

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rapamune 1 mg обвити таблетки

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

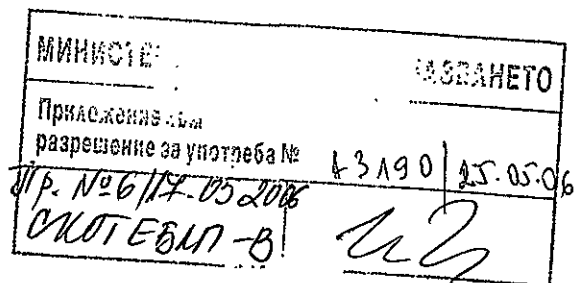
Всяка таблетка Rapamune съдържа 1 mg sirolimus.

За помощните вещества, виж раздел 6.1

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Обвити таблетки.

Бели обвити таблетки с триъгълна форма, които от едната страна са маркирани с "RAPAMUNE 1 mg".



4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Показания

Rapamune е показан за профилактика на отхвърляне на трансплантата при възрастни пациенти с нисък до среден имунологичен риск след бъбречна трансплантация. Препоръчва се Rapamune да се прилага първоначално в комбинация с ciclosporin микроемулсия и кортикостероиди за 2 до 3 месеца. Лечението с Rapamune може да се продължи като поддържаща терапия само с кортикостероиди, ако е възможно постепенно да се спре приема на ciclosporin микроемулсия (виж раздел 4.2 и 5.1).

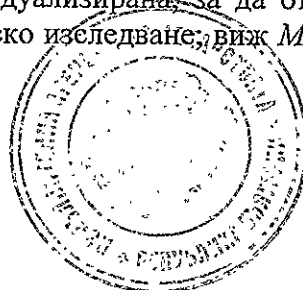
4.2 Дозировка и начин на приложение

Rapamune е предназначен само за перорално приложение.

Лечението трябва да се започне и да се провежда под ръководството на специалист с подходяща квалификация в областта на трансплантацията.

Употреба при възрастни

Начална терапия (2 до 3 месеца след трансплантацията): Обичайната дозировка на Rapamune е 6 mg орална начална доза, приложена възможно най-рано след трансплантацията, последвана от 2 mg, прилагани един път дневно. Дозата на Rapamune след това трябва да бъде индивидуализирана, за да бъдат постигнати серумни нива от 4 до 12 ng/ml (хроматографско изследване; виж Мониторирание на



терапевтичните серумни нива). Лечението с Rapamune трябва да бъде оптимизирано с постепенно понижаващи се дози кортикостероиди и ciclosporin микроемулсия. Препоръчаните плазмени концентрации на ciclosporin за първите 2-3 месеца след трансплантацията са 150-400 ng/ml (моноклонално изследване или еквивалентна техника).

Поддържащо лечение: Ciclosporin трябва да бъде спрян постепенно за 4 до 8 седмици и дозите на Rapamune трябва да бъдат коригирани до постигане на концентрации от 12 до 20 ng/ml в кръвообръщението (хроматографско изследване; виж *Мониторирани на терапевтичните серумни нива*). Rapamune трябва да се прилага с кортикостероиди. При пациенти, при които спирането на ciclosporin е неуспешно или е противопоказано, комбинацията от ciclosporin и Rapamune не трябва да се прилага по-продължително от 3 месеца след трансплантацията. При такива пациенти, когато клиничното състояние позволява, приемът на Rapamune трябва да се преустанови и да се започне алтернативно имunosупресивно лечение.

Употреба при чернокожи реципиенти: Има ограничена информация, показваща, че чернокожите реципиенти на бъбречен трансплантат (предимно афро-американци) изискват използване на по-високи дози и поддържане на по-високи серумни концентрации на sirolimus, за да се постигне същата ефективност, както наблюдаваната при пациенти, които не са чернокожи. За момента данните за ефективност и безопасност са твърде ограничени, за да позволят даването на специфични препоръки за употреба на sirolimus при чернокожи реципиенти.

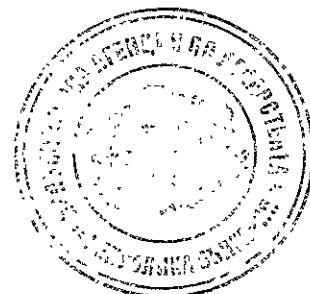
Употреба при деца и юноши (< 18 години): Опитът е недостатъчен за да се препоръча употребата на sirolimus при деца и юноши. Има ограничени фармакокинетични данни при деца (виж раздел 5.2).

Употреба при пациенти в напреднала възраст (> 65 години): В клиничните проучвания с Rapamune не са включени достатъчен брой пациенти над 65 годишна възраст, за да може да се определи дали те ще се повлияят различно от по-младите. Данните за серумните нива на sirolimus при 35 пациенти с бъбречна трансплантация над 65 годишна възраст са подобни на тези при останалата популация от възрастни пациенти (n=822) между 18 и 65 години.

Употреба при пациенти с бъбречни увреждания: Не е необходима корекция на дозата (виж раздел 5.2).

Употреба при пациенти с леко до средно тежко чернодробно увреждане: Препоръчва се внимателно мониториране на серумните нива на sirolimus при пациенти с нарушена чернодробна функция. Не е необходима промяна на началната натоварваща доза на Rapamune (виж раздел 5.2).

Употреба при пациенти с тежко чернодробно увреждане: Фармакокинетиката на sirolimus не е проучвана при пациенти с тежки чернодробни увреждания.



