinomas (vīriešu dzimuma pelēm), un granulocītiskas leukēmijas (sieviešu dzimuma pelēm) gadījumu skaita pieaugumu. Ir zināms, ka, ilgstoši lietojot imūnsistēmu nomācošus preparātus, ļaundabīgi audzēji (limfoma) ir iespējami un pacientiem retos gadījumos ir aprakstīti. Pelēm palielinājās hronisku čūlojošu ādas bojājumu gadījumu biežums, kas var būt attiecināms uz hronisku imūnsistēmas nomākumu. Žurkām testikulu intersticiālo šūnu adenomas, šķiet, norāda uz sugas atkarīgu reakciju uz lutenizējošā hormona līmeni. Parasti šīs parādības klīniskā nozīme ir ierobežota.

Reproduktīvās toksicitātes pētījumos vīriešu dzimuma žurkām novēroja pazeminātu fertilitāti. 13 nedēļas ilgā pētījumā žurkām konstatēja daļēji atgriezenisku spermatozoīdu skaita samazinājumu. Pētījumos ar žurkām, kā arī vienā pētījumā ar pērtiķiem novēroja testikulu svara samazinājumu un/vai histoloģiska rakstura bojājumus (piemēram, testikulu kanālu atrofiju un gigantiskās šūnas). Žurkām sirolims radīja embrio/fetotoksicitātes parādības, kuru izpausmes bija embrija svara zudums (kopā ar aizkavētu skeleta pārkaulošanos) un mirstība (skatīt 4.6. apakšpunktu).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols:

Laktozes monohidrāts
Makrogols
Magnija stearāts
Talks

Tabletes apvalks:

Rapamune 0,5 mg apvalkotās tabletes

Makrogols
Glicerilmonooleāts
Farmaceutiskā laka (šellaka)
Kalcija sulfāts
Mikrokristāliskā celuloze
Saharoze
Titāna dioksīds
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Brūnais dzelzs oksīds (E172)
Poloksamērs 188
 α -tokoferols
Povidons
Karnaubas vasks
Apdrukšanas tinte (šellaka, sarkanais dzelzs oksīds, propilēnglikols [E1520], koncentrēts amonjaka šķīdums, simetikons)

Rapamune 1 mg apvalkotās tabletes

Makrogols
Glicerilmonooleāts
Farmaceutiskā laka (šellaka)
Kalcija sulfāts
Mikrokristāliskā celuloze
Saharoze
Titāna dioksīds
Poloksamērs 188
 α -tokoferols
Povidons
Karnaubas vasks
Apdrukšanas tinte (šellaka, sarkanais dzelzs oksīds, propilēnglikols [E1520], koncentrēts amonjaka šķīdums, simetikons)

Rapamune 2 mg apvalkotās tabletes

Makrogols
Glicerilmonooleāts
Farmaceutiskā laka (šellaka)
Kalcija sulfāts
Mikrokristāliskā celuloze
Saharoze
Titāna dioksīds
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Brūnais dzelzs oksīds (E172)
Poloksamērs 188

α -tokoferols
Povidons
Karnaubas vasks
Apdrukas tinte (šellaka, sarkanais dzelzs oksīds, propilēnglikols [E1520], koncentrēts amonjaka šķīdums, simetikons)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Rapamune 0,5 mg apvalkotās tabletes
3 gadi.

Rapamune 1 mg apvalkotās tabletes
3 gadi.

Rapamune 2 mg apvalkotās tabletes
3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Uzglabāt blisterus ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Caurspīdīgi polivinilhlorīda (PVH)/polietilēna (PE)/polihlorotrifluoroetilēna (Aclar) alumīnija blisteri iepakojumos pa 30 vai 100 tabletēm.
Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Rapamune 0,5 mg apvalkotās tabletes
EU/1/01/171/013-14

Rapamune 1 mg apvalkotās tabletes
EU/1/01/171/007-8

Rapamune 2 mg apvalkotās tabletes
EU/1/01/171/009-010

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2001. gada 13. marts.

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2011. gada 13. marts.

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ EFEKTĪVU UN DROŠU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Rapamune 1 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Beļģija

Rapamune 0,5 mg apvalkotās tabletes, Rapamune 1 mg apvalkotās tabletes, Rapamune 2 mg apvalkotās tabletes

Pfizer Ireland Pharmaceuticals Unlimited Company
Little Connell, Newbridge, Co. Kildare
Īrija

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Vācija

Zāļu lietošanas instrukcijā jāuzrāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

TEKSTS IEPAKOJUMAM, KAS SATUR PUDELI PA 60 ml UN DOZĒJOŠO ŠLIRCI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rapamune 1 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai
sirolimus

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs ml Rapamune šķīduma satur 1 mg sirolima.
Katrā Rapamune 60 ml pudelē ir 60 mg sirolima.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī: etilspirtu, propilēnglikolu (E1520), sojas taukskābes. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums iekšķīgai lietošanai

1 pudele
30 dozējošās šļirces
1 šļirces adapteris
1 pārnēsājamais futlāris

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Uzglabāt oriģinālā pudelē, lai pasargātu no gaismas.

Izlietot 30 dienu laikā pēc pudeles atvēršanas.

Izlietot 24 stundu laikā pēc dozējošās šļirces uzpildīšanas.

Pēc atšķaidīšanas zāles ir jāizlieto nekavējoties.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/01/171/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Rapamune 1 mg / ml

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

VIENAS VIENĪBAS KARTONA IEPAKOJUMS: 60 ml PUDELE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rapamune 1 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai
sirolimus

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs ml Rapamune šķīduma satur 1 mg sirolima.
Katrā 60 ml Rapamune pudelē ir 60 mg sirolima.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī: etilspirtu, propilēnglikolu (E1520), sojas taukskābes. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums iekšķīgai lietošanai
60 ml pudele

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Uzglabāt oriģinālā pudelē, lai pasargātu no gaismas.

Izlietot 30 dienu laikā pēc pudeles atvēršanas.

Izlietot 24 stundu laikā pēc dozējošās šļirces uzpildīšanas.

