

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Rapamune 1 mg/ml perorálny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml obsahuje 1 mg sirolimu.

Každá 60 ml fľaša obsahuje 60 mg sirolimu.

Pomocné látky so známym účinkom

Každý ml obsahuje až 25 mg etanolu, približne 350 mg propylénglykolu (E1520) a 20 mg sójového oleja.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Perorálny roztok.

Bledožltý až žltý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Rapamune je určený pre dospelých pacientov na profylaxiu orgánovej rejekcie s nízkym alebo stredným stupňom imunologického rizika po transplantácii obličky. Odporúča sa iniciálne používať Rapamune v kombinácii s cyklosporínom v mikroemulzii a kortikosteroidmi 2 až 3 mesiace. Rapamune sa môže ďalej používať ako udržiavacia terapia spolu s kortikosteroidmi iba v prípade, ak môže byť cyklosporín v mikroemulzii postupne vysadený (pozri časti 4.2 a 5.1).

Rapamune je indikovaný na liečbu pacientov so sporadickou lymfangiomyomatózou so stredne závažným ochorením pľúc alebo so zhoršením funkcie pľúc. (pozri časť 4.2 a 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Profylaxia orgánovej rejekcie

Liečbu musí začať a ďalej viesť špecialista primerane kvalifikovaný v transplantológii.

Začiatková terapia (2 až 3 mesiace posttransplantačného obdobia)

Obvyklá dávkovacia schéma pre Rapamune je jedna nárazová 6 mg perorálna dávka podaná čo najskôr po transplantácii, s následným užívaním 2 mg jedenkrát denne, až kým nie sú dostupné výsledky monitorovania lieku (pozri *Monitorovanie lieku počas terapie a úprava dávky*). Dávku Rapamunu treba individualizovať tak, aby boli v plnej krvi dosiahnuté hladiny 4 až 12 ng/ml (stanovené chromatograficky). Terapia Rapamunom sa má prispôsobiť úprave dávkovacej schémy steroidov a cyklosporínu v mikroemulzii. Navrhovaný rozsah koncentrácií cyklosporínu v krvi počas prvých 2 – 3 mesiacov po transplantácii je 150 – 400 ng/ml (stanovené monoklonálnymi protilátkami alebo ekvivalentným vyšetrením) (pozri časť 4.5).

S cieľom minimalizovať variabilitu sa Rapamune má užívať vždy v rovnakom časovom odstupe od dávky cyklosporínu, 4 hodiny po dávke cyklosporínu a vždy buď s jedlom, alebo bez jedla (pozri

časť 5.2).

Udržiavacia terapia

Cyklosporín sa má počas 4 až 8 týždňov vysadiť postupným znižovaním dávky a dávka Rapamunu sa musí upraviť tak, aby boli v plnej krvi dosiahnuté minimálne koncentrácie 12 až 20 ng/ml (stanovené chromatograficky; pozri *Monitorovanie lieku počas terapie a úprava dávky*). Rapamune sa má podávať s kortikosteroidmi. Pacienti, u ktorých bolo vysadzovanie cyklosporínu neúspešné alebo sa o to nemožno pokúsiť, nemajú byť udržiavaní na kombinovanej terapii cyklosporínom a Rapamunom viac ako 3 mesiace po transplantácii. Ak je to z klinického hľadiska potrebné, u takýchto pacientov sa má terapia Rapamunom ukončiť a zaviesť alternatívna imunosupresívna terapeutická schéma.

Monitorovanie lieku počas terapie a úprava dávky

Hladiny sirolimu v plnej krvi sa musia dôkladne monitorovať u nasledujúcich skupín pacientov:

- (1) u pacientov s poškodením funkcie pečene
- (2) ak sú podávané indukory alebo inhibítory CYP3A4 a/alebo P-glykoproteín (P-gp) a tiež po ukončení ich podávania (pozri časť 4.5) a/alebo
- (3) ak je podávanie cyklosporínu významne redukované alebo prerušené, keďže tieto skupiny budú s veľkou pravdepodobnosťou vyžadovať špeciálny režim dávkovania.

Monitorovanie lieku počas terapie nemá byť jediným východiskom pre úpravu terapie sirolimom. Starostlivá pozornosť sa má venovať sledovaniu klinických prejavov/príznakov, výsledkom biopsie tkanív a laboratórnym parametrom.

Väčšina pacientov, ktorí dostávali 2 mg Rapamunu 4 hodiny po cyklosporíne, mala koncentráciu sirolimu v plnej krvi v rámci cieľového rozmedzia 4 až 12 ng/ml (stanovené chromatograficky). Optimálna terapia vyžaduje monitorovanie terapeutickkej koncentrácie lieku u všetkých pacientov.

Optimálne má úprava dávky Rapamunu vychádzať z viac než jednej minimálnej hladiny stanovenej viac ako 5 dní po predchádzajúcej zmene dávkovania.

Pacienti môžu prejsť z liečby perorálnym roztokom Rapamunu na liečbu tabletami za dodržania ekvivalentnej dávky liečiva (mg za mg). Odporúča sa skontrolovať minimálnu koncentráciu 1 alebo 2 týždne po zmene liekovej formy alebo zmene sily tablety a ubezpečiť sa, že minimálna koncentrácia je v rámci odporúčaného cieľového rozmedzia.

V období po ukončení liečby cyklosporínom sa odporúča cieľový rozsah minimálnych koncentrácií v krvi od 12 do 20 ng/ml (stanovené chromatograficky). Cyklosporín inhibuje metabolizmus sirolimu a v dôsledku toho budú po vysadení cyklosporínu koncentrácie sirolimu klesať, pokiaľ sa dávka sirolimu nezvýši. V priemere bude potrebná 4-krát vyššia dávka sirolimu, aby sa vykompenzovala neprítomnosť farmakokinetickej interakcie (2-násobné zvýšenie) a zvýšené nároky na imunosupresiu pri neprítomnosti cyklosporínu (2-násobné zvýšenie). Pomer, akým sa dávka sirolimu zvyšuje, má zodpovedať pomeru v akom sa eliminuje cyklosporín.

Ak je počas udržiavacej terapie potrebná ďalšia úprava dávky (dávok) (po prerušení dávkovania cyklosporínu), u väčšiny pacientov sa môžu tieto úpravy realizovať na základe jednoduchého vzorca: nová dávka Rapamunu = súčasná dávka x (cieľová koncentrácia/súčasná koncentrácia). Pri nasycovacej dávke sa má prihliadnuť aj na novú udržiavaciu dávku, ak je nevyhnutné výrazne zvýšiť koncentrácie sirolimu: Nasycovacia dávka Rapamunu = 3 x (nová udržiavacia dávka – súčasná udržiavacia dávka). Maximálna denná dávka Rapamunu nemá prekročiť 40 mg. Ak z dôvodu pridania nasycovacej dávky odhadovaná denná dávka prekročí 40 mg, nasycovacia dávka sa má podať počas dvoch dní. Koncentrácie sirolimu sa majú monitorovať minimálne 3 až 4 dni po nasycovacej dávke (dávkach).

Odporúčané dvadsaťštyrihodinové rozpätia minimálnych koncentrácií pre sirolimus vychádzajú z chromatografických metód. Pri meraní celkových koncentrácií sirolimu v krvi sa použilo niekoľko metód. V súčasnej klinickej praxi sa celková koncentrácia sirolimu v krvi meria chromatografickými a

aj imunologickými metódami. Hodnoty koncentrácií získané týmito rozdielnymi metódami nie sú zameniteľné. Všetky koncentrácie sirolimu uvedené v tomto súhrne charakteristických vlastností lieku boli získané buď použitím chromatografických metód alebo boli prepočítané do ekvivalentov chromatografických metód. V závislosti od druhu metódy, ktorá sa použije na stanovenie minimálnych koncentrácií sirolimu v krvi, je potrebné upraviť cieľové rozpätie. Keďže výsledky závisia od použitej metódy vyšetrenia a laboratória a môžu sa meniť v priebehu času, úpravy cieľového rozpätia terapeutickú dávku sa majú robiť len za predpokladu detailnej znalosti analytickej metódy použitej v jednotlivých centrách. Lekár má byť preto neustále informovaný zodpovednými zástupcami lokálneho laboratória o charakteristikách lokálne používanej metódy na stanovenie koncentrácie sirolimu.

Pacienti so sporadickou formou lymfangioleiomyomatózy (S-LAM)

Liečbu musí začať a ďalej viesť špecialista primerane kvalifikovaný v transplantológii.

Pre pacientov so sporadickou formou S- LAM má byť počiatočná dávka Rapamunu 2 mg/deň. Priebežné koncentrácie sirolimu v plnej krvi sa majú merať na 10. a 20. deň, pričom dávkovanie sa má upravovať tak, aby sa koncentrácie udržiavali v rozsahu 5 až 15 ng/ml.

U väčšiny pacientov sa dávkovanie môže upravovať na základe jednoduchého vzorca: nová dávka Rapamunu = aktuálna dávka x (cieľová koncentrácia/súčasná koncentrácia). Častá úprava dávkovania Rapamunu na základe nestabilných koncentrácií sirolimu môže viesť k predávkovaniu alebo k nedostatočnej dávke, pretože sirolimus má dlhý biologický polčas.. Po úprave udržiavacej dávky Rapamunu majú pacienti pokračovať v užívaní novej udržiavacej dávky najmenej 7 až 14 dní pred ďalšou úpravou dávky, pričom sa má súčasne monitorovať koncentrácia. Po dosiahnutí stabilnej dávky, je potrebné vykonať terapeutické monitorovanie lieku aspoň každé 3 mesiace.

V súčasnosti nie sú dostupné údaje z kontrolovaných štúdií liečby S-LAM počas viac ako jedného roka a preto je potrebné prehodnotiť prospešnosť tejto liečby pri dlhodobom užívaní.

Osobitné skupiny pacientov

Populácia čiernej pleti

Sú len obmedzené údaje, ktoré poukazujú na to, že u recipientov obličkových transplantátov čiernej pleti (predovšetkým Afroameričania) sa vyžadujú vyššie dávky a koncentrácie sirolimu v krvi, aby bola dosiahnutá rovnaká účinnosť ako u pacientov inej než čiernej pleti. Údaje o účinnosti a bezpečnosti sú príliš limitované na to, aby mohli byť vypracované osobitné odporúčania pre používanie sirolimu u recipientov čiernej pleti.

Starší pacienti

Klinické štúdie s perorálnym roztokom Rapamunu nezahŕňali dostatočný počet pacientov nad 65 rokov, aby mohlo byť stanovené, či budú odpovedať odlišne než mladší pacienti (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

Nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

Klírens sirolimu môže byť znížený u pacientov s poruchou funkcie pečene (pozri časť 5.2).

U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene sa odporúča znížiť udržiavaciu dávku Rapamunu približne o polovicu.

Odporúča sa prísne monitorovať minimálne hladiny sirolimu v plnej krvi u pacientov s poruchou funkcie pečene (pozri *Monitorovanie lieku počas terapie a úprava dávky*). Nie je potrebné upravovať nasycovaciu dávku Rapamunu.

U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene sa má monitorovanie vykonávať každých 5 až 7 dní, pokiaľ 3 následné minimálne hladiny nepreukážu stabilné koncentrácie sirolimu po úprave dávky

alebo po začiatkovej dávke v dôsledku oneskorenia rovnovážneho stavu kvôli predĺženému polčasu rozpadu.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Rapamunu u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov neboli stanovené.

Dostupné údaje sú uvedené v častiach 4.8, 5.1 a 5.2, ale nie sú dostatočné na to, aby sa mohlo použiť Rapamunu odporučiť u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov.

Spôsob podávania

Rapamune je určený len na perorálne použitie.

Kvôli minimalizácii variability sa Rapamune má užívať stále s jedlom alebo bez jedla.

Je potrebné sa vyhnúť užitiu grapefruitovej šťavy (pozri časť 4.5).

Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Rapamune perorálny roztok obsahuje sójový olej. Pacienti alergickí na arašidy alebo sóju nesmú tento liek užívať.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Rapamune nebol v potrebnej miere odskúšaný u pacientov po transplantácii obličky s vysokým imunologickým rizikom, preto sa neodporúča používať v tejto skupine pacientov (pozri časť 5.1).

U pacientov po transplantácii obličky s oneskorenou funkciou štep môže sirolimus oddialiť obnovenie renálnej funkcie.

Hypersenzitívne reakcie

S podaním sirolimu boli spojené hypersenzitívne reakcie zahŕňajúce anafylaktické/anafylaktoidné reakcie, angioedém, exfoliatívnu dermatitídu a hypersenzitívnu vaskulitídu (pozri časť 4.8)

Súbežná terapia

Imunosupresíva (len u pacientov po transplantácii obličky)

Sirolimus sa súčasne podával v klinických štúdiách s nasledujúcimi látkami: takrolimus, cyklosporín, azatioprin, mykofenolát mofetil, kortikosteroidy a cytotoxické protilátky. Sirolimus v kombinácii s inými imunosupresívami sa extenzívne neskúmal.

Počas súbežného podávania Rapamunu a cyklosporínu sa majú monitorovať obličkové funkcie. U pacientov so zvýšenou koncentráciou kreatinínu v plazme sa má zvážiť vhodná úprava imunosupresívnej terapeutickú schémy. V prípade, že sú súčasne podávané aj iné lieky, ktoré sú známe svojím škodlivým účinkom na obličkové funkcie, je potrebná zvýšená opatrnosť.

Pacienti liečení cyklosporínom a Rapamunom dlhšie ako 3 mesiace mali vyššie hladiny kreatinínu v plazme a nižšiu vypočítanú glomerulárnu filtráciu v porovnaní s kontrolnými pacientami liečenými cyklosporínom a placebom alebo azatioprinom. Pacienti, u ktorých sa úspešne podarilo cyklosporín postupne vysadiť, mali nižšie hladiny plazmatického kreatinínu a vyššiu vypočítanú glomerulárnu filtráciu ako aj nižšiu incidenciu malignít v porovnaní s pacientami, ktorí zostali na cyklosporíne. Nie

je možné odporučiť pokračovanie v kombinovanom podávaní cyklosporínu a Rapamunu ako udržiavacej terapie.

Na základe informácií z následných klinických štúdií sa v prípade *de novo* transplantácie obličky neodporúča použitie Rapamunu, mykofenolátu mofetilu a kortikosteroidov v kombinácii s indukciou protilátok proti IL-2 receptoru (pozri časť 5.1).

Odporúča sa periodické kvantitatívne monitorovanie exkrécie proteínov močom. V štúdií hodnotiacej konverziu z kalcineurínových inhibítorov na Rapamune u pacientov s transplantáciou obličky a udržiavacou liečbou bola bežne pozorovaná zvýšená exkrécia proteínov močom v období 6 až 24 mesiacov po konverzii na Rapamune (pozri časť 5.1). Nový vznik nefrózy (nefrotického syndrómu) bol hlásený u 2 % pacientov štúdie (pozri časť 4.8). Na základe údajov z otvorenej randomizovanej štúdie bola konverzia z kalcineurínového inhibítora takrolimu na Rapamune pri udržiavacej liečbe pacientov po transplantácii obličiek spojená s nepriaznivým bezpečnostným profilom bez zvýšenia účinnosti, a preto sa nemôže odporúčať (pozri časť 5.1).

Súbežné užívanie Rapamunu s kalcineurínovým inhibítormi môže zvýšiť riziko hemolyticko-uremického syndrómu/trombotickej trombocytopenickej purpury/trombotickej mikroangiopatie (HUS/TTP/TMA) indukovaných kalcineurínovým inhibítormi.

Inhibitory HMG-CoA reductázy

V klinických štúdiách bolo súčasné podávanie Rapamunu a inhibítorov HMG-CoA reductázy a/alebo fibrátov dobre tolerované. Počas terapie Rapamunom s CsA alebo bez neho sa u pacientov má monitorovať zvýšenie lipidov a pacienti užívajúci inhibítory HMG-CoA reductázy a/alebo fibrát sa majú monitorovať z hľadiska možného vývinu rabdomyolýzy a ďalších nežiaducich účinkov, ktoré sú popísané v príslušnom súhrne charakteristických vlastností lieku pre tieto lieky.

Isoenzýmy cytochrómu P450 a P-glykoproteín

Súbežné podanie sirolimu so silnými inhibítormi CYP3A4 a/alebo efluxnej pumpy mnohých liečiv P-glykoproteínu (P-gp) (napr. ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, telitromycín alebo klaritromycín) môže zvýšiť koncentrácie sirolimu v krvi a neodporúča sa.

Súbežné podávanie so silnými induktormi CYP3A4 a/alebo P-gp (napr. rifampicín, rifabutín) sa neodporúča.

Ak sa nemožno vyhnúť súbežnému podávaniu induktorov alebo inhibítorov CYP3A4 a/alebo P-gp, odporúča sa sledovať minimálne koncentrácie sirolimu v plnej krvi a klinický stav pacienta počas ich súbežného podávania so sirolimom a po ich vysadení. Môže byť potrebná úprava dávky sirolimu (pozri časti 4.2 a 4.5).

Angioedém

Súbežné podávanie Rapamunu a ACE inhibítorov viedlo k reakciám typu angioneurotického edému. Zvýšené koncentrácie sirolimu, napríklad kvôli interakcii so silnými inhibítormi CYP3A4, (so/bez súbežného užívania inhibítorov ACE) môžu tiež potencovať vznik angioedému (pozri časť 4.5). V niektorých prípadoch angioedém odoznel po prerušení liečby alebo znížení dávky Rapamunu.

Pri súbežnom užívaní sirolimu s ACE inhibítormi sa u pacientov po transplantácii obličky pozorovala zvýšená miera biopsiou potvrdenej akútnej rejekcie (BCAR) (pozri časť 5.1). Pacienti, ktorí súbežne užívajú sirolimus s ACE inhibítormi, sa majú dôkladne sledovať.

Vakcinácia

Imunosupresíva môžu ovplyvňovať odpoveď na vakcináciu. Počas liečby imunosupresívami vrátane Rapamunu môže byť vakcinácia menej účinná. Počas liečby Rapamunom sa nemajú podávať živé vakcíny.

Malignity

Dôsledkom imunosupresie môže byť zvýšená náchylnosť k infekciám a možný rozvoj lymfómu a iných malignít, predovšetkým kože (pozri časť 4.8). Zvyčajne majú pacienti so zvýšeným rizikom rakoviny kože obmedziť vystavovanie sa slnku a ultrafialovému (UV) žiareniu nosením ochranného oblečenia a používaním opaľovacích krémov s vysokým ochranným faktorom.

Infekcie

Nadmerné potlačenie imunitného systému môže tiež zvýšiť náchylnosť na infekcie vrátane oportúnnych infekcií (bakteriálnych, mykotických, vírusových a protozoárných), fatálnych infekcií a sepsy.

Medzi takéto ochorenia u pacientov po transplantácii obličky patrí aj nefropatia v súvislosti s BK vírusom a progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML) súvisiaca s JC vírusom. Tieto infekcie sú často spojené s vysokou celkovou imunosupresívnou záťažou a môžu viesť k závažným alebo až fatálnym stavom, ktoré majú lekári zohľadniť pri diferenciálnej diagnóze u imunosuprimovaných pacientov s poškodenou funkciou obličiek alebo s neurologickými symptómami.

Boli hlásené prípady pneumónie spôsobenej infekciou *Pneumocystis carinii* u pacientov po transplantácii obličky, ktorí nedostávali antimikrobiálnu profylaxiu. Preto sa má počas prvých 12 mesiacov po transplantácii podávať antibiotická profylaxia proti pneumónii zapríčinennej *Pneumocystis carinii*.

Tri mesiace po transplantácii obličky sa odporúča profylaxia proti cytomegalovírusu (CMV) hlavne u pacientov s vysokým rizikom CMV ochorenia.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene sa odporúča prísne monitorovať minimálne koncentrácie sirolimu v plnej krvi. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene sa odporúča zníženie udržiavacej dávky o polovicu na základe zníženého klírensu (pozri časti 4.2 a 5.2). Pretože u týchto pacientov je predĺžený polčas rozpadu, má sa po začiatkovej dávke alebo po úprave dávky monitorovať liek počas dlhšieho obdobia, až pokiaľ sa nedosiahnu stabilné koncentrácie (pozri časti 4.2 a 5.2).

Populácie s transplantátom pľúc a pečene

Bezpečnosť a účinnosť Rapamunu, ako imunosupresívnej terapie, nebola stanovená u pacientov s transplantáciou pečene alebo pľúc, a preto sa takéto použitie neodporúča.

V dvoch klinických štúdiách u pacientov s *de novo* transplantáciou pečene bolo použitie sirolimu plus cyklosporínu alebo takrolimu spojené s vyšším výskytom trombózy hepatálnej artérie, väčšinou vedúce ku strate štepu alebo smrti.

Klinická štúdia u pacientov s transplantáciou pečene, ktorí boli randomizovaní na skupinu s konverziou liečby založenej na kalcineurínovom inhibítore (CNI) na liečbu založenú na sirolime a na skupinu s pokračovaním liečby založenej na CNI 6 – 144 mesiacov po transplantácii pečene nepreukázala superioritu v GFR upravenej podľa východiskového stavu v 12. mesiaci (-4,45 ml/min a -3,07 ml/min). Štúdia taktiež nepreukázala non-inferioritu v kombinovanej miere straty štepu, chýbajúcich údajoch o prežití alebo úmrtia v skupine s konverziou na sirolimus v porovnaní so skupinou s pokračovaním liečby založenej na CNI. Výskyt úmrtí v skupine s konverziou na sirolimus bol vyšší ako v skupine s pokračovaním liečby založenej na CNI, aj keď nebol signifikantne rozdielny. V predčasne ukončenej štúdii bol výskyt celkových nežiaducich udalostí (konkrétne infekcií) a akútnej rejeckie pečeneového štepu potvrdennej biopsiou v 12. mesiaci signifikantne vyšší v skupine s konverziou na sirolimus v porovnaní so skupinou s pokračovaním CNI.

U pacientov s *de novo* transplantáciou pľúc boli hlásené prípady dehiscencie bronchiálnej anastomózy,

väčšinou fatálne, pri použití sirolimu ako súčasti imunosupresívneho režimu.

Systémové účinky

U pacientov užívajúcich Rapamune boli hlásené prípady zhoršeného alebo oneskoreného hojenia rán vrátane lymfokély u pacientov po transplantácii obličky a dehiscencie rany. Na základe údajov z literatúry, pacienti s indexom telesnej hmotnosti (body mass index, BMI) vyšším ako 30 kg/m² môžu mať zvýšené riziko abnormálneho hojenia rán.

U pacientov užívajúcich Rapamune boli hlásené prípady nahromadenia tekutiny vrátane periférneho edému, lymfedému, pleurálneho výpotku a perikardiálneho výpotku (vrátane hemodynamicky signifikantného výpotku u detí a dospievajúcich).

Používanie Rapamunu bolo spojené so zvýšením koncentrácií cholesterolu a triglyceridov v sére, ktoré si vyžadovalo liečbu. Pacienti, ktorým sa podáva Rapamune, majú byť sledovaní z hľadiska hyperlipidémie pomocou laboratórnych vyšetrení a v prípade zistenia hyperlipidémie sa má začať s diétnymi opatreniami, cvičením a nasadením hypolipidémik. Pomer rizika/prínosu sa má brať do úvahy u pacientov, ktorým bola diagnostikovaná hyperlipidémia ešte pred začatím imunosupresívnej terapie obsahujúcej Rapamune. Podobne sa má prehodnotiť riziko/prínos pokračovania v terapii Rapamunom u pacientov s ťažkou hyperlipidémiou nereagujúcou na liečbu.

Etanol

Perorálny roztok Rapamunu obsahuje do 3,17 obj. % etanolu (alkohol). Nasycovacia 6 mg dávka obsahuje do 150 mg alkoholu, čo zodpovedá 3,80 ml piva alebo 1,58 ml vína. Táto dávka môže byť potenciálne škodlivá pre pacientov trpiacich alkoholizmom a má sa zohľadňovať u tehotných alebo dojčiacich žien, detí a vysoko rizikových skupín, ako sú pacienti s ochorením pečene alebo epilepsiou.

