

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rapamune 1 mg/mL soluzzjoni orali

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull mL għandu 1 mg sirolimus.

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

Eċċipjenti b'effett magħruf

Kull mL fih sa 25 mg ta' ethanol, madwar 350 mg ta' propylene glycol (E1520), u 20 mg ta' żejt tas-sojja.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni orali.

Soluzzjoni safra ċara għal safra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

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

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

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

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Profilassi ta' rifjut tal-organi

Il-kura għandha tinbeda minn u għandha tibqa' taht il-gwida ta' speċjalista kkwalifikat kif jixraq fit-trapjanti.

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

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

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

Terapija ta' manteniment

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

Monitoraġġ terapewtiku tal-prodott mediċinali u aġġustament fid-doża

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

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

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

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

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

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

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

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

taqbeż 40 mg. Jekk doża stmata ta' kuljum taqbeż 40 mg minhabba ż-żieda ta' doża għolja tal-bidu, id-doża għolja tal-bidu għandha tingħata fuq perjodu ta' jumejn. Il-konċentrazzjonijiet minimi ta' sirolimus għandhom jiġu mmonitorjati għal mill-inqas minn 3 sa 4 ijiem wara doża(i) oghla inizjali.

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

Pazjenti b'limfangjolejomijomatożi sporadika (S-LAM)

Il-kura għandha tinbeda minn u għandha tibqa' taħt il-gwida ta' speċjalista kkwalifikat kif jixraq.

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

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

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

Popolazzjonijiet speċjali

Popolazzjoni sewda

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

Anzjani

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

Indeboliment tal-kliwi

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

Indeboliment tal-fwied

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

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

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

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

Metodu ta' kif għandu jingħata

Rapamune hu għal użu orali biss.

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

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

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

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

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

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

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

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

Reazzjonijiet minhabba sensittività eċċessiva

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

Terapija mogħtija fl-istess hin

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

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

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

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

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

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

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

Inibituri ta' HMG-CoA reductase

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

Isożimi ta' ċitokrom P450 u P-glikoproteina

L-ġħoti ta' sirolimus flimkien ma' inibituri qawwija ta' CYP3A4 u/jew il-pompa tal-effluss ta' hafna mediċini P-glikoproteina (P-gp), (bħal ketoconazole, voriconazole, itraconazole, telithromycin jew clarithromycin) jaf iżid il-livelli ta' sirolimus fid-dem u mhuwiex rakkomandat.

L-ġħoti flimkien ma' indutturi qawwija ta' CYP3A4 u/jew P-gp (bħal rifampin, rifabutin) mhuwiex rakkomandat.

Jekk l-ġħoti flimkien ta' indutturi jew inibituri ta' CYP3A4 u/jew tal-P-gp ma jistax jiġi evitat, huwa rakkomandat li l-konċentrazzjonijiet minimi ta' sirolimus fid-dem kollu u l-kundizzjoni klinika tal-pazjent jiġu mmonitorjati waqt li jkunu qed jingħataw flimkien ma' sirolimus u wara t-twaqqif tagħhom. Aġġustamenti fid-doża ta' sirolimus jaf ikunu meħtieġa (ara s-sezzjonijiet 4.2 u 4.5).

Angjoedema

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

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

Tilqim

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

Tumuri malinni

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

Infezzjonijiet

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

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

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

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

Indeboliment tal-fwied

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

Popolazzjonijiet li kellhom trapjant tal-pulmun u tal-fwied

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

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

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

Każijiet ta' ftuħ anastomotiku tal-ferita kirurġika tal-bronki, il-biċċa l-kbira fatali, kienu rrapportati f'pazjenti li kellhom trapjant tal-pulmun *de novo* meta sirolimus intuża bħala parti minn kors immunosoppressiv.

Effetti sistemici

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

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

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

Ethanol

Rapamune soluzzjoni orali fih sa 3.17 vol% ta' ethanol (alkohol). Doża għolja tal-bidu ta' 6 mg fiha sa 150 mg ta' alkohol li hu ekwivalenti għal 3.80 mL ta' birra jew 1.58 mL ta' nbid. Din id-doża tista' tkun potenzjalment ta' ħsara għal dawk li jbatu mill-alkoholiżmu u dan għandu jiġi kkunsidrat f'nisa tqal jew li jkunu qed ireddegħu, tfal u gruppi li qegħdin f'riskju għoli bħal pazjenti b'mard tal-fwied jew epilessija.

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

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

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

Rifampicin (stimulatur ta' CYP3A4)

L-għoti ta' doži multipli ta' rifampicin naqqas il-konċentrazzjoni ta' sirolimus fid-demmm wara li ttiehdet doża wahda ta' 10 mg ta' Rapamune soluzzjoni orali. Rifampicin żied it-tnehhija ta' sirolimus b'madwar 5.5 darbiet u naqqas AUC u C_{max} b'madwar 82% u 71%, rispettivament. Mhux rakkomandat li sirolimus u rifampicin jittiehdu flimkien (ara sezzjoni 4.4)

Ketoconazole (inibitur ta' CYP3A4)

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

Voriconazole (inibitur ta' CYP3A4)

Sirolimus (2 mg f'doża wahdaniya) meħud ma' doża multipla ta' voriconazole orali (400 mg kull 12-il siegħa għal jum wiehed biss, u 100 mg kull 12-il siegħa għal 8 ijiem), f'individwi b'saħħithom, kien irrappurtat li jżid is- C_{max} u l-AUC ta' sirolimus, b'medja ta' 7 darbiet u 1 l-il darba, rispettivament. Mhux rakkomandat li sirolimus u voriconazole jingħataw flimkien (ara sezzjoni 4.4).

Diltiazem (inibitur ta' CYP3A4)

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

Verapamil (inibitur ta' CYP3A4)

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

Erythromycin (inibitur ta' CYP3A4)

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

għandu jiġi mmonitorjat, u għandu jiġi kkunsidrat tnaqqis adattat fid-doża taż-żewġ prodotti mediċinali.