Pēc atšķaidīšanas zāles ir jāizlieto nekavējoties.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/01/171/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**PUDELES ETIKETE: 60 ml PUDELE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Rapamune 1 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai
sirolimus

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs ml Rapamune šķīduma satur 1 mg sirolima.
Katrā Rapamune 60 ml pudelē ir 60 mg sirolima.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī: etilspirtu, propilēnglikolu (E1520), sojas taukskābes. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

60 ml šķīduma iekšķīgai lietošanai

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

Atvēršanas datums

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Uzglabāt oriģinālā pudelē, lai pasargātu no gaismas.

Izlietot 30 dienu laikā pēc pudeles atvēršanas.

Izlietot 24 stundu laikā pēc dozējošās šļirces uzpildīšanas.

Pēc atšķaidīšanas zāles ir jāizlieto nekavējoties.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/01/171/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KARTONA KĀRBAS – IEPAKOJUMA LIELUMI, KAS SATUR 30 UN 100 TABLETES****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Rapamune 0,5 mg apvalkotās tabletes
sirolimus

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 0,5 mg sirolima.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī: laktozes monohidrātu, saharozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 apvalkotās tabletes
100 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Nesasmalciniet, nesakošļāiet un nesadaliet.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.
Blisterus uzglabāt ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Rapamune 0,5 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rapamune 0,5 mg tabletes
sirolimus

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Pfizer Europe MA EEIG

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

TEKSTS IEPAKOJUMAM, KAS SATUR 30 UN 100 TABLETES

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rapamune 1 mg apvalkotās tabletes
sirolimus

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 1 mg sirolima.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī: laktozes monohidrātu, saharozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 apvalkotās tabletes
100 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Nesasmalciniet, nesakošļājiet un nesadaliet.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.
Uzglabāt blisterus ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Rapamune 1 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rapamune 1 mg tabletes
sirolimus

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Pfizer Europe MA EEIG

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

TEKSTS IEPAKOJUMAM, KAS SATUR 30 UN 100 TABLETES

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rapamune 2 mg apvalkotās tabletes
sirolimus

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 2 mg sirolima.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī: laktozes monohidrātu, saharozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 apvalkotās tabletes
100 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Nesasmalciniet, nesakošļājiet un nesadaliet.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.
Uzglabāt blisterus ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Rapamune 2 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rapamune 2 mg tabletes
sirolimus

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Pfizer Europe MA EEIG

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Rapamune 1 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai *sirolimus*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiest ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Rapamune un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Rapamune lietošanas
3. Kā lietot Rapamune
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Rapamune
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Rapamune un kādam nolūkam tās lieto

Rapamune satur aktīvo vielu sirolimu, kas pieder organisma imūnsistēmu nomācošu zāļu grupai. Tās palīdz regulēt Jūsu organisma imūnsistēmu pēc nieres transplantācijas.

Rapamune sākumā (pirmos 2 līdz 3 mēnešus) parasti kopā ar ciklosporīnu un citām imūnsistēmu nomācošām zālēm, ko sauc par kortikosteroīdiem, lieto pieaugušajiem, lai novērstu transplantētās nieres atgrūšanu.

Rapamune lieto arī sporādiskas limfāngioleiomiomatozes (S-LAM) pacientu ārstēšanai vidēji smagas plaušu slimības vai plaušu funkcijas pavājināšanās gadījumā. S-LAM ir reta, progresējoša plaušu slimība, kas galvenokārt skar sievietes reproduktīvā vecumā. Visbiežāk sastopamais S-LAM simptoms ir elpas trūkums.

2. Kas Jums jāzina pirms Rapamune lietošanas

Nelietojiet Rapamune šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret sirolimu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir alerģija pret zemesriekstiem vai soju.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Rapamune lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu

- Ja Jums ir jebkādi sarežģījumi ar aknām vai ir bijusi slimība, kas varētu ietekmēt Jūsu aknu darbību, lūdzu, informējiet ārstu, jo tas var ietekmēt Jums nozīmēto Rapamune devu un Jums var būt vajadzīgas papildu asins analīzes;
- Rapamune, līdzīgi kā citas organisma imūnsistēmu nomācošas zāles, var samazināt Jūsu organisma spēju cīnīties pret infekciju un paaugstināt limfoīdo audu un ādas vēža attīstības iespēju;
- Ja Jūsu ķermeņa masas indekss (KMI) ir lielāks nekā 30 kg/m², Jums var būt palielināts risks, kas saistīts ar lēnāku brūču dzīšanu;

- Ja uzskatāms, ka Jums ir liels nieru atgrūšanas risks, piemēram, ja Jums agrāk ir bijusi transplantācija un transplantāts tika pazaudēts atgrūšanas dēļ.

Jūsu ārsts veiks analīzes, lai pārbaudītu Rapamune līmeni Jūsu asinīs. Tāpat arī ārsts veiks pārbaudes, lai kontrolētu Jūsu nieru darbību, tauku (holesterīna un triglicerīdu) līmeni asinīs un, iespējams, arī aknu darbību, ārstēšanas ar Rapamune laikā.

Jāizvairās no saules un UV staru iedarbības, ādu nosedzot ar apģērbu un lietojot aizsargkrēmu pret sauli ar lielāko aizsardzības pakāpi, jo ir paaugstināts ādas vēža risks.

Bērni un pusaudži

Rapamune lietošanas pieredze bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam ir ierobežota. Šai populācijai Rapamune nav ieteicams lietot.

Citas zāles un Rapamune

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Iespējama dažu zāļu mijiedarbība ar Rapamune, un tādēļ var būt nepieciešamība Rapamune devu pielāgot. Informējiet ārstu vai farmaceitu par visām zālēm, kuras lietojat, it īpaši, ja lietojat:

- jebkuras citas organisma imūnsistēmu nomācošas zāles;
- infekciju terapijai paredzētus antibiotiskus vai pretsēnīšu līdzekļus, piemēram, klaritromicīnu, eritromicīnu, telitromicīnu, troleandomicīnu, rifabutīnu, klotrimazolu, flukonazolu, itrakonazolu. Rapamune nav ieteicams lietot kopā ar rifampicīnu, ketokonazolu vai vorikonazolu;
- jebkurus asinsspiediena pazeminošus vai sirds līdzekļus, tajā skaitā nikardipīnu, verapamilu un diltiazemu;
- pretepilepsijas līdzekļus, tajā skaitā karbamazepīnu, fenobarbitālu, fenitoīnu;
- līdzekļus kuņģa un zarnu trakta čūlu un citu slimību terapijai, piemēram, cisaprīdu, cimetidīnu, metoklopramīdu;
- bromokriptīnu (lieto Parkinsona slimības un dažādu hormonālās sistēmas darbības traucējumu terapijai), danazolu (lieto ginekoloģiskas dabas traucējumu terapijai) vai proteāzes inhibitorus (lieto pie HIV vai C hepatīta kā, piemēram, ritonavīrs, indinavīrs, boceprevīrs un telaprevīrs);
- divšķautņu asinszāli (*Hypericum perforatum*);
- letermovīru (pretvīrusu līdzeklis, kas pasargā no saslimšanas ar citomegalovīrusu);
- kanabidiolu (cita starpā tiek lietots krampju ārstēšanai).

