

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rapamune 1 mg/ml перорален разтвор.

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml съдържа 1 mg сиролимус (*sirolimus*).

Помощни вещества:

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Перорален разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Rapamune е предназначен за профилактика на органното отхвърляне след бъбречна трансплантация на възрастни пациенти с нисък до умерен имунологичен риск. Препоръчва се първоначално Rapamune да се използва в комбинация с микроемулсионен циклоспорин и кортикостероиди в продължение на 2 до 3 месеца. Rapamune може да се продължи като поддържаща терапия с кортикостероиди, само ако микроемулсионният циклоспорин може постепенно да се спре (вж. точки 4.2 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Rapamune е предназначен само за перорално приложение.

Лечението трябва да се назначи и да остане под контрола на специалист-трансплантолог с подходяща квалификация.

Употреба при възрастни

Първоначална терапия (2 до 3 месеца след трансплантацията): Обичайният режим на дозиране за Rapamune е 6 mg перорална натоварваща доза, приложена колкото се може по-скоро след трансплантацията, последвана от 2 mg веднъж дневно. Дозата Rapamune след това трябва да се индивидуализира, за да се получат нива в края на дозовия интервал в цяла кръв от 4 до 12 ng/ml (хроматографски анализ; вж. *Терапевтичен лекарствен мониторинг*). Терапията с Rapamune трябва да се оптимизира с намаляващи дози стероиди и микроемулсионен циклоспорин. За първите 2-3 месеца след трансплантацията препоръчителният диапазон на концентрации в края на дозовия интервал за циклоспорин е 150-400 ng/ml (анализ с моноклонални антитела или равностойна техника).

Поддържаща терапия: Циклоспорин трябва да се спре постепенно в продължение на 4 до 8 седмици и дозата Rapamune трябва да се коригира, за да се получат нива в края на дозовия интервал в цяла кръв от 12 до 20 ng/ml (хроматографски анализ; вж. *Терапевтичен лекарствен мониторинг*). Rapamune трябва да се дава с кортикостероиди. Ако за определени пациенти спирането на лечението с циклоспорин е или неуспешно, или не може да се опита, комбинацията от циклоспорин и Rapamune не трябва да се поддържа повече от 3 месеца след трансплантацията. При такива пациенти, когато е клинично уместно, Rapamune трябва да се преустанови и да се назначи алтернативна имunosупресивна схема на лечение.

Употреба при реципиенти от негроидната раса: Налице е ограничена информация в подкрепа на факта, че чернокожите реципиенти на бъбречни транспланти (главно афро-американци) се

нуждаят от по-високи дози и нива в края на дозовия интервал на сиролимус, за да се получи същата ефикасност както при нечернокожи пациенти. Понастоящем данните за ефикасността и безопасността са твърде ограничени, за да позволяват конкретни препоръки за употреба на сиролимус при реципиенти от негроидната раса.

Употреба при деца и юноши (<18 години): Наличните данни за безопасност и ефикасност не са достатъчни, за да се препоръча употреба на Rapamune при деца и юноши под 18-годишна възраст (вж. точки 4.8 и 5.1). Известната фармакокинетична информация за деца и юноши е ограничена (вж. точка 5.2).

Употреба при пациенти в старческа възраст (> 65 години): Клиничните проучвания на Rapamune не са обхванали достатъчен брой пациенти >65 години, за да се определи дали те ще реагират по-различно от по-младите пациенти. Данните за концентрацията на сиролимус в края на дозовия интервал при 35 пациента >65 години с бъбречни трансплантации са подобни на тези при групата (n=822) на възраст от 18 до 65 години.

Употреба при пациенти с бъбречно увреждане: Не се изисква коригиране на дозата (вж. точка 5.2).

Употреба при пациенти с чернодробно увреждане: Клирънсът на сиролимус може да е намален при пациенти с увредена чернодробна функция (вж. точка 5.2). При пациенти с тежко чернодробно увреждане се препоръчва поддържащата доза Rapamune да бъде намалена приблизително наполовина.

Препоръчва се внимателно да се мониторира нивата на сиролимус в края на дозовия интервал в цялостната кръв при пациенти с чернодробно увреждане (вж. *Терапевтичен лекарствен мониторинг*). Не се налага да се променя натоварващата доза Rapamune.

Терапевтичен лекарствен мониторинг: Повечето пациенти, получили 2 mg Rapamune 4 часа след циклоспорин, са имали концентрации на сиролимус в края на дозовия интервал в цялостната кръв в рамките на целевия диапазон от 4 до 12 ng/ml (изразено като стойности от хроматографски анализ). Оптималната терапия изисква мониториране на концентрацията на лекарствения продукт за всички пациенти. Нивата на сиролимус в цялостната кръв трябва да се следят внимателно при следните популации: (1) при пациенти с чернодробно увреждане; (2) когато индуктори или инхибитори на CYP3A4 се прилагат едновременно и след прекратяването им (вж. точка 4.5); и/или (3), ако дозата циклоспорин се намали значително или се прекрати, тъй като е най-голяма вероятността тези групи да имат специални изисквания за дозиране.

Терапевтичният лекарствен мониторинг не трябва да е единствената основа за коригиране на терапията със сиролимус. Трябва да се отделя нужното внимание и на клинични признаци/симптоми, тъканни биопсии и лабораторни параметри.

За да се сведе до минимум променливостта, Rapamune трябва да се приема по едно и също време спрямо циклоспорин, 4 часа след дозата циклоспорин и със или без храна, но винаги по един и същ начин (вж. точка 5.2). В оптималния случай коригирането на дозата Rapamune трябва да се базира на повече от едно ниво в края на дозовия интервал, получено >5 дни след предхождаща промяна на дозата.