Ciclosporin (substrat ta' CYP3A4)

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

Cannabidiol (inibitur ta' P-gp)

Kien hemm rapporti ta' livelli ogħla ta' sirolimus fid-demm waqt l-użu flimkien ma' cannabidiol. L-għoti flimkien ta' cannabidiol ma' inibitur tal-mTOR ieħor amministrat bil-fomm fi studju fuq voluntiera b'saħħithom wassal għal żieda fl-esponiment għall-inibitur tal-mTOR ta' madwar 2.5 darbiet kemm għas- C_{max} kif ukoll għall-AUC, minhabba l-inibizzjoni tal-effluss tal-P-gp intestinali minn cannabidiol. Għandha tiġi eżerċitata kawtela meta cannabidiol u Rapamune jingħataw flimkien, b'monitoraġġ mill-qrib għal effetti sekondarji. Immonitorja l-livelli ta' sirolimus fid-demm u aġġusta d-doża kif meħtieġ (ara s-sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Kontraċettivi orali

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

Interazzjonijiet oħra possibbli

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

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

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

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

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

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

Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni twettqu biss fl-adulti.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jista' jkollhom it-tfal

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

Tqala

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

Treddigh

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

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

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

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

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

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

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

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

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

Sistema tal-klassifika tal-organi	Komuni ħafna (≥1/10)	Komuni (≥1/100 sa <1/10)	Mhux komuni (≥1/1000 sa <1/100)	Rari (≥1/10,000 sa <1/1000)	Frekwenza mhux magħrufa (ma tistax tittiedha stima mid-data disponibbli)
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Pnewmonja; Infezzjoni fungali; Infezzjoni virali; Infezzjoni batterjali; Infezzjoni b'herpes simplex; Infezzjoni tal-apparat urinarju	Sepsis Pijelonefrite; Infezzjoni b'citomegalovirus; Herpes zoster ikkawżat mill-virus tal-varicella zoster	Kolite <i>Clostridium difficile</i> ; Infezzjoni mikobatterjali (li tinkludi tuberkużi); Infezzjoni bil-virus Epstein-Barr		
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inkluzi ċesti u polipi)		Kanċer tal-gilda mhux melanoma*	Limfoma*; Melanoma malinna*; disturb limfoproliferattiv ta' wara t-trapjant		Karċinoma newroendokrin alital-gilda*
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Tromboċitopenija Anemija	Sindromu uremiku emolitiku; Newtropsenja	Panċitopenija; Purpura tromboċitopenika trombocitika		
Disturbi fis-sistema immuni		Sensittività eċċessiva (li tinkludi angjoedema, reazzjoni anafilattika, u reazzjoni anafilattojde)			
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Ipokalemija; Ipofosfatimija; Iperlipidemija (li tinkludi iperkolesterolemija); Iperglicemija; Ipertrigliceridemija; Diabetes mellitus				

Sistema tal-klassifika tal-organi	Komuni hafna (≥1/10)	Komuni (≥1/100 sa <1/10)	Mhux komuni (≥1/1000 sa <1/100)	Rari (≥1/10,000 sa <1/1000)	Frekwenza mhux maghrufa (ma tistax tittied stima mid-data disponibbli)
Disturbi fis-sistema nervuża	Ugigh ta' ras				Sindrome ta' enċefalopatija reversibbli posterjuri
Disturbi fil-qalb	Takikardija	Effużjoni perikardjali			
Disturbi vaskulari	Limfoċele Pressjoni għolja	Trombożi tal-vini fondi (li tinkludi trombożi tal-vini fondi)	Limfoedema		
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali		Emboliżmu pulmonari; Pnewmonite* Effużjoni plewrali Epistassi	Emorraġija pulmonari	Proteinosi alveolari	
Disturbi gastrointestinali	Ugigh addominali, Dijarea Stitikezza Tqalligh	Pankreatite; Stomatite Axxite			
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Test tal-funzjoni tal-fwied mhux normali (li jinkludi żieda f'alanine aminotransferase u żieda f'aspartate amino transferase)		Insuffiċjenza tal-fwied*		
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Raxx; Akne		Dermatite bil-qxur	Ipersensittività; Vaskulite	
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Artralġja	Osteonekrosi			
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarka	Proteinurja		Sindromu nefrotiku (ara sezzjoni 4.4); Glomerulosklerożi segmentali fokali*		

Sistema tal-klassifika tal-organi	Komuni hafna (≥1/10)	Komuni (≥1/100 sa <1/10)	Mhux komuni (≥1/1000 sa <1/100)	Rari (≥1/10,000 sa <1/1000)	Frekwenza mhux maghrufa (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli)
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	Disturb fil-mestrwazzjoni (li jinkludi amenorrea u menorraġġa)	Ċisti fl-ovarji			
Disturbi ġenerali u kundizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Edema; Edema periferali; Deni; Uġiġħ; Fejqan imdghajjef*				
Investigazzjonijiet	Żieda fil-lactate dehydrogenase fid-demm; Żieda fil-kreatinina fid-demm				

*Ara s-sezzjoni hawn taht.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

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

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

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

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

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

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

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

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

Kien hemm rapporti ta' glomerulosklerosi segmentali fokali.

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

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

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

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

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

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

Effetti mhux mixtieqa osservati f'pazjenti bi S-LAM

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Immunosoppressanti. Kodiċi ATC: L04AH01.

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

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

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

Studji kliniċi

Prevenzjoni ta' Rifjut tal-Organi

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

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

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

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

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

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

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

iktar baxxa ta' karċinoma ta' ċelloli skwamużi tal-ġilda ġiet osservata fil-grupp ta' sirolimus (0% vs. 4.9%). *Nota: valuri-p mhux ikkontrollati għall-ittestjar multiplu.

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

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

Pazjenti b'Limfangjolejomijomatożi Sporadika (S-LAM)

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

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

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

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

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Soluzzjoni orali

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

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

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

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

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

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

Relazzjoni farmakokinetika/farmakodinamika

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

Limfangjolejomijomatozi (LAM)

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

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

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

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

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

Fi studji dwar l-effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva ġie osservat tnaqqis fil-fertilità ta' firien irġiel. Tnaqqis parzjalment reversibbli fl-għadd tal-isperma kien irrappurtat fi sħarriġ ta' 13-il ġimgħa fil-firien. Tnaqqis fil-piż tat-testikoli u/jew leżjonijiet istoloġiċi (eż., atrofija tubulari u ċelluli tubulari ġganti) kienu osservati fil-firien u fi studju fuq ix-xadini. Fil-firien, sirolimus ikkawża tossicità fl-

embriju/fetu li kienet tidher bħala mortalità u tnaqqis fil-piżijiet fetali (b'dewmien assoċjat fl-ossifikazzjoni skeletrika) (ara sezzjoni 4.6).

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Polysorbate 80 (E433)

Phosal 50 PG (phosphatidyl choline, propylene glycol [E1520], mono-u diglycerides, ethanol, soya fatty acids, u ascorbyl palmitate).

6.2 Inkompatibbiltajiet

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

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

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn.