Lietojot Rapamune, jāizvairās no dzīvu vakcīnu lietošanas. Pirms vakcinācijas, lūdzu, informējiet ārstu vai farmaceitu, ka lietojat Rapamune.

Rapamune lietošana var paaugstināt holesterīna un triglicerīdu (tauku) līmeni asinīs, kam var būt nepieciešama ārstēšana. Zāļu lietošana, kuras sauc par “statīniem” un “fibrātiem” un kuras lieto paaugstināta holesterīna un triglicerīdu līmeņa samazināšanai, ir tikusi saistīta ar palielinātu muskuļu bojājumu iespējamību (rabdomiolīzi). Lūdzu, informējiet ārstu, ja Jūs lietojat zāles, kas samazina tauku līmeni asinīs.

Rapamune lietojot kopā ar angiotenzīnu konvertējošā enzīma (AKE) inhibitoriem (zāles, ko lieto asinsspiediena pazemināšanai), var izraisīt alerģiskas reakcijas. Lūdzu, informējiet ārstu, ja Jūs lietojat kādas no šīm zālēm.

Rapamune kopā ar uzturu un dzērienu

Rapamune jālieto konsekventi kopā ar ēdienu vai bez tā. Ja Jums labāk patīk Rapamune lietot kopā ar ēdienu, tad tas vienmēr jālieto kopā ar ēdienu. Ja Jums labāk patīk Rapamune lietot bez ēdiena, tad tas

vienmēr jālieto bez ēdiena. Ēdiens var ietekmēt zāļu daudzumu, kas nokļūst asinsritē, un, zāles lietojot konsekvēti, asinis saglabāsies stabilāka Rapamune koncentrācija.

Rapamune nedrīkst lietot kopā ar greipfrūtu sulu.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Grūtniecības laikā Rapamune nevajadzētu lietot, ja vien nav absolūtas nepieciešamības. Rapamune terapijas laikā un 12 nedēļas pēc tās Jums jālieto efektīva kontracepcijas metode. Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Vai Rapamune nonāk mātes pienā, nav zināms. Rapamune terapijas laikā pacientēm vēlams pārtraukt barošanu ar krūti.

Ar Rapamune lietošanu ir bijusi saistīta spermatozoīdu skaita samazināšanās, kas pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas parasti atjaunojas.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Lai gan nav gaidāms, ka Rapamune terapija ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus, šaubu gadījumā konsultējieties ar ārstu.

Rapamune satur etilspirtu (alkoholu)

Rapamune satur līdz 3,17 tilpuma procentiem etilspirta (alkohola). Viena 6 mg sākuma deva satur līdz pat 150 mg alkohola, kas atbilst 3,80 ml alus vai 1,58 ml vīna. Šis daudzums var būt kaitīgs alkoholiķiem, kā arī grūtniecēm vai ar krūti barojošām sievietēm, bērniem un augsta riska pacientiem, piemēram, cilvēkiem ar aknu slimībām vai epilepsiju.

Alkohols var izmainīt vai pastiprināt citu zāļu iedarbību.

Uzturošās devas, kas nepārsniedz 4 mg, satur maz etilspirta (100 mg vai mazāk), kas, visticamāk, ir pārāk maz, lai kaitētu.

3. Kā lietot Rapamune

Vienmēr lietojiet šīs zāles saskaņā ar ārsta norādījumiem. Neskaidrību gadījumā vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.

Jūsu ārsts precīzi noteiks, kāda Rapamune deva Jums nepieciešama un cik bieži tā jālieto. Precīzi sekojiet ārsta norādījumiem un nekad nemainiet devu patstāvīgi.

Rapamune paredzēts tikai iekšķīgai lietošanai. Informējiet ārstu, ja Jums ir grūti lietot šķīdumu iekšķīgai lietošanai.

Rapamune ir jālieto konsekvēti, kopā ar ēdienu vai bez tā.

Nieru transplantācija

Ārsts Jums ordinēs 6 mg sākuma devu pēc iespējas ātrāk pēc nieres transplantācijas. Vēlāk, kamēr ārsts nenoteiks citādi, Jums būs jālieto 2 mg Rapamune katru dienu. Jūsu deva var tikt koriģēta atkarībā no Rapamune koncentrācijas asinīs. Lai noteiktu Rapamune koncentrāciju, ārstam būs nepieciešams veikt asins analīzes.

Ja Jūs lietojat arī ciklosporīnu, abas zāles jālieto apmēram ar 4 stundu intervālu.

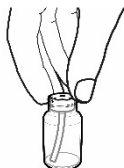
Sākumā Rapamune ir ieteicams lietot kopā ar ciklosporīnu un kortikosteroīdiem. Pēc 3 mēnešiem ārsts var pārtraukt nozīmēt Rapamune vai ciklosporīnu, jo ilgāk šīs zāles nav ieteicams lietot kopā.

Sporādiska limfangioleiomiomatoze (S-LAM)

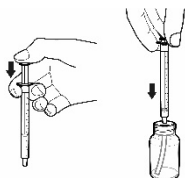
Ārsts Jums nozīmēs 2 mg Rapamune dienā, kamēr viņš nenoteiks citādi. Jūsu deva tiks pielāgota atkarībā no Rapamune koncentrācijas asinīs. Lai noteiktu Rapamune koncentrāciju, ārstam būs jāveic asins analīzes.

Norādījumi, kā atšķaidīt Rapamune

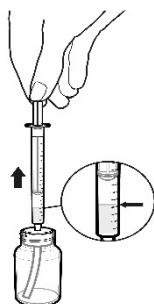
1. Saspiežot cilpiņas un pagriežot, noņemiet pudeles aizsargājošo uzgali. Ievietojiet šļirces adapteri pudelē, līdz tas ir vienā līmenī ar pudeles kaklu. Ievietotu šļirces adapteri no pudeles izņemt nemēģiniet.