Udržiavacie 4 mg dávky alebo nižšie obsahujú malé množstvo etanolu (100 mg alebo menej), ktoré sú pravdepodobne veľmi nízke na to, aby boli škodlivé.

4.5 Liekové a iné interakcie

Sirolimus je značne metabolizovaný izoenzýmom CYP3A4 v stene čreva a v pečeni. Sirolimus je tiež substrátom pre viaciekovú efluxnú pumpu, P-glykoproteín (P-gp), ktorá je lokalizovaná v tenkom čreve. Preto môže byť absorpcia a následná eliminácia sirolimu ovplyvnená látkami, ktoré pôsobia na tieto proteíny. Inhibítory CYP3A4 (ako sú ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, telitromycín alebo klaritromycín) znižujú metabolizmus sirolimu a zvyšujú hladiny sirolimu. Induktory CYP3A4 (ako sú rifampicín alebo rifabutin) zvyšujú metabolizmus sirolimu a znižujú hladiny sirolimu. Súčasné podávanie sirolimu so silnými inhibítormi CYP3A4 alebo induktormi CYP3A4 sa neodporúča (pozri časť 4.4).

Rifampicín (CYP3A4 induktor)

Podanie viacerých dávok rifampicínu znížilo koncentráciu sirolimu v plnej krvi po jednorazovej 10 mg dávke perorálneho roztoku Rapamunu. Rifampicín zvýšil klírens sirolimu približne 5,5-násobne a spôsobil asi 82 % zníženie AUC a asi 71 % zníženie C_{max}. Súčasné podanie sirolimu a rifampicínu sa neodporúča (pozri časť 4.4).

Ketokonazol (CYP3A4 inhibítor)

Podanie viacerých dávok ketokonazolu významne ovplyvnilo rýchlosť a rozsah absorpcie a expozície sirolimu z perorálneho roztoku Rapamunu, ako to odráža zvýšenie C_{max} sirolimu 4,4-krát, t_{max} 1,4-krát a AUC sirolimu 10,9-krát. Súčasné podanie sirolimu a ketonazolu sa neodporúča (pozri časť 4.4).

Vorikonazol (CYP3A4 inhibítor)

Pri súčasnom podaní sirolimu (2 mg jednorazová dávka) s podaním viacerých dávok perorálneho vorikonazolu (400 mg každých 12 hodín v 1. deň, potom 100 mg každých 12 hodín počas 8 dní) u zdravých osôb bol hlásený vzostup C_{max} a AUC sirolimu v priemere o 7-násobok a 11-násobok. Súčasné podanie sirolimu a vorikonazolu sa neodporúča (pozri časť 4.4).

Diltiazem (CYP3A4 inhibítor)

Súčasné perorálne podávanie 10 mg roztoku Rapamunu a 120 mg diltiazemu významne ovplyvnilo biologickú dostupnosť sirolimu. Zvýšila sa C_{max} sirolimu 1,4-krát, t_{max} 1,3-krát a AUC 1,6-krát. Sirolimus neovplyvnil farmakokinetiku diltiazemu ani jeho metabolitov desacetyldiltiazemu a desmetyldiltiazemu. Pri podávaní diltiazemu sa majú monitorovať koncentrácie sirolimu v krvi a môže byť potrebná úprava dávky.

Verapamil (CYP3A4 inhibítor)

Podanie viacerých dávok verapamilu a perorálneho roztoku sirolimu signifikantne ovplyvnilo rýchlosť a rozsah absorpcie oboch liekov. C_{max} , t_{max} , a AUC sirolimu v plnej krvi boli zvýšené 2,3-násobne, 1,1-násobne a 2,2-násobne. C_{max} a AUC S-(-) verapamilu v plazme boli oboje zvýšené 1,5-násobne a t_{max} bolo znížené o 24 %. Hladiny sirolimu sa majú monitorovať a má sa zvážiť vhodná redukcia dávok oboch liekov.

Erytromycín (CYP3A4 inhibítor)

Podanie viacerých dávok erytromycínu a perorálneho roztoku sirolimu signifikantne zvyšuje rýchlosť a rozsah absorpcie oboch liekov. C_{max} , t_{max} , a AUC sirolimu v plnej krvi boli zvýšené 4,4-násobne, 1,4-násobne a 4,2-násobne. C_{max} , t_{max} , a AUC erytromycínovej bázy v plazme boli zvýšené 1,6-násobne, 1,3-násobne a 1,7-násobne. Hladiny sirolimu sa majú monitorovať a má sa zvážiť vhodná redukcia dávok oboch liekov.

Cyklosporín (substrát pre CYP3A4)

Rýchlosť a rozsah absorpcie sirolimu bol signifikantne zvýšený cyklosporínom A (CsA). Podávanie sirolimu (5 mg) súčasne a 2 hodiny (5 mg) a 4 hodiny (10 mg) po CsA (300 mg) viedlo k zvýšeniu AUC sirolimu o približne 183 %, 141 % a 80 %. Pôsobenie CsA bolo tiež vyjadrené vzostupmi C_{max} a t_{max} sirolimu. Pri podaní 2 hodiny pred podaním CsA neboli C_{max} a AUC sirolimu ovplyvnené. Jednorazová dávka sirolimu neovplyvnila farmakokinetiku cyklosporínu (mikroemulzia) u zdravých dobrovoľníkov, keď bola podaná súčasne alebo s rozdielom 4 hodín. Odporúča sa podávať Rapamune 4 hodiny po cyklosporíne (mikroemulzia).

Kanabidiol (inhibítor P-gp)

Pri súbežnom podávaní s kanabidiolom boli hlásené zvýšené koncentrácie sirolimu v krvi. Súbežné podávanie kanabidiolu s iným perorálne podávaným inhibítorom mTOR v štúdiu so zdravými dobrovoľníkmi viedlo k zvýšeniu expozície inhibítora mTOR približne 2,5-násobne pre C_{max} aj AUC v dôsledku inhibície efluxu črevným P-gp kanabidiolom. Kanabidiol a Rapamune sa majú súbežne podávať s opatnosťou, pričom je potrebné starostlivo monitorovať vedľajšie účinky. Sledujte koncentrácie sirolimu v krvi a podľa potreby upravte dávku (pozri časti 4.2 a 4.4).

Perorálne kontraceptíva

Nepozorovala sa žiadna klinicky významná farmakokinetická interakcia medzi perorálnym roztokom Rapamunu a 0,3 mg norgestrelu/0,03 mg etinylestradiolu. Aj keď výsledky štúdie interakcie s perorálnymi kontraceptívami po jednorazovej dávke svedčia o tom, že farmakokinetická interakcia nie je prítomná, výsledky nemôžu vylúčiť možnosť zmien vo farmakokinetike, ktoré by mohli ovplyvniť účinnosť perorálnych kontraceptív počas dlhodobej liečby Rapamunom.

Ďalšie možné interakcie

Inhibítory CYP3A4 môžu znižovať metabolizmus sirolimu a zvyšovať jeho koncentrácie v krvi. Tieto inhibítory zahŕňajú niektoré antimykotiká (napr. klotrimazol, flukonazol, itraconazol, vorikonazol), niektoré antibiotiká (napr. troleandomycín; telitromycín, klaritromycín), niektoré inhibítory proteáz (napr. ritonavir, indinavir, boceprevir a telaprevir), nikardipín, bromokryptín, cimetidín, danazol a letermovir.

Induktory CYP3A4 môžu zvyšovať metabolizmus sirolimu a znížiť jeho koncentrácie v krvi (napr. ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*), antikonvulzíva: karbamazepín, fenobarbital, fenytoín).

Aj keď sirolimus *in vitro* inhibuje ľudské pečeňové mikrozómové enzýmy cytochrómu P₄₅₀ CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 a CYP3A4/5, neočakáva sa, že by inhiboval aktivitu týchto izoenzýmov *in vivo*, keďže koncentrácie sirolimu potrebné na vyvolanie inhibície sú oveľa vyššie než tie, ktoré boli sledované u pacientov dostávajúcich terapeutické dávky Rapamunu. Inhibítory P-gp môžu znižovať eflux sirolimu z črevných buniek a zvyšovať tak jeho koncentrácie.

Grapefruitová šťava ovplyvňuje metabolizmus sprostredkovaný CYP3A4 a preto sa jej treba vyhnúť.

Pri gastrointestinálnych prokinetických látkach, ako sú cisaprid a metoklopramid sa môžu pozorovať farmakokinetické interakcie.

Nepozorovala sa žiadna klinicky významná farmakokinetická interakcia medzi sirolimom a nasledujúcimi látkami: acyklovir, atorvastatín, digoxín, glibenklamid, metylprednizolón, nifedipín, prednizolón a trimetoprim/sulfametoxazol.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v reprodukčnom veku

Počas liečby Rapamunom a 12 týždňov po ukončení liečby Rapamunom sa musí používať účinná antikoncepcia (pozri časť 4.5).

Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje alebo je dostupné iba obmedzené množstvo údajov o použití sirolimu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí. Rapamune sa má užívať počas gravidity iba v nevyhnutných prípadoch. Počas terapie Rapamunom a 12 týždňov po jej ukončení sa musí používať účinná antikoncepcia.

Dojčenie

Po podaní rádioaktívne značeného sirolimu sa rádioaktivita vylučovala do mlieka u dojčiacich potkanov. Nie je známe, či sa sirolimus vylučuje do ľudského mlieka. Kvôli možným nežiaducim účinkom sirolimu u dojčených detí sa musí počas liečby Rapamunom dojčenie ukončiť.

Fertilita

U niektorých pacientov liečených Rapamunom sa pozorovalo zníženie parametrov spermií, ktoré bolo vo väčšine prípadov reverzibilné po prerušení užívania Rapamunu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Rapamune nemá žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce účinky pozorované pri profilaxii orgánovej rejekcie po transplantácii obličky

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami (vyskytujúcimi sa u >10 % pacientov) sú trombocytopénia, anémia, horúčka, hypertenzia, hypokaliémia, hypofosfatémia, infekcia močového traktu, hypercholesterolémia, hyperglykémia, hypertriglyceridémia, abdominálna bolesť, lymfokéla, periférny edém, artralgia, akné, hnačka, bolesť, zápcha, nauzea, bolesť hlavy, zvýšená hladina kreatinínu v krvi a zvýšená hodnota laktátdehydrogenázy (LDH) v krvi.

Incidencia akejkoľvek nežiaducej reakcie (reakcií) sa môže zvyšovať so zvyšujúcimi sa minimálnymi hladinami sirolimu v krvi.

Nasledujúci zoznam nežiaducich reakcií je založený na skúsenostiach z klinických štúdií a skúsenostiach po uvedení lieku na trh.

V nasledujúcej tabuľke sú uvedené nežiaduce reakcie rozdelené podľa tried orgánových systémov a frekvencie ich výskytu (počet pacientov u ktorých možno očakávať výskyt nežiaducej reakcie) s použitím nasledovných kategórií: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$), neznáme (z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Väčšina pacientov bola nastavená na imunosupresívny režim, ktorý zahŕňal Rapamune v kombinácii s inými imunosupresívnymi látkami.

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté (≥1/10)	Časté (≥1/100 až <1/10)	Menej časté (≥1/1000 až <1/100)	Zriedkavé (≥1/10000 až <1/1000)	Neznáma frekvencia (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov)
Infekcie a nákazy	Pneumónia Mykotická infekcia Vírusová infekcia Bakteriálna infekcia Infekcia vírusom Herpes simplex Infekcia močového traktu	Sepsa Pyelonefritída Infekcia cytomegalo-vírusom Herpes zoster spôsobený vírusom varicella zoster	<i>Clostridium difficile</i> kolitída Mykobakteriál-ne infekcie (vrátane tuberkulózy) Infekcia vírusom Epstein-Barrovej		
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifických novotvarov (cysty a polypy)		Nemelanómová rakovina kože*	Lymfóm* Malígný melanóm* Posttransplantačné lymfoproliferatívne ochorenie		Neuroendokrinný karcinóm kože*
Poruchy krvi a lymfatického systému	Trombocytopénia a Anémia Leukopénia	Hemolyticko-uremický syndróm Neutropénia	Pancytopenia Tromboticko-trombocytopénická purpura		
Poruchy imunitného systému		Hypersenzitivita (vrátane angioedému, anafylaktických a anafylaktoidných reakcií)			
Poruchy metabolizmu a výživy	Hypokaliémia Hypofosfatémia Hyperlipidémia (vrátane hypercholesterolémie) Hyperglykémia Hypertriglyceridémia Diabetes mellitus				
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy				Syndróm reverzibilnej posteriórnej encefalopatie
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Tachykardia	Perikardiálny výpotok			

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté (≥1/10)	Časté (≥1/100 až <1/10)	Menej časté (≥1/1000 až <1/100)	Zriedkavé (≥1/10000 až <1/1000)	Neznáma frekvencia (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov)
Poruchy ciev	Lymfokéla Hypertenzia	Žilová trombóza (vrátane hlbkej žilovej trombózy)	Lymfoedém		
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		Pľúcna embólia Pneumonitída * Pleurálny výpotok Epistaxa	Pulmonálne krvácanie	Alveolárna proteinóza	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Abdominálna bolesť Hnačka Zápcha Nauzea	Pankreatitída Stomatitída Ascites			
Poruchy pečene a žlčových ciest	Abnormálne výsledky pečeňových testov (vrátane zvýšenia alanínaminotransferázy a aspartátaminotransferázy)		Zlyhanie pečene*		
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Vyrážka Akné		Exfoliatívna dermatitída	Hypersenzitívna vaskulitída	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Artralgia	Osteonekróza			
Poruchy obličiek a močových ciest	Proteinúria		Nefrotický syndróm (pozri časť 4.4) Fokálna segmentálna glomeruloskleróza*		
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Poruchy menštruácie (vrátane amenorey a menoragie)	Cysty ovária			

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté (≥1/10)	Časté (≥1/100 až <1/10)	Menej časté (≥1/1000 až <1/100)	Zriedkavé (≥1/10000 až <1/1000)	Neznáma frekvencia (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Edém Periférny edém Horúčka Bolesť Poruchy hojenia*				
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zvýšenie laktát-dehydrogenázy v krvi Zvýšenie kreatinínu v krvi				

*Pozri časť nižšie.

Opis niektorých nežiaducich reakcií

Imunosupresia zvyšuje náchylnosť na rozvoj lymfómov a iných malignít, predovšetkým kože (pozri časť 4.4).

U pacientov liečených imunosupresívami vrátane Rapamunu boli hlásené prípady nefropatie v súvislosti s BK vírusom ako aj prípady progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie (PML) súvisiacej s JC vírusom.

Zaznamenala sa hepatotoxicita, riziko jej vzniku sa môže zvyšovať so zvyšujúcimi sa minimálnymi hladinami sirolimu v krvi. Pri zvýšených minimálnych hladinách sirolimu v krvi sa zaznamenali zriedkavé prípady fatálnej hepatálnej nekrózy.

U pacientov, ktorí boli nastavení na imunosupresívny terapeutický režim vrátane Rapamunu sa vyskytli prípady intersticiálneho pľúcneho ochorenia (vrátane pneumonitídy, zriedkavo organizujúcej pneumónie s obliterujúcou bronchiolitídou (BOOP) a pľúcnej fibrózy), niektoré fatálne bez preukázateľnej infekčnej etiológie. V niektorých prípadoch sa intersticiálne pľúcne ochorenie po prerušení liečby Rapamunom, resp. po znížení jeho dávky, upravilo. Riziko môže byť zvýšené pri zvýšených minimálnych hladinách sirolimu v krvi.

Bolo hlásené zhoršené hojenie po transplantácii vrátane fasciálnej dehiscencie, incizionálnej hernie a disrupcie anastomózy (napr. rany, cievy, dýchacích ciest, urétera, žlčových ciest).

U niektorých pacientov liečených Rapamunom sa pozorovalo zníženie parametrov spermií, ktoré bolo vo väčšine prípadov reverzibilné po prerušení užívania Rapamunu (pozri časť 5.3).

U pacientov s oneskorenou funkciou štetu môže sirolimus oddialiť obnovenie renálnej funkcie.

Súbežné užívanie Rapamunu s kalcineurínovým inhibítorom môže zvýšiť riziko HUS/TTP/TMA indukovaných kalcineurínovým inhibítorom.

Bola hlásená fokálna segmentálna glomeruloskleróza.

Rovnako boli hlásené prípady nahromadenia tekutiny vrátane periférnych edémov, lymfedémov, pleurálneho aj perikardiálneho výpotku (zahŕňajúc hemodynamicky významné výpotky u detí aj dospelých) u pacientov užívajúcich Rapamune.

V štúdií hodnotiacej bezpečnosť a účinnosť konverzie z kalcineurínových inhibítorov na sirolimus (cieľová hladina 12 – 20 ng/ml) u pacientov s transplantovanou obličkou a udržiavacou

liečbou bol zastavený nábor v podskupine pacientov (n=90) s východiskovou glomerulárnou filtráciou menej ako 40 ml/min (pozri časť 5.1). V tomto liečebnom ramene sirolimu bol vyšší počet závažných nežiaducich udalostí vrátane pneumónie, akútnej rejekcie, straty transplantátu a smrti (n=60, stredný post – transplantačný čas 36 mesiacov).

Boli hlásené prípady cysty ovária a poruchy menštruácie (vrátane amenorey a menoragie). U pacientov so symptomatickými cystami ovária by mali byť zvážené ďalšie vyšetrenia. Incidencia cysty ovária môže byť vyššia u žien pred menopauzou v porovnaní so ženami po menopauze. V niektorých prípadoch viedli cysty ovária a menštruačné poruchy k prerušeniu liečby Rapamunom.

Pediatrická populácia

Kontrolované klinické štúdie s dávkovaním porovnateľným s dávkovaním indikovaným pre použitie Rapamunu u dospelých neboli vykonané u detí alebo dospievajúcich (mladších ako 18 rokov).

Bezpečnosť bola hodnotená v kontrolovanej klinickej štúdii zahŕňajúcej pacientov s transplantovanou obličkou mladších ako 18 rokov s vysokým stupňom imunologického rizika, definovaným ako anamnéza jednej alebo viac epizód akútnej rejekcie alotransplantátu a/alebo ako prítomnosť chronickej nefropatie transplantátu na základe renálnej biopsie (pozri časť 5.1). Použitie Rapamunu v kombinácii s kalcineurínovými inhibítormi a kortikosteroidmi bolo spojené so zvýšeným rizikom zhoršenia funkcie obličiek, s abnormalitami lipidov v plazme (vrátane ale nielen zvýšenia hladiny triglyceridov a cholesterolu v plazme) a s infekciami močových ciest. Sledovaná terapeutická schéma (kontinuálne užívanie Rapamunu v kombinácii s kalcineurínovým inhibítorom) nie je indikovaná u dospelých a pediatrických pacientov (pozri časť 4.1).

V ďalšej štúdii zahŕňajúcej pacientov s transplantovanou obličkou vo veku 20 rokov a mladších zameranej na zhodnotenie bezpečnosti postupného vysadzovania kortikosteroidov (so začiatkom po šiestich mesiacoch po transplantácii) z imunosupresívneho liečebného režimu začatého pri transplantácii, ktorý zahŕňa plnodávkovú imunosupresiu pozostávajúcu z Rapamunu a kalcineurínového inhibítora v kombinácii s indukciou basiliximabu, z 274 zahrnutých pacientov bol u 19 (6,9 %) hlásený rozvoj post-transplantačného lymfoproliferatívneho ochorenia (PTLD). Spomedzi 89 pacientov, o ktorých bolo známe pred transplantáciou, že sú séronegatívni voči vírusu Epstein-Barrovej (EBV), rozvoj PTLD bol hlásený u 13 (15,6 %). Všetci pacienti, u ktorých sa rozvinulo PTLD boli mladší ako 18 rokov.

Nie sú dostatočné skúsenosti, aby sa mohlo použitie Rapamunu odporučiť deťom a dospievajúcim (pozri časť 4.2).

Nežiaduce účinky pozorované u pacientov s S-LAM

Bezpečnosť liečby sa hodnotila v kontrolovanej štúdii zahŕňajúcej 89 pacientov s LAM, z ktorých 81 pacientov malo S-LAM a 42 z nich bolo liečených Rapamunom (pozri časť 5.1). Nežiaduce reakcie liekov pozorované u pacientov s S-LAM boli v súlade so známym bezpečnostným profilom produktu pre indikáciu profylaxie orgánovej rejekcie po transplantácii obličky, pričom pribudlo zníženie hmotnosti, ktoré bolo v tejto štúdii hlásené s vyššou incidenciou pri Rapamune ako pri placebe (časté, 9,5 % vs. časté, 2,6 %).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

V súčasnosti sú len minimálne skúsenosti s predávkovaním. Jeden pacient dostal záchvat fibrilácie predsiení po užití 150 mg Rapamunu. Celkovo, nežiaduce účinky pri predávkovaní zodpovedajú nežiaducim účinkom uvedeným v časti 4.8. Vo všetkých prípadoch predávkovania sa má začať so

všeobecnými podpornými opatreniami. Vzhľadom na slabú rozpustnosť Rapamunu vo vode a jeho vysokú väzbu na erytrocyty a proteíny v plazme sa očakáva, že Rapamune nebude vo významnejšej miere dialyzovateľný.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresíva, ATC kód: L04AH01.

Sirolimus inhibuje aktiváciu T-buniek vyvolávanú väčšinou podnetov tak, že blokuje od vápnika závislý a od vápnika nezávislý vnútrobunkový prenos signálov. Štúdie ukazujú, že jeho účinky sú sprostredkované mechanizmom, ktorý je odlišný od mechanizmu pôsobenia cyklosporínu, takrolimu a iných imunosupresív. Experimentálne dôkazy naznačujú, že sirolimus sa viaže na špecifický proteín cytosólu FKPB-12 a že komplex FKPB 12-sirolimus inhibuje aktiváciu cicavčej cieľovej kinázy rapamycínu (mTOR), ktorá je kritická pre priebeh bunkového cyklu. Inhibícia mTOR vedie k blokovaniu niekoľkých špecifických ciest prenosu signálu. Konečným výsledkom je inhibícia aktivácie lymfocytov, ktorá má za následok imunosupresiu.

U zvierat mal sirolimus priamy účinok na potlačenie imunitných reakcií sprostredkovaných aktiváciou T- a B-buniek, akou je rejekcia alogénneho štepu.

LAM zahŕňa infiltráciu pľúcneho tkaniva bunkami podobnými hladkosvalovým bunkám (LAM buniek), ktoré nesú inaktivujúce mutácie TSC génu (génu asociovaného s tuberóznou sklerózou). Inaktivácia funkcie TSC génu aktivuje mTORsignálnu dráhu, čo vedie k bunkovej proliferácii a uvoľňovaniu lymfangiogénnych rastových faktorov. Sirolimus inhibuje aktivovanú mTOR dráhu a tým aj proliferáciu LAM buniek.

Klinické štúdie

Profylaxia orgánovej rejekcie

Pacienti s nízkym až stredným stupňom imunologického rizika boli sledovaní vo fáze 3 v štúdiu, v ktorej sa Rapamune podával v udržiavacej terapii s vysadením cyklosporínu. Štúdia zahŕňala pacientov, ktorí dostali obličkový allotransplantát od kadaverózneho alebo živého darcu. Navyše boli zaradení retransplantovaní príjemcovia, ktorých predchádzajúci štep prežil aspoň 6 mesiacov po transplantácii. Cyklosporín nebol vysadený u pacientov s akútnou rejekciou 3. stupňa (podľa Banffskej klasifikácie), u závislých na dialýze, u tých, ktorí mali sérový kreatinín > 400 µmol/l alebo u tých, ktorí nemali zodpovedajúce renálne funkcie na to, aby mohli byť cyklosporín vysadený. Pacienti s vysokým imunologickým rizikom straty štepu neboli v dostatočne veľkom počte sledovaní v štúdiu s vysadením cyklosporínu pri udržiavacej dávke Rapamunu, a preto sa tento terapeutický režim pre nich neodporúča.