След прекратяването на терапията с циклоспорин се препоръчва целеви диапазон на концентрациите в края на дозовите интервали от 12 до 20 ng/ml (хроматографски анализ). Циклоспорин инхибира метаболизма на сиролимус и следователно нивата на сиролимус ще намалееят, когато циклоспорин се прекрати, освен ако не се увеличи дозата сиролимус. Дозата сиролимус ще трябва да бъде средно 4 пъти по-висока, за да се компенсира както липсата на фармакокинетично взаимодействие (2-кратно увеличение), така и повишената нужда от имunosупресори в отсъствие на циклоспорин (2-кратно увеличение). Степента, в която се увеличава дозата сиролимус, трябва да съответства на степента на елиминиране на циклоспорин.

Ако по време на поддържащата терапия се налага(т) допълнителна(и) корекция(и) на дозата (след спирането на циклоспорин), при повечето пациенти тези корекции могат да се базират на просто съотношение: нова доза Rapamune = доза в момента x (целева концентрация / концентрация в момента). В допълнение към нова поддържаща доза трябва да се има предвид и натоварваща доза, когато се налага значително да се повишат концентрациите на сиролимус в края на дозовия интервал: натоварваща доза Rapamune = 3 x (нова поддържаща доза – поддържаща доза в момента). Максималната доза Rapamune, приложена в един ден, не трябва да надвишава 40 mg. Ако изчислената дневна доза надвишава 40 mg поради добавянето на натоварваща доза, натоварващата доза трябва да се приложи в продължение на 2 дни. Концентрациите на сиролимус в края на дозовия интервал трябва да се следят най-малко 3-4 дни след натоварваща(и) доза(и).

При пациенти с тежко чернодробно увреждане трябва да се извършва мониториране на всеки 5 до 7 дни, докато 3 последователни най-ниски нива покажат стабилни концентрации на сиролимус след корекция на дозата или след натоварваща доза поради забавеното достигане на стационарно състояние, дължащо се на удължения полуживот.

Препоръчаните 24-часови диапазони на концентрация на сиролимус в края на дозовия интервал се основават на хроматографски методи. Използвани са няколко тестови методологии за измерване на концентрациите на сиролимус в цяла кръв. Понастоящем в клиничната практика концентрацията на сиролимус в цяла кръв се измерва както с хроматографски, така и с имунологични методологии. Стойностите за концентрацията, получени чрез тези различни методологии, не са взаимозаменяеми. Всички концентрации на сиролимус, цитирани в тази Кратка характеристика на продукта, са или измерени с хроматографски методи, или са преобразувани в еквиваленти според хроматографски метод. Целевият диапазон трябва да се коригира в зависимост от теста, използван за определяне на концентрациите на сиролимус в края на дозовия интервал. Тъй като резултатите зависят от теста и от лабораторията и могат да се променят с времето, корекциите на целевия терапевтичен диапазон трябва да се правят при задълбочено познаване на конкретния тест, използван в лабораторията.

Следователно лекарите трябва да бъдат постоянно информирани от отговорни представители за използваната от тях лаборатория и метода за определяне на концентрацията на сиролимус.

Други фактори за употреба: Циклоспорин (микроемулсионен) и други лекарствени или нелекарствени продукти могат да си взаимодействат със сиролимус (вж. точка 4.5).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Rapamune не е достатъчно проучен при пациенти с висок имунологичен риск (вж. точка 5.1).

Едновременна употреба с други имunosупресори

В клинични проучвания сиролимус се прилага едновременно със следните лекарствени продукти: циклоспорин, азатиоприн, микофенолат мофетил, кортикостероиди и цитотоксични антители. Комбинираното приложение на сиролимус с други имunosупресори не е изследвано подробно.

На базата на информация от последващи клинични проучвания използването на Rapamune, микофенолат мофетил и кортикостероиди в комбинация с индуциране на IL-2 рецептор на антителя (IL2R Ab) не се препоръчва при *de novo* бъбречна трансплантация (вж. точка 5.1).

Имуносупресорите могат да повлияят отговора към ваксините. По време на лечение с имуносупресори, в т. ч. и Rapamune, ваксинирането може да има по-слаб ефект. Употребата на живи ваксини трябва да се избягва при лечение с Rapamune.

При пациенти с чернодробно увреждане се препоръчва внимателно да се следят нивата на сиरोлимус в края на дозовия интервал в цяла кръв. При пациенти с тежко чернодробно увреждане се препоръчва намаляване на поддържащата доза наполовина на базата на намаления клирънс (вж. точки 4.2 и 5.2). Тъй като при тези пациенти полуживотът е удължен, след натоварваща доза или промяна на дозата трябва да се извърши терапевтичен лекарствен мониторинг за по-продължителен период от време, докато се достигнат стабилни концентрации (вж. точки 4.2 и 5.2).

Едновременното приемане на сиरोлимус със силни инхибитори на СYP3A4 (като кетоконазол, вориконазол, итраконазол, телитромицин или кларитромицин) или с индуктори на СYP3A4 (като рифампин, рифабутин) не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Имуносупресията може да доведе до повишена податливост на инфекции и до възможно развитие на лимфом и други злокачествени заболявания, особено на кожата (вж. точка 4.8). Прекомерното потискане на имунната система може също да повиши податливостта на инфекции, включително опортюнистични инфекции, инфекции с фатален изход и сепсис.

При пациентите, лекувани с имуносупресори, включително Rapamune, съществува повишен риск за опортюнистични инфекции (бактериални, гъбични, вирусни и протозойни). Сред тези заболявания са свързана с ВК вирус нефропатия и свързана с JC вирус прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ). Тези инфекции често са свързани с високо общо ниво на имуносупресия и могат да доведат до сериозни или фатални заболявания, които лекарите трябва да имат предвид при диференциалната диагноза при имуносупресирани пациенти с влошаваща се бъбречна функция или неврологични симптоми.