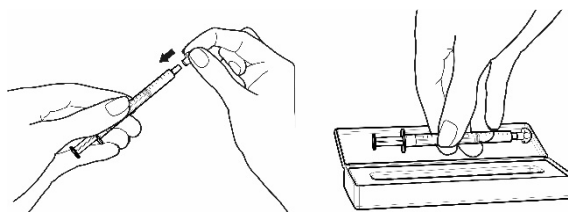
2. Turot virzuli pilnībā nospiestu, adaptera atvērumā ievietojiet vienu no dozējošām šļircēm.



3. Viegli pavelkot dozējošās šļirces virzuli, līdz iekšķīgi lietojamā šķiduma līmenis atbilst attiecīgajai dozatora iedaļai, paņemiet precīzu Rapamune iekšķīgā šķiduma daudzumu, kādu Jums nozīmējis ārsts. Šķiduma paņemšanas laikā pudelei jāpaliek novietotai taisni. Ja iekšķīgi lietojamam šķidumam tā paņemšanas laikā šļircē veidojas burbuļi, iztukšojiet dozējošo šļirci atpakaļ pudelē un procedūru atkārtojiet. Jums varētu būt nepieciešams atkārtot 3.soli vairāk nekā vienu reizi.

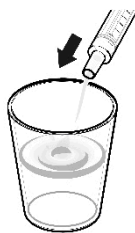


4. Jums var būt norādīts lietot Rapamune iekšķīgi lietojamo šķidumu noteiktā dienas laikā. Ja zāles jāņēsā līdz, piepildiet dozējošo šļirci līdz atbilstošajai iedaļai un rūpīgi uzlieciet uznavu – uznavai vietā jāiegulst ar knikšķi. Aizvērto dozējošo šļirci ievietojiet transporta futlārī. Zāles šļircē istabas temperatūrā (nepārsniedzot 25°C) vai ledusskapī var uzglabāt līdz 24 stundām.



5. Iztukšojiet dozējošo šļirci tikai stikla vai plastmasas traukā ar ne mazāk kā 60 ml ūdens vai apelsīnu sulas. Rūpīgi maisiet vienu minūti un tūlīt izdzeriet visu uzreiz. Uzpildiet trauku

vēlreiz ar vismaz 120 ml ūdens vai apelsīnu sulas, rūpīgi samaisiet un tūlīt izdzeriet. Nekādus citus šķidrumus, tajā skaitā greipfrūtu sulu, atšķaidīšanai lietot nedrīkst. Dozējošā šļirce un uzmava ir paredzēta vienreizējai lietošanai, pēc tam tā jāiznīcina.



Ledusskapī atdzesētam šķīdumam pudelē iespējamās niecīgas nogulsnes. Tādā gadījumā vienkārši novietojiet savu Rapamune iekšķīgi lietojamo šķīdumu istabas temperatūrā un viegli sakratiet. Nogulšņu klātbūtne Rapamune kvalitāti neietekmē.

Ja esat lietojis Rapamune vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis vairāk zāļu, kā bijis norādīts, konsultējieties ar ārstu vai nekavējoties dodieties uz tuvākās slimnīcas pirmās palīdzības nodaļu. Vienmēr ņemiet līdzi zāļu pudeli ar etiķeti, pat ja tā ir tukša.

Ja esat aizmirsis lietot Rapamune

Ja aizmirstat lietot Rapamune, dariet to, tiklīdz atceraties, tikai ne mazāk kā 4 stundas pirms kārtējas ciklosporīna devas. Pēc tam turpiniet lietot zāles kā parasti. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu, un starp Rapamune un ciklosporīna devām vienmēr jābūt apmēram četru stundu starplaikam. Ja Rapamune deva ir izlaista pilnīgi, informējiet savu ārstu.

Ja Jūs pārtraucat lietot Rapamune

Nepārtrauciet lietot Rapamune bez ārsta norādījuma, jo pastāv risks zaudēt transplantātu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Alerģiskas reakcijas

Nekavējoties apmeklējiet ārstu, ja Jums ir tādi simptomi kā sejas, mēles un/vai rīkles pietūkums un/vai apgrūtināta elpošana (Kvīnkes tūska), vai tāds ādas stāvoklis, kad tā nolobās (eksfoliatīvs dermatīts). Tie var būt nopietnas alerģiskas reakcijas simptomi.

Nieru bojājums ar mazu asins šūnu skaitu (trombocitopēniskā purpura/hemolītiski urēmiskais sindroms)

Ja to lieto kopā ar tā sauktajiem kalcineirīna inhibitoriem (ciklosporīnu vai takrolīmu), Rapamune var palielināt nieru bojājumu ar mazu trombocītu un eritrocītu skaitu ar vai bez izsitumiem (trombocitopēniskā purpura/hemolītiskais urēmiskais sindroms) risku. Ja novērojat tādus simptomus kā zilumi vai izsitumi, izmaiņas urīnā, uzvedības izmaiņas vai kādus citus nopietnus, neparastus vai ilgstošus simptomus, sazinieties ar ārstu.

Infekcijas

Rapamune pavācina Jūsu ķermeņa aizsardzības mehānismus. Līdz ar to jūsu ķermenis nespēs tik labi kā parasti cīnīties ar infekcijām. Tāpēc, ja lietojat Rapamune, Jūs varat biežāk saslimt ar infekcijas slimībām, kas skar, piemēram, ādu, muti, kuņģi un zarnas, plaušas un urīnceļus (skatīt sarakstu tālāk tekstā). Ja novērojat simptomus, kas ir nopietni, neparasti vai ilgstoši, Jums ir jāsazinās ar ārstu.