V 12, 24 a 36 mesiacoch bolo prežívanie štepu a pacientov podobné v oboch skupinách. V 48. mesiaci bol pozorovaný štatisticky významný rozdiel v prežívaní štepu v prospech skupiny užívajúcej Rapamune následne po eliminácii cyklosporínu v porovnaní so skupinou užívajúcou Rapamune súčasne s cyklosporínom (včítane i bez započítania pacientov, ktorí vypadli v priebehu dosledovania). Počas obdobia po randomizácii až do 12 mesiacov bola pozorovaná významne vyššia miera rejekcie potvrdená prvou biopsiou v skupine s elimináciou cyklosporínu v porovnaní so skupinou s udržiavacou liečbou cyklosporínom (9,8 % vs. 4,2 %). Z toho dôvodu nebol rozdiel medzi dvomi skupinami významný.

Priemerná vypočítaná glomerulárna filtrácia (GFR) v 12, 24, 36, 48 a 60 mesiaci bola významne vyššia u pacientov užívajúcich Rapamune následne po eliminácii cyklosporínu v porovnaní s pacientmi v skupine užívajúcej súbežne Rapamune a cyklosporín. Na základe analýzy údajov od 36. mesiaca a neskôr, ktorá preukázala rastúci rozdiel v prežívaní štepu a funkcie obličky, ako aj

signifikantne nižší tlak krvi v skupine s elimináciou cyklosporínu, bolo rozhodnuté prerušiť štúdiu u pacientov v skupine užívajúcej Rapamune spolu s cyklosporínom. Do 60. mesiaca bola incidencia nekožných malignít signifikantne vyššia v skupine pacientov, ktorí pokračovali v užívaní cyklosporínu v porovnaní so skupinou, u ktorej bol cyklosporín vysadený (8,4 % vs. 3,8 %). Pre rakovinu kože bola stredná doba do prvého výskytu rakoviny signifikantne oneskorená.

Bezpečnosť a účinnosť konverzie z kalcineurínových inhibítorov na Rapamune u pacientov s transplantáciou obličky a udržiavaciu liečbou (6 – 120 mesiacov po transplantácii) bola hodnotená v randomizovanej, multicentrickej, kontrolovanej klinickej štúdii, stratifikovanej podľa východiskovej GFR (20 – 40 ml/min vs. >40 ml/min). Súbežné imunosupresívne látky zahŕňali mykofenolát mofetil, azatioprim a kortikosteroidy. Nábor pacientov s východiskovou vypočítanou GFR nižšou ako 40 ml/min bol prerušený z dôvodu nerovnováhy v nežiaducich účinkoch (pozri časť 4.8).

V súbore pacientov s východiskovou vypočítanou GFR vyššou ako 40 ml/min nebola celkovo funkcia obličky zlepšená. Miery akútnej rejeckie, strapy štepu a úmrtia boli podobné v 1. a v 2. roku. Nežiaduce účinky vyžadujúce si liečbu sa vyskytli častejšie počas prvých 6 mesiacoch po konverzii na Rapamune. V súbore s východiskovou vypočítanou GFR vyššou ako 40 ml/min boli pomery priemeru a mediánu proteínov v moči ku kreatinínu signifikantne vyššie v skupine s konverziou na Rapamune v porovnaní s pacientmi v skupine s pokračujúcou liečbou kalcineurínovými inhibítormi v 24. mesiaci (pozri časť 4.4). Nový nástup nefrózy (nefrotického syndrómu) bol tiež hlásený (pozri časť 4.8).

V 2. roku bola miera kožných malignít iných ako melanóm signifikantne nižšia v skupine s konverziou na Rapamune v porovnaní so skupinou s pokračovacou liečbou kalcineurínovými inhibítormi (1,8 % a 6,9 %). V podskupine pacientov štúdie s východiskovou GFR vyššou ako 40 ml/min a normálnou exkréciou proteínov močom, bola vypočítaná GFR vyššia v 1. a 2. roku u pacientov s konverziou na Rapamune v porovnaní s porovnateľnou podskupinou pacientov s pokračujúcou liečbou kalcineurínovými inhibítormi. Miery akútnej rejeckie, straty štepu a úmrtí boli podobné, ale exkrécia proteínov močom bola zvýšená v ramene s liečbou Rapamunom.

V otvorenej randomizovanej porovnávacej multicentrickej štúdii u pacientov po transplantácii obličiek, ktorí prešli z takrolimu na sirolimus 3 až 5 mesiacov po transplantácii alebo boli naďalej liečení takrolimom, nebol po 2 rokoch signifikantný rozdiel vo funkcii obličiek. V skupine s konverziou na sirolimus bolo v porovnaní so skupinou liečenou takrolimom viac nežiaducich účinkov (99,2 % vs. 91,1 %; $p = 0,002^*$) a viac ukončení liečby kvôli nežiaducim účinkom (26,7 % vs. 4,1 %; $p < 0,001^*$). Výskyt biopsiou potvrdenej akútnej rejeckie počas 2 rokov bol vyšší ($p = 0,020^*$) u pacientov v skupine liečenej sirolimom (11; 8,4 %) v porovnaní so skupinou liečenou takrolimom (2; 1,6 %); väčšina rejeckí v skupine liečenej sirolimom bola mierne závažná (8 z 9 [89 %] T-bunková BCAR, 2 zo 4 [50 %] protilátkami sprostredkovaná BCAR). Pacienti, u ktorých došlo k protilátkami sprostredkovanej rejeckii a aj T-bunkami sprostredkovanej rejeckii v rovnakej biopsii, sa jedenkrát započítali do každej kategórie. U viacerých pacientov s konverziou na sirolimus sa vyvinul nový diabetes mellitus definovaný 30-dňovým alebo dlhším kontinuálnym alebo aspoň 25-dňovým nepretržitým (bez prestávky) používaním akejkoľvek liečby cukrovky po randomizácii, preprandiálnou hladinou glukózy v krvi (nalačno) ≥ 126 mg/dl alebo postprandiálnou hladinou glukózy v krvi (po jedle) ≥ 200 mg/dl po randomizácii (18,3 % vs. 5,6 %; $p = 0,025^*$). Nižší výskyt skvamocelulárneho karcinómu kože bol pozorovaný v skupine liečenej sirolimom (0 % vs. 4,9 %).

*Poznámka: p-hodnoty nekontrolované pre viacnásobné testovanie.

V dvoch multicentrických klinických štúdiách *de novo* transplantovaných pacientov liečených sirolimom, mali mykofenolát mofetil (MMF), kortikosteroidy a antagonisty IL-2 signifikantne vyššiu mieru akútnej rejeckie a početom vyššiu mieru úmrtia v porovnaní s pacientmi liečenými kalcineurínovými inhibítormi, MMF, kortikosteroidmi a antagonistami IL-2 (pozri časť 4.4). Funkcia obličky nebola lepšia v liečebnom ramene s *de novo* sirolimom bez kalcineurínového inhibítora. V jednej štúdii bol použitý skrátený dávkovací režim daklizumabu.

V randomizovanom komparatívnom hodnotení ramiprilu oproti placebo na prevenciu proteínúrie sa u pacientov s transplantovanou obličkou, ktorí prešli z kalcineurínových inhibítorov na sirolimus, pozoroval počas 52 týždňov rozdiel v počte pacientov s BCAR [13 (9,5 %) oproti 5 (3,2 %), v danom

poradí; $p = 0,073$]. U pacientov, ktorí začali s ramiprilom 10 mg bola vyššia miera BCAR (15 %) v porovnaní s pacientmi, ktorí začali s ramiprilom 5 mg (5 %). Najviac rejekcií sa vyskytlo počas prvých šiestich mesiacov po konverzii a boli mierne závažné. Počas štúdie nebola hlásená žiadna strata štepu (pozri časť 4.4).

Pacienti so sporadickou lymfangioleiomyomatózou (S-LAM)

Bezpečnosť a účinnosť Rapamunu pri liečbe S-LAM boli vyhodnotené v randomizovanej, dvojito zaslepenej, multicentrickej, kontrolovanej štúdii. Táto štúdia porovnávala Rapamune (dávka upravená na 5 až 15 ng/ml) a placebo počas 12-mesačného liečebného obdobia, po ktorom nasledovalo 12-mesačné pozorovacie obdobie u pacientov s TSC-LAM alebo S-LAM. Osemdesiatdeväť (89) pacientov bolo zahrnutých v 13 centrách štúdie v Spojených štátoch amerických, Kanade a Japonsku, z ktorých 81 malo S-LAM; z pacientov so S-LAM 39 dostávalo placebo a 42 užívalo Rapamun. Kľúčovým kritériom na zaradenie bol post-bronchodilatačný úsilný expiračný objem za 1 sekundu (FEV_1) ≤ 70 % hodnoty predikovanej počas východiskovej návštevy. Zaradení pacienti s S-LAM mali stredne pokročilé pľúcne ochorenie s východiskovým FEV_1 s hodnotou $49,2 \pm 13,6$ % (priemer $\pm$ SD) predikovanej hodnoty. Primárnym koncovým ukazovateľom bol rozdiel medzi skupinami v rýchlosti zmeny (sklon) vo FEV_1 . Počas liečebného obdobia u pacientov s S-LAM priemer $\pm$ SE FEV_1 bol -12 ± 2 ml za mesiac v skupine s placebom a $0,3 \pm 2$ ml za mesiac v skupine s Rapamunom ($p < 0,0001$). Absolútny rozdiel medzi skupinami v priemernej zmene FEV_1 počas liečebného obdobia bol 152 ml alebo približne 11 % priemerného FEV_1 pri zaradení do štúdie.

V porovnaní s placebovou skupinou mala sirolimusová skupina zlepšenie oproti východiskovým hodnotám po 12 mesiacoch pri meraniach nútenej vitálnej kapacity (-12 ± 3 vs. 7 ± 3 ml za mesiac, respektíve $p < 0,0001$, sérového vaskulárneho endoteliálneho rastového faktora D (VEGF-D; $-8,6 \pm 15,2$ vs. $-85,3 \pm 14,2$ pg/ml za mesiac, respektíve $p = 0,001$) a kvality života (skóre na Vizualnej analógovej stupnici – kvalita života [VAS-QOL]: $-0,3 \pm 0,2$ vs. $0,4 \pm 0,2$ za mesiac, respektíve $p = 0,022$) a vo funkčnej výkonnosti ($-0,009 \pm 0,005$ vs. $0,004 \pm 0,004$ za mesiac, respektíve $p = 0,044$) u pacientov s S-LAM. Nebol žiadny významný rozdiel medzi skupinami v tomto intervale v zmene funkčnej reziduálnej kapacity, vo vzdialenosti prejdenej za 6 minút, difúznej kapacite pľúc pre oxid uhoľnatý alebo celkový stav pohody u pacientov s S-LAM.

Pediatrická populácia

Rapamune sa hodnotil v 36-mesačnej kontrolovanej klinickej štúdii zahrňujúcej pacientov s transplantovanou obličkou vo veku menej ako 18 rokov s vysokým stupňom imunologického rizika definovaným ako anamnéza jednej alebo viac epizód akútnej rejekcie transplantátu a/alebo prítomnosť chronickej nefropatie transplantátu na základe renálnej biopsie. Pacienti dostávali Rapamune (sirolimus s cieľovou koncentráciou od 5 do 15 ng/ml) v kombinácii s kalcineurínovým inhibítorom a kortikosteroidmi, alebo dostávali imunosupresívnu terapiu na báze kalcineurínového inhibítora bez Rapamunu. Skupina Rapamunu nepreukázala lepšie výsledky v porovnaní s kontrolnou skupinou v zmysle prvého výskytu akútnej rejekcie potvrdennej biopsiou, straty štepu alebo smrti. V oboch skupinách sa vyskytol jeden prípad smrti. Použitie Rapamunu v kombinácii s kalcineurínovými inhibítormi a kortikosteroidmi bolo spojené so zvýšeným rizikom zhoršenia funkcie obličiek, s abnormalitami lipidov v plazme (vrátane ale nielen zvýšenie hladiny triglyceridov a celkového cholesterolu v plazme) a s infekciami močových ciest (pozri časť 4.8).

Neprijateľne vysoká frekvencia rozvoja PTLD sa pozorovala v pediatrickej transplantáčnej štúdii, v ktorej bola deťom a dospelým podávaná plná dávka Rapamunu spolu s plnou dávkou kalcineurínových inhibítorov s basiliximabom a kortikosteroidmi (pozri časť 4.8).

Pri spätnej kontrole pečenej venostatickej choroby (veno-occlusive disease, VOD) u pacientov, ktorí podstúpili myeloablatívnu transplantáciu kmeňových buniek, ktorí užívali cyklofosamid a absolvovali celotelové ožiarenie sa vyskytla zvýšená incidencia VOD u pacientov liečených Rapamunom, najmä v kombinácii s metotrexátom.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Perorálny roztok

Po podaní perorálneho roztoku Rapamunu sa sirolimus rýchlo absorbuje a dosahuje maximálnu koncentráciu do 1 hodiny od podania jednorazovej dávky u zdravých subjektov a po 2 hodinách u pacientov so stabilným obličkovým alotransplantátom po podaní viacnásobných dávok. Systémová dostupnosť sirolimu v kombinácii so súčasne podávaným cyklosporínom (Sandimmun) je približne 14 %. Po opakovaných podaniach sa priemerná koncentrácia sirolimu v krvi zvýši približne 3-násobne. Terminálny polčas u pacientov so stabilizovaným obličkovým transplantátom po viacnásobných dávkach bol 62 ± 16 hodín. Avšak efektívny polčas je kratší a priemerná stabilná koncentrácia sa dosiahla až po 5 až 7 dňoch. Pomer krvi ku plazme (B/V) 36 poukazuje na to, že sa sirolimus vo výraznej miere viaže na formované krvné elementy.

Sirolimus je substrátom ako pre cytochróm P450 IIIA4 (CYP3A4), tak aj pre P-glykoproteín. Sirolimus je výraznou mierou metabolizovaný O-demetyláciou a/alebo hydroxyláciou. V plnej krvi je identifikovateľných sedem hlavných metabolitov vrátane hydroxyly, demetylu a hydroxydemetylu. V ľudskej plnej krvi je najsilnejšie zastúpený sirolimus, ktorý zodpovedá za viac ako 90 % imunosupresívnej aktivity. Po jednorazovej dávke [^{14}C] sirolimu u zdravých dobrovoľníkov sa väčšina rádioaktivity (91,1 %) objavila v stolici a len malá časť (2,2 %) sa vylúčila močom.

Klinické štúdie s Rapamunom nezahŕňali dostatočný počet pacientov starších 65 rokov, aby sa mohlo stanoviť, či budú odpovedať odlišne než mladší pacienti. Údaje o minimálnych koncentráciách sirolimu v krvi u 35 pacientov po obličkovej transplantácii starších ako 65 rokov boli podobné ako u dospelých pacientov (n=822) vo veku od 18 do 65 rokov.

U pediatrických pacientov na dialýze (30 % až 50 % zníženie glomerulárnej filtrácie) vo veku od 5 do 11 rokov a od 12 do 18 rokov bol priemerný klírens vzhľadom na kg telesnej hmotnosti CL/F vyšší u mladších detských pacientov (580 ml/hod/kg) ako u starších detských pacientov (450 ml/hod/kg) v porovnaní s dospelými (287 ml/hod/kg). Medzi jednotlivcami v rámci vekových skupín bola veľká variabilita.

Koncentrácie sirolimu boli stanovené v kontrolovaných klinických štúdiách hodnotiacich koncentrácie u pediatrických pacientov s transplantovanou obličkou, ktorí dostávali tiež cyklosporín a kortikosteroidy. Cílené minimálne koncentrácie boli 10 – 20 ng/ml. V rovnovážnom stave dostávalo 8 detí vo veku 6 – 11 rokov priemernú dávku $\pm\text{SD}$ $1,75 \pm 0,71$ mg/deň ($0,064 \pm 0,018$ mg/kg, $1,65 \pm 0,43$ mg/m²), kým 14 dospievajúcich vo veku 12 – 18 rokov dostávalo priemernú dávku $\pm\text{SD}$ $2,79 \pm 1,25$ mg/deň ($0,053 \pm 0,0150$ mg/kg, $1,86 \pm 0,61$ mg/m²). Mladšie deti mali vyšší klírens normalizovaný na telesnú hmotnosť CL/F (214 ml/hod/kg) v porovnaní s dospievajúcimi (136 ml/hod/kg). Tieto údaje naznačujú, že u mladších detí môžu byť potrebné vyššie dávky upravené podľa telesnej hmotnosti ako u dospievajúcich a dospelých pacientov na dosiahnutie odpovedajúcich cieľových koncentrácií. Avšak vypracovanie odporúčaní so špeciálnym dávkovaním pre deti si vyžaduje definitívne potvrdenie väčšieho množstva údajov.

U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (A alebo B podľa klasifikácie Child-Pugh) boli stredné hodnoty AUC sirolimu zvýšené o 61 % a $t_{1/2}$ o 43 % a CL/F bol znížený o 33 % v porovnaní so zdravými subjektami. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (C podľa klasifikácie Child-Pugh) boli stredné hodnoty AUC sirolimu zvýšené o 210 % a $t_{1/2}$ o 170 % a CL/F bol znížený o 67 % v porovnaní so zdravými subjektami. Dlhšie polčasy rozpadu pozorované u pacientov s poruchou funkcie pečene oneskorili dosiahnutie rovnovážneho stavu.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah.

Farmakokinetika sirolimu bola podobná v rozličných skupinách populácie rozsahom obličkových funkcií od normálnych až po chýbajúce (dialyzovaní pacienti).

Lymfangiomiomyomatóza (LAM)

V klinickej štúdií pacientov s LAM mal medián priebežnej koncentrácie sirolimu v plnej krvi po 3 týždňoch užívania sirolimusových tabliet v dávke 2 mg/deň hodnotu 6,8 ng/ml (interkvartilový rozsah 4,6 až 9,0 ng/ml; n = 37). S riadením koncentrácie (cieľové koncentrácie 5 až 15 ng/ml) mal medián koncentrácie sirolimu na konci 12-mesačnej liečby hodnotu 6,8 ng/ml (interkvartilový rozsah 5,9 až 8,9 ng/ml; n = 37).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Nasledovné nežiaduce účinky s možným významom pre klinické použitie sa nepozorovali v klinických štúdiách, ale pozorovali sa u zvierat s expozičnými hladinami podobnými klinickým: vakuolizácia buniek pankreatických ostrovčiek, degenerácia testikulárnych tubulov, gastrointestinálne ulcerácie, fraktúry kostí a kalusy, hepatálna hematopoéza a pľúcna fosfolipidóza.

Sirolimus nebol mutagénny *in vitro* v testoch bakteriálnej reverznej mutácie, v teste chromozomálnych aberácií na ovariálnych bunkách čínskych škrečkov, v teste následných mutácií na bunkách myšieho lymfómu alebo *in vivo* v mikronukleovom teste u myší.

Štúdie karcinogenity na myšiach a potkanoch preukázali zvýšenú incidenciu lymfómov (u myších samčiek aj samičiek), hepatocelulárneho adenómu (u myších samčiek) a granulocytovej leukémie (u myších samičiek). Je známe, že sa sekundárne v dôsledku chronického užívania imunosupresívnych látok môžu vyskytnúť malignity (lymfómy), ktoré boli v zriedkavých prípadoch hlásené aj u pacientov. U myší sa zvýšil počet chronických kožných ulcerácií. Tieto zmeny môžu súvisieť s chronickou imunosupresiou. U potkanov adenómy testikulárnych intersticiálnych buniek pravdepodobne svedčia o druhovo závislej odpovedi na hladinu luteinizačného hormónu a ich klinický význam sa považuje za limitovaný.

V štúdiách reprodukčnej toxicity sa pozorovala znížená fertilita u potkaních samčiek. V 13-týždňovej štúdií na potkanoch bolo zaznamenané čiastočne reverzibilné zníženie v počte spermií. V štúdiách na potkanoch a opiciach sa pozorovalo zníženie hmotnosti semenníkov a/alebo histologické lézie semenníkov (napr. tubulárna atrofia a obrovské tubulárne bunky). U potkanov spôsobil sirolimus embryo/fetotoxicitu, čo sa prejavilo mortalitou a zníženou hmotnosťou plodov (spojenou s oneskorením osifikácie skeletu) (pozri časť 4.6).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

polysorbát 80 (E433)
fosal 50 PG (lecitín, propylénglykol [E1520], monoglycerid a diglycerid, etanol, sójové masťné kyseliny a askorbylpalmitát).

6.2 Inkompatibility

Rapamune sa nesmie riediť grapefruitovou šťavou alebo nejakou inou tekutinou okrem vody alebo pomarančovej šťavy (pozri časť 6.6).

Perorálny roztok Rapamunu obsahuje polysorbát 80, o ktorom je známe, že zvyšuje mieru extrakcie di-(2-etylhexyl)ftalátu (DEHP) z polyvinylchloridu (PVC). Je dôležité postupovať podľa pokynov a vypíť perorálny roztok Rapamunu ihneď, keď je na riedenie a/alebo podávanie použitá plastová nádoba (pozri časť 6.6).

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

30 dní pre otvorenú fľašu.

24 hodín pre dávkovaciu striekačku (pri izbovej teplote, ktorá neprevyšuje 25 °C).

Po rozriedení (pozri časť 6.6) sa liek musí ihneď užiť.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C).

Uchovávajúte v pôvodnej fľaši na ochranu pred svetlom.

Ak je to nevyhnutné, pacient môže fľaše uchovávať pri izbovej teplote do 25 °C počas krátko časového obdobia (24 hodín).

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia a špeciálne zariadenie na použitie, podanie alebo implantáciu

Každé balenie obsahuje: jednu fľašu (zo skla jantárovej farby) obsahujúcu 60 ml roztoku Rapamunu, jeden adaptér na striekačku, 30 dávkovacích striekačiek (z polypropylénu jantárovej farby) a jedno prenosné puzdro.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Pokyny na použitie a zaobchádzanie s liekom:

Dávkovacia striekačka sa má použiť na odobratie predpísaného množstva Rapamunu z fľaše. Vyprázdňte správne množstvo Rapamunu zo striekačky do skleneného alebo plastového pohára s najmenej 60 ml vody alebo pomarančového džúsu. Žiadne iné tekutiny vrátane grapefruitovej šťavy sa na rozriedenie nesmú používať. Poriadne premiešajte a vypite naraz. Potom znovu naplňte pohár vodou alebo pomarančovou šťavou (najmenej 120 ml), poriadne zamiešajte a vypite naraz.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/01/171/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 13. marca 2001

Dátum posledného predĺženia registrácie: 13. marca 2011

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZOV LIEKU

Rapamune 0,5 mg obalené tablety
Rapamune 1 mg obalené tablety
Rapamune 2 mg obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Rapamune 0,5 mg obalené tablety
Každá obalená tableta obsahuje 0,5 mg sirolimu.

Rapamune 1 mg obalené tablety
Každá obalená tableta obsahuje 1 mg sirolimu.

Rapamune 2 mg obalené tablety
Každá obalená tableta obsahuje 2 mg sirolimu.

Pomocné látky so známym účinkom

Rapamune 0,5 mg obalené tablety
Každá tableta obsahuje 86,4 mg monohydrátu laktózy a 215,7 mg sacharózy.

Rapamune 1 mg obalené tablety
Každá tableta obsahuje 86,4 mg monohydrátu laktózy a 215,8 mg sacharózy.

Rapamune 2 mg obalené tablety
Každá tableta obsahuje 86,4 mg monohydrátu laktózy a 214,4 mg sacharózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Obalená tableta (tableta).

Rapamune 0,5 mg obalené tablety
Svetlohnedé, obalené tablety v tvare trojuholníka, na jednej strane označené “RAPAMUNE 0,5 mg“.