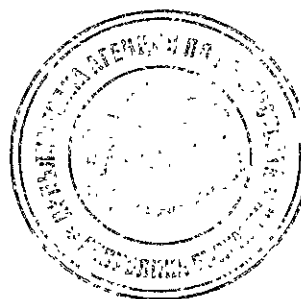
Мониториране на терапевтичните лекарствени концентрации: При повечето пациенти, получили 2 mg Rapamune 4 часа след ciclosporin, са измерени серумни концентрации на sirolimus в диапазон от 4 до 12 ng/ml. Оптималната терапия изисква мониториране на серумните концентрации на медикамента при всички пациенти. Серумните нива на sirolimus трябва да бъдат внимателно мониторирани при следните групи пациенти: (1) болни с чернодробни увреждания; (2) когато се прилагат едновременно мощни индуктори (напр. rifampicin, rifabutin) или инхибитори (напр. ketoconazole) на CYP3A4, както и след тяхното спиране (виж раздел 4.5); и/или (3) ако дозировката на ciclosporin е значително редуцирана или е преустановен приема на медикамента, тъй като такива пациенти обикновено изискват специален режим на дозиране.

За да се минимализира променливостта на серумните концентрации на Rapamune, медикаментът трябва да се приема по едно и също време спрямо времето на прием на ciclosporin, 4 часа след взимане на дозата ciclosporin и постоянно, или с или без храна (виж раздел 5.2). Оптимално, корекциите в дозите на Rapamune трябва да се основават на повече от едно измерване на серумните концентрации за период над 5 дни след предшестващата промяна в терапията. Пациентите могат да преминават от лечение с перорален разтвор на терапия с таблетки без да се променя дозировката на медикамента в милиграми. Препоръчва се проследяване на серумните концентрации 1-2 седмици след промяна на лекарствената форма или съдържанието на лекарствено вещество в една таблетка, за да се потвърди, че концентрациите са в препоръчаните оптимални граници.

След прекратяване на лечението с ciclosporin се препоръчва постигането на серумни концентрации от 12 до 20 ng/ml (хроматографско изследване). Ciclosporin потиска метаболизма на sirolimus и следователно нивата на sirolimus ще се понижат след спиране на ciclosporin, освен ако дозата на sirolimus не бъде увеличена. Средно дозата на sirolimus трябва да бъде 4-кратно по-висока, за да се компенсира от една страна отсъствието на фармакокинетично взаимодействие (2-кратно увеличение) и от друга страна-необходимостта от допълнителна имunosупресия при отсъствие на ciclosporin (2-двукратно увеличение). Скоростта, с която дозата на sirolimus се увеличава трябва да съответства на скоростта на елиминиране на ciclosporin.

Препоръчаните граници на дозата за sirolimus се основават на хроматографски методи. Средно, хроматографските методи с ултравиолетово или мас-спектрометрично изследване показват резултати приблизително 20% по-ниски от имунологичното изследване на серумните концентрации. Корекциите до желаните граници на дозата трябва да се правят според резултатите от проведените изследвания за определяне на серумните концентрации на sirolimus. Следователно, трябва да се прави сравнение между публикуваните в литературата концентрации и концентрациите при отделните пациенти, според последните определяния, като се познават в детайли използваните методите на изследване.

Терапевтичните лекарствени концентрации не трябва да са единствената основа за корекции на лечението със sirolimus. Внимателно трябва да се проследяват



клиничните признаци/симптоми, резултатите от тъканната биопсия и лабораторните показатели.

Други препоръки при употреба: Ciclosporin (микроемулсия) и други лекарствени и нелекарствени продукти могат да взаимодействат със sirolimus (виж раздел 4.5).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към sirolimus или някое от помощните вещества.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Rapamune не е проучван достатъчно при пациенти с висок имунологичен риск (виж раздел 5.1).

Едновременна употреба с други имunosупресивни агенти

Sirolimus е прилаган едновременно със следните вещества по време на клинични проучвания: ciclosporin, azathioprine, mycophenolate mofetil, corticosteroids, и цитотоксични антитела. Sirolimus не е проучван достатъчно в комбинация с други имunosупресивни средства.

Имunosупресивните агенти могат да окажат влияние върху отговора при ваксинация. По-време на лечение с имunosупресори, включително Rapamune, ваксинацията може да бъде по-малко ефективна. В периода на лечение с Rapamune трябва да се избягва прилагане на ваксини.

Фармакокинетиката на Rapamune не е проучвана при пациенти с тежки чернодробни увреждания. Препоръчва се серумните нива на sirolimus да се проследяват внимателно при пациенти с чернодробни увреждания.

Едновременното приложение на sirolimus с мощни инхибитори на CYP3A4 (като ketoconazole, voriconazole, itraconazole, telithromycin или clarithromycin) или индуктори на CYP3A4 (като rifampicin, rifabutin) не се препоръчва (виж раздел 4.5).

Повишен риск от развитие на инфекции и евентуална поява на лимфом или други злокачествени образувания, особено на кожата, може да се наблюдава след имunosупресия (виж раздел 4.8). Прекомерното потискане на имунната система може също да увеличи риска от инфекции, включително опортюнистични инфекции, инфекции с фатален изход и сепсис.

Безопасността и ефикасността на Rapamune като имunosупресивна терапия при пациенти с чернодробна трансплантация не е установена и по тази причина това приложение не се препоръчва.

В две клинични проучвания при de novo пациенти с чернодробна трансплантация приложението на sirolimus заедно с ciclosporin или tacrolimus се свързва с повишен



риск от възникване на чернодробна артериална тромбоза, в повечето случаи водеща до отхвърляне на трансплантата или смърт.

При de novo пациенти с белодробна трансплантация се съобщават случаи на бронхиална анастомозна дехистенция, най-често с фатален изход, когато sirolimus се прилага като част от имunosупресивната терапия.