Blakusparādību biežums

Ļoti bieži: var ietekmēt vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem

- šķidruma uzkrāšanās ap nierēm,
- ķermeņa, tai skaitā, roku un pēdu, pietūkums,
- sāpes,
- drudzis,
- galvassāpes,
- paaugstināts asinsspiediens,
- sāpes vēderā, caureja, aizcietējums, slikta dūša,
- maz eritrocītu, maz trombocītu,
- paaugstināts tauku saturs asinīs (holesterīns un/vai triglicerīdi), paaugstināts cukura līmenis asinīs, zems kālija līmenis asinīs, zems fosfora līmenis asinīs, paaugstināts laktātdehidrogenāzes līmenis asinīs, paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs,
- locītavu sāpes,
- akne,
- urīnceļu infekcija,
- pneimoniya un citas bakteriālas, vīrusu un sēnīšu infekcijas,
- samazināts šūnu skaits asinīs, kas cīnās pret infekciju (baltās asins šūnas),
- diabēts,
- izmaiņas aknu darbības analīzēs, paaugstināts AsAT un/vai AlAT aknu enzīmu līmenis, izsitumi,
- palielināts olblatumvielu daudzums urīnā,
- menstruālie traucējumi (ieskaitot menstruāciju iztrūkumu, retas vai smagas menstruācijas),
- lēna brūču dzīšana (kas var ietvert ķirurģiskas brūces atvēršanos vai šuves atdalīšanos),
- ātra sirdsdarbība,
- vispārēja nosliece šķidrumam uzkrāties dažādos audos.

Bieži: var ietekmēt ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem

- infekcijas (to vidū dzīvībai bīstamas infekcijas),
- trombi kāju vēnās,
- trombi plaušās,
- iekaisusi mute,
- šķidruma uzkrāšanās vēderā,
- nieru bojājums ar mazu trombocītu un eritrocītu skaitu, ar izsitumiem vai bez tiem (hemolītiski urēmiskais sindroms),
- zems balto asins šūnu skaits, ko sauc par neitrofiliem,
- kaulu nekroze,
- iekaisums, kas var izraisīt plaušu bojājumus, šķidrums ap plaušām,
- deguna asiņošana,
- ādas vēzis,
- nieru infekcija,
- olnīcu cistas,
- šķidruma uzkrāšanās sirds somiņā, kas dažos gadījumos var samazināt sirds spēju pārsūknēt asinis,
- aizkuņģa dziedzera iekaisums,
- alerģiskas reakcijas,

- aukstumpumpas,
- citomegalovīrusa infekcija.

Retāk: var ietekmēt ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem

- limfaužu vēzis (limfoma/pēc transplantācijas limfoproliferatīvi traucējumi), kombinēta sarkano asinsķermenīšu, balto asinsķermenīšu un trombocītu daudzuma samazināšanās,
- plaušu asiņošana,
- olbaltumvielas urīnā, reizēm daudz un saistībā ar tādām blakusparādībām kā pietūkums,
- rētaudu veidošanās nierēs, kas var pavājināt nieru darbību,
- limfātisko funkciju traucējumu izraisīta pārmērīga šķidruma uzkrāšanās audos,
- mazs trombocītu skaits vienlaikus ar izsitumiem vai bez tiem (trombocitopēniskā purpura),
- smagas alerģiskas reakcijas, kas var izraisīt ādas lobīšanos,
- tuberkuloze,
- Epšteina-Barra vīrusa infekcija,
- infekcioza caureja ar *Clostridium difficile*,
- smagi aknu bojājumi.

Reti: var ietekmēt ne vairāk kā 1 cilvēku no 1000

- proteīnu uzkrāšanās plaušu gaisa pūslīšos, kas var apgrūtināt elpošanu,
- nopietnas alerģiskas reakcijas, kas var skart asinsvadus (skatīt iepriekš rindkopu par alerģiskajām reakcijām).

Nav zināmi: nevar noteikt pēc pieejamiem datiem

- mugurējās atgriezeniskās encefalopātijas sindroms (MAES), smags nervu sistēmas sindroms ar šādiem simptomiem: galvassāpes, slikta dūša, vemšana, apjukums, krampji un aklums. Ja kādi no šiem simptomiem parādās vienlaicīgi, lūdzu, sazinieties ar savu ārstu.

S-LAM pacientiem novērotās blakusparādības bija līdzīgas kā nieru transplantācijas pacientiem, ar papildus novērotu svara zudumu, kas var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Rapamune

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Uzglabāt Rapamune iekšķīgi lietojamo šķīdumu oriģinālā pudelē, lai pasargātu no gaismas.

Atvērta pudele jāuzglabā ledusskapī, un tās saturs jāizlieto 30 dienu laikā. Ja nepieciešams, īsu laika periodu varat pudeles uzglabāt istabas temperatūrā līdz 25°C, taču ne ilgāk par 24 stundām.

Kad dozējošā šļirce uzpildīta ar Rapamune šķīdumu iekšķīgai lietošanai, tā jāuzglabā istabas temperatūrā, nepārsniedzot 25°C, ne ilgāk par 24 stundām.

Kad dozējošās šļirces saturs atšķaidīts ar ūdeni vai apelsīnu sulu, sagatavotais šķidrums jāizdzer nekavējoties.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Rapamune satur

Aktīvā viela ir sirolims. Katrs mililitrs Rapamune šķīduma iekšķīgai lietošanai satur 1 mg sirolima.

Citas sastāvdaļas ir:

polisorbāts 80 (E433) un fosāls 50 PG (fosfatidilholīns, propilēnglikols [E1520], mono- un diglicerīdi, etilspirts, sojas taukskābes, askorbilpalmitāts).

Šīs zāles satur aptuveni 350 mg propilēnglikola (E1520) vienā mililitrā.

Rapamune ārējais izskats un iepakojums:

Rapamune šķīdums iekšķīgai lietošanai ir gaiši dzeltens līdz dzeltens šķīdums, kas pieejams 60 ml pudelēs. Vienā iepakojumā ir: viena pudele (dzintara krāsas stikls) ar 60 ml Rapamune šķīduma, viens šļirces adapteris, 30 dozējošās šļirces (dzintara krāsas plastmasa) un viens futlāris šļirču pārnēsāšanai.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

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

Ražotājs:

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Beļģija

Lai iegūtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar Reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

Beļģiē/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел: +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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

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

España

Pfizer, S.L.
Télf:+34914909900

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland 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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 526 100

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România

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

Slovenija

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

Slovenská Republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta MM/GGGG

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Rapamune 0,5 mg apvalkotās tabletes

Rapamune 1 mg apvalkotās tabletes

Rapamune 2 mg apvalkotās tabletes

sirolimus

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabāiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Rapamune un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Rapamune lietošanas
3. Kā lietot Rapamune
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Rapamune
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Rapamune un kādam nolūkam tās lieto

Rapamune satur aktīvo vielu sirolimu, kas pieder organisma imūnsistēmu nomācošu zāļu grupai. Tās palīdz regulēt Jūsu organisma imūnsistēmu pēc nieres transplantācijas.