Безопасността и ефикасността на Rapamune като имуносупресираща терапия не са установени при пациенти с чернодробни и белодробни трансплантации, и следователно не се препоръчва употребата му.

В две клинични проучвания на пациенти с *de novo* чернодробни трансплантации употребата на сиरोлимус заедно с циклоспорин или такролимус се свързва с увеличение на случаите на тромбоза на чернодробната артерия, водеща главно до загуба на присадката или смърт.

Едно клинично проучване, при което пациенти след чернодробна трансплантация са рандомизирани да преминат от схема с КНИ на схема със сиролимус или да продължат схемата с КНИ 6-144 месеца след чернодробната трансплантация, не показва предимство по отношение на коригираната спрямо изходната GFR на 12-я месец (съответно -4,45 ml/min и -3,07 ml/min). Също така проучването не показва по-лоши честоти на комбинирана загуба на присадката, липсващи данни за преживяемост или смъртност за групата с преминаване на сиролимус в сравнение с групата с продължаване на приема на КНИ. Честота на смъртните случаи в групата с преминаване на сиролимус е по-висока от тази с продължаване на КНИ, въпреки че честотите не се различават статистически. Честотите на преждевременно приключване на проучването, нежеланите реакции като цяло (и специално инфекциите) и биопсично доказаното остро отхвърляне на чернодробната присадка на 12-я месец са значимо по-високи в групата с преминаване на сиролимус в сравнение с групата с продължаване на КНИ.

Има съобщения за нарушено или забавено заздравяване на раните, включително лимфоцеле или дехисценция на раната, при пациенти, получаващи Rapamune. Според данни от медицинската литература при пациенти с индекс на телесна маса (ИТМ) по-висок от 30 kg/m² може да има повишен риск от нарушено зарастване на раните.

Има съобщения и за събиране на течности, включително периферен едем, лимфедем, плеврален излив и перикардни изливи (включително и хемодинамично значими изливи при деца и възрастни) при пациенти, получаващи Rapamune.

Съобщават се случаи на дехисценция на бронхиалните анастомози, повечето фатални, при пациенти с *de novo* белодробни трансплантации, когато сиролимус се използва като част от имunosупресиращата схема на лечение.

С приема на сиролимус се свързват реакции на свръхчувствителност, в т.ч. анафилактични/анафилактоидни реакции, ангиоедем, ексфолиативен дерматит, и васкулит вследствие свръхчувствителност (вж. точка 4.8).

Едновременното прилагане на сиролимус и АСЕ инхибитори е причинило реакции от типа ангионевротичен оток.

Както обикновено при пациенти с повишен риск от рак на кожата, излагането на слънчева светлина и УВ лъчи трябва да се ограничи, като се носи защитно облекло и се използва слънцезащитен крем с висок защитен фактор.

При пациенти, не получаващи антимикуробна профилактика, се съобщават случаи на пневмония, причинена от *Pneumocystis carinii*. Следователно през първите 12 месеца след трансплантацията трябва да се прилага антимикуробна профилактика срещу пневмония, причинена от *Pneumocystis carinii*.

В продължение на 3 месеца след трансплантацията се препоръчва профилактика срещу цитомегаловирус (CMV), особено за пациенти с повишен риск от CMV заболяване.

Употребата на Rapamune при пациенти с бъбречна трансплантация се свързва с повишени серумен холестерол и триглицериди, което може да изисква лечение. Пациентите, на които е предписан Rapamune, трябва да се мониторира за хиперлипидемия с лабораторни тестове, и при откриване на хиперлипидемия да се предприемат последващи интервенции като диета, физически упражнения и антилипемични средства. При пациенти с установена хиперлипидемия трябва да се прецени съотношението риск/полза, преди да се назначи имunosупресираща схема на лечение, включваща Rapamune. По подобен начин съотношението риск/полза от продължаващата терапия с Rapamune трябва да се прецени отново при пациенти с тежка рефрактерна хиперлипидемия.

При клинични проучвания едновременното прилагане на Rapamune и инхибитори на HMG-CoA редуктазата и/или фибрати се е понасяло добре. По време на терапия с Rapamune с или без CsA пациентите трябва да се наблюдават за повишени липиди, а пациентите, приемащи инхибитор на HMG-CoA редуктазата и/или фибрат, трябва да се наблюдават за евентуално развитие на рабдомиолиза и други нежелани реакции, описани в съответната “Кратка характеристика на продукта” за тези лекарства.

При едновременно прилагане на Rapamune и циклоспорин трябва да се следи бъбречната функция. При пациенти с повишени серумни нива на креатинин трябва да се помисли за съответно коригиране на имunosупресиращата схема. Трябва да се внимава при едновременно прилагане на други лекарствени продукти, за които се знае, че имат вредно въздействие върху бъбречната функция.

Пациенти, лекувани с циклоспорин и Rapamune повече от 3 месеца, са имали по-висок серумен креатинин и по-ниска изчислена скорост на гломерулна филтрация в сравнение с пациенти, лекувани с циклоспорин и плацебо или с азатиоприн като контрола. Пациентите, при които циклоспорин е спрял успешно, са имали по-ниски нива на серумния креатинин и по-висока гломерулна филтрация, а така също и по-ниска честота на злокачествени заболявания, в сравнение с пациентите, останали на циклоспорин. Продължаващото едновременно приемане на циклоспорин и Rapamune като поддържаща терапия не може да се препоръча.