Реакции на свръхчувствителност, включително анафилактични/ анафилактоидни реакции, **ангиоедема и васкулит (като реакция на свръхчувствителност)** се свързват с приложението на sirolimus (виж раздел 4.8.)

Както обикновено, при пациенти с повишен риск за рак на кожата, излагането на слънчева светлина и ултравиолетови лъчи трябва да се ограничава чрез носенето на защитно облекло и употребата на крем с висок защитен фактор.

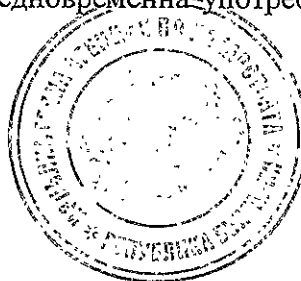
Отбелязани са случаи на пневмония, причинена от *Pneumocystis carinii* при пациенти, при които не е провеждана антимикуробна профилактика. Следователно, трябва да се провежда антимикуробна профилактика за пневмония, причинена от *Pneumocystis carinii* през първите 12 месеца след трансплантацията.

Препоръчва се провеждането на цитомегаловирусна (CMV) профилактика в продължение на три месеца след трансплантацията, особено при пациенти с повишен риск за заболяване причинено от CMV.

Употребата на Rapamune при пациенти с бъбречна трансплантация е свързана с повишаване стойностите на серумния холестерол и триглицериди, което може да наложи провеждане на лечение. Пациентите, при които е приложен Rapamune, трябва да бъдат мониторираны за хиперлипидемия чрез лабораторни изследвания и ако такава се докаже, трябва да се предприемат мерки като диета, физическа активност и използване на хиполипемични лекарства. Съотношението риск/полза трябва да бъде добре преценено при пациенти с установена хиперлипидемия преди започване на имunosупресивна терапия, включително с Rapamune. По същия начин съотношението риск/полза от продължаването на лечението с Rapamune трябва да бъде преоценено при пациенти с тежка рефрактерна на лечение хиперлипидемия.

Съвместното приложение на Rapamune и HMG-CoA редуктазни инхибитори и/или фибрати е понесено добре в клинични проучвания. В периода на лечение с Rapamune, пациентите получаващи HMG-CoA редуктазен инхибитор и/или фибрат, трябва да бъдат внимателно проследявани за възможната поява на рабдомиолиза и други нежелани реакции, както се посочва в съответните кратки характеристики на тези продукти.

Бъбречната функция трябва да бъде следена по време на съвместна употреба на Rapamune и ciclosporin. Подходяща корекция на имunosупресивната дозировка трябва да бъде обмислена при пациенти с повишени стойности на серумния креатинин. Необходимо е особено внимание при едновременна употреба с други



лекарства, за които е известно, че имат увреждащ ефект върху бъбречната функция.

При пациенти, лекувани с ciclosporin и Rapamune в продължение на повече от 3 месеца са установени по-високи серумни нива на креатинина и по-ниски показатели на гломерулната филтрация в сравнение с пациентите в контролните групи, лекувани с ciclosporin и плацебо или azathioprine. Пациентите, при които ciclosporin е спрял успешно показват по-ниски серумни нива на креатинина и по-висока гломерулна филтрация в сравнение с пациентите, оставени на циклоспоринова терапия. Продължаване на комбинираното прилагане на ciclosporin и Rapamune като поддържащо лечение не се препоръчва до получаване на допълнителни клинични данни.

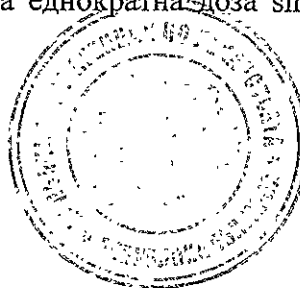
Съвместното приложение на Rapamune и инхибитори на calcineurin може да увеличи риска от хемолитичен уремичен синдром, предизвикан от инхибитори на calcineurin /тромбоцит-тромбopenична пурпура /тромботична микроангиопатия (HUS/TTP/TMA).

Sirolimus таблетки съдържат захароза и лактоза. При тези пациенти, при които съществува анамнеза за недостиг на захароза, недостиг на изомалтаза, непоносимост към фруктоза, абнормална абсорбция на глюкоза, абнормна абсорбция на галактоза, непоносимост към галактоза (например галактоземия) или дефицит на Lapp лактоза, трябва внимателно да се прецени съотношението риск/полза преди да се предпишат таблетки sirolimus.

4.5 Лекарствени и други взаимодействия

Sirolimus се метаболизира главно от CYP3A4 изоензим в интестиналната стена и черния дроб. Sirolimus е също така субстрат за мулти-лекарствената ефлукс помпа, P-glycoprotein (P-gp), локализиран в тънките черва. Следователно, абсорбцията и последващата елиминация на абсорбирания в системното кръвообращение sirolimus може да бъде повлияно от субстанции, въздействащи върху тези протеини. Инхибиторите на CYP3A4 (като ketoconazole, voriconazole, itraconazole, telithromycin или clarithromycin) увеличават метаболизма на sirolimus и повишават серумните нива на sirolimus. Индукторите на CYP3A4 (като rifampicin, rifabutin) забавят метаболизма на sirolimus и повишават серумните нива на sirolimus. Едновременното приложение на sirolimus с мощни инхибитори на CYP3A4 или индуктори на CYP3A4 не се препоръчва (виж раздел 4.4).