Rapamune sākumā (pirmos 2 līdz 3 mēnešus) parasti kopā ar ciklosporīnu un citām imūnsistēmu nomācošām zālēm, ko sauc par kortikosteroīdiem, lieto pieaugušajiem, lai novērstu transplantētās nieres atgrūšanu.

Rapamune lieto arī sporādiskas limfangioleiomiomatozes (S-LAM) pacientu ārstēšanai vidēji smagas plaušu slimības vai plaušu funkcijas pavājināšanās gadījumā. S-LAM ir reta, progresējoša plaušu slimība, kas galvenokārt skar sievietes reproduktīvā vecumā. Visbiežāk sastopamais S-LAM simptoms ir elpas trūkums.

2. Kas Jums jāzina pirms Rapamune lietošanas

Nelietojiet Rapamune šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret sirolimu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

- Ja Jums ir jebkādi sarežģījumi ar aknām vai ir bijusi slimība, kas varētu ietekmēt Jūsu aknu darbību, lūdz, informējiet ārstu, jo tas var ietekmēt Jums nozīmēto Rapamune devu un Jums var būt vajadzīgas papildu asins analīzes;
- Rapamune, līdzīgi kā citas organisma imūnsistēmu nomācošas zāles, var samazināt Jūsu organisma spēju cīnīties pret infekciju un paaugstināt limfoīdo audu un ādas vēža attīstības iespēju;
- Ja Jūsu ķermeņa masas indekss (KMI) ir lielāks nekā 30 kg/m², Jums var būt palielināts risks, kas saistīts ar lēnāku brūču dzīšanu;

- Ja uzskatāms, ka Jums ir liels nieru atgrūšanas risks, piemēram, ja Jums agrāk ir bijusi transplantācija un transplantāts tika pazaudēts atgrūšanas dēļ.

Jūsu ārsts veiks analīzes, lai pārbaudītu Rapamune līmeni Jūsu asinīs. Tāpat arī ārsts veiks pārbaudes, lai kontrolētu Jūsu nieru darbību, tauku (holesterīna un/vai triglicerīdu) līmeni asinīs un, iespējams, arī aknu darbību, ārstēšanas ar Rapamune laikā.

Jāizvairās no saules un UV staru iedarbības, ādu nosedzot ar apģērbu un lietojot aizsargkrēmu pret sauli ar lielāko aizsardzības pakāpi, jo ir paaugstināts ādas vēža risks.

Bērni un pusaudži

Rapamune lietošanas pieredze bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam ir ierobežota. Šai populācijai Rapamune nav ieteicams lietot.

Citas zāles un Rapamune

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Iespējama dažu zāļu mijiedarbība ar Rapamune, un tādēļ var būt nepieciešamība Rapamune devu pielāgot. Informējiet ārstu vai farmaceitu par visām zālēm, kuras lietojat, it īpaši, ja lietojat:

- jebkuras citas organisma imūnsistēmu nomācošas zāles;
- infekciju terapijai paredzētus antibiotiskus vai pretsēnīšu līdzekļus, piemēram, klaritromicīnu, eritromicīnu, telitromicīnu, troleandomicīnu, rifabuīnu, klotrimazolu, flukonazolu, itrakonazolu. Rapamune nav ieteicams lietot kopā ar rifampicīnu, ketokonazolu vai vorikonazolu;
- jebkurus asinsspiediena pazeminošus vai sirds līdzekļus, tajā skaitā nikardipīnu, verapamilu un diltiazemu;
- pretepilepsijas līdzekļus, tajā skaitā karbamazepīnu, fenobarbitālu, fenitoīnu;
- līdzekļus kuņģa un zarnu trakta čūlu un citu slimību terapijai, piemēram, cisaprīdu, cimetidīnu, metoklopramīdu;
- bromokriptīnu (lieto Parkinsona slimības un dažādu hormonālās sistēmas darbības traucējumu terapijai), danazolu (lieto ginekoloģiskas dabas traucējumu terapijai) vai proteāzes inhibitorus (lieto pie HIV vai C hepatīta kā, piemēram, ritonavīrs, indinavīrs, boceprevīrs un telaprevīrs);
- divšķautņu asinszāli (*Hypericum perforatum*);
- letermovīru (pretvīrusu līdzeklis, kas pasargā no saslimšanas ar citomegalovīrusu);
- kanabidiolu (cita starpā tiek lietots krampju ārstēšanai).

Lietojot Rapamune, jāizvairās no dzīvu vakcīnu lietošanas. Pirms vakcinācijas, lūdzu, informējiet ārstu vai farmaceitu, ka lietojat Rapamune.

Rapamune lietošana var paaugstināt holesterīna un triglicerīdu (tauku) līmeni asinīs, kam var būt nepieciešama ārstēšana. Zāļu lietošana, kuras sauc par “statīniem” un “fibrātiem” un kuras lieto paaugstināta holesterīna un triglicerīdu līmeņa samazināšanai, ir tikusi saistīta ar palielinātu muskuļu bojājumu iespējamību (rabdomiolīzi). Lūdzu, informējiet ārstu, ja Jūs lietojat zāles, kas samazina tauku līmeni asinīs.

Rapamune lietojot kopā ar angiotenzīnu konvertējošā enzīma (AKE) inhibitoriem (zāles, ko lieto asinsspiediena pazemināšanai), var izraisīt alerģiskas reakcijas. Lūdzu, informējiet ārstu, ja Jūs lietojat kādas no šīm zālēm.

Rapamune kopā ar uzturu un dzērienu

Rapamune jālieto konsekventi kopā ar ēdienu vai bez tā. Ja Jums labāk patīk Rapamune lietot kopā ar ēdienu, tad tas vienmēr jālieto kopā ar ēdienu. Ja Jums labāk patīk Rapamune lietot bez ēdiena, tad tas

vienmēr jālieto bez ēdiena. Ēdiens var ietekmēt zāļu daudzumu, kas nokļūst asinsritē, un, zāles lietojot konsekventi, asinis saglabāsies stabilāka Rapamune koncentrācija.