При пациенти със забавено функциониране на присадката сиролимус може да забави възстановяването на бъбречната функция.

Препоръчва се периодично количествено проследяване на уринарната екскреция на протеини. В едно проучване за оценка на преминаването от лечение с инхибитори на калциневрин към Rapamune за поддържане на пациенти след бъбречна трансплантация обикновено се наблюдава увеличена уринарна екскреция на протеини от 6 до 24 месеца след преминаването към Rapamune (вж. точка 5.1). При 2% от пациентите в проучването се съобщава също за нова проява на остра нефроза (нефротичен синдром) (вж. точка 4.8). Безопасността и ефикасността на преминаването от лечение с инхибитори на калциневрин към Rapamune за поддържане на пациенти след бъбречна трансплантация не са установени.

Съпътстващата употреба на Rapamune с инхибитор на калциневрин може да повиши риска от индуцирани от калциневрин инхибитора хемолитично-уремичен синдром/тромботична тромбоцитопенична пурпура/тромботична микроангиопатия (HUS/TTP/TMA).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Сиролимус се метаболизира главно от изоензима CYP3A4 в чревната стена и черния дроб. Сиролимус е също субстрат за ефлуксната помпа за множествена лекарствена резистентност, P-гликопротеин (P-gp), намираща се в тънките черва. Следователно, абсорбцията и последващото елиминиране на сиролимус може да се повлияят от вещества, които засягат тези протеини. Инхибиторите на CYP3A4 (като кетоконазол, вориконазол, итраконазол, телитромицин, или кларитромицин) намаляват метаболизма на сиролимус и увеличават нивата на сиролимус. Индукторите на CYP3A4 (като рифампин или рифабутин) увеличават метаболизма на сиролимус и намаляват нивата му. Едновременното приемане на сиролимус с мощни инхибитори на CYP3A4 или индуктори на CYP3A4 не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Циклоспорин (субстрат на CYP3A4): Скоростта и степента на абсорбция на сиролимус значително се увеличават от циклоспорин А (CsA). Сиролимус, приеман едновременно (5 mg), и на 2 ч. (5 mg) и 4 ч. (10 mg) след CsA (300 mg), води до повишена AUC за сиролимус съответно с приблизително 183%, 141% и 80%. Ефектът на CsA също се изразява и в повишаване на C_{max} и t_{max} на сиролимус. Когато сиролимус се дава 2 часа преди прилагането на CsA, неговите C_{max} и AUC не се повлияват. Единичните дози сиролимус не повлияват фармакокинетиката на циклоспорин (микроемулсионен) у здрави доброволци, когато се прилагат едновременно или през интервал от 4 часа. Препоръчва се Rapamune да се дава 4 часа след циклоспорин (микроемулсионен).

Рифампицин (CYP3A4 индуктор): Прилагането на многократни дози рифампицин понижава концентрациите на сиролимус в цялостната кръв след единична доза от 10 mg Rapamune перорален разтвор. Рифампицин увеличават клирънса на сиролимус с приблизително 5,5 пъти и намалява AUC и C_{max} съответно с приблизително 82% и 71%. Едновременното прилагане на сиролимус и рифампицин не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Кетоконазол (CYP3A4 инхибитор): Прилагането на многократни дози кетоконазол значително повлиява скоростта и степента на абсорбция и експозицията на сиролимус, изразени чрез увеличаването на C_{max} , t_{max} , и AUC на сиролимус съответно 4,4 пъти, 1,4 пъти, и 10,9- пъти. Едновременното приемане на сиролимус и кетоконазол не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Вориконазол (CYP3A4 инхибитор): Съобщава се, че едновременното приемане на сиролимус (2 mg единична доза) с перорално прилагане на многократни дози вориконазол (400 mg на всеки 12 часа в продължение на 1 ден, след което по 100 mg на всеки 12 часа в продължение на 8 дни) при здрави лица увеличават C_{max} и AUC на сиролимус със средно съответно 7 пъти и 11 пъти. Едновременното прилагане на сиролимус и вориконазол не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Дилтиазем (CYP3A4 инхибитор): Едновременното перорално прилагане на 10 mg Ramipril перорален разтвор и 120 mg дилтиазем значително повлиява бионаличността на сиролимус. C_{max} , t_{max} , и AUC на сиролимус се повишават съответно 1,4 пъти, 1,3 пъти, и 1,6 пъти. Сиролимус не повлиява фармакокинетиката нито на дилтиазем, нито на неговите метаболити дезацетилдилтиазем и дезметилдилтиазем. Ако се прилага дилтиазем, трябва да се следят кръвните нива на сиролимус и може да се наложи корекция на дозата.

Верапамил (CYP3A4 инхибитор): Прилагането на многократни дози верапамил и перорален разтвор на сиролимус значително повлиява скоростта и степента на абсорбция и на двете лекарства. C_{max} , t_{max} , и AUC на сиролимус в цялостната кръв се увеличават съответно 2,3 пъти, 1,1 пъти, и 2,2 пъти. C_{max} и AUC в плазмата за S(-) верапамил се увеличават с по 1,5 пъти, а t_{max} намалява с 24%. Нивата на сиролимус трябва да се следят и да се има предвид съответно да се намалят дозите и на двете лекарства.

Еритромицин (CYP3A4 инхибитор): Прилагането на многократни дози еритромицин и перорален разтвор на сиролимус значително повишава скоростта и степента на абсорбция и на двата медикамента. C_{max} , t_{max} , и AUC на сиролимус в цялостната кръв се увеличават съответно с 4,4 пъти, 1,4 пъти, и 4,2 пъти. C_{max} , t_{max} , и AUC на еритромицин от плазмата се увеличават съответно 1,6 пъти, 1,3 пъти, и 1,7 пъти. Нивата на сиролимус трябва да се следят и да се има предвид съответно да се намалят дозите и на двете лекарства.