30 ġurnata għal flixkun miftuħ.

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

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

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi frigġ (2°C - 8°C).

Aħżen fil-flixkun oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

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

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

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

Kull pakkett fih: flixkun wieħed (hġieġ ta' lewn safrani) li fih 60 mL ta' soluzzjoni ta' Rapamune, adapter wieħed għas-siringa, 30 siringa għad-dożaġġ (polypropylene ta' lewn safrani) u carry case għal siringa wahda.

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

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

Istruzzjonijiet għall-użu u manipulazzjoni:

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

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

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

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

EU/1/01/171/001

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

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

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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

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

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

Eċċipjenti b'effett magħruf

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

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

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

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija (pillola).

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

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

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

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

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

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

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

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Profilassi ta' rifiut tal-organi

Il-kura għandha tinbeda minn u għandha tibqa' taht il-gwida ta' speċjalista kkwalifikat kif jixraq.

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

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

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

Terapija ta' manteniment

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

Monitoraġġ terapewtiku tal-prodott mediċinali u aġġustament fid-doża

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pazjenti b'limfangjolejomijomatożi sporadika (S-LAM)

Il-kura għandha tinbeda minn u għandha tibqa' taħt il-gwida ta' speċjalista kkwalifikat kif jixraq.

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

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

b' monitoraġġ tal-konċentrazzjoni. Ladarba tinkiseb doża stabbli, għandu jsir monitoraġġ tal-medicina terapewtika tal-inqas kull 3 xhur.

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

Popolazzjonijiet speċjali

Popolazzjoni sewda

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

Anzjani

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

Indeboliment tal-kliewi

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

Indeboliment tal-fwied

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

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

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

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

Metodu ta' kif għandu jingħata

Rapamune hu għal użu orali biss.

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

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

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

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

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzzjonijiet għall-użu

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

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

Reazzjonijiet minhabba sensittività eċċessiva

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

Terapija mogħtija fl-istess hin

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

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

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

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

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

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

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

Inibituri ta' HMG-CoA reductase

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

Isożimi ta' ċitokrom P450 u P-glikoproteina

L-ġhoti ta' sirolimus flimkien ma' inibituri qawwija ta' CYP3A4 u/jew il-pompa tal-effluss ta' ħafna mediċini P-glikoproteina (P-gp), (bħal ketoconazole, voriconazole, itraconazole, telithromycin jew clarithromycin) jaf iżid il-livelli ta' sirolimus fid-demem u mhuwiex rakkomandat.

L-ġhoti flimkien ma' indutturi qawwija ta' CYP3A4 u/jew P-gp (bħal rifampin, rifabutin) mhuwiex rakkomandat.

Jekk l-ġhoti flimkien ta' indutturi jew inibituri ta' CYP3A4 u/jew tal-P-gp ma jistax jiġi evitat, huwa rakkomandat li l-konċentrazzjonijiet minimi ta' sirolimus fid-demem kollu u l-kundizzjoni klinika tal-pazjent jiġu mmonitorjati waqt li dawn jingħataw flimkien ma' sirolimus u wara t-twaqqif. Aġġustamenti fid-doża ta' sirolimus jaf ikunu meħtieġa (ara s-sezzjonijiet 4.2 u 4.5).

Anġjoedema

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

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

Tilqim

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

Tumuri malinni

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

Infezzjonijiet

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

Fost dawn il-kundizzjonijiet f'pazjenti li għamlu trapjant tal-kliewi hemm nefropatija assoċjata mal-virus BK u lewkoenċefalopatija multifokali progressiva (PML) assoċjata mal-virus JC. Dawn l-infezzjonijiet ta' spiss ikunu marbuta ma' ammont immunosoppressiv totali għoli u jistgħu jwasslu

għal kundizzjonijiet serji jew fatali li t-tobba għandhom jikkunsidraw fid-dijanżosi differenzjali f'pazjenti b'immunosuppressjoni li jkollhom funzjoni tal-kliewi li tkun sejra għall-agħar jew sintomi newroloġiċi.

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

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

Indeboliment tal-fwied

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

Popolazzjonijiet li kellhom trapjant tal-pulmun u tal-fwied

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

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

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

Każijiet ta' ftuħ anastomotiku tal-ferita kirurġika tal-bronki, il-biċċa l-kbira fatali, kienu rrapportati f'pazjenti li kellhom trapjant tal-pulmun *de novo* meta sirolimus intuża bħala parti minn kors immunosoppressiv.

Effetti sistemici

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

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

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

Sucrose u lactose

Sucrose

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

Lactose

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

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

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

Rifampicin (stimulatur ta' CYP3A4)

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

Ketoconazole (inibitur ta' CYP3A4)

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

Voriconazole (inibitur ta' CYP3A4)

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

Diltiazem (inibitur ta' CYP3A4)

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

Verapamil (inibitur ta' CYP3A4)

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

Erythromycin (inibitur ta' CYP3A4)

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

Ciclosporin (substrat ta' CYP3A4)

Ir-rata u l-grad ta' assorbiment ta' sirolimus żdiedu b'mod sinifikanti minn ciclosporin A (CsA). Sirolimus mogħti fl-istess hin (5 mg), u wara sagħtejn (5 mg) u 4 sigħat (10 mg) wara CsA (300 mg), irriżulta f'żieda fl-AUC ta' sirolimus ta' madwar 183%, 141% u 80%, rispettivament. L-effett ta' CsA kien ukoll rifless minn żidiet fis- C_{max} u t_{max} ta' sirolimus. Meta ngħata sagħtejn qabel l-ghoti ta' CsA, is- C_{max} u l-AUC ta' sirolimus ma kinux affettwati. Doża waħda ta' sirolimus ma affettwatx il-farmakokinetika ta' ciclosporin (mikroemulsjoni) f'voluntiera b'saħħithom meta ngħatat fl-istess hin miegħu jew wara intervall ta' 4 sigħat. Hu rakkomandat li Rapamune jingħata 4 sigħat wara ciclosporin (mikroemulsjoni).