Rapamune 1 mg obalené tablety
Biele, obalené tablety v tvare trojuholníka, na jednej strane označené “RAPAMUNE 1 mg“.

Rapamune 2 mg obalené tablety
Žlté až béžové, obalené tablety v tvare trojuholníka, na jednej strane označené “RAPAMUNE 2 mg“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Rapamune je určený pre dospelých pacientov na profylaxiu orgánovej rejekcie s nízkym alebo stredným stupňom imunologického rizika po transplantácii obličky. Odporúča sa iniciálne používať Rapamune v kombinácii s cyklosporínom v mikroemulzii a kortikosteroidmi 2 až 3 mesiace. Rapamune sa môže ďalej používať ako udržiavacia terapia spolu s kortikosteroidmi iba v prípade, ak môže byť cyklosporín v mikroemulzii postupne vysadený (pozri časti 4.2 a 5.1).

Rapamune je indikovaný na liečbu pacientov so sporadickou lymfangioleiomyomatózou so stredne

závažným ochorením pľúc alebo so zhoršením funkcie pľúc (pozri časť 4.2 a 5.1)

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Profylaxia orgánovej rejekcie

Liečbu musí začať a ďalej viesť špecialista primerane kvalifikovaný v transplantológii.

Začiatočná terapia (2 až 3 mesiace posttransplantačného obdobia)

Obvyklá dávkovacia schéma pre Rapamune je jedna nárazová 6 mg perorálna dávka podaná čo najskôr po transplantácii, s následným užívaním 2 mg jedenkrát denne, až kým nie sú dostupné výsledky monitorovania lieku (pozri *Monitorovanie lieku počas terapie a úprava dávky*). Dávku Rapamunu treba individualizovať tak, aby boli v plnej krvi dosiahnuté hladiny 4 až 12 ng/ml (stanovené chromatograficky). Terapia Rapamunom sa má prispôbiť úprave dávkovacej schémy steroidov a cyklosporínu v mikroemulzii. Navrhovaný rozsah koncentrácií cyklosporínu v krvi počas prvých 2 – 3 mesiacov po transplantácii je 150 – 400 ng/ml (stanovené monoklonálnymi protilátkami alebo ekvivalentným vyšetrením) (pozri časť 4.5).

S cieľom minimalizovať variabilitu sa Rapamune má užívať vždy v rovnakom časovom odstupe od dávky cyklosporínu, 4 hodiny po dávke cyklosporínu a vždy buď s jedlom, alebo bez jedla (pozri časť 5.2).

Udržiavacia terapia

Cyklosporín sa má počas 4 až 8 týždňov vysadiť postupným znižovaním dávky a dávka Rapamunu sa musí upraviť tak, aby boli v plnej krvi dosiahnuté minimálne koncentrácie 12 až 20 ng/ml (stanovené chromatograficky; pozri *Monitorovanie lieku počas terapie a úprava dávky*). Rapamune sa má podávať s kortikosteroidmi. Pacienti, u ktorých bolo vysadzovanie cyklosporínu neúspešné alebo sa o to nemožno pokúsiť, nemajú byť udržiavaní na kombinovanej terapii cyklosporínom a Rapamunom viac ako 3 mesiace po transplantácii. Ak je to z klinického hľadiska potrebné, u takýchto pacientov sa má terapia Rapamunom ukončiť a zaviesť alternatívna imunosupresívna terapeutická schéma.

Monitorovanie lieku počas terapie a úprava dávky

Hladiny sirolimu v plnej krvi sa musia dôkladne monitorovať u nasledujúcich skupín pacientov:

- (1) u pacientov s poškodením funkcie pečene
- (2) ak sú podávané induktory alebo inhibítory CYP3A4 a/alebo P-glykoproteín (P-gp) a tiež po ukončení ich podávania (pozri časť 4.5) a/alebo
- (3) ak je podávanie cyklosporínu významne redukované alebo prerušené, keďže tieto skupiny budú s veľkou pravdepodobnosťou vyžadovať špeciálny režim dávkovania

Monitorovanie lieku počas terapie nemá byť jediným východiskom pre úpravu terapie sirolimom. Starostlivá pozornosť sa má venovať sledovaniu klinických prejavov/príznakov, výsledkom biopsie tkanív a laboratórnym parametrom.

Väčšina pacientov, ktorí dostávali 2 mg Rapamunu 4 hodiny po cyklosporíne, mala koncentráciu sirolimu v plnej krvi v rámci cieľového rozmedzia 4 až 12 ng/ml (stanovené chromatograficky). Optimálna terapia vyžaduje monitorovanie terapeutickkej koncentrácie lieku u všetkých pacientov.

Optimálne má úprava dávky Rapamunu vychádzať z viac než jednej minimálnej hladiny stanovenej viac ako 5 dní po predchádzajúcej zmene dávkovania.

Pacienti môžu prejsť z liečby perorálnym roztokom Rapamunu na liečbu tabletami za dodržania ekvivalentnej dávky liečiva (mg za mg). Odporúča sa skontrolovať minimálnu koncentráciu 1 alebo 2 týždne po zmene liekovej formy alebo zmene sily tablety a ubezpečiť sa, že minimálna koncentrácia je v rámci odporúčaného cieľového rozmedzia.

V období po ukončení liečby cyklosporínom sa odporúča cieľový rozsah minimálnych koncentrácií v krvi od 12 do 20 ng/ml (stanovené chromatograficky). Cyklosporín inhibuje metabolizmus sirolimu a v dôsledku toho budú po vysadení cyklosporínu koncentrácie sirolimu klesať, pokiaľ sa dávka sirolimu nezvýši. V priemere bude potrebná 4-krát vyššia dávka sirolimu, aby sa vykompenzovala neprítomnosť farmakokinetickej interakcie (2-násobné zvýšenie) a zvýšené nároky na imunosupresiu pri neprítomnosti cyklosporínu (2-násobné zvýšenie). Pomer, akým sa dávka sirolimu zvyšuje, má zodpovedať pomeru v akom sa eliminuje cyklosporín.

Ak je počas udržiavacej terapie potrebná ďalšia úprava dávky (dávok) (po prerušení dávkovania cyklosporínu), u väčšiny pacientov sa môžu tieto úpravy realizovať na základe jednoduchého vzorca: nová dávka Rapamunu = súčasná dávka x (cieľová koncentrácia/súčasná koncentrácia). Pri nasycovacej dávke sa má prihliadnuť aj na novú udržiavaciu dávku, ak je nevyhnutné výrazne zvýšiť koncentrácie sirolimu: Nasycovacia dávka Rapamunu = 3 x (nová udržiavacia dávka – súčasná udržiavacia dávka). Maximálna denná dávka Rapamunu nemá prekročiť 40 mg. Ak z dôvodu pridania nasycovacej dávky odhadovaná denná dávka prekročí 40 mg, nasycovacia dávka sa má podať počas dvoch dní. Koncentrácie sirolimu sa majú monitorovať minimálne 3 až 4 dni po nasycovacej dávke (dávkach).

Odporúčané dvadsaťštyrihodinové rozpätia minimálnych koncentrácií pre sirolimus vychádzajú z chromatografických metód. Pri meraní celkových koncentrácií sirolimu v krvi sa použilo niekoľko metód. V súčasnej klinickej praxi sa celková koncentrácia sirolimu v krvi meria chromatografickými a aj imunologickými metódami. Hodnoty koncentrácií získané týmito rozdielnymi metódami nie sú zameniteľné. Všetky koncentrácie sirolimu uvedené v tomto súhrne charakteristických vlastností lieku boli získané buď použitím chromatografických metód alebo boli prepočítané do ekvivalentov chromatografických metód. V závislosti od druhu metódy, ktorá sa použije na stanovenie minimálnych koncentrácií sirolimu v krvi, je potrebné upraviť cieľové rozpätie. Keďže výsledky závisia od použitej metódy vyšetrenia a laboratória a môžu sa meniť v priebehu času, úpravy cieľového rozpätia terapeutickú dávku sa majú robiť len za predpokladu detailnej znalosti analytickej metódy použitej v jednotlivých centrách. Lekár má byť preto neustále informovaný zodpovednými zástupcami lokálneho laboratória o charakteristikách lokálne používanej metódy na stanovenie koncentrácie sirolimu.

Pacienti so sporadickou formou lymfangioleiomyomatózy (S-LAM)

Liečbu musí začať a ďalej viesť špecialista primerane kvalifikovaný v transplantológii.

Pre pacientov so sporadickou formou S- LAM má byť počiatočná dávka Rapamunu 2 mg/deň. Priebežné koncentrácie sirolimu v plnej krvi sa majú merať na 10. a 20. deň, pričom dávkovanie sa má upravovať tak, aby sa koncentrácie udržiavali v rozsahu 5 až 15 ng/ml.

U väčšiny pacientov sa dávkovanie môže upravovať na základe jednoduchého vzorca: nová dávka Rapamunu = aktuálna dávka x (cieľová koncentrácia/súčasná koncentrácia). Častá úprava dávkovania Rapamunu na základe nestabilných koncentrácií sirolimu môže viesť k predávkovaniu alebo k nedostatočnej dávke, pretože sirolimus má dlhý biologický polčas. Po úprave udržiavacej dávky Rapamunu majú pacienti pokračovať v užívaní novej udržiavacej dávky najmenej 7 až 14 dní pred ďalšou úpravou dávky, pričom sa má súčasne monitorovať koncentrácia. Po dosiahnutí stabilnej dávky, je potrebné vykonať terapeutické monitorovanie lieku aspoň každé 3 mesiace.

V súčasnosti nie sú dostupné údaje z kontrolovaných štúdií liečby S-LAM počas viac ako jedného roka a preto je potrebné prehodnotiť prospešnosť tejto liečby pri dlhodobom užívaní.

Osobitné skupiny pacientov

Populácia čiernej pleti

Sú len obmedzené údaje, ktoré poukazujú na to, že u recipientov obličkových transplantátov čiernej pleti (predovšetkým Afroameričania) sa vyžadujú vyššie dávky a koncentrácie sirolimu v krvi, aby

bola dosiahnutá rovnaká účinnosť ako u pacientov inej než čiernej pleti. Údaje o účinnosti a bezpečnosti sú príliš limitované na to, aby mohli byť vypracované osobitné odporúčania pre používanie sirolimu u recipientov čiernej pleti.

Starší pacienti

Klinické štúdie s perorálnym roztokom Rapamunu nezahŕňali dostatočný počet pacientov nad 65 rokov, aby mohlo byť stanovené, či budú odpovedať odlišne než mladší pacienti (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

Nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

Klírens sirolimu môže byť znížený u pacientov s poruchou funkcie pečene (pozri časť 5.2). U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene sa odporúča znížiť udržiavaciu dávku Rapamunu približne o polovicu.

Odporúča sa prísne monitorovať minimálne hladiny sirolimu v plnej krvi u pacientov s poruchou funkcie pečene (pozri *Monitorovanie lieku počas terapie a úprava dávky*). Nie je potrebné upravovať nasycovaciu dávku Rapamunu.

U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene sa má monitorovanie vykonávať každých 5 až 7 dní, pokiaľ 3 následné minimálne hladiny nepreukážu stabilné koncentrácie sirolimu po úprave dávky alebo po začiatkovej dávke v dôsledku oneskorenia rovnovážneho stavu kvôli predĺženému polčasu rozpadu.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Rapamunu u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov neboli stanovené.

Dostupné údaje sú uvedené v častiach 4.8, 5.1 a 5.2, ale nie sú dostatočné na to, aby sa mohlo použitie Rapamunu odporučiť u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov.

Spôsob podávania

Rapamune je určený len na perorálne použitie.

Biologická dostupnosť lieku z tabliet, ktoré boli rozdrvené, požuté alebo delené, nebola stanovená, preto sa použitie takýchto tabliet neodporúča.

Kvôli minimalizácii variability sa Rapamune má užívať stále s jedlom alebo bez jedla.

Je potrebné sa vyhnúť užitiu grapefruitovej šťavy (pozri časť 4.5).

Násobky 0,5 mg tabliet sa nemajú užívať ako náhrada pre 1 mg tablety alebo iné sily (pozri časť 5.2).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Rapamune nebol v potrebnej miere odskúšaný u pacientov po transplantácii obličky s vysokým imunologickým rizikom, preto sa neodporúča používať v tejto skupine pacientov (pozri časť 5.1).

U pacientov po transplantácii obličky s oneskorenou funkciou štepu môže sirolimus oddialiť obnovenie renálnej funkcie.

Hypersenzitívne reakcie

S podaním sirolimu boli spojené hypersenzitívne reakcie zahŕňajúce anafylaktické/anafylaktoidné reakcie, angioedém, exfoliatívnu dermatitídu a hypersenzitívnu vaskulitídu (pozri časť 4.8)

Súbežná terapia

Imunosupresíva (len u pacientov po transplantácii obličky)

Sirolimus sa súčasne podával v klinických štúdiách s nasledujúcimi látkami: takrolimus, cyklosporín, azatioprin, mykofenolát mofetil, kortikosteroidy a cytotoxické protilátky. Sirolimus v kombinácii s inými imunosupresívami sa extenzívne neskúmal.

Počas súbežného podávania Rapamunu a cyklosporínu sa majú monitorovať obličkové funkcie. U pacientov so zvýšenou koncentráciou kreatinínu v plazme sa má zvážiť vhodná úprava imunosupresívnej terapeutickkej schémy. V prípade, že sú súčasne podávané aj iné lieky, ktoré sú známe svojím škodlivým účinkom na obličkové funkcie, je potrebná zvýšená opatrnosť.

Pacienti liečení cyklosporínom a Rapamunom dlhšie ako 3 mesiace mali vyššie hladiny kreatinínu v plazme a nižšiu vypočítanú glomerulárnu filtráciu v porovnaní s kontrolnými pacientami liečenými cyklosporínom a placebom alebo azatioprinom. Pacienti, u ktorých sa úspešne podarilo cyklosporín postupne vysadiť, mali nižšie hladiny plazmatického kreatinínu a vyššiu vypočítanú glomerulárnu filtráciu ako aj nižšiu incidencia malignít v porovnaní s pacientami, ktorí zostali na cyklosporíne. Nie je možné odporučiť pokračovanie v kombinovanom podávaní cyklosporínu a Rapamunu ako udržiavacej terapie.

Na základe informácií z následných klinických štúdií sa v prípade *de novo* transplantácie obličky neodporúča použitie Rapamunu, mykofenolátu mofetilu a kortikosteroidov v kombinácii s indukciou protilátok proti IL-2 receptoru (pozri časť 5.1).

Odporúča sa periodické kvantitatívne monitorovanie exkrécie proteínov močom. V štúdií hodnotiacej konverziu z kalcineurínových inhibítorov na Rapamune u pacientov s transplantáciou obličky a udržiavacou liečbou bola bežne pozorovaná zvýšená exkrécia proteínov močom v období 6 až 24 mesiacov po konverzii na Rapamune (pozri časť 5.1). Nový vznik nefrózy (nefrotického syndrómu) bol hlásený u 2 % pacientov štúdie (pozri časť 4.8). Na základe údajov z otvorenej randomizovanej štúdie bola konverzia z kalcineurínového inhibítora takrolimu na Rapamune pri udržiavacej liečbe pacientov po transplantácii obličiek spojená s nepriaznivým bezpečnostným profilom bez zvýšenia účinnosti, a preto sa nemôže odporučiť (pozri časť 5.1).

Súbežné užívanie Rapamunu s kalcineurínovým inhibítorom môže zvýšiť riziko hemolyticko-uremického syndrómu/trombotickej trombocytopenickej purpury/trombotickej mikroangiopatie (HUS/TTP/TMA) indukovaných kalcineurínovým inhibítorom.

Inhibitory HMG-CoA reductázy

V klinických štúdiách bolo súčasné podávanie Rapamunu a inhibítorov HMG-CoA reductázy a/alebo fibrátov dobre tolerované. Počas terapie Rapamunom s CsA alebo bez neho sa u pacientov má monitorovať zvýšenie lipidov a pacienti užívajúci inhibítor HMG-CoA reductázy a/alebo fibrát sa majú monitorovať z hľadiska možného vývinu rabdomyolýzy a ďalších nežiaducich účinkov, ktoré sú popísané v príslušnom súhrne charakteristických vlastností lieku pre tieto lieky.

Izoenzýmy cytochrómu P450 a P-glykoproteín

Súbežné podanie sirolimu so silnými inhibítormi CYP3A4 a/alebo efluxnej pumpy mnohých liečiv P-glykoproteínu (P-gp) (napr. ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, telitromycín alebo klaritromycín) môže zvýšiť koncentrácie sirolimu v krvi a neodporúča sa.

Súbežné podávanie so silnými induktormi CYP3A4 a/alebo P-gp (napr. rifampicín, rifabutín) sa neodporúča.

Ak sa nemožno vyhnúť súbežnému podávaniu induktorov alebo inhibítorov CYP3A4 a/alebo P-gp, odporúča sa sledovať minimálne koncentrácie sirolimu v plnej krvi a klinický stav pacienta počas ich súbežného podávania so sirolimom a po ich vysadení. Môže byť potrebná úprava dávky sirolimu (pozri časti 4.2 a 4.5).

Angioedém

Súbežné podávanie Rapamunu a ACE inhibítorov viedlo k reakciám typu angioneurotického edému. Zvýšené koncentrácie sirolimu, napríklad kvôli interakcii so silnými inhibítormi CYP3A4, (so/bez súbežného užívania inhibítorov ACE) môžu tiež potencovať vznik angioedému (pozri časť 4.5). V niektorých prípadoch angioedém odoznel po prerušení liečby alebo znížení dávky Rapamunu.

Pri súbežnom užívaní sirolimu s ACE inhibítormi sa pozorovala zvýšená miera biopsiou potvrdenej akútnej rejekcie (BCAR) u pacientov po transplantácii obličky (pozri časť 5.1). Pacienti, ktorí súbežne užívajú sirolimus s ACE inhibítormi, sa majú dôkladne sledovať.

Vakcinácia

Imunosupresíva môžu ovplyvňovať odpoveď na vakcináciu. Počas liečby imunosupresívami vrátane Rapamunu môže byť vakcinácia menej účinná. Počas liečby Rapamunom sa nemajú podávať živé vakcíny.

Malignity

Dôsledkom imunosupresie môže byť zvýšená náchylnosť k infekciám a možný rozvoj lymfómu a iných malignít, predovšetkým kože (pozri časť 4.8). Zvyčajne majú pacienti so zvýšeným rizikom rakoviny kože obmedziť vystavovanie sa slnku a ultrafialovému (UV) žiareniu nosením ochranného oblečenia a používaním opaľovacích krémov s vysokým ochranným faktorom.

Infekcie

Nadmerné potlačenie imunitného systému môže tiež zvýšiť náchylnosť na infekcie vrátane oportúnnych infekcií (bakteriálnych, mykotických, vírusových a protozoárných), fatálnych infekcií a sepsy.

Medzi takéto ochorenia u pacientov po transplantácii obličky patrí aj nefropatia v súvislosti s BK vírusom a progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML) súvisiaca s JC vírusom. Tieto infekcie sú často spojené s vysokou celkovou imunosupresívnou záťažou a môžu viesť k závažným alebo až fatálnym stavom, ktoré majú lekári zohľadniť pri diferenciálnej diagnóze u imunosuprimovaných pacientov s poškodenou funkciou obličiek alebo s neurologickými symptómami.

Boli hlásené prípady pneumónie spôsobenej infekciou *Pneumocystis carinii* u pacientov po transplantácii obličky, ktorí nedostávali antimikrobiálnu profylaxiu. Preto sa má počas prvých 12 mesiacov po transplantácii podávať antibiotická profylaxia proti pneumónii zapríčinennej *Pneumocystis carinii*.

Tri mesiace po transplantácii obličky sa odporúča profylaxia proti cytomegalovírusu (CMV) hlavne u pacientov s vysokým rizikom CMV ochorenia.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene sa odporúča prísne monitorovať minimálne koncentrácie sirolimu v plnej krvi. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene sa odporúča zníženie udržiavacej dávky o polovicu na základe zníženého klírensu (pozri časti 4.2 a 5.2). Pretože u týchto pacientov je predĺžený polčas rozpadu, má sa po začiatkovej dávke alebo po úprave dávky monitorovať liek počas dlhšieho obdobia, až pokiaľ sa nedosiahnu stabilné koncentrácie (pozri časti 4.2 a 5.2).

Populácie s transplantátom pľúc a pečene

Bezpečnosť a účinnosť Rapamunu, ako imunosupresívnej terapie, nebola stanovená u pacientov s transplantáciou pečene alebo pľúc, a preto sa takéto použitie neodporúča.

V dvoch klinických štúdiách u pacientov s *de novo* transplantáciou pečene bolo použitie sirolimu plus cyklosporínu alebo takrolimu spojené s vyšším výskytom trombózy hepatálnej artérie, väčšinou vedúce ku strate štetu alebo smrti.

Klinická štúdia u pacientov s transplantáciou pečene, ktorí boli randomizovaní na skupinu s konverziou liečby založenej na kalcineurínovom inhibítore (CNI) na liečbu založenú na sirolime a na skupinu s pokračovaním liečby založenej na CNI 6 – 144 mesiacov po transplantácii pečene nepreukázala superioritu v GFR upravenej podľa východiskového stavu v 12. mesiaci (-4,45 ml/min a -3,07 ml/min). Štúdia taktiež nepreukázala non-inferioritu v kombinovanej miere straty štetu, chýbajúcich údajoch o prežití alebo úmrtí v skupine s konverziou na sirolimus v porovnaní so skupinou s pokračovaním liečby založenej na CNI. Výskyt úmrtí v skupine s konverziou na sirolimus bol vyšší ako v skupine s pokračovaním liečby založenej na CNI, aj keď nebol signifikantne rozdielny. V predčasne ukončenej štúdii bol výskyt celkových nežiaducich udalostí (konkrétne infekcií) a akútnej rejekcie pečeneového štetu potvrdenéj biopsiou v 12. mesiaci signifikantne vyšší v skupine s konverziou na sirolimus v porovnaní so skupinou s pokračovaním CNI.

U pacientov s *de novo* transplantáciou pľúc boli hlásené prípady dehiscencie bronchiálnej anastomózy, väčšinou fatálne, pri použití sirolimu ako súčasť imunosupresívneho režimu.

Systémové účinky

U pacientov užívajúcich Rapamune boli hlásené prípady zhoršeného alebo oneskoreného hojenia rán vrátane lymfokély u pacientov po transplantácii obličky a dehiscencie rany. Na základe údajov z literatúry, pacienti s indexom telesnej hmotnosti (body mass index, BMI) vyšším ako 30 kg/m² môžu mať zvýšené riziko abnormálneho hojenia rán.

U pacientov užívajúcich Rapamune boli hlásené prípady nahromadenia tekutiny vrátane periférneho edému, lymfedému, pleurálneho výpotku a perikardiálneho výpotku (vrátane hemodynamicky signifikantného výpotku u detí a dospelých).

Používanie Rapamunu bolo spojené so zvýšením koncentrácií cholesterolu a triglyceridov v sére, ktoré si vyžadovalo liečbu. Pacienti, ktorým sa podáva Rapamune, majú byť sledovaní z hľadiska hyperlipidémie pomocou laboratórnych vyšetrení a v prípade zistenia hyperlipidémie sa má začať s diétnymi opatreniami, cvičením a nasadením hypolipidémik. Pomer rizika/prínosu sa má brať do úvahy u pacientov, ktorým bola diagnostikovaná hyperlipidémia ešte pred začatím imunosupresívnej terapie obsahujúcej Rapamune. Podobne sa má prehodnotiť riziko/prínos pokračovania v terapii Rapamunom u pacientov s ťažkou hyperlipidémiou nereagujúcou na liečbu.

Sacharóza a laktóza

Sacharóza

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami fruktózovej intolerancie, glukózo-galaktózovej malabsorpcie alebo sacharózo-izomaltázovej insuficiencie nesmú užívať tento liek.