Перорални контрацептиви: Не е наблюдавано клинично значимо фармакокинетично взаимодействие между сиролимус и 0,3 mg норгестрел/0,03 mg етинил естрадиол. Въпреки че резултатите от проучване на взаимодействието на единични дози от медикамента с перорален контрацептив предполагат липсата на фармакокинетично взаимодействие, резултатите не могат да изключат възможността от промени във фармакокинетиката, които биха могли да повлияят върху ефикасността на пероралния контрацептив по време на дългосрочно лечение с Ramipril.

Други възможни взаимодействия

Умерените и слабите инхибитори на CYP3A4 могат да забавят метаболизма на сиролимус и да повишат нивата на сиролимус в кръвта (напр. **блокери на калциевите канали**: никардипин; **противогъбични лекарства**: клотримазол, флуконазол; **антибиотици**: тролеандомицин; **други вещества**: бромокриптин, циметидин, даназол, **протеазни инхибитори**).

Индукторите на CYP3A4 могат да ускорят метаболизма на сиролимус и да понижат нивата на сиролимус в кръвта (напр. жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), **антиконвулсанти**: карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин).

Въпреки че сиролимус инхибира човешкия чернодробен микрозомален цитохром P₄₅₀ CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, и CYP3A4/5 *in vitro*, не се очаква активното вещество да инхибира действието на тези изоензими *in vivo*, тъй като концентрациите на сиролимус, необходими да се осъществят инхибиране, са много по-високи от наблюдаваните при пациенти, получаващи терапевтични дози Ramipril. Инхибитори на P-гр може да намалят ефлукса на сиролимус от чревните клетки и да повишат нивата на сиролимус.

Сокът от грейпфрут оказва влияние върху CYP3A4-медиация метаболизъм и следователно трябва да се избягва.

Може да се наблюдават фармакокинетични взаимодействия с гастроинтестинални прокинетични препарати като цизаприд и метоклопрамид.

Не е наблюдавано клинично значимо фармакокинетично взаимодействие между сиролимус и някои от следните вещества: ацикловир, аторвастатин, дигоксин, глибенкламид, метилпреднизолон, нифедипин, преднизолон и триметоприм/сулфаметоксазол.

4.6 Бременност и кърмене

Няма достатъчно данни за употребата на сиролимус при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Rapamune не трябва да се използва при бременност освен в случай на категорична необходимост. По време на терапията с Rapamune и 12 седмици след прекратяването му трябва да се използва ефективна контрацепция.

След прилагане на белязан с радиоизотоп сиролимус, в кърмата на лактиращи плъхове се екскретира радиоактивност. Не е известно дали в кърмата на човек се екскретира сиролимус. Поради вероятността от нежелани реакции при кърмачета, причинени от сиролимус, по време на терапията трябва да се спре кърменето.

При някои от пациентите, лекувани с Rapamune, се наблюдава влошаване на параметрите на спермата. Тези ефекти в повечето случаи са обратими при прекратяване на Rapamune (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции (възникващи при >10% от пациентите) са тромбоцитопения, анемия, пирексия, хипертония, хипокалемия, хипофосфатемия, инфекции на пикочните пътища, хиперхолестеролемия, хипергликемия, хипертриглицеридемия, коремни болки, лимфоцеле, периферен оток, артралгия, акне, диария, болка, запек, гадене, главоболие, повишен креатинин в кръвта и повишена кръвна лактатдехидрогеназа (LDH).

Честотата на нежеланите реакции може да се увеличи с повишаване на нивото на сиролимус в края на дозовия интервал.

Нежеланите реакции, въз основа на опита от клинични изпитвания и опита след пускането на лекарството на пазара, са представени в следващата таблица по системно-органични класове и честота. При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Включени са само събития, за които съществува най-малко основателно подозрение за причинно-следствена връзка с терапията с Rapamune.

Повечето пациенти са били на имunosупресиращи режими, които са включвали Rapamune в комбинация с други имunosупресиращи средства.

Системо- органен клас	Много чести ($\geq 1/10$)	Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$)	Редки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$)
Инфекции и инфекстации	Инфекция на пикочните пътища	Сепсис Пневмония Пиелонефрит Херпес симплекс Гъбични, вирусни и бактериални инфекции (като микобактериални инфекции, включително туберкулоза, Epstein-Barr вирус, CMV, и херпес зостер)		
Неоплазми – добро- качествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)		Рак на кожата	Лимфом/пост- трансплантацион- но лимфо- пролиферативно заболяване	
Нарушения на кръвта и лимфната система	Тромбоцитопения Анемия	Тромботична тромбо- цитопенична пурпура/ хемолитично- уремичен синдром Левкопения Неутропения	Панцитопения	
Нарушения на имунната система				Реакции на свръхчувстви- телност, в т.ч. анафилактични/ анафилктоидни реакции, ангиоедем, ексфолиативен дерматит и хиперсензити- вен васкулит (вж. точка 4.4)
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипокалемия Хипофосфатемия Хиперхолестеролемия Хипергликемия Хипер- триглицеридемия	Захарен диабет		