Cannabidiol (inibitur ta' P-gp)

Kien hemm rapporti ta' livelli oġhla ta' sirolimus fid-demmm waqt l-użu flimkien ma' cannabidiol. L-ghoti flimkien ta' cannabidiol ma' inibitur tal-mTOR iehor amministrat bil-fomm fi studju fuq voluntiera b'saħħithom wassal għal żieda fl-esponiment għall-inibitur tal-mTOR ta' madwar 2.5 darbiet kemm għas- C_{max} kif ukoll għall-AUC, minhabba l-inibizzjoni tal-effluss tal-P-gp intestinali minn cannabidiol. Għandha tiġi eżerċitata kawtela meta cannabidiol u Rapamune jingħataw flimkien, b'monitoraġġ mill-qrib għal effetti sekondarji. Immonitorja l-livelli ta' sirolimus fid-demmm u aġġusta d-doża kif meħtieġ (ara s-sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Kontraċettivi orali

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

Interazzjonijiet ohra possibbli

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

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

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

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

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

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

Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni twettqu biss fl-adulti.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jista' jkollhom it-tfal

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

Tqala

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

Treddigh

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

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

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

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

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

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

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

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

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

Sistema tal-klassifika tal-organi	Komuni ħafna ($\geq 1/10$)	Komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$)	Mhux komuni ($\geq 1/1000$ sa $< 1/100$)	Rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1000$)	Frekwenza mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli)
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Pnewmonja; Infezzjoni fungali; Infezzjoni virali; Infezzjoni batterjali; Infezzjoni b'herpes simplex; Infezzjoni tal-apparat urinariju	Sepsis Pijelonefrite; Infezzjoni b'ċitomegalovirus; Herpes zoster ikkawżat mill-virus tal-varicella zoster	Kolite <i>Clostridium difficile</i> ; Infezzjoni mikobatterjali (li tinkludi tuberkulożi); Infezzjoni bil-virus Epstein-Barr		
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)		Kanċer tal-ġilda mhux melanoma*	Limfoma*; Melanoma malinna*; disturb limfoproliferattiv ta' wara t-trapjant		Karċinoma newroendokrinali tal-ġilda*

Sistema tal-klassifika tal-organi	Komuni hafna ($\geq 1/10$)	Komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$)	Mhux komuni ($\geq 1/1000$ sa $< 1/100$)	Rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1000$)	Frekwenza mhux maghrufa (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli)
Disturbi tad-dem u tas-sistema limfatika	Tromboċitopenija Anemija	Sindromu uremiku emolitiku; Newtropsenja	Panċitopenija; Purpura tromboċitopenika trombotika		
Disturbi fis-sistema immuni		Sensittività eċċessiva (li tinkludi angjoedema, reazzjoni anafilattika, u reazzjoni anafilattojde)			
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	Ipokalmija; Ipofofosfatimija; Iperlipidemija (li tinkludi iperkolesterolemija); Iperglicemija; Ipertrigliceridemija; Diabetes mellitus				
Disturbi fis-sistema nervuża	Ugħigh ta' ras				Sindrome ta' enċefalopatija reversibbli posterjuri
Disturbi fil-qalb	Takikardija	Effużjoni perikardjali			
Disturbi vaskulari	Limfoċele Pressjoni għolja	Trombożi tal-vini fondi (li tinkludi trombożi tal-vini fondi)	Limfoedema		
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali		Emboliżmu pulmonari; Pnewmonite* Effużjoni plewrali Epistassi	Emorraġija pulmonari	Proteinosi alveolari	
Disturbi gastrointestinali	Ugħigh addominali, Dijarea Stitikezza Tqalligh	Pankreatite; Stomatite Axxite			

Sistema tal-klassifika tal-organi	Komuni hafna ($\geq 1/10$)	Komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$)	Mhux komuni ($\geq 1/1000$ sa $< 1/100$)	Rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1000$)	Frekwenza mhux maghrufa (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli)
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Test tal-funzjoni tal-fwied b'riżultat mhux normali (li jinkludi żieda f'alanine aminotransferase u żieda f'aspartate amino transferase)		Insuffiċjenza tal-fwied*		
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Raxx; Akne		Dermatite bil-qxur	Ipersensittività; Vaskulite	
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Artralġja	Osteonekrosi			
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja	Proteinurja		Sindromu nefrotiku (ara sezzjoni 4.4); Glomerulosklerozi segmentali fokali*		
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	Disturb fil-mestrawwazzjoni (li jinkludi amenorrea u menorraġġja)	Ĉisti fl-ovarji			
Disturbi ġenerali u kundizzjonijiet ta' mnejn jinghata	Edema; Edema periferali; Deni; Ugħigh; Fejqa imdghajjef*				
Investigazzjonijiet	Żieda fil-lactate dehydrogenase fid-demmi; Żieda fil-kreatinina fid-demmi				

*Ara s-sezzjoni hawn taht.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

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

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

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

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

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

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

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

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

Kien hemm rapporti ta' glomerulosklersi segmentali fokali.

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

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

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

Is-sigurtà ġiet analizzata fi studju kliniku kkontrollat li fih kienu rreġistrati pazjenti ta' taħt it-18-il sena li kellhom trapjant tal-kliwi li kellhom u li kienu kkunsidrati bħala li għandhom riskju immunoloġiku għoli, definit bħala storja medika ta' episodju wiehed jew aktar ta' rifjut akut u/jew il-

preżenza ta' nefropatija ta' allograft kronika meta ssir bijopsija tal-kliewi (ara sezzjoni 5.1). L-użu ta' Rapamune flimkien ma' impedituri ta' calcineurin u kortikosteroidi kien assoċjat ma' risku oġġla ta' deterjorament tal-funzjoni renali, abnormalitajiet tal-lipidi fis-serum (li jinkludu imma mhumiex limitati għal, zieda fit-trigliceridi u l-kolesterol fis-serum), u infezzjonijiet fl-apparat urinarju. Il-kors tal-kura studjat (l-użu kontinwu ta' Rapamune flimkien ma' impeditur ta' calcineurin) mhuwiex indikat għal pazjenti adulti jew pedjatriċi (ara sezzjoni 4.1).

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

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

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

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Immunosoppressanti. Kodiċi ATC: L04AH01.

Sirolimus jinibixxi l-attivazzjoni taċ-ċelluli T ikkawżata mill-biċċa l-kbira tal-istimuli, billi dan jimblokka t-transduzzjoni ta' messaġġi intraċellulari kemm dawk li huma u li mhumiex dipendenti mill-kalcju. Studji wrew li l-effetti tiegħu jsiru permezz ta' mekkanizmu li hu differenti minn dak ta' cyclosporin, tacrolimus, u mediċini immunosoppressivi oħra. Evidenza mill-esperimenti turi li sirolimus jintrabat ma' proteina ċitosolika speċifika FKBP-12, u li l-kompless FKBP 12-sirolimus jinibixxi l-attivazzjoni tal-mammalian Target Of Rapamycin (*mTOR*), kinase kritiku għal progressjoni

taċ-ċiklu ċellulari. L-inibizzjoni ta' mTOR tirriżulta fl-ostruzzjoni ta' diversi mogħdijiet speċifiċi tas-sinjali tat-transduzzjoni. Ir-riżultat nett hu t-twaqqif tal-inibizzjoni tal-attivazzjoni tal-limfoċita, li tirriżulta f'immunosoppressjoni.