Laktóza

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, lapónskeho deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Sirolimus je značne metabolizovaný izoenzýmom CYP3A4 v stene čreva a v pečeni. Sirolimus je tiež substrátom pre viacliekovú efluxnú pumpu, P-glykoproteín (P-gp), ktorá je lokalizovaná v tenkom

čreve. Preto môže byť absorpcia a následná eliminácia sirolimu ovplyvnená látkami, ktoré pôsobia na tieto proteíny. Inhibítory CYP3A4 (ako sú ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, telitromycín alebo klaritromycín) znižujú metabolizmus sirolimu a zvyšujú hladiny sirolimu. Induktory CYP3A4 (ako sú rifampicín alebo rifabutín) zvyšujú metabolizmus sirolimu a znižujú hladiny sirolimu. Súčasné podávanie sirolimu so silnými inhibítormi CYP3A4 alebo induktormi CYP3A4 sa neodporúča (pozri časť 4.4).

Rifampicín (CYP3A4 induktor)

Podanie viacerých dávok rifampicínu znížilo koncentráciu sirolimu v plnej krvi po jednorazovej 10 mg dávke perorálneho roztoku Rapamunu. Rifampicín zvýšil klírens sirolimu približne 5,5-násobne a spôsobil asi 82 % zníženie AUC a asi 71 % zníženie C_{max} . Súčasné podanie sirolimu a rifampicínu sa neodporúča (pozri časť 4.4).

Ketokonazol (CYP3A4 inhibítor)

Podanie viacerých dávok ketokonazolu významne ovplyvnilo rýchlosť a rozsah absorpcie a expozície sirolimu z perorálneho roztoku Rapamunu, ako to odráža zvýšenie C_{max} sirolimu 4,4-krát, t_{max} 1,4-krát a AUC sirolimu 10,9-krát. Súčasné podanie sirolimu a ketonazolu sa neodporúča (pozri časť 4.4).

Vorikonazol (CYP3A4 inhibítor)

Pri súčasnom podaní sirolimu (2 mg jednorazová dávka) s podaním viacerých dávok perorálneho vorikonazolu (400 mg každých 12 hodín v 1. deň, potom 100 mg každých 12 hodín počas 8 dní) u zdravých osôb bol hlásený vzostup C_{max} a AUC sirolimu v priemere o 7-násobok a 11-násobok. Súčasné podanie sirolimu a vorikonazolu sa neodporúča (pozri časť 4.4).

Diltiazem (CYP3A4 inhibítor)

Súčasné perorálne podávanie 10 mg roztoku Rapamunu a 120 mg diltiazemu významne ovplyvnilo biologickú dostupnosť sirolimu. Zvýšila sa C_{max} sirolimu 1,4-krát, t_{max} 1,3-krát a AUC 1,6-krát. Sirolimus neovplyvnil farmakokinetiku diltiazemu ani jeho metabolitov desacetyldiltiazemu a desmetyldiltiazemu. Pri podávaní diltiazemu sa majú monitorovať koncentrácie sirolimu v krvi a môže byť potrebná úprava dávky.

Verapamil (CYP3A4 inhibítor)

Podanie viacerých dávok verapamilu a perorálneho roztoku sirolimu signifikantne ovplyvnilo rýchlosť a rozsah absorpcie oboch liekov. C_{max} , t_{max} a AUC sirolimu v plnej krvi boli zvýšené 2,3-násobne, 1,1-násobne a 2,2-násobne. C_{max} a AUC S(-) verapamilu v plazme boli oboje zvýšené 1,5-násobne a t_{max} bolo znížené o 24 %. Hladiny sirolimu sa majú monitorovať a má sa zvážiť vhodná redukcia dávok oboch liekov.

Erytromycín (CYP3A4 inhibítor)

Podanie viacerých dávok erytromycínu a perorálneho roztoku sirolimu signifikantne zvyšuje rýchlosť a rozsah absorpcie oboch liekov. C_{max} , t_{max} a AUC sirolimu v plnej krvi boli zvýšené 4,4-násobne, 1,4-násobne a 4,2-násobne. C_{max} , t_{max} a AUC erytromycínovej bázy v plazme boli zvýšené 1,6-násobne, 1,3-násobne a 1,7-násobne. Hladiny sirolimu sa majú monitorovať a má sa zvážiť vhodná redukcia dávok oboch liekov.

Cyklosporín (substrát pre CYP3A4)

Rýchlosť a rozsah absorpcie sirolimu bol signifikantne zvýšený cyklosporínom A (CsA). Podávanie sirolimu (5 mg) súčasne a 2 hodiny (5 mg) a 4 hodiny (10 mg) po CsA (300 mg) viedlo k zvýšeniu AUC sirolimu o približne 183 %, 141 % a 80 %. Pôsobenie CsA bolo tiež vyjadrené vzostupmi C_{max} a t_{max} sirolimu. Pri podaní 2 hodiny pred podaním CsA neboli C_{max} a AUC sirolimu ovplyvnené.

Jednorazová dávka sirolimu neovplyvnila farmakokinetiku cyklosporínu (mikroemulzia) u zdravých dobrovoľníkov, keď bola podaná súčasne alebo s rozdielom 4 hodín. Odporúča sa podávať Rapamune 4 hodiny po cyklosporíne (mikroemulzia).

Kanabidiol (inhibitor P-gp)

Pri súbežnom podávaní s kanabidiolom boli hlásené zvýšené koncentrácie sirolimu v krvi. Súbežné podávanie kanabidiolu s iným perorálne podávaným inhibítorom mTOR v štúdiu so zdravými dobrovoľníkmi viedlo k zvýšeniu expozície inhibítora mTOR približne 2,5-násobne pre C_{max} aj AUC v dôsledku inhibície efluxu črevným P-gp kanabidiolom. Kanabidiol a Rapamune sa majú súbežne podávať s opatnosťou, pričom je potrebné starostlivo monitorovať vedľajšie účinky. Sledujte koncentrácie sirolimu v krvi a podľa potreby upravte dávku (pozri časti 4.2 a 4.4).

Perorálne kontraceptíva

Nepozorovala sa žiadna klinicky významná farmakokinetická interakcia medzi perorálnym roztokom Rapamunu a 0,3 mg norgestrelu/0,03 mg etinylestradiolu. Aj keď výsledky štúdie interakcie s perorálnymi kontraceptívami po jednorazovej dávke svedčia o tom, že farmakokinetická interakcia nie je prítomná, výsledky nemôžu vylúčiť možnosť zmien vo farmakokinetike, ktoré by mohli ovplyvniť účinnosť perorálnych kontraceptív počas dlhodobej liečby Rapamunom.

Ďalšie možné interakcie

Inhibítory CYP3A4 môžu znižovať metabolizmus sirolimu a zvyšovať jeho koncentrácie v krvi. Tieto inhibítory zahŕňajú niektoré antimykotiká (napr. klotrimazol, flukonazol, itraconazol, vorikonazol), niektoré antibiotiká (napr. troleandomycín, telitromycín, klaritromycín), niektoré inhibítory proteáz (napr. ritonavir, indinavir, boceprevir a telaprevir), nikardipín, bromokryptín, cimetidín, danazol a letermovir.

Induktory CYP3A4 môžu zvyšovať metabolizmus sirolimu a znížiť jeho koncentrácie v krvi, napr. ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*), antikonvulzíva: karbamazepín, fenobarbital, fenytoín.

Aj keď sirolimus *in vitro* inhibuje ľudské pečeňové mikrozómové enzýmy cytochrómu P₄₅₀ CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 a CYP3A4/5, neočakáva sa, že by inhiboval aktivitu týchto izoenzýmov *in vivo*, keďže koncentrácie sirolimu potrebné na vyvolanie inhibície sú oveľa vyššie než tie, ktoré boli sledované u pacientov dostávajúcich terapeutické dávky Rapamunu. Inhibítory P-gp môžu znižovať eflux sirolimu z črevných buniek a zvyšovať tak jeho koncentrácie.

Grapefruitová šťava ovplyvňuje metabolizmus sprostredkovaný CYP3A4 a preto sa jej treba vyhnúť.

Pri gastrointestinálnych prokinetických látkach, ako sú cisaprid a metoklopramid sa môžu pozorovať farmakokinetické interakcie.

Nepozorovala sa žiadna klinicky významná farmakokinetická interakcia medzi sirolimom a nasledujúcimi látkami: acyklovir, atorvastatín, digoxín, glibenklamid, metylprednizolón, nifedipín, prednizolón a trimetoprim/sulfametoxazol.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v reprodukčnom veku

Počas liečby Rapamunom a 12 týždňov po ukončení liečby Rapamunom sa musí používať účinná antikoncepcia (pozri časť 4.5).

Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje alebo je dostupné iba obmedzené množstvo údajov o použití sirolimu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí. Rapamune sa má užívať počas gravidity iba v nevyhnutných prípadoch. Počas terapie Rapamunom a 12 týždňov po jej ukončení sa musí používať účinná antikoncepcia.

Dojčenie

Po podaní rádioaktívne značeného sirolimu sa rádioaktivita vylučovala do mlieka u dojčiacich potkanov. Nie je známe, či sa sirolimus vylučuje do ľudského mlieka. Kvôli možným nežiaducim účinkom sirolimu u dojčených detí sa musí počas liečby Rapamunom dojčenie ukončiť.

Fertilita

U niektorých pacientov liečených Rapamunom sa pozorovalo zníženie parametrov spermií, ktoré bolo vo väčšine prípadov reverzibilné po prerušení užívania Rapamunu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Rapamune nemá žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidla a obsluhovať stroje. Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce účinky pozorované pri profylaxii orgánovej rejekcie po transplantácii obličky

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami (vyskytujúcimi sa u >10 % pacientov) sú trombocytopénia, anémia, horúčka, hypertenzia, hypokaliémia, hypofosfatémia, infekcia močového traktu, hypercholesterolémia, hyperglykémia, hypertriglyceridémia, abdominálna bolesť, lymfokéla, periférny edém, artralgia, akné, hnačka, bolesť, zápcha, nauzea, bolesť hlavy, zvýšená hladina kreatinínu v krvi a zvýšená hodnota laktátdehydrogenázy (LDH) v krvi.

Incidencia akejkoľvek nežiaducej reakcie (reakcií) sa môže zvyšovať so zvyšujúcimi sa minimálnymi hladinami sirolimu v krvi.

Nasledujúci zoznam nežiaducich reakcií je založený na skúsenostiach z klinických štúdií a skúsenostiach po uvedení lieku na trh.

V nasledujúcej tabuľke sú uvedené nežiaduce reakcie rozdelené podľa tried orgánových systémov a frekvencie ich výskytu (počet pacientov u ktorých možno očakávať výskyt nežiaducej reakcie) s použitím nasledovných kategórií: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$), neznáme (z dostupných údajov)

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Väčšina pacientov bola nastavená na imunosupresívny režim, ktorý zahŕňal Rapamune v kombinácii s inými imunosupresívnymi látkami.

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté (≥1/10)	Časté (≥1/100 až <1/10)	Menej časté (≥1/1000 až <1/100)	Zriedkavé (≥1/10000 až <1/1000)	Neznáma frekvencia (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov)
Infekcie a nákazy	Pneumónia Mykotická infekcia Vírusová infekcia Bakteriálna infekcia Infekcia vírusom Herpes simplex Infekcia močového traktu	Sepsa Pyelonefritída Infekcia cytomegalo-vírusom Herpes zoster spôsobený vírusom varicella zoster	<i>Clostridium difficile</i> kolitída Mykobakteriál-ne infekcie (vrátane tuberkulózy) Infekcia vírusom Epstein-Barrovej		
Benígne a malígne nádory vrátane nešpecifických novotvarov (cysty a polypy)		Nemelanómová rakovina kože*	Lymfóm* Malígne melanóm* Post transplantáčnej lymfoproliferatívne ochorenie		Neuroendokrinný karcinóm kože*
Poruchy krvi a lymfatického systému	Trombocytopénia Anémia Leukopénia	Hemolyticko-uremický syndróm Neutropénia	Pancytopenia Tromboticko-trombocytopénická purpura		
Poruchy imunitného systému		Hypersenzitivita (vrátane angioedému, anafylaktických a anafylaktoidných reakcií)			
Poruchy metabolizmu a výživy	Hypokaliémia Hypofosfatémia Hyperlipidémia (vrátane hypercholesterolémie) Hyperglykémia Hypertriglyceridémia Diabetes mellitus				
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy				Syndróm reverzibilnej posteriórnej encefalopatie
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Tachykardia	Perikardiálny výpotok			

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté (≥1/10)	Časté (≥1/100 až <1/10)	Menej časté (≥1/1000 až <1/100)	Zriedkavé (≥1/10000 až <1/1000)	Neznáma frekvencia (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov)
Poruchy ciev	Lymfokéla Hypertenzia	Žilová trombóza (vrátane hlbokej žilovej trombózy)	Lymfoedém		
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		Pľúcna embólia Pneumonitída* Pleurálny výpotok Epistaxa	Pulmonálne krvácanie	Alveolárna proteinóza	
Poruchy gastrointestinál- neho traktu	Abdominálna bolesť Hnačka Zápcha Nauzea	Pankreatitída Stomatitída Ascites			
Poruchy pečene a žlčových ciest	Abnormálne výsledky pečeňových testov (vrátane zvýšenia alanínamino- transferázy a aspartátamino- transferázy)		Zlyhanie pečene*		
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Vyrážka Akné		Exfoliatívna dermatitída	Hypersenzitívna a vaskulitída	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Artralgia	Osteonekróza			
Poruchy obličiek a močových ciest	Proteinúria		Nefrotický syndróm (pozri časť 4.4) Fokálna segmentálna glomerulo- skleróza*		
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Poruchy menštruácie (vrátane amenorey a menoragie)	Cysty ovária			

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté (≥1/10)	Časté (≥1/100 až <1/10)	Menej časté (≥1/1000 až <1/100)	Zriedkavé (≥1/10000 až <1/1000)	Neznáma frekvencia (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Edém Periférny edém Horúčka Bolesť Poruchy hojenia*				
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zvýšenie laktát- dehydrogenázy v krvi Zvýšenie kreatinínu v krvi				

*Pozri časť nižšie.

Opis niektorých nežiaducich reakcií

Imunosupresia zvyšuje náchylnosť na rozvoj lymfómov a iných malignít, predovšetkým kože (pozri časť 4.4).

U pacientov liečených imunosupresívami vrátane Rapamunu boli hlásené prípady nefropatie v súvislosti s BK vírusom ako aj prípady progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie (PML) súvisiacej s JC vírusom.

Zaznamenala sa hepatotoxicita, riziko jej vzniku sa môže zvyšovať so zvyšujúcimi sa minimálnymi hladinami sirolimu v krvi. Pri zvýšených minimálnych hladinách sirolimu v krvi sa zaznamenali zriedkavé prípady fatálnej hepatálnej nekrózy.

U pacientov, ktorí boli nastavení na imunosupresívny terapeutický režim vrátane Rapamunu sa vyskytli prípady intersticiálneho pľúcneho ochorenia (vrátane pneumonitídy, zriedkavo organizujúcej pneumónie s obliterujúcou bronchiolitídou (BOOP) a pľúcnej fibrózy), niektoré fatálne bez preukázateľnej infekčnej etiológie. V niektorých prípadoch sa intersticiálne pľúcne ochorenie po prerušení liečby Rapamunom, resp. po znížení jeho dávky, upravilo. Riziko môže byť zvýšené pri zvýšených minimálnych hladinách sirolimu v krvi.

Bolo hlásené zhoršené hojenie po transplantácii vrátane fasciálnej dehiscencie, incizionálnej hernie a disrupcie anastomózy (napr. rany, cievy, dýchacích ciest, urétera, žľových ciest).

U niektorých pacientov liečených Rapamunom bolo pozorované zníženie parametrov spermií, ktoré bolo vo väčšine prípadov reverzibilné po prerušení užívania Rapamunu (pozri časť 5.3).

U pacientov s oneskorenou funkciou štetu môže sirolimus oddialiť obnovenie renálnej funkcie.

Súbežné užívanie Rapamunu s kalcineurínovým inhibítorom môže zvýšiť riziko HUS/TTP/TMA indukovaných kalcineurínovým inhibítorom.

Bola hlásená fokálna segmentálna glomeruloskleróza.

Rovnako boli hlásené prípady nahromadenia tekutiny vrátane periférnych edémov, lymfedémov, pleurálneho aj perikardiálneho výpotku (zahŕňajúc hemodynamicky významné výpotky u detí aj dospelých) u pacientov užívajúcich Rapamune.

V štúdiu hodnotiacej bezpečnosť a účinnosť konverzie z kalcineurínových inhibítorov na sirolimus (cieľová hladina 12 – 20 ng/ml) u pacientov s transplantovanou obličkou a udržiavacou liečbou bol zastavený nábor v podskupine pacientov (n=90) s východiskovou glomerulárnou filtráciou menej ako 40 ml/min (pozri časť 5.1). V tomto liečebnom ramene sirolimu bol vyšší počet závažných nežiaducich udalostí vrátane pneumónie, akútnej rejekcie, straty transplantátu a smrti (n=60, stredný post – transplantačný čas 36 mesiacov).

Boli hlásené prípady cysty ovária a poruchy menštruácie (vrátane amenorey a menoragie). U pacientov so symptomatickými cystami ovária by mali byť zvážené ďalšie vyšetrenia. Incidencia cysty ovária môže byť vyššia u žien pred menopauzou v porovnaní so ženami po menopauze. V niektorých prípadoch viedli cysty ovária a menštruačné poruchy k prerušeniu liečby Rapamunom.

Pediatrická populácia

Kontrolované klinické štúdie s dávkovaním porovnateľným s dávkovaním indikovaným pre použitie Rapamunu u dospelých neboli vykonané u detí alebo dospievajúcich (mladších ako 18 rokov).

Bezpečnosť bola hodnotená v kontrolovanej klinickej štúdiu zahŕňajúcej pacientov s transplantovanou obličkou mladších ako 18 rokov s vysokým stupňom imunologického rizika, definovaným ako anamnéza jednej alebo viac epizód akútnej rejekcie alotransplantátu a/alebo ako prítomnosť chronickej nefropatie transplantátu na základe renálnej biopsie (pozri časť 5.1). Použitie Rapamunu v kombinácii s kalcineurínovými inhibítormi a kortikosteroidmi bolo spojené so zvýšeným rizikom zhoršenia funkcie obličiek, s abnormalitami lipidov v plazme (vrátane ale nielen zvýšenia hladiny triglyceridov a cholesterolu v plazme) a s infekciami močových ciest. Sledovaná terapeutická schéma (kontinuálne užívanie Rapamunu v kombinácii s kalcineurínovým inhibítorom) nie je indikovaná u dospelých a pediatrických pacientov (pozri časť 4.1).

V ďalšej štúdiu zahŕňajúcej pacientov s transplantovanou obličkou vo veku 20 rokov a mladších zameranej na zhodnotenie bezpečnosti postupného vysadzovania kortikosteroidov (so začiatkom po šiestich mesiacoch po transplantácii) z imunosupresívneho liečebného režimu zahájeného pri transplantácii, ktorý zahŕňa plnodávkovú imunosupresiu pozostávajúcu z Rapamunu a kalcineurínového inhibítora v kombinácii s indukciou basiliximabu, z 274 zahrnutých pacientov bol u 19 (6,9 %) hlásený rozvoj post-transplantačného lymfoproliferatívneho ochorenia (PTLD). Spomedzi 89 pacientov, o ktorých bolo známe pred transplantáciou, že sú séronegatívni voči vírusu Epstein-Barrovej (EBV), rozvoj PTLD bol hlásený u 13 (15,6 %). Všetci pacienti, u ktorých sa rozvinulo PTLD boli mladší ako 18 rokov.

Nie sú dostatočné skúsenosti, aby sa mohlo použitie Rapamunu odporučiť deťom a dospievajúcim (pozri časť 4.2).

Nežiaduce účinky pozorované u pacientov s S-LAM

Bezpečnosť liečby sa hodnotila v kontrolovanej štúdiu zahŕňajúcej 89 pacientov s LAM, z ktorých 81 pacientov malo S-LAM a 42 z nich bolo liečených Rapamunom (pozri časť 5.1). Nežiaduce reakcie liekov pozorované u pacientov s S-LAM boli v súlade so známym bezpečnostným profilom produktu pre indikáciu profylaxie orgánovej rejekcie po transplantácii obličky, pričom pribudlo zníženie hmotnosti, ktoré bolo v tejto štúdiu hlásené s vyššou incidenciou pri Rapamune ako pri placebe (časté, 10,9 % vs. časté, 2,3 %).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

V súčasnosti sú len minimálne skúsenosti s predávkovaním. Jeden pacient dostal záchvat fibrilácie predsiení po užití 150 mg Rapamunu. Celkovo, nežiaduce účinky pri predávkovaní zodpovedajú nežiaducim účinkom uvedeným v časti 4.8. Vo všetkých prípadoch predávkovania sa má začať so všeobecnými podpornými opatreniami. Vzhľadom na slabú rozpustnosť Rapamunu vo vode a jeho vysokú väzbu na erytrocyty a proteíny v plazme sa očakáva, že Rapamune nebude vo významnejšej miere dialyzovateľný.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresíva, ATC kód: L04AH01.

Sirolimus inhibuje aktiváciu T-buniek vyvolávanú väčšinou podnetov tak, že blokuje od vápnika závislý a od vápnika nezávislý vnútrobunkový prenos signálov. Štúdie ukazujú, že jeho účinky sú sprostredkované mechanizmom, ktorý je odlišný od mechanizmu pôsobenia cyklosporínu, takrolimu a iných imunosupresív. Experimentálne dôkazy naznačujú, že sirolimus sa viaže na špecifický proteín cytosólu FKPB-12 a že komplex FKPB 12-sirolimus inhibuje aktiváciu cicavčej cieľovej kinázy rapamycínu (mTOR), ktorá je kritická pre priebeh bunkového cyklu. Inhibícia mTOR vedie k blokovaniu niekoľkých špecifických ciest prenosu signálu. Konečným výsledkom je inhibícia aktivácie lymfocytov, ktorá má za následok imunosupresiu.

U zvierat mal sirolimus priamy účinok na potlačenie imunitných reakcií sprostredkovaných aktiváciou T- a B-buniek, akou je rejekcia alogénneho štepu.

LAM zahŕňa infiltráciu pľúcneho tkaniva bunkami podobnými hladkosvalovým bunkám (LAM buniek), ktoré nesú inaktivujúce mutácie TSC génu (génu asociovaného s tuberóznou sklerózou). Inaktivácia funkcie TSC génu aktivuje mTOR signálnu dráhu, čo vedie k bunkovej proliferácii a uvoľňovaniu lymfangiogénnych rastových faktorov. Sirolimus inhibuje aktivovanú mTOR dráhu a tým aj proliferáciu LAM buniek.

Klinické štúdie

Profylaxia orgánovej rejekcie

Pacienti s nízkym až stredným stupňom imunologického rizika boli sledovaní vo fáze 3 v štúdií, v ktorej sa Rapamune podával v udržiavacej terapii s vysadením cyklosporínu. Štúdia zahŕňala pacientov, ktorí dostali obličkový alotransplantát od kadaverózneho alebo živého darcu. Navyše boli zaradení retransplantovaní príjemcovia, ktorých predchádzajúci štep prežil aspoň 6 mesiacov po transplantácii. Cyklosporín nebol vysadený u pacientov s akútnou rejekciou 3. stupňa (podľa Banffskej klasifikácie), u závislých na dialýze, u tých, ktorí mali sérový kreatinín > 400 µmol/l alebo u tých, ktorí nemali zodpovedajúce renálne funkcie na to, aby mohli byť cyklosporín vysadený. Pacienti s vysokým imunologickým rizikom straty štepu neboli v dostatočne veľkom počte sledovaní v štúdií s vysadením Rapamune pri udržiavacej dávke Rapamunu, a preto sa tento terapeutický režim pre nich neodporúča.