Rapamune nedrīkst lietot kopā ar greipfrūtu sulu.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Grūtniecības laikā Rapamune nevajadzētu lietot, ja vien nav absolūtas nepieciešamības. Rapamune terapijas laikā un 12 nedēļas pēc tās Jums jālieto efektīva kontracepcijas metode. Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Vai Rapamune nonāk mātes pienā, nav zināms. Rapamune terapijas laikā pacientēm vēlams pārtraukt barošanu ar krūti.

Ar Rapamune lietošanu ir bijusi saistīta spermatozoīdu skaita samazināšanās, kas pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas parasti atjaunojas.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Lai gan nav gaidāms, ka Rapamune terapija ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus, šaubu gadījumā konsultējieties ar ārstu.

Rapamune satur laktozi un saharozi

Rapamune satur 86,4 mg laktozes un līdz 215,8 mg saharozes. Ja ārsts Jums kādreiz ir teicis, ka Jums ir dažu cukuru nepanesība, pirms zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

3. Kā lietot Rapamune

Vienmēr lietojiet šīs zāles saskaņā ar ārsta norādījumiem. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Jūsu ārsts precīzi noteiks, kāda Rapamune deva Jums nepieciešama un cik bieži tā jālieto. Precīzi sekojiet ārsta norādījumiem un nekad nemainiet devu patstāvīgi.

Rapamune paredzēts tikai iekšķīgai lietošanai. Nesasmalciniet, nesakošļājiet un nesadaliet tabletes. Informējiet ārstu, ja Jums ir grūti tableti norīt.

Vairākas 0,5 mg tabletes nedrīkst lietot 1 mg un 2 mg tablešu aizstāšanai, jo dažādo stiprumu tabletes nav tieši aizstājamas.

Rapamune jālieto konsekventi, kopā ar ēdienu vai bez tā.

Nieru transplantācija

Ārsts Jums ordinēs 6 mg sākuma devu iespējami drīz pēc nieres transplantācijas. Vēlāk, kamēr ārsts nenoteiks citādi, Jums būs jālieto 2 mg Rapamune katru dienu. Jūsu deva var tikt koriģēta atkarībā no Rapamune koncentrācijas asinīs. Lai noteiktu Rapamune koncentrāciju, ārstam būs nepieciešams veikt asins analīzes.

Ja Jūs lietojat arī ciklosporīnu, abas zāles jālieto apmēram ar 4 stundu intervālu.

Sākumā Rapamune ir ieteicams lietot kopā ar ciklosporīnu un kortikosteroīdiem. Pēc 3 mēnešiem ārsts var pārtraukt nozīmēt Rapamune vai ciklosporīnu, jo ilgāk šīs zāles nav ieteicams lietot kopā.

Sporādiska limfāngioleiomiomatoze (S-LAM)

Ārsts Jums ordinēs 2 mg Rapamune dienā, kamēr viņš nenoteiks citādi. Jūsu deva tiks pielāgota atkarībā no Rapamune koncentrācijas asinīs. Lai noteiktu Rapamune koncentrāciju, ārstam būs jāveic asins analīzes.

Ja esat lietojis Rapamune vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis vairāk zāļu, kā bijis norādīts, konsultējieties ar ārstu vai nekavējoties dodieties uz tuvākās slimnīcas pirmās palīdzības nodaļu. Vienmēr ņemiet līdzi blisteri ar redzamu zāļu nosaukumu uz tā, pat tad, ja tas ir tukšs.

Ja esat aizmirsis lietot Rapamune

Ja aizmirstat lietot Rapamune, dariet to, tiklīdz atceraties, tikai ne mazāk kā 4 stundas pirms kārtējas ciklosporīna devas. Pēc tam turpiniet lietot zāles kā parasti. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu, un starp Rapamune un ciklosporīna devām vienmēr jābūt apmēram četru stundu starplaikam. Ja Rapamune deva ir izlaista pilnīgi, informējiet savu ārstu.

Ja Jūs pārtraucat lietot Rapamune

Nepārtrauciet lietot Rapamune bez ārsta norādījuma, jo pastāv risks zaudēt transplantātu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Alerģiskas reakcijas

Nekavējoties apmeklējiet ārstu, ja Jums ir tādi simptomi kā sejas, mēles un/vai rīkles pietūkums un/vai apgrūtināta elpošana (Kvinkes tūska), vai tāds ādas stāvoklis, kad tā nolobās (eksfoliatīvs dermatīts). Tie var būt nopietnas alerģiskas reakcijas simptomi.

Nieru bojājums ar mazu asins šūnu skaitu (trombocitopēniskā purpura/hemolītiski urēmiskais sindroms)

Ja to lieto kopā ar tā sauktajiem kalcineirīna inhibitoriem (ciklosporīnu vai takrolīmu), Rapamune var palielināt nieru bojājumu ar mazu trombocītu un eritrocītu skaitu ar vai bez izsitumiem (trombocitopēniskā purpura/hemolītiskais urēmiskais sindroms) risku. Ja novērojat tādus simptomus kā zilumi vai izsitumi, izmaiņas urīnā, uzvedības izmaiņas vai kādus citus nopietnus, neparastus vai ilgstošus simptomus, sazinieties ar ārstu.

Infekcijas

Rapamune pavāģina jūsu ķermeņa aizsardzības mehānismus, lai neļautu atgrūst transplantēto orgānu. Līdz ar to Jūsu ķermenis nespēs tik labi kā parasti cīnīties ar infekcijām. Tāpēc, ja lietojat Rapamune, Jūs varat biežāk saslimt ar infekcijas slimībām, kas skars, piemēram, ādu, muti, kuņģi un zarnas, plaušas un urīnceļus (skatīt sarakstu tālāk tekstā). Ja novērojat simptomus, kas ir nopietni, neparasti vai ilgstoši, Jums ir jāsaazinās ar ārstu.