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

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

Studji kliniċi

Prevenzjoni ta' Rifjut tal-Organi

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

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

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

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

Fl-istratum tal-pazjenti bil-GFR ikkalkulat fil-linja bażi ta' iżjed minn 40 mL/min, il-funzjoni renali ma kinitx mtejbja globalment. Ir-rati ta' rifjut akuta, telf ta' trapjant u mewt kienu simili wara sena u sentejn. Każijiet emergenti ta' avvenimenti avversi seħħew bi frekwenza akbar matul l-ewwel sitt xhur

wara l-bidla għal Rapamune. Fl-istratum bil-GFR ikkalkulat fil-linja bażi ta' iżjed minn 40 mL/min, il-proteina urinarja medja u medjana għal proporzjonijiet ta' kreatinina kienu sinifikament oghla fil-grupp ta' bidla ta' Rapamune meta mqabbel ma' dawg fil-grupp li kompli fuq l-inibituri ta' calcineurin għal 24 xahar (ara sezzjoni 4.4). Kien irrappurtat ukoll ħruġ ta' nefrozi ġdida (sindromu nefrotiku) (ara sezzjoni 4.8).

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

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

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

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

Pazjenti b'Limfangjolejomijomatożi Sporadika (S-LAM)

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Rapamune għall-kura ta' S-LAM ġew ivvalutati fi prova randomizzata, double-blind, multicentrika, ikkontrollata. L-istudju qabbel Rapamune (doża aġġustata għal 5-15 ng/mL) mal-placebo għal perjodu ta' kura ta' 12-il xahar, segwit minn perjodu ta' osservazzjoni ta' 12-il xahar f'pazjenti b'TSC-LAM jew S-LAM. Ġew irreġistrati disġa u tmenin (89) pazjent fi 13-il sit ta' studju fl-Istati Uniti, fil-Kanada u fil-Ġappun li minnhom 81 pazjent kellhom S-LAM; minn dawn il-pazjenti b'S-LAM, 39 ġew randomizzati biex jirċievu l-placebo u 42 biex jirċievu Rapamune. Il-kriterji ta' inkluzjoni ewlenin kienu volum espiratorju furzat wara l-bronkodilatur f'sekonda (FEV1) $\leq 70\%$ ta' dak imbassar waqt il-vista fil-linja bażi. F'pazjenti b'S-LAM, il-pazjenti rreġistrati kellhom marda tal-pulmun avvanzata b'mod moderat, b'FEV1 fil-linja bażi ta' $49.2 \pm 13.6\%$ ($\pm$ SD medju) tal-

valur imbassar. Il-punt aħhari primarju kien id-differenza bejn il-gruppi fir-rata ta' bidla (inklinazzjoni) f'FEV1. Waqt il-perjodu tal-kura f'pazjenti b'S-LAM, l-inklinazzjoni ta' $\pm$ SE medju FEV1 kienet -12 ± 2 mL kull xahar fil-grupp tal-placebo u 0.3 ± 2 mL kull xahar fil-grupp ta' Rapamune ($p < 0.001$). Id-differenza assoluta bejn il-gruppi fil-bidla medja fil-FEV1 waqt il-perjodu tal-kura kienet 152 mL, jew madwar 11% tal-FEV1 medju mar-registrazzjoni.

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

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

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

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

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

Soluzzjoni orali

Wara t-teħid tas-soluzzjoni orali Rapamune, sirolimus jiġi assorbit malajr, biex jilħaq l-oġġla konċentrazzjoni tiegħu f'ħin ta' siegħa f'individwi b'saħħithom li nġhataw dozi waħdanin u saġhtejn f'pazjenti b'allografts renali stabbli li nġhataw dozi multipli. Id-disponibilità sistemika ta' sirolimus f'kombinazzjoni ma' ciclosporin (Sandimmune) mogħti fl-istess ħin hija ta' madwar 14%. B'għoti ripetut, il-konċentrazzjoni medja ta' sirolimus fid-demm tiżdied b'madwar 3 darbiet. Il-*half-life* terminali wara dozi orali multipli f'pazjenti stabbli bi trapjant renali kienet ta' 62 ± 16 -il siegħa. Madankollu, il-*half-life* effettiva hija iqsar u l-konċentrazzjonijiet medji fl-istat fiss intlaħqu wara minn

5 sa 7 ijiem. Il-proporzjon fid-demmm mal-plażma (B/P) ta' 36 jindika li sirolimus huwa mqassam estensivament għol-elementi ffurmati tad-demmm.

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

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

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

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

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

Relazzjoni farmakokinetika/farmakodinamika

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

Pillola Orali

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

F'individwi b'saħħithom, il-medda medja ta' bijodisponibilità ta' sirolimus wara għoti ta' doża waħda tal-formulazzjoni tal-pillola hija madwar 27% oghla meta mqabbla mas-soluzzjoni orali. C_{max} medja tnaqqset b'35% u t_{max} medja żdied b'82%. Id-differenza fil-bijodisponibilità kienet anqas qawwija waqt l-għoti fi stat fiss lil riċevituri ta' trapjanti renali, u ekwivalenza terapewtika kienet murija fi studju każwali ta' 477 pazjent. Meta pazjenti jkunu ser jaqilbu minn soluzzjoni orali jew formulazzjoni

ta' pillola għall-oħra, hu rakkomandat li tinghata l-istess doża u li tivverifika l-konċentrazzjoni l-aktar baxxa ta' sirolimus għingha sa għimagħtejn wara biex tassigura li tibqa' fil-meded intenzjonati. Il-verifika tal-konċentrazzjonijiet l-aktar baxxi hija rakkomandata wkoll meta jkun hemm bdil bejn qawwiet differenti tal-pilloli.

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

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

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

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

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

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

Limfangjolejomijomatozi (LAM)

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

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

Ma dehrux effetti mhux mixtieqa waqt studji kliniċi, iżda deħru f'annimali li ġew esposti għal doża daqs dik klinika u jista' jkollhom rilevanza għall-użu kliniku, kif spjegat: vakwolazzjoni taċ-ċelluli tal-

frixa, thassir tat-tubi testikolari, ulċerazzjoni gastrointestinali, ksur tal-għadam u kallijiet, ematopojesi epatika, u fosfolipidosi pulmonarja.