V 12, 24 a 36 mesiacoch bolo prežívanie štepu a pacientov podobné v oboch skupinách. V 48. mesiaci bol pozorovaný štatisticky významný rozdiel v prežívaní štepu v prospech skupiny užívajúcej Rapamune následne po eliminácii cyklosporínu v porovnaní so skupinou užívajúcou Rapamune súčasne s cyklosporínom (včítane i bez započítania pacientov, ktorí vypadli v priebehu dosledovania). Počas obdobia po randomizácii až do 12 mesiacov bola pozorovaná významne vyššia miera rejekcie potvrdená prvou biopsiou v skupine s elimináciou cyklosporínu v porovnaní so skupinou s udržiavacou liečbou cyklosporínom (9,8 % vs. 4,2 %). Z toho dôvodu nebol rozdiel medzi

dvomi skupinami signifikantný.

Priemerná vypočítaná glomerulárna filtrácia (GFR) v 12, 24, 36, 48 a 60 mesiaci bola signifikantne vyššia u pacientov užívajúcich Rapamune následne po eliminácii cyklosporínu v porovnaní s pacientmi v skupine užívajúcej súbežne Rapamune a cyklosporín. Na základe analýzy údajov od 36. mesiaca a neskôr, ktorá preukázala rastúci rozdiel v prežívaní štepu a funkcie obličky, ako aj signifikantne nižší tlak krvi v skupine s elimináciou cyklosporínu, bolo rozhodnuté prerušiť štúdiu u pacientov v skupine užívajúcej Rapamune spolu s cyklosporínom. Do 60. mesiaca bola incidencia nekožných malignít signifikantne vyššia v skupine pacientov, ktorí pokračovali v užívaní cyklosporínu v porovnaní so skupinou, u ktorej bol cyklosporín vysadený (8,4 % vs. 3,8 %). Pre rakovinu kože bola stredná doba do prvého výskytu rakoviny signifikantne oneskorená.

Bezpečnosť a účinnosť konverzie z kalcineurínových inhibítorov na Rapamune u pacientov s transplantáciou obličky a udržiavaciu liečbou (6 – 120 mesiacov po transplantácii) bola hodnotená v randomizovanej, multicentrickej, kontrolovanej klinickej štúdii, stratifikovanej podľa východiskovej GFR (20 – 40 ml/min vs. >40 ml/min). Súbežné imunosupresívne látky zahŕňali mykofenolát mofetil, azatioprim a kortikoidy. Nábor pacientov s východiskovou vypočítanou GFR nižšou ako 40 ml/min bol prerušený z dôvodu nerovnováhy v nežiaducich účinkoch (pozri časť 4.8).

V súbore pacientov s východiskovou vypočítanou GFR vyššou ako 40 ml/min nebola celkovo funkcia obličky zlepšená. Miery akútnej rejeckie, strapy štepu a úmrtia boli podobné v 1. a v 2. roku. Nežiaduce účinky vyžadujúce si liečbu sa vyskytli častejšie počas prvých 6 mesiacoch po konverzii na Rapamune. V súbore s východiskovou vypočítanou GFR vyššou ako 40 ml/min boli pomery priemeru a mediánu proteínov v moči ku kreatinínu signifikantne vyššie v skupine s konverziou na Rapamune v porovnaní s pacientmi v skupine s pokračujúcou liečbou kalcineurínovými inhibítormi v 24. mesiaci (pozri časť 4.4). Nový nástup nefrózy (nefrotického syndrómu) bol tiež hlásený (pozri časť 4.8).

V 2. roku bola miera kožných malignít iných ako melanóm signifikantne nižšia v skupine s konverziou na Rapamune v porovnaní so skupinou s pokračovacou liečbou kalcineurínovými inhibítormi (1,8 % a 6,9 %). V podskupine pacientov štúdie s východiskovou GFR vyššou ako 40 ml/min a normálnou exkréciou proteínov močom, bola vypočítaná GFR vyššia v 1. a 2. roku u pacientov s konverziou na Rapamune v porovnaní s porovnateľnou podskupinou pacientov s pokračujúcou liečbou kalcineurínovými inhibítormi. Miery akútnej rejeckie, straty štepu a úmrtí boli podobné, ale exkrécia proteínov močom bola zvýšená v ramene s liečbou Rapamunom.

V otvorenej randomizovanej porovnávacej multicentrickej štúdii u pacientov po transplantácii obličiek, ktorí prešli z takrolimu na sirolimus 3 až 5 mesiacov po transplantácii alebo boli naďalej liečení takrolimom, nebol po 2 rokoch signifikantný rozdiel vo funkcii obličiek. V skupine s konverziou na sirolimus bolo v porovnaní so skupinou liečenou takrolimom viac nežiaducich účinkov (99,2 % vs. 91,1 %; $p = 0,002^*$) a viac ukončení liečby kvôli nežiaducim účinkom (26,7 % vs. 4,1 %; $p < 0,001^*$). Výskyt biopsiou potvrdenej akútnej rejeckie počas 2 rokov bol vyšší ($p = 0,020^*$) u pacientov v skupine liečenej sirolimom (11; 8,4 %) v porovnaní so skupinou liečenou takrolimom (2; 1,6 %); väčšina rejeckí v skupine liečenej sirolimom bola mierne závažná (8 z 9 [89 %] T-bunková BCAR, 2 zo 4 [50 %] protilátkami sprostredkovaná BCAR). Pacienti, u ktorých došlo k protilátkami sprostredkovanej rejeckii a aj T-bunkami sprostredkovanej rejeckii v rovnakej biopsii, sa jedenkrát započítali do každej kategórie. U viacerých pacientov s konverziou na sirolimus sa vyvinul nový diabetes mellitus definovaný 30-dňovým alebo dlhším kontinuálnym alebo aspoň 25-dňovým nepretržitým (bez prestávky) používaním akejkoľvek liečby cukrovky po randomizácii, preprandiálnou hladinou glukózy v krvi (nalačno) ≥ 126 mg/dl alebo postprandiálnou hladinou glukózy v krvi (po jedle) ≥ 200 mg/dl po randomizácii (18,3 % vs. 5,6 %; $p = 0,025^*$). Nižší výskyt skvamocelulárneho karcinómu kože bol pozorovaný v skupine liečenej sirolimom (0 % vs. 4,9 %).

*Poznámka: p-hodnoty nekontrolované pre viacnásobné testovanie.

V dvoch multicentrických klinických štúdiách *de novo* transplantovaných pacientov liečených sirolimom, mali mykofenolát mofetil (MMF), kortikosteroidy a antagonisty IL-2 signifikantne vyššiu mieru akútnej rejeckie a početom vyššiu mieru úmrtia v porovnaní s pacientmi liečenými kalcineurínovými inhibítormi, MMF, kortikosteroidmi a antagonistami IL-2 (pozri časť 4.4). Funkcia

obličky nebola lepšia v liečebnom ramene s *de novo* sirolimom bez kalcineurínového inhibítora. V jednej štúdií bol použitý skrátený dávkovací režim daklizumabu.

V randomizovanom komparatívnom hodnotení ramiprilu oproti placebo na prevenciu proteinúrie sa u pacientov s transplantovanou obličkou, ktorí prešli z kalcineurínových inhibítorov na sirolimus, pozoroval počas 52 týždňov rozdiel v počte pacientov s BCAR [13 (9,5 %) oproti 5 (3,2 %), v danom poradí; $p = 0,073$]. U pacientov, ktorí začali s ramiprilom 10 mg bola vyššia miera BCAR (15 %) v porovnaní s pacientmi, ktorí začali s ramiprilom 5 mg (5 %). Najviac rejekecií sa vyskytlo počas prvých šiestich mesiacov po konverzii a boli mierne závažné. Počas štúdie nebola hlásená žiadna strata štepu (pozri časť 4.4).

Pacienti so sporadickou lymfangioleiomyomatózou (S-LAM)

Bezpečnosť a účinnosť Rapamunu pri liečbe S-LAM boli vyhodnotené v randomizovanej, dvojito zaslepenej, multicentrickej, kontrolovanej štúdií. Táto štúdia porovnávala Rapamune (dávka upravená na 5 až 15 ng/ml) a placebo počas 12-mesačného liečebného obdobia, po ktorom nasledovalo 12-mesačné pozorovacie obdobie u pacientov s TSC-LAM alebo S-LAM. Osemdesiatdeväť (89) pacientov bolo zahrnutých v 13 centrách štúdie v Spojených štátoch amerických, Kanade a Japonsku; z ktorých 81 malo S-LAM; z pacientov s S-LAM 39 dostávalo placebo a 42 bolo randomizovaných na užívanie Rapamunu. Kľúčovým kritériom na zaradenie bol post-bronchodilatačný nútený výdychový objem za 1 sekundu (FEV1) ≤ 70 % hodnoty predikovanej počas východiskovej návštevy. Zaradení pacienti s S-LAM mali stredne pokročilé pľúcne ochorenie s východiskovým FEV1 s hodnotou $49,2 \pm 13,6\%$ (priemer $\pm$ SD) predikovanej hodnoty. Primárnym koncovým ukazovateľom bol rozdiel medzi skupinami v rýchlosti zmeny (sklon) vo FEV1. Počas liečebného obdobia u pacientov s S-LAM priemer $\pm$ SE FEV1 bol -12 ± 2 ml za mesiac v skupine s placebom a $0,3 \pm 2$ ml za mesiac v skupine s Rapamunom ($p < 0,0001$). Absolútny rozdiel medzi skupinami v priemernej zmene FEV1 počas liečebného obdobia bol 152 ml alebo približne 11 % priemerného FEV1 pri zaradení do štúdie.

V porovnaní s placebovou skupinou mala sirolimusová skupina zlepšenie oproti východiskovým hodnotám po 12 mesiacoch pri meraniach nútenej vitálnej kapacity (-12 ± 3 vs. 7 ± 3 ml za mesiac, respektíve $p < 0,0001$), sérového vaskulárneho endoteliálneho rastového faktora D (VEGF-D; $-8,6 \pm 15,2$ vs. $-85,3 \pm 14,2$ pg/ml za mesiac, respektíve $p = 0,001$) a kvality života (skóre na Vizualnej analógovej stupnici – kvalita života [VAS-QOL]: $-0,3 \pm 0,2$ vs. $0,4 \pm 0,2$ za mesiac, respektíve $p = 0,022$) a vo funkčnej výkonnosti ($-0,009 \pm 0,005$ vs. $0,004 \pm 0,004$ za mesiac, respektíve $p = 0,044$) u pacientov s S-LAM. Nebol žiadny významný rozdiel medzi skupinami v tomto intervale v zmene funkčnej reziduálnej kapacity, vo vzdialenosti prejdenej za 6 minút, difúznej kapacite pľúc pre oxid uhoľnatý alebo celkový stav pohody u pacientov s S-LAM.

Pediatrická populácia

Rapamune sa hodnotil v 36-mesačnej kontrolovanej klinickej štúdií zahrňujúcej pacientov s transplantovanou obličkou vo veku menej ako 18 rokov s vysokým stupňom imunologického rizika definovaným ako anamnéza jednej alebo viac epizód akútnej rejeckie transplantátu a/alebo prítomnosť chronickej nefropatie transplantátu na základe renálnej biopsie. Pacienti dostávali Rapamune (sirolimus s cieľovou koncentráciou od 5 do 15 ng/ml) v kombinácii s kalcineurínovým inhibítorom a kortikosteroidmi, alebo dostávali imunosupresívnu terapiu na báze kalcineurínového inhibítora bez Rapamunu. Skupina Rapamunu nepreukázala lepšie výsledky v porovnaní s kontrolnou skupinou v zmysle prvého výskytu akútnej rejeckie potvrdennej biopsiou, straty štepu alebo smrti. V oboch skupinách sa vyskytol jeden prípad smrti. Použitie Rapamunu v kombinácii s kalcineurínovými inhibítormi a kortikosteroidmi bolo spojené so zvýšeným rizikom zhoršenia funkcie obličiek, s abnormalitami lipidov v plazme (vrátane ale nielen zvýšenie hladiny triglyceridov a celkového cholesterolu v plazme) a s infekciami močových ciest (pozri časť 4.8).

Neprijateľne vysoká frekvencia rozvoja PTLD sa pozorovala v pediatrickej transplantačnej štúdií, v ktorej bola deťom a dospievajúcim podávaná plná dávka Rapamunu spolu s plnou dávkou kalcineurínových inhibítorov s basiliximabom a kortikosteroidmi (pozri časť 4.8).

Pri spätnej kontrole pečenej venostatickej choroby (veno-occlusive disease, VOD) u pacientov, ktorí podstúpili myeloablatívnu transplantáciu kmeňových buniek, ktorí užívali cyklofosfamid a absolvovali celotelové ožiarenie sa vyskytla zvýšená incidencia VOD u pacientov liečených Rapamunom, najmä v kombinácii s metotrexátom.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Väčšina všeobecných údajov o farmakokinetike sa získala pri používaní perorálneho roztoku Rapamunu, ktorý bol sumarizovaný ako prvý. Údaje týkajúce sa priamo tabletovej formy sú konkrétne zhrnuté v časti Perorálna tableta.

Perorálny roztok

Po podaní perorálneho roztoku Rapamunu sa sirolimus rýchlo absorbuje a dosahuje maximálnu koncentráciu do 1 hodiny od podania jednorazovej dávky u zdravých subjektov a po 2 hodinách u pacientov so stabilným obličkovým allotransplantátom po podaní viacnásobných dávok. Systémová dostupnosť sirolimu v kombinácii so súčasne podávaným cyklosporínom (Sandimmun) je približne 14 %. Po opakovaných podaniach sa priemerná koncentrácia sirolimu v krvi zvýši približne 3-násobne. Terminálny polčas u pacientov so stabilizovaným obličkovým transplantátom po viacnásobných dávkach bol 62 ± 16 hodín. Avšak efektívny polčas je kratší a priemerná stabilná koncentrácia sa dosiahla až po 5 až 7 dňoch. Pomer krvi ku plazme (B/V) 36 poukazuje na to, že sa sirolimus vo výraznej miere viaže na formované krvné elementy.

Sirolimus je substrátom ako pre cytochróm P450 IIIA4 (CYP3A4), tak aj pre P-glykoproteín. Sirolimus je výraznou mierou metabolizovaný O-demetyláciou a/alebo hydroxyláciou. V plnej krvi je identifikovateľných sedem hlavných metabolitov vrátane hydroxyly, demetylu a hydroxydemetylu. Sirolimus je v ľudskej plnej krvi hlavnou zložkou a zodpovedá za viac ako 90 % imunosupresívnej aktivity. Po jednorazovej dávke [^{14}C] sirolimu u zdravých dobrovoľníkov sa väčšina rádioaktivity (91,1 %) zachytila v stolici a iba malá časť (2,2 %) sa vylúčila močom.

Klinické štúdie s Rapamunom nezahŕňali dostatočný počet pacientov starších ako 65 rokov nato, aby sa mohlo stanoviť, či budú odpovedať odlišne ako mladší pacienti. Údaje o minimálnych koncentráciách sirolimu v krvi u 35 pacientov po transplantácii obličky starších ako 65 rokov boli podobné ako u dospelých pacientov (n=822) vo veku od 18 do 65 rokov.

U pediatrických pacientov na dialýze (s 30 % až 50 % znížením glomerulárnej filtrácie) vo veku od 5 do 11 rokov a od 12 do 18 rokov bol priemerný klírens v prepočte na kilogram telesnej hmotnosti vyšší u mladších pediatrických pacientov (580 ml/hod/kg) ako u starších pediatrických pacientov (450 ml/hod/kg), v porovnaní s dospelými (287 ml/hod/kg). Medzi jednotlivcami v rámci vekových skupín bola veľká variabilita.

Koncentrácie sirolimu boli stanovené v kontrolovaných klinických štúdiách hodnotiacich koncentrácie u pediatrických pacientov s transplantovanou obličkou, ktorí dostávali tiež cyklosporín a kortikosteroidy. Cílené minimálne koncentrácie boli 10 – 20 ng/ml. V rovnovážnom stave dostávalo 8 detí vo veku 6 – 11 rokov priemernú dávku $\pm\text{SD}$ $1,75 \pm 0,71$ mg/deň ($0,064 \pm 0,018$ mg/kg, $1,65 \pm 0,43$ mg/m²), kým 14 dospievajúcich vo veku 12 – 18 rokov dostávalo priemernú dávku $\pm\text{SD}$ $2,79 \pm 1,25$ mg/deň ($0,053 \pm 0,0150$ mg/kg, $1,86 \pm 0,61$ mg/m²). Mladšie deti mali vyšší klírens normalizovaný na telesnú hmotnosť CL/F (214 ml/hod/kg) v porovnaní s dospievajúcimi (136 ml/hod/kg). Tieto údaje naznačujú, že u mladších detí môžu byť potrebné vyššie dávky upravené podľa telesnej hmotnosti ako u dospievajúcich a dospelých pacientov na dosiahnutie odpovedajúcich cieľových koncentrácií. Avšak vypracovanie odporúčaní so špeciálnym dávkovaním pre deti si vyžaduje definitívne potvrdenie väčšieho množstva údajov.

U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (A alebo B podľa klasifikácie Child-Pugh) boli stredné hodnoty AUC sirolimu zvýšené o 61 % a $t_{1/2}$ o 43 % a CL/F bol znížený o 33 % v porovnaní so zdravými subjektami. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (C podľa klasifikácie Child-Pugh) boli stredné hodnoty AUC sirolimu zvýšené o 210 % a $t_{1/2}$ o 170 % a CL/F

bol znížený o 67 % v porovnaní so zdravými subjektami. Dlhšie polčasy rozpadu pozorované u pacientov s poruchou funkcie pečene oneskorili dosiahnutie rovnovážneho stavu.

Farmakokinetika sirolimu sa nehodnotila u pacientov s ťažkým poškodením funkcie pečene.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah.

Farmakokinetika sirolimu bola podobná v rozličných skupinách populácie s rozsahom obličkových funkcií od normálnych až po chýbajúce (dialyzovaní pacienti).

Perorálna tableta

0,5 mg tableta nie je úplne bioekvivalentná 1 mg, 2 mg a 5 mg tabletám, ak porovnávame C_{max} . Násobky 0,5 mg tablet sa nemajú užívať ako náhrada pre 1 mg tablety alebo iné sily.

U zdravých subjektov je priemerný rozsah biologickej dostupnosti sirolimu po podaní jednorazovej dávky v tabletovej forme asi o 27 % vyšší v porovnaní s perorálnym roztokom. Priemerná C_{max} sa znížila o 35 % a priemerný t_{max} sa zvýšil o 82 %. Rozdiel v biologickej dostupnosti bol menej výrazný u pacientov po transplantácii obličky pri pravidelnom podávaní lieku, terapeutická ekvivalencia sa preukázala v randomizovanej štúdii so 477 pacientmi. Pri zmene liečby z formy perorálneho roztoku na perorálne tablety sa odporúča podávať rovnakú dávku a o 1 až 2 týždne po tejto zmene verifikovať minimálne koncentrácie sirolimu v krvi, aby sa potvrdilo, že zostávajú v medziach odporúčaného cieľového rozsahu. Tiež pri zmene liečby tabletami rôznej sily sa odporúča verifikovať minimálnu koncentráciu.

U 24 zdravých dobrovoľníkov, ktorí užívali tablety Rapamunu spolu s jedlom bohatým na tuky sa zistilo, že C_{max} stúpala o 65 %, t_{max} o 32 % a AUC o 23 %. Aby sa minimalizovala variabilita, tablety Rapamunu sa majú konštantne užívať buď s jedlom alebo bez jedla. Grapefruitová šťava ovplyvňuje metabolizmus sprostredkovaný CYP3A4, preto sa jej treba vyhnúť.

Koncentrácie sirolimu v krvi po podaní tablet (5 mg) Rapamunu zdravým subjektom vo forme jednorazovej dávky boli úmerné dávke od 5 do 40 mg.

Klinické štúdie s Rapamunom zahŕňali pacientov starších ako 65 rokov, počet týchto pacientov však nebol dostatočný nato, aby sa mohlo stanoviť, či budú odpovedať odlišne ako mladší pacienti. Podanie tablet Rapamunu 12 pacientom po transplantácii obličky starších ako 65 rokov ukázalo podobné výsledky ako u dospelých pacientov ($n=167$) vo veku 18 až 65 rokov.

Začiatková terapia (2 až 3 mesiace po transplantácii): U väčšiny pacientov, ktorí dostávali tablety Rapamunu najprv ako nárazovú 6 mg dávku a následne 2 mg úvodnú udržiavaciu dávku, dosiahli minimálne koncentrácie sirolimu v plnej krvi stabilné hodnoty rýchlo, v rozmedzí odporúčaného cieľového rozsahu (4 až 12 ng/ml, stanovené chromatograficky). Farmakokinetické parametre sirolimu po opakovaných denných dávkach 2 mg tablet Rapamunu, podávaných v kombinácii s mikroemulziou cyklosporínu (4 hodiny pred podaním tablet Rapamunu) a kortikosteroidmi 13. pacientom po transplantácii obličky, založené na údajoch získaných po 1 a 3 mesiacoch po transplantácii boli nasledovné: $C_{min,ss}$ $7,39 \pm 2,18$ ng/ml; $C_{max,ss}$ $15,0 \pm 4,9$ ng/ml; $t_{max,ss}$ $3,46 \pm 2,40$ hodín; $AUC_{\tau,ss}$ 230 ± 67 ng.h/ml; CL/FWT 139 ± 63 ml/h/kg (parametre vypočítané z výsledkov vyšetrenia LC-MS/MS). Zodpovedajúce výsledky pre perorálny roztok v tej istej klinickej štúdii boli nasledovné: $C_{min,ss}$ $5,40 \pm 2,50$ ng/ml; $C_{max,ss}$ $14,4 \pm 5,3$ ng/ml; $t_{max,ss}$ $2,12 \pm 0,84$ hodín; $AUC_{\tau,ss}$ 194 ± 78 ng.h/ml; CL/FWT 173 ± 50 ml/h/kg. Minimálne koncentrácie sirolimu v plnej krvi, merané pomocou LC/MS/MS, signifikantne korelovali ($r^2 = 0,85$) s $AUC_{\tau,ss}$.

Na základe monitorovania všetkých pacientov počas obdobia súbežnej liečby s cyklosporínom boli priemerné (10. a 90.percentil) minimálne koncentrácie (vyjadrené chromatografickými hodnotami) $8,6 \pm 3,0$ ng/ml (5,0 až 13 ng/ml) a denné dávky $2,1 \pm 0,70$ mg (1,5 až 2,7 mg) (pozri časť 4.2).

Udržiavacia terapia: V období od 3. do 12. mesiaca po vysadení cyklosporínu boli priemerné (10. a 90.percentil) minimálne koncentrácie (vyjadrené chromatografickými hodnotami) 19 ± 4.1 ng/ml (14 až 24 ng/ml) a denné dávky $8,2 \pm 4,2$ mg (3,6 až 13,6 mg) (pozri časť 4.2). Teda, dávka sirolimu bola približne 4-krát vyššia, a to jednak z dôvodu absencie farmakokinetickej interakcie s cyklosporínom (2-násobné zvýšenie) a jednak z dôvodu zvýšených požiadaviek na imunosupresiu za neprítomnosti cyklosporínu (2-násobné zvýšenie).

Lymfangioleiomyomatóza (LAM)

V klinickej štúdií pacientov s LAM mal medián priebežnej koncentrácie sirolimu v plnej krvi po 3 týždňoch užívania sirolimusových tabliet v dávke 2 mg/deň hodnotu 6,8 ng/ml (interkvartilový rozsah 4,6 až 9,0 ng/ml; n = 37). S riadením koncentrácie (cieľové koncentrácie 5 až 15 ng/ml) mal medián koncentrácie sirolimu na konci 12-mesačnej liečby hodnotu 6,8 ng/ml (interkvartilový rozsah 5,9 až 8,9 ng/ml; n = 37).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Nasledovné nežiaduce účinky s možným významom pre klinické použitie sa nepozorovali v klinických štúdiách, ale pozorovali sa u zvierat s expozičnými hladinami podobnými klinickým: vakuolizácia buniek pankreatických ostrovčiek, degenerácia testikulárnych tubulov, gastrointestinálne ulcerácie, fraktúry kostí a kalusy, hepatálna hematopoéza a pľúcna fosfolipidóza.