Blakusparādību biežums

Ļoti bieži: var ietekmēt vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem

- šķidruma uzkrāšanās ap nierēm,
- ķermeņa, tai skaitā, roku un pēdu, pietūkums,
- sāpes,
- drudzis,
- galvassāpes,
- paaugstināts asinsspiediens,
- sāpes vēderā, caureja, aizcietējums, slikta dūša,
- maz eritrocītu, maz trombocītu,
- paaugstināts tauku saturs asinīs (holesterīns un/vai triglicerīdi), paaugstināts cukura līmenis asinīs, zems kālija līmenis asinīs, zems fosfora līmenis asinīs, paaugstināts laktātdehidrogenāzes līmenis asinīs, paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs,
- locītavu sāpes,
- akne,
- urīnceļu infekcija,
- pneimoniya un citas bakteriālas, vīrusu un sēnīšu infekcijas,
- samazināts šūnu skaits asinīs, kas cīnās pret infekciju (baltās asins šūnas),
- diabēts,
- izmaiņas aknu darbības analīzēs, paaugstināts AsAT un/vai AlAT aknu enzīmu līmenis, izsitumi,
- palielināts olblatumu vielu daudzums urīnā,
- menstruālie traucējumi (ieskaitot menstruāciju iztrūkumu, retas vai smagas menstruācijas),
- lēna brūču dzīšana (kas var ietvert ķirurģiskas brūces atvēršanos vai šuves atdalīšanos),
- ātra sirdsdarbība,
- vispārēja nosliece šķidrumam uzkrāties dažādos audos.

Bieži: var ietekmēt ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem

- infekcijas (to vidū dzīvībai bīstamas infekcijas),
- trombi kāju vēnās,
- trombi plaušās,
- iekaisusi mute,
- šķidruma uzkrāšanās vēderā,
- nieru bojājums ar mazu trombocītu un eritrocītu skaitu, ar izsitumiem vai bez tiem (hemolītiski urēmiskais sindroms),
- zems balto asins šūnu skaits, ko sauc par neitrofiliem,
- kaulu nekroze,
- iekaisums, kas var izraisīt plaušu bojājumus, šķidrums ap plaušām,
- deguna asiņošana,
- ādas vēzis,
- nieru infekcija,
- olnīcu cistas,
- šķidruma uzkrāšanās sirds somiņā, kas dažos gadījumos var samazināt sirds spēju pārsūknēt asinis,
- aizkuņģa dziedzera iekaisums,
- alerģiskas reakcijas,
- aukstumpumpas,
- citomegalovīrusa infekcija.

Retāk: var ietekmēt ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem

- limfoidu vēzis (limfoma/pēc transplantācijas limfoproliferatīvi traucējumi), kombinēta sarkano asinsķermenīšu, balto asinsķermenīšu un trombocītu daudzuma samazināšanās,
- plaušu asiņošana,
- olbaltumvielas urīnā, reizēm daudz un saistībā ar tādām blakusparādībām kā pietūkums,
- rētaudu veidošanās nierēs, kas var pavājināt nieru darbību,
- limfātisko funkciju traucējumu izraisīta pārmērīga šķidruma uzkrāšanās audos,
- mazs trombocītu skaits vienlaikus ar izsitumiem vai bez tiem (trombocitopēniskā purpura),
- smagas alerģiskas reakcijas, kas var izraisīt ādas lobīšanos,
- tuberkuloze,
- Epšteina-Barra vīrusa infekcija,
- infekcioza caureja ar *Clostridium difficile*,
- smagi aknu bojājumi.

Reti: var ietekmēt ne vairāk kā 1 cilvēku no 1000

- proteīnu uzkrāšanās plaušu gaisa pūslīšos, kas var apgrūtināt elpošanu,
- nopietnas alerģiskas reakcijas, kas var skart asinsvadus (skatīt iepriekš rindkopu par alerģiskajām reakcijām).

Nav zināmi: nevar noteikt pēc pieejamiem datiem

- mugurējās atgriezeniskās encefalopātijas sindroms (MAES), smags nervu sistēmas sindroms ar šādiem simptomiem: galvassāpes, slikta dūša, vemšana, apjukums, krampji un aklums. Ja kādi no šiem simptomiem parādās vienlaicīgi, lūdzu, sazinieties ar savu ārstu.

S-LAM pacientiem novērotās blakusparādības bija līdzīgas kā nieru transplantācijas pacientiem, ar papildus novērotu svara zudumu, kas var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontakta informāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Rapamune

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz blistera un kastītes pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Uzglabāt blisterus ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Rapamune satur

Aktīvā viela ir sirolims.

Katra Rapamune 0,5 mg apvalkotā tablete satur 0,5 mg sirolima.

Katra Rapamune 1 mg apvalkotā tablete satur 1 mg sirolima.

Katra Rapamune 2 mg apvalkotā tablete satur 2 mg sirolima.

Citas sastāvdaļas ir:

Tabletes kodols: laktozes monohidrāts, makrogols, magnija stearāts, talks.

Tabletes apvalks: makrogols, glicerilmonooleāts, farmaceutiskā laka, kalcija sulfāts, mikrokristāliskā celuloze, saharoze, titāna dioksīds, poloksamērs 188, α - tokoferols, povidons, karnaubas vasks, apdrukas tinte (šellaka, sarkanais dzelzs oksīds, propilēnglikols [E1520], koncentrēts amonjaka šķīdums, simetikons). 0,5 mg un 2 mg tabletes satur arī dzelteno dzelzs oksīdu (E172) un brūno dzelzs oksīdu (E172).

Rapamune ārējais izskats un iepakojums

Rapamune 0,5 mg ir pieejams dzeltenbrūnu, trīsstūrveida, apvalkoto tablešu veidā, kurām vienā pusē iespiests uzraksts "RAPAMUNE 0,5 mg".

Rapamune 1 mg ir pieejams baltu, trīsstūrveida, apvalkoto tablešu veidā, kurām vienā pusē iespiests uzraksts "RAPAMUNE 1 mg".

Rapamune 2 mg ir pieejams dzeltenas līdz bēšas krāsas, trīsstūrveida, apvalkoto tablešu veidā, kurām vienā pusē iespiests uzraksts "RAPAMUNE 2 mg".

Tabletes iepakotas blisteros pa 30 vai 100 tabletēm kastītē. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

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

Ražotājs:

Pfizer Ireland Pharmaceuticals Unlimited
Company
Little Connell
Newbridge
Co. Kildare
Īrija

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Vācija

Lai iegūtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar Reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

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

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Česká Republika

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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Deutschland

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

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

España

Pfizer, S.L.
Télf:+34914909900

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland 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

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 526 100

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România

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

Slovenija

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

Slovenská Republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta MM/GGGG

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.