Системо-органен клас	Много чести (≥1/10)	Чести (≥1/100 до <1/10)	Нечести (≥1/1000 до <1/100)	Редки (≥1/10000 до <1/1000)
Нарушения на нервната система	Главоболие			
Сърдечни нарушения		Тахикардия	Перикарден излив (включително и хемодинамично значими изливи при деца и възрастни)	
Съдови нарушения	Лимфоцеле Хипертония	Тромбоза на дълбоките вени	Белодробна емболия	Лимфедем
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Пневмонит Плеврален излив Епистаксис	Белодробен кръвоизлив	Алвеоларна протеиноза
Стомашно-чревни нарушения	Коремни болки Диария Запек Гадене	Стоматит Асцит	Панкреатит	
Хепато-билиарни нарушения		Нарушени показатели за чернодробната функция		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Акне	Обрив		
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Артралгия	Костна некроза		
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Протеинурия	Нефротичен синдром (вж. точка 4.4)	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Периферен оток Пирексия Болка	Нарушено зарастване на раните Оток		
Изследвания	Повишена кръвна лактатдеhydroгеназа Повишен креатинин в кръвта	Повишена аспартат аминотрансфераза Повишена аланин аминотрансфераза		

Имуносупресията увеличава податливостта на развитие на лимфом и други злокачествени заболявания, особено на кожата (вж. точка 4.4).

Съобщават се случаи на свързана с ВК вирус нефропатия, както и на свързана с JC вирус прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ), при пациенти, лекувани с имуносупресори, включително Rapamune.

Има данни за хепатотоксичност, като рискът може да нарасне с повишаване на нивото на сиrolimus в края на дозовия интервал. Съобщава се за редки случаи на фатална хепатална некроза при повишени нива на сиrolimus в края на дозовия интервал.

Има случаи на интерстициално белодробно заболяване (в т.ч. пневмонит и рядко облитериращ бронхиолит (ВООР), прерастващ в пневмония, и белодробна фиброза), някои от които фатални, без определен инфекциозен причинител при пациенти на имуносупресиращи схеми на лечение, в т.ч. и Rapamune. В някои случаи интерстициалното белодробно заболяване изчезва при прекратяване или намаляване на дозата на Rapamune. Рискът може да нарасне с повишаване на нивото на сиrolimus в края на дозовия интервал.

Има данни за нарушено зарастване на раните след трансплантационна хирургична намеса, в т.ч. дехисценция на фасциите, постоперативна херния след инцизия и изпускане на анастомозите (напр. рана, съдове, дихателни пътища, уретери, жлъчни пътища).

При някои от пациентите, лекувани с Rapamune, се наблюдава влошаване на параметрите на спермата. Тези ефекти в повечето случаи са обратими при прекратяване на Rapamune (вж. точка 5.3).

При пациенти със забавено функциониране на присадката сиrolimus може да забави възстановяването на бъбречната функция.

Едновременната употреба на сиrolimus с инхибитор на калциневрин може да увеличи риска от HUS/TTP/TM, индуцирани от инхибитора на калциневрин.

Съобщава се за фокална сегментна гломерулосклероза.

Има съобщения и за събиране на течности, включително периферен едем, лимфедем, плеврален излив и перикардни изливи (включително и хемодинамично значими изливи при деца и възрастни) при пациенти, получаващи Rapamune.

При едно продължаващо проучване за оценка на безопасността и ефикасността на преминаването от лечение с инхибитори на калциневрин към сиrolimus (целеви нива 12 – 20 ng/ml) за поддържане на пациенти след бъбречна трансплантация, набирането на пациенти е спряно в подгрупата (n=90) с изходна гломерулна филтрация под 40 ml/min (вж. точка 5.1). В рамките на лечение със сиrolimus се наблюдава по-висока степен на сериозни нежелани реакции, в т.ч. пневмония, остро органно отхвърляне, загуба на присадката и смърт (n=60, средно време след трансплантацията 36 месеца).

Педиатрични пациенти

При деца и юноши (<18-годишна възраст) не са провеждани контролирани клинични проучвания с дозировка, сравнима с понастоящем показаната за употребата на Rapamune при възрастни, т.е. употреба в комбинация с циклоспорин и кортикостероиди за 2 до 3 месеца след трансплантация и последващо спиране на циклоспорина.

Безопасността е оценена при контролирано клинично проучване, при което са набрани пациенти с бъбречна трансплантация на възраст <18 години, за които е преценено, че са с висок имунологичен риск, дефиниран като анамнеза за един или повече епизоди на остро отхвърляне на алоприсадката и/или наличие на хронична нефропатия на алоприсадката при бъбречна биопсия (вж. точка 5.1). Употребата на Rapamune в комбинация с инхибитори на калциневрина и кортикостероиди е свързана с повишен риск от влошаване на бъбречната функция, патологични отклонения на серумните липиди (включително, но не само, повишени серумни триглицериди и холестерол) и инфекции на пикочните пътища. Проучената терапевтична схема

(продължителна употреба на Rapamune в комбинация с инхибитор на калциневрина) не е показана нито за възрастни пациенти, нито за деца (вж. точка 4.1).

При друго проучване, при което са набрани пациенти с бъбречна трансплантация на възраст ≤ 20 години, с цел да се оцени безопасността на прогресивното спиране на кортикостероидите (започващо шест месеца след трансплантацията) от схема за имunosупресия, започната при трансплантацията, включваща имunosупресия с пълна доза Rapamune и инхибитор на калциневрина в комбинация с индукция с базиликсимаб, от набраните 274 пациенти при 19 (6,9%) се съобщава, че развиват посттрансплантационен лимфопролиферативен процес (ПТЛПП). От 89 пациенти, за които е известно, че са били EBV серонегативни преди трансплантацията, при 13 (15,6%) се съобщава, че са развили ПТЛПП. Всички пациенти, които са развили ПТЛПП, са били на възраст < 18 години.

Няма достатъчно опит, за да се препоръча употребата на Rapamune при деца и юноши (вж. точка 4.2).