Sirolimus nebol mutagénny *in vitro* v testoch bakteriálnej reverznej mutácie, v teste chromozomálnych aberácií na ovariálnych bunkách čínskych škrečkov, v teste následných mutácií na bunkách myšieho lymfómu alebo *in vivo* v mikronukleovom teste u myší.

Štúdie karcinogenity na myšiach a potkanoch preukázali zvýšenú incidenciu lymfómov (u myších samčiek aj samičiek), hepatocelulárneho adenómu (u myších samčiek) a granulocytovej leukémie (u myších samičiek). Je známe, že sa sekundárne v dôsledku chronického užívania imunosupresívnych látok môžu vyskytnúť malignity (lymfómy), ktoré boli v zriedkavých prípadoch hlásené aj u pacientov. U myší sa zvýšil počet chronických kožných ulcerácií. Tieto zmeny môžu súvisieť s chronickou imunosupresiou. U potkanov adenómy testikulárnych intersticiálnych buniek pravdepodobne svedčia o druhovo závislej odpovedi na hladinu luteinizačného hormónu a ich klinický význam sa považuje za limitovaný.

V štúdiách reprodukčnej toxicity sa pozorovala znížená fertilita u potkaních samčiek.

V 13-týždňovej štúdií na potkanoch bolo zaznamenané čiastočne reverzibilné zníženie v počte spermií.

V štúdiách na potkanoch a opiciach sa pozorovalo zníženie hmotnosti semenníkov a/alebo histologické lézie semenníkov (napr. tubulárna atrofia a obrovské tubulárne bunky). U potkanov spôsobil sirolimus embryo/fetotoxicitu, čo sa prejavilo mortalitou a zníženou hmotnosťou plodov (spojenou s oneskorením osifikácie skeletu) (pozri časť 4.6).

6 FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

monohydrát laktózy
makrogol
stearan horečnatý
mastenec

Obal tablety:

Rapamune 0,5 mg obalené tablety

makrogol
glycerolmonooleát
farmaceutická glazúra (šlak)
síran vápenatý
mikrokryštalická celulóza
sacharóza
oxid titaničitý
hnedý oxid železitý (E172)
žltý oxid železitý (E172)
poloxamér 188
 α -tokoferol
povidón
karnaubský vosk
farba potlače (šlak, červený oxid železitý, propylénglykol [E1520], koncentrovaný roztok amoniaku, simetikón)

Rapamune 1 mg obalené tablety

makrogol
glycerolmonooleátfarmaceutická glazúra (šlak)
síran vápenatý
mikrokryštalická celulóza
sacharóza
oxid titaničitý
poloxamér 188
 α -tokoferol
povidón
karnaubský vosk
farba potlače (šlak, červený oxid železitý, propylénglykol [E1520], koncentrovaný roztok amoniaku, simetikón)

Rapamune 2 mg obalené tablety

makrogol
glycerolmonooleátfarmaceutická glazúra (šlak)
síran vápenatý
mikrokryštalická celulóza
sacharóza
oxid titaničitý
žltý oxid železitý (E172)
hnedý oxid železitý (E172)
poloxamér 188
 α -tokoferol
povidón
karnaubský vosk
farba potlače(šlak, červený oxid železitý, propylénglykol [E1520], koncentrovaný roztok amoniaku, simetikón)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

Rapamune 0,5 mg obalené tablety

3 roky

Rapamune 1 mg obalené tablety

3 roky

Rapamune 2 mg obalené tablety

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Blister uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia a špeciálne zariadenie na použitie, podanie alebo implantáciu

Blistrové balenia z číreho polyvinylchloridu (PVC)/polyetylénu (PE)/polychlórtetrafluoroetylénu (Aclar) alumínia po 30 a 100 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Rapamune 0,5 mg obalené tablety

EU/1/01/171/013-14

Rapamune 1 mg obalené tablety

EU/1/01/171/007-8

Rapamune 2 mg obalené tablety

EU/1/01/171/009-010

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 13. marca 2001

Dátum posledného predĺženia registrácie: 13. marca 2011

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

Rapamune 1 mg/ml perorálny roztok:

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Belgicko

Rapamune 0,5 mg obalené tablety, Rapamune 1 mg obalené tablety, Rapamune 2 mg obalené tablety:

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

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Nemecko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať meno a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE

TEXT PRE 60 ml VONKAJŠÍ OBAL (OBSAHUJÚCI STRIEKAČKY/FĽAŠU V PAPIEROVEJ SKLADAČKE)

1. NÁZOV LIEKU

Rapamune 1 mg/ml perorálny roztok
sirolimus

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každý ml Rapamunu obsahuje 1 mg sirolimu.
Každá 60 ml fľaša Rapamunu obsahuje 60 mg sirolimu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Tiež obsahuje etanol, propylénglykol (E1520), sójové mastné kyseliny. Pre ďalšie informácie, pozri písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Perorálny roztok

1 fľaša
30 dávkovacích striekačiek
1 adaptér na striekačku
1 prenosné puzdro

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIALNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke.

Uchovávať v originálnej fľaši na ochranu pred svetlom.

Po otvorení fľašu použite do 30 dní.

Naplnenú dávkovaciu striekačku použite do 24 hodín.

Po nariadení sa liek má použiť okamžite.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/01/171/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Rapamune 1 mg/ml

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE

VNÚTORNÝ OBAL: 60 ml / FĽAŠA

1. NÁZOV LIEKU

Rapamune 1 mg/ml perorálny roztok
sirolimus

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každý ml Rapamunu obsahuje 1 mg sirolimu.
Každá 60 ml fľaša obsahuje 60 mg sirolimu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Tiež obsahuje: etanol, propylénglykol (E1520), sójové masťné kyseliny. Pre ďalšie informácie, pozri písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Perorálny roztok
60 ml fľaša

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE
--

Uchovávajte v chladničke. Uchovávajte v originálnej fľaši na ochranu pred svetlom.

Po otvorení fľašu použite do 30 dní.

Naplnenú dávkovaciu striekačku použite do 24 hodín.

Po nariadení sa liek má použiť okamžite.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ
--

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/01/171/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME
--

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

ŠTÍTOK NA FĽAŠU: FĽAŠA 60 ml

1. NÁZOV LIEKU

Rapamune 1 mg/ml perorálny roztok
sirolimus

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každý ml Rapamune obsahuje 1 mg sirolimu.
Každá 60 ml fľaša obsahuje 60 mg sirolimu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Tiež obsahuje: etanol, propylénglykol (E1520), sójové masťné kyseliny. Pre ďalšie informácie, pozri písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

60 ml perorálneho roztoku

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU DOSAHU ADETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Dátum otvorenia

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE
--

Uchovávajte v chladničke. Uchovávajte v originálnej fľaši na ochranu pred svetlom.

Po otvorení fľašu použite do 30 dní.

Naplnenú dávkovaciu striekačku použite do 24 hodín.

Po nariadení sa liek má použiť okamžite.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ
--

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/01/171/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME
--

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽA – VEĽKOSTI BALENIA 30 A 100 TABLIET****1. NÁZOV LIEKU**

Rapamune 0,5 mg obalené tablety
sirolimus

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá obalená tableta obsahuje 0,5 mg sirolimu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Tiež obsahuje: monohydrát laktózy, sacharóza. Pre ďalšie informácie, pozri písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 obalených tabliet
100 obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Tabletu nedrvté, nežuvajte a nedeľte.
Na perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.
Blister uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Rapamune 0,5 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH
ALEBO STRIPOCH**

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Rapamune 0,5 mg tablety
sirolimus

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Pfizer Europe MA EEIG

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATULA – VEĽKOSŤ BALENIA 30 a 100 TABLIET****1. NÁZOV LIEKU**

Rapamune 1 mg obalené tablety
sirolimus

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá obalená tableta obsahuje 1 mg sirolimu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Tiež obsahuje: monohydrát laktózy, sacharózu. Pre ďalšie informácie, pozri písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 obalených tabliet
100 obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Tabletu nedrvté, nežuvajte a nedel'te.
Na perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.
Blister uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Rapamune 1 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Rapamune 1 mg tablety
sirolimus

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Pfizer Europe MA EEIG

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATULA – VEĽKOSŤ BALENIA 30 A 100 TABLIET****1. NÁZOV LIEKU**

Rapamune 2 mg obalené tablety
sirolimus

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá obalená tableta obsahuje 2 mg sirolimu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Tiež obsahuje: monohydrát laktózy, sacharózu. Pre ďalšie informácie, pozri písomnú informáciu pre používateľa

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 obalených tabliet
100 obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Tabletu nedrvté, nežuvajte a nedeľte.
Na perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.
Blister uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Rapamune 2 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH A STRIPOCH BLISTER
--

1. NÁZOV LIEKU

Rapamune 2 mg tablety
sirolimus

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

Pfizer Europe MA EEIG

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Rapamune 1 mg/ml perorálny roztok sirolimus

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Rapamune a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Rapamune
3. Ako užívať Rapamune
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Rapamune
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Rapamune a na čo sa používa

Rapamune obsahuje liečivo sirolimus, ktoré patrí do skupiny liekov, ktoré sa nazývajú imunosupresíva. Pomáha kontrolovať imunitný systém vášho tela po tom, ako ste dostali obličkový transplantát.

Rapamune sa používa u dospelých na zabránenie toho, aby ich telo odvrhlo transplantované obličky a obvyčajne sa používa s inými imunosupresívnymi liekmi nazývanými kortikosteroidy a na začiatku liečby (prvé 2 až 3 mesiace) s cyklosporínom.

Rapamune sa používa aj na liečbu pacientov so sporadickou lymfangioleiomyomatózou (S-LAM) so stredne závažným ochorením pľúc alebo zhoršením funkcie pľúc. S-LAM je zriedkavé zhoršujúce sa ochorenie pľúc, ktoré postihuje najmä ženy v plodnom veku. Najčastejším príznakom S-LAM je dýchavičnosť.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Rapamune

Neužívajte Rapamune

- ak ste alergický na sirolimus alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak ste alergický na arašidy alebo sóju.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Rapamune, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika:

- ak máte akékoľvek pečeňové problémy alebo ste mali ochorenie, ktoré mohlo vašu pečeň postihnúť. Povedzte to, prosím, svojmu lekárovi, pretože to môže ovplyvniť dávku Rapamunu, ktorú dostanete a môžu byť potrebné dodatočné vyšetrenia krvi.
- Rapamune, podobne ako iné imunosupresívne lieky, môže znížiť schopnosť vášho tela bojovať s infekciou a môže zvýšiť riziko rozvoja rakoviny lymfatického tkaniva a kože.
- ak je váš index telesnej hmotnosti (BMI) vyšší ako 30 kg/m², môžete mať zvýšené riziko

- abnormálneho hojenia rán.
- ak patríte do skupiny s vysokým rizikom odvrhnutia transplantovanej obličky alebo u vás už došlo k odvrhnutiu transplantátu.

Váš lekár vám urobí testy na skontrolovanie hladín Rapamunu vo vašej krvi. Počas liečby Rapamunom vám taktiež urobí testy na skontrolovanie funkcií vašich obličiek, hladín tukov (cholesterolu a/alebo triglyceridov) vo vašej krvi a prípadne aj pečene.

Kvôli zvýšenému riziku vzniku rakoviny kože treba obmedziť vystavovanie sa slnečnému a UV žiareniu a chrániť vašu kožu pomocou odevu a používaním opaľovacích prípravkov s vysokým ochranným faktorom.

Deti a dospelávajúci

Skúsenosti s použitím Rapamunu u detí a dospelávajúcich mladších ako 18 rokov sú obmedzené. Použitie Rapamunu v tejto populácii sa neodporúča.

Iné lieky a Rapamune

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Niektoré lieky môžu ovplyvňovať účinok Rapamunu, preto môže byť potrebná úprava dávky Rapamunu. Predovšetkým informujte svojho lekára alebo lekárnika, ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov:

- akékoľvek iné imunosupresívne lieky.
- antibiotiká alebo antimykotiká používané na liečbu infekcií, ako je napr. klaritromycín, erytromycín, telitromycín, troleandomycín, rifabutín, klotrimazol, flukonazol, itraconazol. Neodporúča sa užívať Rapamune s rifampicínom, ketokonazolom a vorikonazolom.
- akékoľvek lieky proti vysokému tlaku krvi alebo lieky na srdcové ťažkosti vrátane nikardipínu, verapamilu a diltiazemu.
- antiepileptiká vrátane karbamazepínu, fenobarbitalu, fenytoínu.
- lieky používané na liečbu peptických vredov alebo iných porúch tráviaceho traktu, ako je cisaprid, cimetidín, metoklopramid.
- bromokryptín (používaný na liečbu Parkinsonovej choroby a viacerých hormonálnych porúch), danazol (používaný na liečbu gynekologických porúch) alebo inhibítory proteáz (napr. pre HIV a hepatitídu typu C ako ritonavir, indinavir, boceprevir, and telaprevir).
- ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*).
- letermovir (antivírusový liek na prevenciu ochorenia zapríčineného cytomegalovírusom).
- kanabidiol (používa sa okrem iného na liečbu záchvatov).

Je potrebné sa vyhnúť súčasnému podaniu živej očkovacej látky a Rapamunu. Pred očkovaním, prosím, informujte vášho lekára alebo lekárnika, že užívate Rapamune.

Použitie Rapamune môže viesť ku zvýšeniu hladín cholesterolu a triglyceridov (krvné tuky) vo vašej krvi, ktoré si môžu vyžadovať liečbu. Lieky známe ako „statíny“ a „fibráty“ používané na liečbu zvýšeného cholesterolu a triglyceridov boli spojené so zvýšeným rizikom rozpadu svalov (rabdomyolýza). Prosím informujte lekára, ak užívate lieky na zníženie tukov v krvi.

Kombinované užívanie Rapamunu spolu ACE inhibítormi (druh liekov používaný na zníženie tlaku krvi) môže spôsobiť alergické reakcie. Prosím, ak užívate takéto lieky, informujte o tom vášho lekára.

Rapamune a jedlo a nápoje

Rapamune sa má dôsledne užívať buď s jedlom alebo bez jedla. Ak je pre vás prijateľnejšie užívať Rapamune s jedlom, potom ho vždy užívajte spolu s jedlom. Ak je pre vás prijateľnejšie užívať Rapamune nalačno, potom ho vždy užívajte nalačno. Jedlo môže ovplyvniť množstvo lieku, ktoré sa dostane do vášho krvného obehu. Užívanie vášho lieku vždy rovnakým spôsobom znamená, že je hladina Rapamunu v krvi stabilnejšia.

Rapamune sa nemá užívať spolu s grapefruitovou šťavou.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Rapamune sa nemá užívať počas tehotenstva, ak to nie je nevyhnutné. Počas liečby Rapamunom a 12 týždňov po jej ukončení musíte používať účinnú formu antikoncepcie. Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Nie je známe, či sa Rapamune vylučuje do materského mlieka. Pacientky užívajúce Rapamune majú prestať dojčiť.

Pri používaní Rapamunu bol hlásený znížený počet spermií, ktorý sa obvykle upraví po prerušení užívania.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Hoci sa nepredpokladá, že Rapamune má vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlá, ak máte nejaké obavy, obráťte sa, prosím, na vášho lekára.

Rapamune obsahuje etanol (alkohol)

Rapamune obsahuje do 3,17 obj. % etanolu (alkohol). Začiatková 6 mg dávka obsahuje do 150 mg alkoholu, čo zodpovedá 3,80 ml piva alebo 1,58 ml vína. Toto množstvo alkoholu môže byť škodlivé pre tých, ktorí trpia alkoholizmom, ako aj pre tehotné alebo dojčiace ženy, deti a vysoko rizikové skupiny, ako sú pacienti s ochorením pečene alebo epilepsiou. Alkohol môže zmeniť alebo zvýšiť účinok ostatných liekov. Udržiavacie 4 mg dávky alebo nižšie obsahujú malé množstvo etanolu (100 mg alebo menej), ktoré sú pravdepodobne veľmi nízke na to, aby boli škodlivé.

3. Ako užívať Rapamune

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Váš lekár presne rozhodne o tom, akú dávku Rapamunu musíte užívať a ako často. Postupujte presne podľa pokynov vášho lekára a sami si nikdy dávku nemeňte.

Rapamune je určený len na vnútorné použitie. Informujte svojho lekára, ak máte problémy s užívaním perorálneho (cez ústa) roztoku.

Rapamune sa má užívať vždy rovnako, buď s jedlom, alebo bez jedla.

Transplantácia obličky

Váš lekár vám dá začiatkovú dávku pre dospelých 6 mg, hneď ako to bude možné po transplantácii obličky. Potom bude potrebné užívať 2 mg Rapamunu každý deň, pokiaľ váš lekár nenariadi inak. Vaša dávka môže byť upravovaná v závislosti od hladiny Rapamunu vo vašej krvi. Váš lekár vám vykoná krvné testy na zmeranie koncentrácie Rapamunu.

Ak súčasne užívate cyklosporín, potom musíte tieto dva lieky užiť s odstupom približne štyroch hodín.

Po prvom použití sa Rapamune odporúča užívať v kombinácii s cyklosporínom a kortikosteroidmi. Po troch mesiacoch môže váš lekár ukončiť liečbu buď Rapamunu alebo cyklosporínu, pretože sa neodporúča užívať oba tieto lieky spolu dlhšie ako tri mesiace.

Sporadická lymfangioleiomyomatóza (S-LAM)

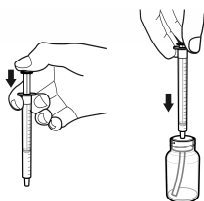
Váš lekár vám každý deň bude dávať 2 mg Rapamunu kým nenaordinuje iné dávkovanie. Dávku vám bude upravovať v závislosti od hladiny Rapamunu vo vašej krvi. Bude vám musieť robiť krvné testy na stanovenie koncentrácie Rapamunu.

Návod na riedenie Rapamunu

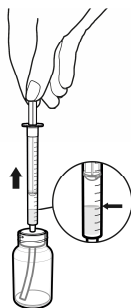
1. Odstráňte ochranný uzáver z fľaštičky tým, že stlačíte úchytky uzáveru a točíte ním. Vložte adaptér na striekačky do fľaštičky tak, aby bol zarovno s jej horným okrajom. Keď ste už raz adaptér do fľaštičky vložili, nepokúšajte sa ho vytiahnuť.



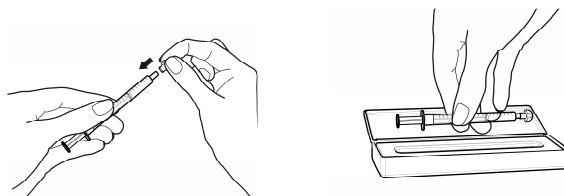
2. Do otvoru v adaptéri vložte jednu z dávkovacích striekačiek s piestom zatlačeným úplne dovnútra.



3. Natiahnite presné množstvo perorálneho roztoku Rapamunu predpísané vašim lekárom tak, že jemne ťaháte piest dávkovacej striekačky až dovtedy, kým nie je hladina perorálneho roztoku v úrovni zodpovedajúcej značky na dávkovacej striekačke. Počas natáhovania má fľaštička zostať vo vzpriamenej polohe. Ak sa počas natáhovania tvoria v perorálnom roztoku v dávkovacej striekačke bubliny, vystreknite roztok Rapamunu späť do fľaštičky a opäť natiahnite. Možno budete musieť opakovať krok 3 viac ako jedenkrát, aby ste dosiahli svoju dávku.



4. Asi ste boli poučení, aby ste brali váš perorálny roztok Rapamunu v určitom čase v priebehu dňa. Ak je potrebné, aby ste si váš liek zobrali so sebou, naplňte dávkovaciu striekačku po určenú značku a bezpečne uzavrite, kryt by mal zacvaknúť na miesto. Potom uložte dávkovaciu striekačku vybavenú krytom do dodávaného puzdra určeného na prenášanie. Ak je liek už raz v striekačke, môžete ho držať pri izbovej teplote (nepresahujúcej 25 °C) alebo v chladničke a má byť použitý do 24 hodín.



5. Obsah dávkovacej striekačky môžete vyprázdniť len do skleného alebo plastového pohára, ktorý obsahuje najmenej 60 ml vody alebo pomarančovej šťavy. Dobre miešajte asi jednu minútu a okamžite vypite. Opäť nalejte do pohára aspoň 120 ml vody alebo pomarančovej šťavy, dobre zamiešajte a hneď naraz vypite. Žiadne iné tekutiny, vrátane grapefruitovej šťavy, sa nemôžu použiť na riedenie. Dávkovacia striekačka a kryt sú určené na jedno použitie, potom ich treba znehodnotiť.



Pri uchovávaní v chladničke sa môže vo fľaštičke objaviť jemný zákal. Ak sa vám to stane, preneste váš perorálny roztok Rapamunu na miesto s izbovou teplotou a jemne ním potraсте. Prítomnosť tohoto zákalu neovplyvňuje kvalitu Rapamunu.

Ak užijete viac Rapamunu, ako máte

Ak ste užili viac lieku ako vám bolo povedané, kontaktujte svojho lekára alebo choďte čo najskôr na pohotovostné oddelenie najbližšej nemocnice. Vždy so sebou zoberte fľaštičku označenú štítkom, aj keď je prázdna.

Ak zabudnete užiť Rapamune

Ak zabudnete užiť Rapamune, užite ho ihneď, ako si na to spomeniete, ale najmenej 4 hodiny po najbližšej dávke cyklosporínu. Potom pokračujte v užívaní lieku ako obvyčajne. Nikdy neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku a vždy užívajte Rapamune a cyklosporín s odstupom 4 hodín. Ak vynecháte dávku Rapamunu úplne, informujte o tom vášho lekára.

Ak prestanete užívať Rapamune

Neprestaňte užívať Rapamune, pokiaľ vám to nepovie váš lekár, pretože riskujete stratu vášho transplantátu.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnik.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Alergické reakcie

V prípade, že pocítite príznaky ako je opuchnutie tváre, jazyka a/alebo zadnej klenby úst (hltn) a/alebo ťažkosti pri dýchaní (angioedém), alebo kožné príznaky vo forme odlupovania kože (exfoliatívna dermatitída), **navštívte ihneď vášho lekára**. Môžu to byť príznaky závažnej alergickej reakcie.

Poškodenie obličiek s nízkym počtom krvných buniek (trombocytopenická purpura/hemolyticko-uremický syndróm)

Pri súbežnom užívaní s liekmi nazývanými kalcineurínové inhibítory (cyklosporín alebo takrolimus), môže Rapamune zvýšiť riziko poškodenia obličiek v dôsledku zníženia počtu krvných doštičiek a červených krviniek so začervenaním alebo bez neho (trombocytopenická purpura/hemolyticko-uremický syndróm). Ak máte skúsenosť s príznakmi, ako sú modrina alebo vyrážka, zmeny moču alebo zmeny v správaní alebo iné, ktoré sú závažné, nezvyčajné alebo dlhotrvajúce, kontaktujte vášho lekára.

Infekcie

Rapamune znižuje obranný mechanizmus vášho tela. Následkom toho vaše telo nebude tak dobre bojovať proti infekciám ako za normálneho stavu. Preto, ak užívate Rapamune, môžete dostať viac infekcií ako zvyčajne, ako sú infekcie kože, úst, žalúdka a čriev, pľúc a močového traktu (pozri nižšie). Ak máte skúsenosť s príznakmi, ktoré sú závažné, nezvyčajné alebo dlhotrvajúce, kontaktujte vášho lekára.