Ciclosporin (CYP3A4 субстрат): Скоростта и степента на абсорбция на Rapamune таблетки се повлиява значително от ciclosporin A (CsA). Прилагането на sirolimus едновременно (5 mg), на 2-я час (5 mg) и на 4-ия час (10 mg) след приложението на CsA (300 mg) води до повишаване на AUC на sirolimus респективно с приблизително 183%, 141% и 80%. Ефектът на CsA се показва още от повишението на C_{max} и t_{max} на sirolimus. Когато sirolimus се прилага 2 часа преди CsA, C_{max} и AUC на sirolimus не се повлияват. Прилагането на еднократна доза sirolimus не



повлиява фармакокинетиката на ciclosporin (микроемулсия) при здрави доброволци, когато се прилага едновременно или през 4 часа. Препоръчва се приема на Rapamune да става 4 часа след ciclosporin (микроемулсия).

Rifampicin (CYP3A4 индуктор): Приложението на многократни дози на rifampicin понижава серумните нива на sirolimus след еднократно прилагане на 10 mg Rapamune перорален разтвор. Rifampicin повишава клирънса на sirolimus приблизително 5,5-пъти и намалява AUC и C_{max} с около 82% и 71%, респективно. Едновременното приложение на sirolimus с rifampicin не се препоръчва (виж раздел 4.4).

Ketoconazole (CYP3A4 инхибитор): Многократното приложение на ketoconazole значително повлиява скоростта и степента на абсорбция на sirolimus от пероралния разтвор Rapamune, както показва повишението на C_{max} , t_{max} и AUC на sirolimus, съответно 4,3; 1,4 и 10,9 пъти. Едновременното приложение на sirolimus с ketoconazole не се препоръчва (виж раздел 4.4).

Voriconazole (CYP3A4 инхибитор): Има съобщения, че едновременното приложение на sirolimus (2 mg единична доза) и на многократни дози перорален voriconazole (400 mg на всеки 12 часа в продължение на 1 ден, а след това 100 mg на всеки 12 часа в продължение на 8 дни) при здрави доброволци води до повишаване C_{max} и AUC на sirolimus със средно 7 и 11 пъти, респективно. Едновременното приложение на sirolimus с voriconazole не се препоръчва (виж раздел 4.4).

Diltiazem (CYP3A4 инхибитор): Едновременна перорална употреба на 10 mg Rapamune перорален разтвор и 120 mg diltiazem значително повлиява бионаличността на sirolimus. C_{max} , t_{max} и AUC на sirolimus се увеличават съответно 1,4; 1,3 и 1,6 пъти. Sirolimus не повлиява фармакокинетиката на diltiazem или неговите метаболити desacetyldiltiazem и desmethyldiltiazem. Ако се прилага diltiazem, серумните нива на sirolimus трябва да бъдат проследявани и евентуално може да се наложи корекция на дозата.

Verapamil (CYP3A4 инхибитор): Многократното приложение на verapamil и перорален разтвор sirolimus значително повлиява скоростта и степента на абсорбция и на двете лекарства. C_{max} , t_{max} и AUC на sirolimus се увеличават съответно 2,3; 1,1 и 2,2 пъти. C_{max} и AUC на verapamil се увеличават 1,5 пъти, а t_{max} се намалява 24%. Серумните нива на sirolimus трябва да бъдат проследявани и да се предвиди адекватна редукция на дозите и на двете лекарства.

Erythromycin (CYP3A4 инхибитор): Многократното приложение на erythromycin и перорален разтвор sirolimus значително повлиява скоростта и степента на абсорбция и на двете лекарства. C_{max} , t_{max} и AUC на sirolimus се увеличават съответно 4,4; 1,4 и 4,2 пъти. C_{max} , t_{max} и AUC на erythromycin се увеличават съответно 1,6; 1,3 и 1,7 пъти. Серумните нива на sirolimus трябва да бъдат проследявани и да се предвиди адекватна редукция на дозите и на двете лекарства.



Орални контрацептиви: Не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични взаимодействия между Rapamune перорален разтвор и 0,3 mg norgestrel/ 0,03 mg ethinyl estradiol. Въпреки че резултатите от клинични проучвания на взаимодействието с единична доза орални контрацептиви предполагат липса на фармакокинетични взаимодействия, тези резултати не изключват възможността за промени във фармакокинетиката, които могат да повлияят ефективността на оралните контрацептиви по време на продължително лечение с Rapamune.

Други възможни взаимодействия: Средномощните и слабите инхибитори на CYP3A4 могат да забавят метаболизма на sirolimus и да повишат серумните нива на sirolimus (напр. **калциеви антагонисти:** nicardipine; **антимикотични средства:** clotrimazole, fluconazole; **антибиотици:** troleandomycin; **други субстанции:** bromocriptine, cimetidine, danazol, **протеазни инхибитори**).

Индукторите на CYP3A4 могат да засилят метаболизма на sirolimus и да понижат кръвните му концентрации (напр. Жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), **антиконвулсанти:** carbamazepine, phenobarbital, phenytoin).

Въпреки че sirolimus инхибира човешки чернодробни микрозомални cytochrome P₄₅₀ CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, и CYP3A4/5 *in vitro*, не се очаква потискане на ефективността на тези изоензими *in vivo*, тъй като концентрациите на sirolimus, необходими за такова инхибиране са много по-високи от тези, които са наблюдавани при пациенти, получаващи терапевтични дози на Rapamune. Инхибиторите на P-gp могат да намалят излъчването на sirolimus от интестиналните клетки и да увеличат концентрациите на sirolimus.

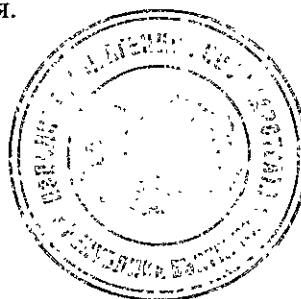
Сокът от грейпфрут повлиява метаболитния от CYP3A4 метаболизъм и употребата му трябва да се избягва.