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

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

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

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Il-qalba tal-pillola:

Lactose monohydrate
Macrogol
Magnesium stearate
Talc

Il-kisja tal-pillola:

Rapamune 0.5 mg pilloli miksija

Macrogol
Glycerol monooleate
Pharmaceutical glaze (Shellac)
Calcium sulfate
Microcrystalline cellulose
Sucrose
Titanium dioxide
Iron oxide isfar (E172)
Iron oxide kannella (E172)
Poloxamer 188
 α -tocopherol
Povidone
Carnauba wax
Linka tal-istampar (Shellac, Iron Oxide Ahmar, Propylene Glycol [E1520], Soluzzjoni ta' Ammonja Konċentrata, Simethicone)

Rapamune 1 mg pilloli miksija

Macrogol
Glycerol monooleate

Pharmaceutical glaze (shellac)

Calcium sulfate

Microcrystalline cellulose

Sucrose

Titanium dioxide

Poloxamer 188

α -tocopherol

Povidone

Carnauba wax

Linka tal-istampar (Shellac, Iron Oxide Aħmar, Propylene Glycol [E1520], Soluzzjoni ta' Ammonja Konċentrata, Simethicone)

Rapamune 2 mg pilloli miksija

Macrogol

Glycerol monooleate

Pharmaceutical glaze (shellac)

Calcium sulfate

Microcrystalline cellulose

Sucrose

Titanium dioxide

Iron oxide isfar (E172)

Iron oxide kannella (E172)

Poloxamer 188

α -tocopherol

Povidone

Carnauba wax

Linka tal-istampar (Shellac, Iron Oxide Aħmar, Propylene Glycol [E1520], Soluzzjoni ta' Ammonja Konċentrata, Simethicone)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Rapamune 0.5 mg pilloli miksija

3 snin.

Rapamune 1 mg pilloli miksija

3 snin.

Rapamune 2 mg pilloli miksija

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

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

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

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

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

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

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

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

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

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

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

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

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

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

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

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

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

ANNEX II

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

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

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

Rapamune 1 mg/mL soluzzjoni orali:

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Il-Belġju

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

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

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Germanja

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

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

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

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

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

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

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;

- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tigi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

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

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rapamune 1 mg/mL soluzzjoni orali
sirolimus

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll: ethanol, propylene glycol (E1520), soya fatty acids. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni orali

1 flixkun
30 siringa tad-dożaġġ
1 adapter tas-siringi
1 kaxxa li ġgħorrha miegħek

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigġ.

Ahżen fil-flixxun oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Uża fi żmien 30 jum wara li tiftaħ il-flixxun.

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

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

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

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

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

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

EU/1/01/171/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Rapamune 1 mg/mL

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

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

KARTUNA TAN-NOFS

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rapamune 1 mg/mL soluzzjoni orali
sirolimus

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll: ethanol, propylene glycol (E1520), soya fatty acids. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni orali
Flixkun ta' 60 mL

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

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

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

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

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

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

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

EU/1/01/171/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT
TIKKETTA TAL-FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rapamune 1 mg/mL soluzzjoni orali
sirolimus

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll: ethanol, propylene glycol (E1520), soya fatty acids. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

60 mL soluzzjoni orali.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

Data meta nfetħ

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

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

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

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

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

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

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

EU/1/01/171/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUN - PAKKETTI TA' 30 U 100 PILLOLA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Rapamune 0.5 mg pilloli miksija
sirolimus

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

Kull pillola miksija fiha 0.5 mg sirolimus.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

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

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola miksija
100 pillola miksija

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

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

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

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

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Rapamune 0.5 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

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

FOLJA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Rapamune 0.5 mg pilloli
sirolimus

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

Pfizer Europe MA EEIG

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

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

KARTUN – PAKKETTI Ta' 30 U 100 PILLOLA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rapamune 1 mg pilloli miksija
sirolimus

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

Kull pillola miksija fiha 1 mg sirolimus.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

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

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola miksija
100 pillola miksija

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

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

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

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

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Rapamune 1 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

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

FOLJA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Rapamune 1 mg pilloli
sirolimus

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

Pfizer Europe MA EEIG

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

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

KARTUN - PAKKETTI TA' 30 U 100 PILLOLA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rapamune 2 mg pilloli miksija
sirolimus

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

Kull pillola miksija fiha 2 mg sirolimus.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

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

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola miksija
100 pillola miksija

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

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

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

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

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Rapamune 2 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

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

FOLJA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Rapamune 2 mg pilloli
sirolimus

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

Pfizer Europe MA EEIG

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: informazzjoni għall-utent

Rapamune 1 mg/mL soluzzjoni orali sirolimus

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

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

F'dan il-fuljett

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

1. X'inhu Rapamune u għalxiex jintuża

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

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

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

2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Rapamune

Tihux Rapamune

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

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

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

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

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

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

Tfal u adolexxenti

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

Mediċini oħra u Rapamune

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

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

- xi mediċini immunosoppressanti oħra.
- antibijotiċi jew mediċini antifungali użati biex jikkuraw infezzjonijiet eż. clarithromycin, erythromycin, telithromycin, troleandomycin, rifabutin, clotrimazole, fluconazole, itraconazole. Mhuwiex rakkomandat li Rapamune jittiehed ma' rifampicin, ketoconazole jew voriconazole.
- kwalunkwe mediċini għal pressjoni tad-demmm għolja jew mediċini għal problemi tal-qalb li jinkludu nicardipine, verapamil u diltiazem.
- mediċini antiepilettiċi li jinkludu carbamazepine, phenobarbital, phenytoin.
- mediċini użati biex jikkuraw ulċeri jew disturbi gastriontestinali oħra bħal cisapride, cimetidine, metoclopramide.
- bromocriptine (użat biex jikkura l-marda ta' Parkinson u disturbi ormonali diversi), danazol (użat fil-kura ta' disturbi ginekologiċi), jew inibituri tal-protease (eż. għal HIV u epatite Ċ bħal ritonavir, indinavir, boceprevir, u telaprevir).
- St. John's Wort (*Hypericum perforatum*)
- letermovir (mediċina antivirali li tipprevjeni milli timrad biċ-ċitomegalovirus).
- cannabidiol (użi, fost oħrajn, jinkludu t-trattament ta' aċċessjonijiet).

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

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

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

Rapamune ma' ikel u xorb

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

Tihux Rapamune mal-meraq tal-grejpfrut.