4.9 Предозиране

За момента е налице минимален опит с предозиране. Един пациент е преживял епизод на предсърдно мъждене след прием на 150 mg Rapamune. Общо взето нежеланите реакции при предозиране съвпадат с изброените в точка 4.8. Във всички случаи на предозиране трябва да се предприемат общи поддържащи мерки. Като се има предвид слабата разтворимост във вода и високата степен на свързване на Rapamune с еритроцитите и плазмените белтъци, се очаква, че Rapamune няма да се диализира в значима степен.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

Сиролимус инхибира активирането на T-клетки, индуцирано от повечето стимули, като блокира зависимата и независимата от калций интрацелуларна сигнална трансдукция. Проучванията показват, че неговите въздействия са медиирани от механизъм, различен от този на циклоспорин, такролимус, и други имunosупресори. Експерименталните данни предполагат, че сиролимус се свързва със специфичния цитозолен белтък FKPB-12 и че комплексът FKPB 12-сиролимус инхибира активирането на ензим, който е прицелен за Rapamucin при бозайници (mTOR), и представлява киназа от критично значение за прогресията на клетъчния цикъл. Инхибирането на mTOR води до блокиране на няколко специфични пътища за сигнална трансдукция. В крайна сметка се стига до инхибиране на активирането на лимфоцитите, което води до имunosупресия.

При животни сиролимус повлиява директно активирането на T и B клетките, като потиска имунно-медиирани реакции като отхвърляне на алографта.

Клинични проучвания

При фаза 3 проучване със спиране на лечението с циклоспорин и поддържащо лечение с Rapamune са изследвани пациенти с нисък до умерен имунологичен риск, като участниците са получили бъбречен алографт от трупен или жив донор. Освен това са включени и реципиенти с ретрансплантация, чиито предишни графтове са били с преживяемост най-малко 6 месеца след трансплантацията. Лечението с циклоспорин не е прекратено при пациентите, претърпяващи епизоди на остро отхвърляне степен 3 по Banff, които са били зависими от диализа, които са имали серумен креатинин $> 400 \mu\text{mol/l}$, или неадекватна бъбречна функция, за да понесат спирането на циклоспорин. При проучванията със спиране на лечението с циклоспорин и поддържащо лечение с Rapamune не са изследвани достатъчно на брой пациенти с висок имунологичен риск от загуба на графта и за тях не се препоръчва тази схема на лечение.

Преживяемостта на присадката и пациента са подобни и за двете групи на 12, 24 и 36 месеца. На 48 месеца има статистически значима разлика в преживяемостта на присадката в полза на групата на Rapamune след спиране на лечението с циклоспорин в сравнение с групата на Rapamune и лечение с циклоспорин (като се включат и изключат загубите при проследяването). Наблюдавана е значително по-висока степен на доказано с първа биопсия отхвърляне в групата със спиране на лечението с циклоспорин в сравнение с групата с поддържане на лечението с циклоспорин в периода до 12 месеца след рандомизацията (съответно 9,8% към 4,2%). Оттам нататък разликата между двете групи не е значима.

Средната изчислена скорост на гломерулна филтрация (GFR) на 12, 24, 36, 48 и 60 месеца е значително по-висока за пациенти, получаващи Rapamune след спиране на лечението с циклоспорин, отколкото за онези в групата на Rapamune и лечение с циклоспорин. Въз основа на анализа на данни от 36 месеца и след това, показващи растяща разлика в преживяемостта на присадката и бъбречната функция, а така също и значително по-ниско кръвно налягане в групата със спиране на лечението с циклоспорин, е решено да се оттеглят обектите от групата на Rapamune и лечение с циклоспорин. До 60-ия месец честотата на некожни злокачествени заболявания е значително по-висока в групата, продължаваща с циклоспорин, в сравнение с групата, на която е прекратено лечението с циклоспорин (съответно 8,4% към 3,8%). Медианното време до първото възникване на кожен карцином е значително забавено.

Безопасността и ефикасността на преминаването от лечение с инхибитори на калциневрин към Rapamune за поддържане на пациенти след бъбречна трансплантация (6-120 месеца след трансплантацията) са преценени в едно рандомизирано, многоцентрово, контролирано проучване, стратифицирано по изчислено изходно GFR (20-40 ml/min към >40 ml/min). Сред едновременно прилаганите имunosупресори са микофенолат мофетил, азатиоприн и кортикостероиди. Включването в подгрупата пациенти с изчислено изходно GFR <40 ml/min е прекратено поради дисбаланс в реакциите за безопасност (вж. точка 4.8).

В подгрупата пациенти с изчислено изходно GFR <40 ml/min бъбречната функция като цяло не е подобрена. Степените на остро отхвърляне, загуба на присадката и смърт са подобни на 1 и 2 години. Възникващи в резултат от лечението нежелани реакции се появяват по-често през първите 6 месеца след преминаване към Rapamune. В подгрупата с изчислено изходно GFR <40 ml/min на 24-ия месец средните и медианни стойности на белтък в урината спрямо креатинин са значително по-високи в групата, преминала на Rapamune, в сравнение с тези на групата, продължила на инхибитори на калциневрин (вж. точка 4.4). Съобщава се също за нова проява на нефроза (нефротичен синдром) (вж. точка 4.8).

На 2 години степента на немеланомни злокачествени кожни заболявания е значително по-ниска в групата, преминала на Rapamune, в сравнение с групата, продължила на инхибитори на калциневрин (1,8% и 6,9%). В една подгрупа от изследваните пациенти с изходно GFR >40 ml/min и нормална уринарна екскреция на протеин, изчисленото GFR е по-високо на 1 и 2 години при пациенти, преминали на Rapamune, отколкото при съответстващата подгрупа пациенти, продължили на инхибитори на калциневрин. Степените на остро отхвърляне, загуба на присадката и смърт са подобни, но уринарната екскреция на протеин е увеличена в рамото на лечение с Rapamune от тази подгрупа.