Не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични взаимодействия на sirolimus с някои от следните вещества: acyclovir, atorvastatin, digoxin, glibenclamide, methylprednisolone, nifedipine, prednisolone, и trimethoprim/sulphamethoxazole.

Могат да бъдат наблюдавани фармакокинетични взаимодействия с гастроинтестинални прокинетици като cisapride и metoclopramide.

4.6 Бременност и кърмене

Не съществуват задоволителни данни за употребата на Rapamune при бременни жени. Проучванията върху животни показват репродуктивна токсичност (виж раздел 5.3). Потенциалният риск за хората не е изяснен. Rapamune не трябва да се прилага по време на бременност, освен ако това не е строго показано. По време на лечението с Rapamune и 12 седмици след преустановяване приема на медикамента е необходимо прилагане на ефективна контрацепция.



След приложението на радиологично маркиран sirolimus, радиоактивността се излъчва в кърмата на кърмещи пълхове. Не е известно дали sirolimus се екскретира в кърмата при хора. Заради потенциалния риск от нежелани реакции от sirolimus при кърмачетата, кърменето трябва да бъде прекратено по време на лечението.

4.7 Ефекти върху способностите за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания на ефектите върху способностите за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

По-долу са изброени нежеланите реакции, наблюдавани по време на клиничните изпитвания и през пост-маркетинговия период. Включени са само събитията, за които има достатъчно силно съмнение за причинно-следствена връзка с употребата на Rapamune.

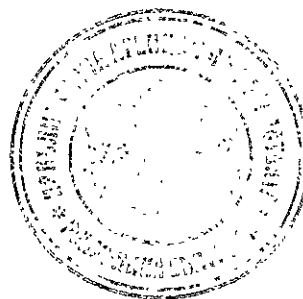
Болшинството от пациентите, включени в клиничните проучвания са лекувани с ciclosporin и кортикостероиди. Следователно, честотата на посочените нежелани реакции се отнася до приложението на Rapamune в комбинация с ciclosporin и кортикостероиди.

Честотата на нежеланите реакции може да се увеличи с повишаване на серумните концентрации на sirolimus.

Честотата на нежеланите реакции, посочени по-долу е определена въз основа на данните от пет клинични проучвания при болни с бъбречна трансплантация. Те включват две рандомизирани, двойно-слепи, мултицентрови контролирани изпитвания на 499 пациенти с бъбречна трансплантация, приемащи Rapamune 2 mg/ден и 477 болни, получаващи Rapamune 5 mg/ден, заедно с ciclosporin и кортикостероиди. В едно рандомизирано открито проучване, в което са включени 477 болни, са сравнени пациенти, третирани с таблетната форма (238 пациента) с тези, които приемат разтвор (239 пациента). Освен това са използвани данни от други две открити проучвания, включващи 771 пациенти, които първоначално са третирани с Rapamune (246 пациента, приемащи перорален разтвор и 525 пациента-таблетки) и ciclosporin. Тези пациенти са рандомизирани да продължат терапията с ciclosporin или постепенно да се преустанови прилагането на ciclosporin до 2-3 месеца след трансплантацията. По-принцип данните за безопасността на Rapamune таблетки не се различават от тази на пероралния разтвор при проведените клинични проучвания.

Нежеланите реакции са изброени според следните категории:

Много чести:	> 1/10
Чести:	>1/100 и <1/10
Не толкова чести:	>1/1000 и <1/100
Редки:	>1/10 000 и <1/1000



Организмът като цяло:

Много чести: лимфоцеле, периферен оток.
Чести: неправилно заздравяване, оток, повишена температура, гъбични, вирусни или бактериални инфекции (напр. причинени от mycobacteria, Epstein-Barr вирус, CMV и Herpes zoster), Herpes simplex, сепсис.

Сърдечни нарушения

Чести: тахикардия.

Съдови нарушения

Чести: венозен тромбоемболизъм.

Гастроинтестинални нарушения:

Много чести: коремна болка, диария.

Чести: стоматит.

Не толкова чести: панкреатит.

Нарушения на кръвна и лимфна система:

Много чести: анемия, тромбоцитопения.

Чести: левкопения, тромбоцито-тромбопенична пурпура / хемолитичен уремичен синдром.

Не толкова чести: лимфом / пост-трансплантационно лимфопролиферативно заболяване, панцитопения.

Редки: лимфоедема

Нарушения на имунната система:

Редки: реакции на свръхчувствителност, включително анафилактични/ анафилактоидни реакции, *ангиоедема и васкулит (като реакция на свръхчувствителност) (виж раздел 4.4).*

Нарушения на метаболизма:

Много чести: хиперхолестеролемия; хипертриглицеридемия (хиперлипемия), хипокалиемия, повишена лактат-деhidрогеназа (LDH).

Чести: отклонения в показателите на чернодробните функции, повишаване на трансаминазите *SGOT и SGPT.*

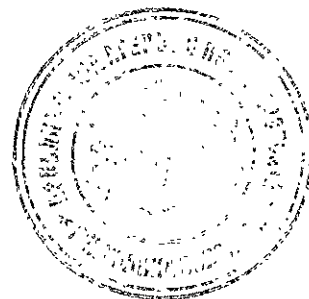
Мускулно-скелетни, съединително-тъканни и костни нарушения:

Много чести: артралгия.

Чести: костна некроза.

Респираторни, торакални и медиастинални нарушения:

Чести: епистаксис, пневмония, пневмонит.



Нарушения на кожата и подкожните тъкани:

Много чести: акне.
Чести: обрив.

Бъбречни и пикочни нарушения:

Много чести: инфекции на пикочните пътища.
Чести: пиелонефрит.