Tqala, treddigh u fertilità

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

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

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

Sewqan u thaddim ta' magni

Għalkemm il-kura b'Rapamune mhix mistennija li taffettwa l-ħila tiegħek biex issuq, jekk għandek xi dubji staqsi li t-tabib tiegħek.

Rapamune fih ethanol (alkohol)

Rapamune fih sa 3.17 % vol ta' ethanol (alkohol). Doża għolja tal-bidu ta' 6 mg fiha sa 150 mg ta' alkohol li hu ekwivalenti għal 3.80 mL ta' birra jew 1.58 mL ta' nbid. Dan l-ammont ta' alkohol jista' jkun ta' ħsara għal dawk li jbatu mill-alkoholiżmu kif ukoll għan-nisa tqal jew li jkunu qed iredgħu, għat-tfal u gruppi li qegħdin f'riskju għoli bħal pazjenti b'mard fil-fwied, jew epilessija. L-alkohol jista' jimmodifika jew iżid l-effett ta' mediċini ohra.

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

3. Kif għandek tiegħu Rapamune

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

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

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

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

Trapjant tal-Kliwi

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

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

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

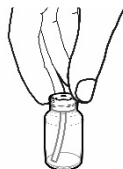
Hu rakkomandat li Rapamune jintuża l-ewwel flimkien ma' ciclosporin u kortikosteroidi. Wara 3 xhur, it-tabib tiegħek jista' jwaqqaf jew Rapamune jew ciclosporin, għax mhux rakkomandat li dawn il-mediċini jittieħdu flimkien wara dan il-perjodu.

Limfangjolejomijomatożi Sporadika (S-LAM)

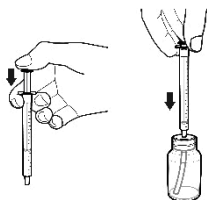
It-tabib tiegħek se jagħtik 2 mg ta' Rapamune kuljum, sakemm it-tabib ma jordnax xorta oħra. Id-doża tiegħek se tiġi aġġustata skont il-livell ta' Rapamune fid-demm tiegħek. It-tabib tiegħek se jkun irid jagħmel testijiet tad-demm biex ikejjel il-konċentrazzjonijiet ta' Rapamune.

Istruzzjonijiet kif tiddilwi Rapamune

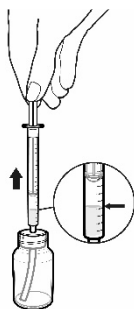
1. Nehhi t-tapp mill-flixxun billi tagħfas it-tikketta ta' fuq it-tapp u ddawwar. Dahhal l-adapter tas-siringa fil-flixxun sakemm ikun eżatt ma' għonq il-flixxun. Tippruvax tneħhi l-adapter tas-siringa mill-flixxun għaladarba tkun dahhaltu.



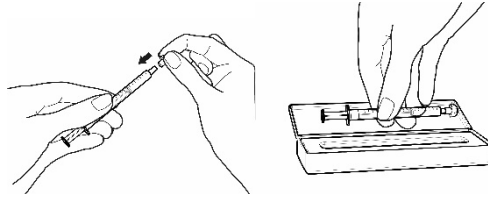
2. Bil-planger magħfus kollu, dahhal waħda mis-siringi tad-doża fil-bokka tal-adapter.



3. Iġbed l-ammont eżatt ta' Rapamune soluzzjoni orali, kif preskritt lilek mit-tabib tiegħek. Dan tagħmlu billi tiġbed 'il barra bil-mod il-parti ta' wara tas-siringa tad-doża sakemm il-livell tas-soluzzjoni orali jkun livell mal-marka adattata ta' fuq is-siringa tad-doża. Il-flixxun għandu jinżamm f'pożizzjoni wieqfa meta tingħbed is-soluzzjoni minnu. Jekk tara xi bżieġaq fis-soluzzjoni orali fis-siringa tad-doża waqt li tkun qed tiġbed, erga' battal Rapamune fil-flixxun u irrepeti l-proċedura. Jista' jkollok bżonn tirrepeti pass 3 aktar minn darba biex tagħti d-doża tiegħek.



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



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



Meta titpoġġa fil-frigg, is-soluzzjoni ta' ġol-flixxun tista' tiċċajpar. Jekk jiġri dan, ġib Rapamune soluzzjoni orali għat-temperatura tal-kamra u ċaqlqu bil-mod. Il-preżenza ta' dan iċ-ċpar ma taffettwax il-kwalità ta' Rapamune.

Jekk tiehu Rapamune aktar milli suppost

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

Jekk tinsa tiehu Rapamune

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

Jekk tieqaf tiehu Rapamune

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

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

Reazzjonijiet allergiċi

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

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

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

Infezzjonijiet

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

Frekwenzi tal-effetti sekondarji

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

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

Komuni: jista' jaffettwa sa persuna 1 minn kull 10

- Infezzjonijiet (li jinkludu infezzjonijiet ta' periklu għall-ħajja)
- Tagħqid tad-demmm fir-riglejn
- Tagħqid tad-demmm fil-pulmun
- Feriti fil-ħalq
- Akkumulazzjoni ta' fluwidu fiż-żaqq
- Ħsara fil-kliewi b'għadd baxx ta' plejtlits fid-demmm u għadd baxx ta' ċelluli tad-demmm ħomor, bir-raxx jew mingħajru (purpura tromboċitopenika/sindrome uremiku emolitiku)
- Livelli baxxi ta' tip ta' ċelluli tad-demmm bojod imsejha newtrofili
- Deterjorament tal-għadam
- Infjammazzjoni li tista' twassal għal ħsara fil-pulmun, fluwidu madwar il-pulmun
- Fsada mill-immieher
- Kanċer fil-gilda
- Infezzjoni fil-kliewi
- Ċesti fl-ovarji
- Akkumulazzjoni ta' fluwidu fil-membrana madwar il-qalb li, f'xi każijiet tista' tnaqqas il-ħila tal-qalb li tippompja d-demmm
- Infjammazzjoni tal-frixa
- Reazzjonijiet allergiċi
- Ħruq ta' Sant'Antnin
- Infezzjoni b'ċitolmegalovirus

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

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

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

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

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

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

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

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif tahzen Rapamune

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

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

Ahzen fi friġġ (2°C - 8°C).

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

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

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

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

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Rapamune

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

Is-sustanzi l-ohra huma:

Polysorbate 80 (E433) u phosal 50 PG (phosphatidylcholine, propylene glycol [E1520], mono- u diglycerides, ethanol, soya fatty acids, u ascorbyl palmitate).