Výskyt vedľajších účinkov

Veľmi časté: môžu postihnúť viac ako 1 z 10 osôb

- Nahromadenie tekutiny okolo obličiek
- Opuchy tela vrátane rúk a nôh
- Bolesť
- Horúčka
- Bolesť hlavy
- Zvýšenie tlaku krvi
- Bolesť žalúdka, hnačka, zápcha, pocit na vracanie
- Nízky počet červených krviniek, nízky počet krvných doštičiek
- Zvýšené hladiny tuku v krvi (cholesterol a/alebo triglyceridy), zvýšená hladina krvného cukru, znížená hladina draslíka v krvi, znížená hladina fosforu v krvi, zvýšené hladiny laktátdehydrogenázy v krvi, zvýšené hladiny kreatinínu v krvi
- Bolesť kĺbov
- Akné
- Infekcia močových ciest
- Zápal pľúc a iné bakteriálne, vírusové a mykotické infekcie
- Zníženie počtu krvných buniek bojujúcich s infekciou (bielych krviniek)
- Diabetes (cukrovka)
- Abnormálne pečeňové testy, zvýšenie pečeňových enzýmov AST a/alebo ALT
- Vyrážka
- Zvýšený výskyt bielkovín v moči
- Poruchy menštruácie (vrátane vynechania, nepravidelnosti a bolestivosti menštruácie)
- Pomalé hojenie (môže zahŕňať separáciu vrstiev operačnej rany alebo stehov)
- Zrýchlená činnosť srdca
- Všeobecná náchylnosť na hromadenie tekutín v rôznych tkanivách

Časté: môžu postihnúť menej ako 1 z 10 osôb

- Infekcie (vrátane život ohrozujúcich infekcií)
- Krvné zrazeniny v nohách
- Krvné zrazeniny v pľúcach
- Bolesť v ústach
- Hromadenie tekutiny v bruchu

- Poškodenie obličiek spôsobené nízkym počtom krvných doštičiek a červených krviniek so začervenaním alebo bez začervenania (hemolyticko-uremický syndróm)
- Zníženie hladiny bielych krviniek nazývaných neutrofily
- Poškodenie kostí
- Zápal, ktoré môžu viesť k poškodeniu pľúc, nahromadenie tekutiny okolo pľúc
- Krvácanie z nosa
- Rakovina kože
- Infekcia obličiek
- Cysty ovária
- Nahromadenie tekutiny v obale okolo srdca, ktoré v niektorých prípadoch môže znížiť schopnosť srdca prečerpávať krv
- Zápal podžalúdkovej žľazy
- Alergické reakcie
- Pásový opar
- Infekcia vyvolaná cytomegalovírusom

Menej časté: môžu postihnúť menej ako 1 zo 100 osôb

- Rakovina lymfatického tkaniva (lymfóm/potransplantačné lymfoproliferatívne ochorenie), kombinované zníženie hladiny červených krviniek, bielych krviniek a krvných doštičiek
- Krvácanie z pľúc
- Bielkovina v moči, občas závažná a spojená s vedľajšími účinkami, napr. opuchom
- Zjazvenie obličiek, ktoré môže viesť k zníženiu ich funkcie
- Nadbytok tekutiny nahromadenej v tkanive v dôsledku nepravidelnej lymfatickej funkcie
- Nízky počet krvných doštičiek s alebo bez vyrážky (trombocytopenická purpura)
- Vážne alergické reakcie, ktoré môžu viesť k odlupovaniu kože
- Tuberkulóza
- Infekcia vírusom Epstein-Barrovej
- Infekčná hnačka spôsobená baktériou *Clostridium difficile*
- Vážne poškodenie pečene

Zriedkavé: môžu postihnúť menej ako 1 z 1000 osôb

- Nahromadenie bielkovín v pľúcnych alveolách, ktoré môže prekážať dýchaniu
- Závažné alergické reakcie, ktoré môžu ovplyvniť krvné cievy (pozri odsek týkajúci sa alergických reakcií)

Neznáme: častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov

- Syndróm reverzibilnej posteriórnej encefalopatie (SRPE), vážny syndróm nervového systému, ktorý má nasledujúce príznaky: bolesť hlavy, nevoľnosť, vracanie, zmätenosť, epileptické záchvaty a strata zraku. Ak sa niektorý z týchto príznakov vyskytuje spolu, obráťte sa na svojho lekára.

U pacientov s S-LAM došlo k podobným vedľajším účinkom ako u pacientov po transplantácii obličiek, pričom sa pridružilo aj zníženie hmotnosti, ktoré môže postihovať viac ako 1 z 10 osôb.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Rapamune

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C).

Perorálny roztok Rapamunu uchovávať v pôvodnej fľaši na ochranu pred svetlom.

Po otvorení sa má fľaša uchovávať v chladničke a používať po dobu 30 dní. Ak je to nevyhnutné, môžete fľašu uchovávať krátky čas pri izbovej teplote do 25 °C, ale nie dlhšie ako 24 hodín.

Dávkovacia striekačka naplnená perorálnym roztokom Rapamunu sa môže uchovávať pri izbovej teplote neprevyšujúcej 25 °C počas maximálne 24 hodín.

Obsah dávkovacej striekačky zriedený vodou alebo pomarančovou šťavou sa má použiť ihneď.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Rapamune obsahuje

Liečivo je sirolimus. Každý ml perorálneho roztoku Rapamunu obsahuje 1 mg sirolimu.

Ďalšie zložky sú:

polysorbát 80 (E433) a fosal 50 PG (fosfatidylcholín, propylénglykol [E1520], mono a diglyceridy, etanol, sójové masné kyseliny a askorbylpalmitát).

Tento liek obsahuje približne 350 mg propylénglykolu (E1520) v každom ml.

Ako vyzerá Rapamune a obsah balenia

Perorálny roztok Rapamunu je bledožltý až žltý roztok, ktorý sa dodáva v 60 ml fľaši.

Každé balenie obsahuje: jednu fľašu (zo skla jantárovej farby) obsahujúcu 60 ml roztoku Rapamunu, jeden adaptér na striekačku, 30 dávkovacích striekačiek (z polypropylénu jantárovej farby) a jedno prenosné puzdro.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

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

Výrobca:

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Belgicko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

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

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

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

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

España
Pfizer, S.L.
Télf:+34914909900

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

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

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

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

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

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

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

Ísland
Icepharma hf
Tel: +354 540 8000

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

Italia

Pfizer S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

Sverige

Pfizer AB

Tel: +46 (0)8 550 520 00

Κύπρος

PFIZER ΕΛΛΑΣ (Cyprus Branch) AEBE

Τηλ: +357 22 817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel. +371 67035775

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v MM/RRRR.

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

Písomná informácia pre používateľa

Rapamune 0,5 mg obalené tablety Rapamune 1 mg obalené tablety Rapamune 2 mg obalené tablety sirolimus

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Rapamune a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Rapamune
3. Ako užívať Rapamune
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Rapamune
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Rapamune a na čo sa používa

Rapamune obsahuje liečivo sirolimus, ktoré patrí do skupiny liekov, ktoré sa nazývajú imunosupresíva. Pomáha kontrolovať imunitný systém vášho tela po tom, ako ste dostali obličkový transplantát.

Rapamune sa používa u dospelých na zabránenie toho, aby ich telo odvrhlo transplantované obličky a obyčajne sa používa s inými imunosupresívnymi liekmi nazývanými kortikosteroidy a na začiatku liečby (prvé 2 až 3 mesiace) s cyklosporínom.

Rapamune sa používa aj na liečbu pacientov so sporadickou lymfangioleiomyomatózou (S-LAM) so stredne závažným ochorením pľúc alebo zhoršením funkcie pľúc. S-LAM je zriedkavé zhoršujúce sa ochorenie pľúc, ktoré postihuje najmä ženy v plodnom veku. Najčastejším príznakom S-LAM je dýchavičnosť.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Rapamune

Neužívajte Rapamune

- ak ste alergický na sirolimus alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Rapamune, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika:

- ak máte akékoľvek pečeňové problémy, alebo ste prekonali ochorenie, ktoré mohlo vašu pečeň postihnúť. Povedzte to, prosím, svojmu lekárovi, pretože to môže ovplyvniť dávku Rapamunu, ktorú dostanete a môžu byť potrebné dodatočné vyšetrenia krvi.

- Rapamune, podobne ako iné imunosupresívne lieky, môže znížiť schopnosť vášho tela bojovať s infekciou a môže zvýšiť riziko vzniku rakoviny lymfatického tkaniva a kože.
- ak je váš index telesnej hmotnosti (BMI) vyšší ako 30 kg/m², môžete mať zvýšené riziko abnormálneho hojenia rán.
- ak patríte do skupiny s vysokým rizikom odvrhnutia transplantovanej obličky alebo u vás už došlo k odvrhnutiu transplantátu.

Váš lekár vám urobí testy na skontrolovanie hladín Rapamunu vo vašej krvi. Počas liečby Rapamunom vám taktiež urobí testy na skontrolovanie funkcií vašich obličiek, hladín tukov (cholesterolu a/alebo triglyceridov) vo vašej krvi a prípadne aj pečene.

Kvôli zvýšenému riziku vzniku rakoviny kože treba obmedziť vystavovanie sa slnečnému a UV žiareniu a chrániť vašu kožu pomocou odevu a používaním opaľovacích prípravkov s vysokým ochranným faktorom.

Deti a dospievajúci

Skúsenosti s použitím Rapamunu u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov sú obmedzené. Použitie Rapamunu v tejto populácii sa neodporúča.

Iné lieky a Rapamune

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Niektoré lieky môžu ovplyvňovať účinok Rapamunu, preto môže byť potrebná úprava dávky Rapamunu. Predovšetkým informujte svojho lekára alebo lekárnika, ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov:

- akékoľvek iné imunosupresívne lieky.
- antibiotiká alebo antimykotiká používané na liečbu infekcií, ako je napr. klaritromycín, erytromycín, telitromycín, troleandomycín, rifabutin, klotrimazol, flukonazol, itrakonazol. Neodporúča sa užívať Rapamune s rifampicínom, ketokonazolom alebo vorikonazolom.
- akékoľvek lieky proti vysokému tlaku krvi alebo lieky na srdcové ťažkosti vrátane nikardipínu, verapamilu a diltiazemu.
- antiepileptiká vrátane karbamazepínu, fenobarbitalu, fenytoínu.
- lieky používané na liečbu peptických vredov alebo iných porúch tráviaceho traktu, ako je cisaprid, cimetidín, metoklopramid.
- bromokriptín (používaný v liečbe Parkinsonovej choroby a viacerých hormonálnych porúch), danazol (používaný v liečbe gynekologických ochorení) alebo inhibítory proteáz (napr. pre HIV a hepatitídu typu C ako sú ritonavir, indinavir, boceprevir a telaprevir).
- ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*).
- letermovir (antivírusový liek na prevenciu ochorenia zapríčineného cytomegalovírusom).
- kanabidiol (používa sa okrem iného na liečbu záchvatov).

Je potrebné sa vyhnúť súčasnému podaniu živej očkovacej látky a Rapamunu. Pred očkovaním, prosím, informujte vášho lekára alebo lekárnika, že užívate Rapamune.

Použitie Rapamune môže viesť ku zvýšeniu hladín cholesterolu a triglyceridov (krvné tuky) vo vašej krvi, ktoré si môžu vyžadovať liečbu. Lieky známe ako „statíny“ a „fibráty“ používané na liečbu zvýšeného cholesterolu a triglyceridov boli spojené so zvýšeným rizikom rozpadu svalov (rabdomyolýza). Prosím informujte lekára, ak užívate lieky na zníženie tukov v krvi.

Kombinované užívanie Rapamunu spolu s ACE inhibítormi (druh liekov používaný na zníženie tlaku krvi) môže spôsobiť alergické reakcie. Prosím, ak užívate takéto lieky, informujte o tom vášho lekára.

Rapamune a jedlo a nápoje

Rapamune sa má dôsledne užívať buď s jedlom alebo bez jedla. Ak je pre vás prijateľnejšie užívať Rapamune s jedlom, potom ho vždy užívajte spolu s jedlom. Ak je pre vás prijateľnejšie užívať Rapamune nalačno, potom ho vždy užívajte nalačno. Jedlo môže ovplyvniť množstvo lieku, ktoré sa dostane do vášho krvného obehu. Užívanie vášho lieku vždy rovnakým spôsobom znamená, že je hladina Rapamunu v krvi stabilnejšia.

Rapamune sa nemá užívať spolu s grapefruitovou šťavou.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Rapamune sa nemá užívať počas tehotenstva, ak to nie je nevyhnutné. Počas liečby Rapamunom a 12 týždňov po jej ukončení musíte používať účinnú formu antikoncepcie. Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Nie je známe, či sa Rapamune vylučuje do materského mlieka. Pacientky užívajúce Rapamune majú prestať dojčiť.

Pri používaní Rapamunu bol hlásený znížený počet spermií, ktorý sa obvykle upraví po prerušení užívania.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Hoci sa nepredpokladá, že Rapamune má vplyv na schopnosť viesť vozidlá, ak máte nejaké obavy, obráťte sa, prosím, na vášho lekára.

Rapamune obsahuje laktózu a sacharózu

Rapamune obsahuje 86,4 mg laktózy a do 215,8 mg sacharózy. Ak vám váš lekár povedal, že máte intoleranciu niektorého z cukrov, kontaktujte vášho lekára pred užívaním tohto lieku.

3. Ako užívať Rapamune

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Váš lekár presne rozhodne o tom, akú dávku Rapamunu musíte užívať a ako často. Postupujte presne podľa pokynov vášho lekára a sami si dávku nikdy nemeňte.

Rapamune je určený len na vnútorné použitie. Nedrvtite, nehryzte ani nedeľajte tablety. Informujte vášho lekára, ak máte problémy s užívaním tabliet.

Násobky 0,5 mg tabliet sa nemajú užívať ako náhrada pre 1 mg a 2 mg tablety, pretože rozdielne sily nie sú priamo zameniteľné.

Rapamune sa má užívať vždy rovnako, buď s jedlom, alebo bez jedla.

Transplantácia obličky

Váš lekár vám podá úvodnú dávku pre dospelého 6 mg, hneď ako to bude možné po transplantácii obličky. Potom bude potrebné užívať 2 mg Rapamunu denne, pokiaľ váš lekár nenariadi inak. Vaša dávka môže byť upravená v závislosti od hladiny Rapamunu vo vašej krvi. Váš lekár Vám vykoná krvné testy na zmeranie koncentrácie Rapamunu.

Ak súčasne užívate cyklosporín, potom musíte tieto dva lieky užiť s odstupom približne štyroch hodín.

Pri prvom použití sa Rapamune odporúča užívať v kombinácii s cyklosporínom a kortikosteroidmi. Po troch mesiacoch môže váš lekár ukončiť liečbu buď Rapamunu alebo cyklosporínu, pretože sa neodporúča užívať oba tieto lieky spolu dlhšie ako tri mesiace.

Sporadická lymfangioleiomyomatóza (S-LAM)

Váš lekár vám každý deň bude dávať 2 mg Rapamunu kým nenaordinuje iné dávkovanie. Dávku vám bude upravovať v závislosti od hladiny Rapamunu vo vašej krvi. Bude vám musieť robiť krvné testy na stanovenie koncentrácie Rapamunu.

Ak užijete viac Rapamunu, ako máte

Ak ste užili viac lieku, ako vám bolo povedané, kontaktujte svojho lekára alebo choďte čo najskôr na pohotovostné oddelenie najbližšej nemocnice. Vždy so sebou zoberte blister s názvom, aj keď je už prázdny.

Ak zabudnete užiť Rapamune

Ak zabudnete užiť Rapamune, užite ho ihneď, ako si na to spomeniete, ale najmenej 4 hodiny po najbližšej dávke cyklosporínu. Potom pokračujte v užívaní lieku ako obvyčajne. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku a vždy užívajte Rapamune a cyklosporín s odstupom 4 hodín. Ak vynecháte dávku Rapamunu úplne, informujte o tom vášho lekára.

Ak prestanete užívať Rapamune

Neprestaňte užívať Rapamune, pokiaľ vám to nepovie váš lekár, pretože riskujete stratu vášho transplantátu.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Alergické reakcie

V prípade, že pocítite príznaky ako je opuchnutie tváre, jazyka a/alebo zadnej klenby úst (hltn) a/alebo ťažkosti pri dýchaní (angioedém), alebo kožné príznaky vo forme odlupovania kože (exfoliatívna dermatitída), **navštívte ihneď vášho lekára**. Môžu to byť príznaky závažnej alergickej reakcie.

Poškodenie obličiek s nízkym počtom krvných buniek (trombocytopenická purpura/hemolyticko-uremický syndróm)

Pri súbežnom užívaní s liekmi nazývanými kalcineurínové inhibítory (cyklosporín alebo takrolimus), môže Rapamune zvýšiť riziko poškodenia obličiek v dôsledku zníženia počtu krvných doštičiek a červených krviniek so začervenaním alebo bez neho (trombocytopenická purpura/hemolyticko-uremický syndróm). Ak máte skúsenosť s príznakmi, ako sú modrina alebo vyrážka, zmeny moču alebo zmeny v správaní alebo iné, ktoré sú závažné, nezvyčajné alebo dlhotrvajúce, kontaktujte vášho lekára.

Infekcie

Rapamune znižuje obranný mechanizmus vášho tela. Následkom toho vaše telo nebude tak dobre bojovať proti infekciám ako za normálneho stavu. Preto, ak užívate Rapamune, môžete dostať viac infekcií ako zvyčajne, ako sú infekcie kože, úst, žalúdka a čriev, pľúc a močového traktu (pozri nižšie). Ak máte skúsenosť s príznakmi, ktoré sú závažné, nezvyčajné alebo dlhotrvajúce, kontaktujte vášho lekára.

Výskyt vedľajších účinkov

Veľmi časté: môžu postihnúť viac ako 1 z 10 osôb

- Nahromadenie tekutiny okolo obličiek
- Opuchy tela vrátane rúk a nôh
- Bolesť
- Horúčka
- Bolesť hlavy
- Zvýšenie tlaku krvi
- Bolesť žalúdka, hnačka, zápcha, pocit na vracanie
- Nízky počet červených krviniek, nízky počet krvných doštičiek
- Zvýšené hladiny tuku v krvi (cholesterol a/alebo triglyceridy), zvýšená hladina krvného cukru, znížená hladina draslíka v krvi, znížená hladina fosforu v krvi, zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi, zvýšená hladina kreatinínu v krvi
- Bolesť kĺbov
- Akné
- Infekcia močových ciest
- Zápal pľúc a iné bakteriálne, vírusové a mykotické infekcie
- Zníženie počtu krvných buniek bojujúcich s infekciou (bielych krviniek)
- Diabetes (cukrovka)
- Abnormálne pečenevé testy, zvýšenie pečenevých enzýmov AST a/alebo ALT
- Vyrážka
- Zvýšený výskyt bielkovín v moči
- Poruchy menštruácie (vrátane vynechania, nepravidelnosti a bolestivosti menštruácie)
- Pomalé hojenie (môže zahŕňať separáciu vrstiev operačnej rany alebo stehov)
- Zrýchlená činnosť srdca
- Všeobecná náchylnosť na hromadenie tekutín v rôznych tkanivách

Časté: môžu postihnúť menej ako 1 z 10 osôb

- Infekcie (vrátane život ohrozujúcich infekcií)
- Krvné zrazeniny v nohách
- Krvné zrazeniny v pľúcach
- Bolesť v ústach
- Hromadenie tekutiny v bruchu
- Poškodenie obličiek spôsobené nízkym počtom krvných doštičiek a červených krviniek so začervenáním alebo bez začervenania (hemolyticko-uremický syndróm)
- Zníženie hladiny bielych krviniek nazývaných neutrofily
- Poškodenie kostí
- Zápal, ktoré môžu viesť k poškodeniu pľúc, nahromadenie tekutiny okolo pľúc
- Krvácanie z nosa
- Rakovina kože
- Infekcia obličiek
- Cysty ovária
- Nahromadenie tekutiny v obale okolo srdca, ktoré v niektorých prípadoch môže znížiť schopnosť srdca prečerpávať krv

- Zápal podžalúdkovej žľazy
- Alergické reakcie
- Pásový opar
- Infekcia vyvolaná cytomegalovírusom

Menej časté: môžu postihnúť menej ako 1 zo 100 osôb

- Rakovina lymfatického tkaniva (lymfóm/potransplantačné lymfoproliferatívne ochorenie), kombinované zníženie hladiny červených krviniek, bielych krviniek a krvných doštičiek
- Krvácanie z pľúc
- Bielkovina v moči, občas závažná a spojená s vedľajšími účinkami, napr. opuchom
- Zjazvenie obličiek, ktoré môže viesť k zníženiu ich funkcie
- Nadbytok tekutiny nahromadenej v tkanive v dôsledku nepravidelnej lymfatickej funkcie
- Nízky počet krvných doštičiek, s alebo bez vyrážky (trombocytopenická purpura)
- Vážne alergické reakcie, ktoré môžu viesť k odlupovaniu kože
- Tuberkulóza
- Infekcia vírusom Epstein-Barrovej
- Infekčná hnačka spôsobená baktériou *Clostridium difficile*
- Vážne poškodenie pečene

Zriedkavé: môžu postihnúť menej 1 z 1000 osôb

- Nahromadenie bielkovín v pľúcnych alveolách, ktoré môže prekážať dýchaniu
- Závažné alergické reakcie, ktoré môžu poškodiť krvné cievy (pozri odsek týkajúci sa alergických reakcií)

Neznáme: častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov

- Syndróm reverzibilnej posteriórnej encefalopatie (SRPE), vážny syndróm nervového systému, ktorý má nasledujúce príznaky: bolesť hlavy, nevoľnosť, vracanie, zmätenosť, epileptické záchvaty a strata zraku. Ak sa niektorý z týchto príznakov vyskytuje spolu, obráťte sa na svojho lekára.

U pacientov so S-LAM došlo k podobným vedľajším účinkom ako u pacientov po transplantácii obličky, pričom sa pridružilo aj zníženie hmotnosti, ktoré môže postihovať viac ako 1 z 10 osôb.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Rapamune

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na blistri a škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchováajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Blister uchováajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Rapamune obsahuje

Liečivo je sirolimus.

Každá tableta Rapamune 0,5 mg obsahuje 0,5 mg sirolimu.

Každá tableta Rapamune 1 mg obsahuje 1 mg sirolimu.

Každá tableta Rapamune 2 mg obsahuje 2 g sirolimu.

Ďalšie zložky sú:

Jadro tablety: monohydrát laktózy, makrogol, stearan horečnatý, mastenec.

Obal tablety: makrogol, glycerolmonooleát, farmaceutická glazúra (šlak), síran vápenatý, mikrokryštalická celulóza, sacharóza, oxid titaničitý, poloxamer 188, α -tokoferol, povidón, karnaubský vosk, farba potlače (šlak, červený oxid železitý, propylénglykol [E1520], koncentrovaný roztok amoniaku, simetikón). 0,5 mg a 2 mg tablety tiež obsahujú žltý oxid železitý (E172) a hnedý oxid železitý (E172).

Ako vyzerá Rapamune a obsah balenia

Rapamune 0,5 mg sa pre vás dodáva ako svetlohnedé, obalené tablety v tvare trojuholníka, na jednej strane označené "RAPAMUNE 0,5 mg".

Rapamune 1 mg sa pre vás dodáva ako biele, obalené tablety v tvare trojuholníka, na jednej strane označené "RAPAMUNE 1 mg".

Rapamune 2 mg sa pre vás dodáva ako žlté až béžové, obalené tablety v tvare trojuholníka, na jednej strane označené "RAPAMUNE 2 mg".

Tablety sa dodávajú v blistrových baleniach po 30 a 100 tabliet. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

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

Výrobca:

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

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

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

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

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

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

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

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

España
Pfizer, S.L.
Télf:+34914909900

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

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

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

Ísland
Icepharma hf
Tel: +354 540 8000

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

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

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

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

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

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

Κύπρος

PFIZER ΕΛΛΑΣ (Cyprus Branch) AEBE

Τηλ: +357 22 817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel. +371 67035775

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v MM/RRRR.

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre [lieky](https://www.ema.europa.eu)
<https://www.ema.europa.eu>.