Имуносупресията повишава риска от развитие на лимфом или други злокачествени образувания, особено такива на кожата (виж раздел 4.4).

Наблюдавани са случаи на интерстициално белодробно увреждане (включително пневмонит и рядко облитериращ бронхиолит, организирана пневмония (ВООР) и белодробни фибрози), понякога с фатален изход, без доказан инфекциозен причинител при пациенти, подложени на имуносупресивно лечение, включително Rapamune. В някои случаи интерстициалното белодробно увреждане отзвучава след спиране на лечението или след намаляване на дозата на Rapamune. Рискът може да се увеличи при повишаване на серумните нива на sirolimus.

Отбелязана е хепатотоксичност, като рискът може да се увеличи при повишаване на серумните нива на sirolimus. В редки случаи се съобщава за чернодробна некроза с фатален изход при повишени серумни концентрации на sirolimus.

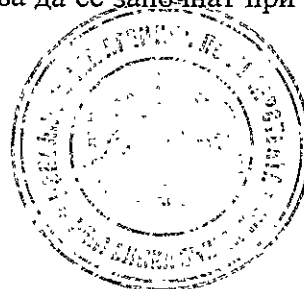
Има съобщения за случаи на неправилно заздравяване след трансплантация, които включват фасциална дехисценция и разпадане на анастомозата (например на раната, съдовете, дихателните пътища, уретера, жлъчните пътища).

Съвместното приложение на sirolimus и инхибитори на calcineurin може да увеличи риска от хемолитичен уремичен синдром /тромботична-тромбоцитопенична пурпура/тромботична микроангиопатия (HUS/TTP/TMA), предизвикани от инхибитори на calcineurin.

В проучване, което се провежда в момента и изследва безопасността и ефикасността при преминаване от инхибитори на calcineurin към sirolimus (таргетни нива 12-20 ng/ml) при поддържащо лечение на пациенти с бъбречна трансплантация, е прекратено включването на нови пациенти в групата (n=90) с ниво на базовата гломерулна филтрация по-малко от 40 ml/min. Наблюдава се висока честота на сериозните нежелани реакции, включително пневмония, остро отхвърляне, загуба на трансплантацията и смърт в групата пациенти, лекувани със sirolimus (n=60, средно време след трансплантацията 36 месеца).

4.9 Предозиране

За момента опитът при предозиране на медикамента е ограничен. При един пациент е наблюдаван епизод на предсърдно мъждене след прием на 150 mg Rapamune. По принцип нежеланите реакции при предозиране са съвместими с тези, изброени в раздел 4.8. Общи поддържащи мерки трябва да се започнат при всички



случаи на предозиране. Основавайки се на слабата разтворимост във вода и високото свързване на Rapamune с еритроцитите и плазмените протеини, се предполага, че препаратът не би могъл да се диализира в значителна степен.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: селективни имunosупресивни средства. АТС код: L04A A10.

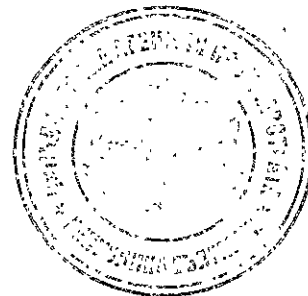
Sirolimus потиска Т- клетъчната активация, индуцирана от повечето стимули, чрез блокиране на калций-зависимата и калций-независимата вътреклетъчна трансдукция на сигнали. Проучванията показват, че неговите ефекти се медиатират чрез механизъм, който е различен от този на ciclosporin, tacrolimus и други имunosупресивни агенти. Експериментални данни показват, че sirolimus се свързва със специфичен цитозоличен протеин FKPB-12 и че комплексът FKPB 12-sirolimus потиска активността на mammalian Target Of Rapamycin (mTOR), критична киназа за прогресията на клетъчния цикъл. Инхибирането на mTOR води до блокиране на няколко специфични пътища за трансдукция на сигнали. Системата води до потискане на лимфоцитното активиране и в резултат на това до имunosупресия.

При животни sirolimus има директен ефект върху активирането на Т и В клетките като потиска имунологично медираните реакции, като отхвърляне на трансплантата.

В проучването са включени болни с нисък до среден имунологичен риск, трансплантирани с орган от труп или жив донор, при които ciclosporin е изваден от терапевтичната схема и поддържащото лечение е провеждано със sirolimus. Освен това, са включени и пациенти с повторна бъбречна трансплантация с преживяемост на първия трансплантат най-малко от 6 месеца. Ciclosporin не е спрял при пациенти с 3 остри епизода на отхвърляне на трансплантата по класификацията на Banff, които са зависими от диализно лечение, които имат серумен креатинин > 400 $\mu\text{mol/L}$ или които са с ограничена бъбречна функция, което не способства за спирането на ciclosporin. В рамките на проучването за отстраняване на ciclosporin от терапевтичната схема и провеждане на поддържащо лечение със sirolimus, не са проучени достатъчен брой пациенти, които са с висок имунологичен риск за отхвърляне на трансплантата и не са показани за такъв терапевтичен подход.

5.2 Фармакокинетични свойства

По-голяма част от общата фармакокинетична информация е получена при използване на пероралния разтвор, лекарствена форма, за която първо са обобщени данните. Информацията, която е пряко свързана с таблетната форма е обобщена по-специално в раздела *Таблетки за перорално приложение*.