Din il-medicina fiha madwar 350 mg propylene glycol (E1520) f'kull mL.

Kif jidher Rapamune u l-kontenut tal-pakkett

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

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

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq:

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

Manifattur:

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Il-Belġju

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

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

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

España
Pfizer, S.L.
Télf:+34914909900

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

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

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

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

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

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company

Tel: +1800 633 363 (toll free)

Tel: +44 (0)1304 616161

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

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

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

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

Fuljett ta' taghrif: informazzjoni għall-utent

Rapamune 0.5 mg pilloli miksija

Rapamune 1 mg pilloli miksija

Rapamune 2 mg pilloli miksija

sirolimus

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

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

F'dan il-fuljett

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

1. X'inhu Rapamune u għalxiex jintuża

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

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

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

2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Rapamune

Tihux Rapamune

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tieħu Rapamune:

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

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

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

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

Tfal u adolexxenti

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

Mediċini oħra u Rapamune

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qiegħed tiehu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċina oħra.

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

- xi mediċini immunosoppressanti oħra.
- antibijotiċi jew mediċini antifungali użati biex jikkuraw infezzjonijiet eż. clarithromycin, erythromycin, telithromycin, troleandomycin, rifabutin, clotrimazole, fluconazole, itraconazole. Mhuwiex rakkomandat li Rapamune jittiehed ma' rifampicin, ketoconazole jew voriconazole.
- kwalunkwe mediċini għal pressjoni tad-demm għolja jew mediċini għal problemi tal-qalb li jinkludu nicardipine, verapamil u diltiazem.
- mediċini antiepilettiċi li jinkludu carbamazepine, phenobarbital, phenytoin.
- mediċini użati biex jikkuraw ulċeri jew disturbi gastrintestinali oħra bħal cisapride, cimetidine, metoclopramide.
- bromocriptine (użat biex jikkura l-marda ta' Parkinson u disturbi ormonali diversi), danazol (użat fil-kura ta' disturbi ginekoloġiċi), jew inibituri tal-protease (eż. għall-HIV u għall-epatite C bħal ritonavir, indinavir, boceprevir, u telaprevir).
- St. John's Wort (*Hypericum perforatum*).
- letermovir (mediċina antivirali li tipprevjeni milli timrad biċ-ċitomegalovirus).
- cannabidiol (użi, fost oħrajn, jinkludu t-trattament ta' aċċessjonijiet).

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

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

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

Rapamune ma' ikel u xorb

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

Tihux Rapamune mal-meraq tal-grejpfrut.

Tqala, treddigh u fertilità

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

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

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

Sewqan u thaddim ta' magni

Għalkemm il-kura b'Rapamune mhix mistennija li taffettwa l-hila tiegħek biex issuq, jekk għandek xi dubji staqsi li t-tabib tiegħek.

Rapamune fih lactose u sucrose

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

3. Kif għandek tiehu Rapamune

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

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

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

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

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

Trapjant tal-Kliewi

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

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

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

Rapamune hu għal użu orali biss. Tfarraxx, tomgħodx u taqsamx il-pilloli. Informa lit-tabib tiegħek jekk ikollok xi diffikultà biex tiegħu l-pillola.

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

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

Limfangjolejomijomatozi Sporadika (S-LAM)

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

Jekk tiegħu Rapamune aktar milli suppost

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

Jekk tinsa tiegħu Rapamune

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

Jekk tieqaf tiegħu Rapamune

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

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

Reazzjonijiet allergiċi

Għandek **tara lit-tabib tiegħek immedjatament** jekk ikollok sintomi, bħal nefha fil-wieċ, fl-ilsien u/jew fin-naħa ta' wara tal-ħalq (faringi), u/jew diffikultajiet biex tiegħu n-nifs (angjoedema), jew

kundizzjoni tal-gilda fejn il-gilda tista' titqaxxar (dermatite bil-qxur). Dawn jistgħu jkunu sintomi ta' reazzjoni allergika serja.

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

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

Infezzjonijiet

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

Frekwenzi tal-effetti sekondarji

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

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

Komuni: jista' jaffettwa sa persuna 1 minn kull 10

- Infezzjonijiet (li jinkludu infezzjonijiet ta' periklu għall-ħajja)
- Tagħqid tad-demmm fir-riglejn

- Tagħqid tad-demmm fil-pulmun
- Feriti fil-ħalq
- Akkumulazzjoni ta' fluwidu fiż-żaqq
- Ħsara fil-kliewi b'għadd baxx ta' plejtlits fid-demmm u għadd baxx ta' ċelluli tad-demmm ħomor, bir-raxx jew mingħajru (purpura tromboċitopenika/sindrome uremiku emolitiku)
- Livelli baxxi ta' tip ta' ċelluli tad-demmm bojod imsejha newtrofili
- Deterjorament tal-għadam
- Infjammazzjoni li tista' twassal għal ħsara fil-pulmun, fluwidu madwar il-pulmun
- Fsada mill-immnieher
- Kanċer fil-gilda
- Infezzjoni fil-kliewi
- Ċesti fl-ovarji
- Akkumulazzjoni ta' fluwidu fil-membrana madwar il-qalb li, f'xi każijiet tista' tnaqqas il-ħila tal-qalb li tippompja d-demmm
- Infjammazzjoni tal-frixa
- Reazzjonijiet allergiċi
- Ħruq ta' Sant'Antnin
- Infezzjoni b'ċitolmegalovirus

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

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

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

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

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

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

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

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħžen Rapamune

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

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

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

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

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Rapamune

Is-sustanza attiva hi sirolimus.

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

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

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

Is-sustanzi l-oħra huma:

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

Il-kisja tal-pillola: macrogol, glyceryl monooleate, pharmaceutical glaze, anhydrous calcium sulfate, microcrystalline cellulose, sucrose, titanium dioxide, poloxamer 188, α -tocopherol, povidone, carnauba wax, Linka tal-istampar (Shellac, Iron Oxide Aħmar, Propylene Glycol [E1520], Soluzzjoni ta' Ammonja Konċentrata, Simethicone). Il-pilloli ta' 0.5 mg u 2 mg fihom ukoll iron oxide isfar (E172) u iron oxide kannella (E172).

Kif jidher Rapamune u l-kontenut tal-pakkett

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

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

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

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

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

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

Manifattur:

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

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Germanja

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

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer 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 bvTel: +31 (0)800 63 34 636

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

España
Pfizer, S.L.
Télf:+34914909900

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

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

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf
Tel: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Slovenija

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

Slovenská Republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

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

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