Перорален разтвор

След прилагане на перорален разтвор приложение sirolimus бързо се абсорбира, като времето до пиковата концентрация е 1 час при здрави доброволци след еднократен прием и 2 часа при пациенти с добре функциониращ трансплантиран бъбрек при многократен прием. Системната бионаличност на sirolimus, приложен в комбинация с ciclosporin (Sandimmune) е приблизително 14%. При многократно приложение средните серумни концентрации на sirolimus се повишават приблизително 3 пъти. Крайното време на полуелиминация при пациенти с добре функциониращ трансплантиран бъбрек след прилагане на многократни перорални дози е 62 ± 16 h. Ефективното време на полуелиминация обаче е по-кратко и средните steady-state концентрации се постигат след 5 до 7 дни. Съотношението кръв/плазма (В/Р) от 36 показва, че sirolimus се разпределя предимно във формените кръвни елементи.

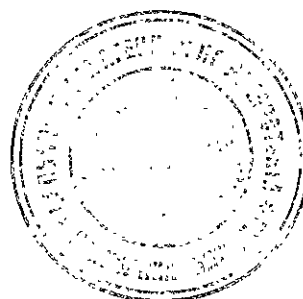
Sirolimus е едновременно субстрат за цитохром P450 IIIA4 (CYP3A4) и P-гликопротеин. Sirolimus се метаболизира предимно чрез O-деметиране и/или хидроксилране. Доказани са седем основни метаболита, включващи hydroxyl, demethyl и hydroxydemethyl в кръвта. Sirolimus е основният компонент в кръвта и обуславя над 90% от имunosупресивната активност. След еднократен прием [14 C] на sirolimus при здрави доброволци е установено, че преобладаващата част (91,1%) от радиоактивността се открива във фекалиите, а само малко количество се екскретира в урината (2,2%).

Клиничните проучвания на Rapamune не включват достатъчен брой пациенти на възраст над 65 години, за да се определи дали те се повлияват по различен начин от по-младите болни. Данните за серумните концентрации на sirolimus при 35 пациенти с бъбречна трансплантация над 65 годишна възраст са сходни на тези при възрастните пациенти (n=822) между 18 и 65 години.

При педиатрични пациенти на диализно лечение (30% до 50% намаляване на гломерулната филтрация), на възраст между 5 и 11 години и между 12 и 18 години, средното CL/F при нормализирано телесно тегло е по-голямо за деца в по-ранна възраст (580 ml/h/kg), отколкото при по-големи пациенти от тази възрастова група (450 ml/h/kg) в сравнение с възрастни (287 ml/h/kg). Отчетено е голямо разнообразие между отделните индивиди във възрастовите групи.

При пациенти с леко и средно тежко чернодробно увреждане (по класификацията на Child-Pugh A или B) средните стойности на AUC и $t_{1/2}$ на sirolimus са повишени съответно с 61% и 43% и CL/F е понижено с 33% в сравнение с нормалните здрави субекти. Фармакокинетиката на sirolimus не е проучвана при пациенти с тежки чернодробни увреждания.

Фармакокинетиката на sirolimus е сходна при различните групи с увреждания на бъбречната функция, вариращи от нормална до отсъстваща функция (пациенти на диализно лечение).



Таблетки за перорално приложение

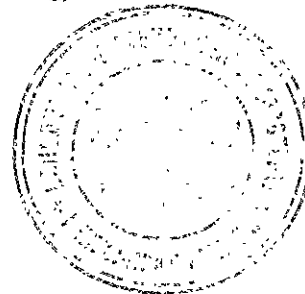
При здрави доброволци е установено, че средните стойности на бионаличността след еднократен прием на таблетната форма са с около 27% по-високи в сравнение с тези на пероралния разтвор. Отчетено е понижаване на средните стойности на C_{max} с 35% и удължаване на t_{max} с 82%. Различията по отношение на бионаличността са по-слабо изразени при пациенти с трансплантиран бъбрек, при които е уточнена необходимата доза за поддържане на постоянни серумни нива на препаратата, като идентичният терапевтичен ефект е доказан при проведено рандомизирано проучване, включващо 477 пациента. При преминаване от прием на перорален разтвор на лечение с таблетна форма се препоръчва използване на същата доза и контролиране на серумните концентрации на sirolimus след 1-2 седмици, за да се потвърди, че те се поддържат в препоръчаните граници. Също така, при смяна на таблетки с различно съдържание на лекарствено вещество, е препоръчително да се установи равновесната плазмена концентрация.

При 24 здрави доброволци, приемащи Rapamune таблетки с богата на мазнини диета е установено повишаване на C_{max} , t_{max} и AUC, съответно с 65%, 32% и 23%. За ограничаване на променливостта, таблетките Rapamune трябва да се приемат последователно с или без храна. Сокът от грейпфрут оказва влияние по отношение на CYP3A-медиацията метаболитизъм и по тази причина трябва да се избягва неговия прием.

Концентрациите на sirolimus след еднократно приложение на Rapamune таблетки (5 mg) при здрави доброволци са пропорционални на приетата доза между 5 и 40 mg.

Начална терапия (2 до 3 месеца след трансплантацията) При повечето болни приемащи Rapamune таблетки с първоначална насищаща доза от 6 mg, последвана от начална поддържаща доза от 2 mg, бързо се достига steady-state ниво на серумните концентрации на sirolimus в препоръчаните терапевтични граници (4 до 12 ng/ml, хроматографско изследване). Фармакокинетичните параметри на sirolimus при дневни дози от 2 mg Rapamune таблетки, приложени в комбинация с ciclosporin микроемулсия (4 часа преди приема на Rapamune таблетки) и кортикостероиди при 13 болни с бъбречна трансплантация, основаващи се на събраните от 1 до 3 месеца след трансплантацията данни, са: $C_{min,ss}$ 7,39±2,18 ng/ml; $C_{max,ss}$ 15,0±4,9 ng/ml; $t_{max,ss}$ 3,46±2,4 h; $AUC_{\tau,ss}$ 230±67 ng.h/ml; CL/F/WT 139±63 ml/h/kg (параметри определени от резултатите на LC-MS/MS изследване). Съответните резултати от използване на пероралния разтвор при същото клинично проучване са: $C_{min,ss}$ 5,40±2,50 ng/ml; $C_{max,ss}$ 14,4±5,3 ng/ml; $t_{max,ss}$ 2,12±0,84 h; AUC_{1ss} 194±78 ng.h/ml; CL/F/WT 173±50 ml/h/kg. Установена е значителна корелация между средните серумни нива на sirolimus, определени посредством LC-MS/MS изследване ($r^2 = 0,85$) и $AUC_{\tau,ss}$.

Въз основа на данните от мониторирането на всички пациенти по време на едновременното лечение с ciclosporin са установени средни серумни концентрации (10-и, 90-и персентил), определени с имунологичен метод 10,8±3,8 ng/ml (6,3 до 15,8 ng/ml) и дневни дози съответно 2,1±0,70 mg (1,5 до 2,7 mg).



Поддържащо лечение: От третия до дванадесетия месец след преустановяване приема на ciclosporin са установени средни серумни концентрации (10-и, 90-и перцентил), определени с имунологичен метод $23,3 \pm 5,1$ ng/ml (16,9 до 29,6 ng/ml) и дневни дози съответно $8,2 \pm 4,2$ mg (3,6 до 13,6 mg). Следователно, дозата на sirolimus е 4 пъти по-висока от изискванията, както по отношение на липса на фармакокинетични взаимодействия с ciclosporin (двукратно увеличение), така и за повишените имunosупресивни нужди при отсъствие на прием на ciclosporin (двукратно увеличение).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Нежеланите реакции, които не са наблюдавани при клинични изпитвания, но са отбелязвани при животни след експозиция на нива, подобни на тези от клиничната практика и с възможна значимост за клиничната употреба са следните: вакуолизация на островните клетки на панкреаса, тестикуларна тубулна дегенерация, гастроинтестинална улцерация, костни фрактури и образуване на калус, чернодробна хематопоеза, белодробна фосфолипидоза.

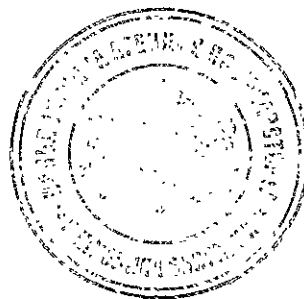
Sirolimus не показва мутагенност при *in vitro* изследвания на бактериална обратна мутация, изпитване за хромозомни аберации на Овариални клетки от Китайски Хамстер, изпитвания върху мишки за лимфомна клетъчна мутация или *in vivo* микронуклеарно изпитване върху мишки.

Изпитванията за канцерогенност, проведени върху мишки и плъхове показват увеличен брой случаи на лимфоми (мъжки и женски плъхове), хепатоцелуларен аденом и карцином (мъжки мишки) и гранулоцитна левкемия (женски мишки). Известно е, че могат да се появят неоплазми (лимфоми) при хронична употреба на имunosупресивни агенти и има такива съобщения за редки случаи при пациенти. При мишки хроничните улцеративни кожни лезии се увеличават. Промените може да са свързани с хронична имunosупресия. При плъхове аденомите на тестикуларните интерстициални клетки са показателни за видово специфичен отговор на нивата на лутеинизиращия хормон и обикновено имат ограничена клинична значимост.

При изпитванията за репродуктивна токсичност е наблюдаван намален фертилитет при мъжките плъхове. Частично обратима редукция на броя на сперматозоидите е съобщен при 13-седмично изпитване върху плъхове. Намалено тегло на тестисите и/или хистологични лезии (напр. тубулна атрофия и тубулни гигантски клетки) са наблюдавани при проучвания върху плъхове и маймуни. При плъхове sirolimus причинява ембрио/фетотоксичност, проявена като морталитет и намалено фетално тегло (и свързана с това забавена скелетна осификация). (виж раздел 4.6).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества



Сърцевина на таблетката:

Lactose monohydrate
Macrogol
Magnesium stearate
Talc

Обвивка на таблетката:

Macrogol
Glyceryl monooleate
Pharmaceutical glaze
Anhydrous calcium sulphate
Microcrystalline cellulose
Sucrose
Titanium dioxide
Poloxamer 188
Povidone
Carnauba wax:
Red opacode S-1-15038 (shellac glaze ~45% in SD-45 alcohol, red iron oxide (E172), isopropyl alcohol, propylene glycol, ammonium hydroxide, simethicone emulsion 30%).

6.2 Несъвместимости

Не приложимо.

6.3 Срок на годност

2 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Блистерът трябва да се съхранява в картонената опаковка, за да се предпази от директна светлина.

6.5 Данни за опаковката

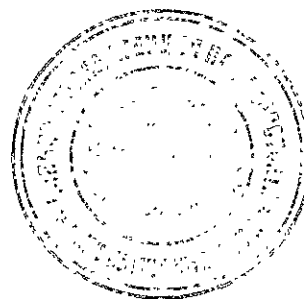
Блистерни опаковки от прозрачен поливинилхлорид (PVC)/полиетилен (PE)/полихлоротрифлуороетилен (Aclar) алуминий с 30 и 100 таблетки. Възможно е не всички видове опаковки да са в продажба.

6.6 Препоръки при употреба

Няма специални изисквания.

7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА В ЦЕНТРАЛНА И ИЗТОЧНА ЕВРОПА

Wyeth Lederle Pharma GmbH;



Storchengasse 1 A- 1150 Vienna, Austria

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20020931

**9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА/ПОДНОВЯВАНЕ
НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

20 Ноември 2002

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

Март 2006