В две многоцентрови клинични проучвания пациенти с *de novo* бъбречна присадка, лекувани с Rapamune, микофенолат мофетил (MMF), кортикостероиди и IL-2 рецепторен антагонист имат значително по-висока степен на остро отхвърляне и по-висока смъртност в цифрово изражение в сравнение с пациенти, лекувани с инхибитор на калциневрин, микофенолат мофетил, кортикостероиди и IL-2 рецепторен антагонист (вж. точка 4.4). Бъбречната функция не е по-добра в рамената на лечение *de novo* с Rapamune без инхибитор на калциневрин. В едно от проучванията е използван съкратен дозов режим с даклизумаб.

Rapamune е оценен при 36-месечно контролирано клинично проучване, при което са набрани пациенти с бъбречна трансплантация на възраст <18 години с висок имунологичен риск, дефиниран като анамнеза за един или повече епизоди на остро отхвърляне на алоприсадката

и/или наличие на хронична нефропатия на алоприсадката при бъбречна биопсия. Пациентите е трябвало да приемат Rapamune (таргетни концентрации на сиролимус от 5 до 15 ng/ml) в комбинация с калциневринов инхибитор и кортикостероиди или да получават имunosупресия с калциневринов инхибитор без Rapamune. Групата на Rapamune не показва превъзходство спрямо контролната група по отношение на първата проява на биопсично потвърдено остро отхвърляне, загуба на присадката или смъртни случаи. Във всяка група има по един смъртен случай. Употребата на Rapamune в комбинация с калциневринови инхибитори и кортикостероиди е свързана с повишен риск от влошаване на бъбречната функция, патологични отклонения на серумните липиди (включително, но не само, повишени серумни триглицериди и общ холестерол) и инфекции на пикочните пътища (вж. точка 4.8).

При едно педиатрично клинично трансплантационно проучване се наблюдава неприемливо висока честота на ПТЛПП, когато на деца и юноши е прилагана пълна доза Rapamune в допълнение към пълна доза калциневринови инхибитори с базиликсимаб и кортикостероиди (вж. точка 4.8).

При ретроспективен преглед на венооклузивна болест на черния дроб (ВОб) при пациенти, претърпели миелоаблативна трансплантация на стволови клетки с използване на циклофосфамид и общо облъчване на тялото, се наблюдава увеличена честота на ВОб на черния дроб при пациенти, лекувани с Rapamune, особено при едновременна употреба на метотрексат.

5.2 Фармакокинетични свойства

След прием на пероралния разтвор сиролимус бързо се абсорбира, с време до пиковата концентрация от 1 час при здрави лица, получаващи единични дози, и 2 часа при пациенти със стабилни бъбречни алографти, получаващи многократни дози. Системната наличност на сиролимус в комбинация с едновременно прилаган циклоспорин (Sandimmune) е приблизително 14%. При повтаряне на приложението средната кръвна концентрация на сиролимус се увеличава приблизително 3 пъти. Терминалният полуживот при стабилни пациенти с бъбречна трансплантация след многократни перорални дози е 62 ± 16 ч. Ефективният полуживот обаче е по-кратък и това означава, че стабилни концентрации се постигат след 5 до 7 дни. Съотношението кръв/плазма (В/Р) е 36 и показва, че сиролимус се разпределя предимно във формените елементи на кръвта.

Фармакокинетичните параметри за сиролимус, получени от 19 пациенти с бъбречна трансплантация, получаващи микроемулсия циклоспорин (4 часа преди Rapamune) и кортикостероиди, след ежедневни дози от 2 mg разтвор на Rapamune при едно фаза III клинично проучване, са: $C_{\max,ss}$ $12,2 \pm 6,2$ ng/ml, $t_{\max,ss}$ $3,01 \pm 2,40$ h, $AUC_{\tau,ss}$ 158 ± 70 ng•h/ml, $CL/F/W$ 182 ± 72 ml/h/kg (параметри, изчислени от резултатите от LC-MS/MS хроматографския анализ). Не се наблюдава значима разлика за никой от тези параметри във времето до 6 месеца след трансплантацията. Средните нива на сиролимус в края на дозовия интервал в цяла кръв от същите фаза III проучвания са 7,2 ng/ml (4,0 до 11 ng/ml, изразено като стойности от хроматографски анализ; n=226) за дозата от 2 mg на ден и 14 ng/ml (8,0 до 22 ng/ml, изразено като стойности от хроматографски анализ; n=219) за дозата от 5 mg на ден (вж. точка 4.2).

Сиролимус е субстрат както за цитохром P450 3A4 (CYP3A4), така и за P-гликопротеин. Сиролимус се метаболизира значително от O-деметиране и/или хидроксилиране. В цяла кръв се откриват седем основни метаболита, в т.ч. хидроксил, деметил и хидроксидеметил. Сиролимус е основният компонент в човешката цяла кръв и допринася за повече от 90% от имunosупресивното действие. След единична доза [^{14}C] сиролимус при здрави доброволци голямата част (91.1%) от радиоактивността се установява във фекалиите и само малко количество (2.2%) се екскретира в урината.

Клиничните проучвания на Rapamune не включват достатъчен брой пациенти >65 години, за да се определи дали те ще реагират различно от по-младите пациенти. Данните за концентрациите

на сиролимус в края на дозовия интервал от 35 пациенти с бъбречна трансплантация >65 години са подобни на тези при групата на възраст от 18 до 65 години (n=822).

При здрави доброволци храната с високо съдържание на мазнини променя характеристиките за бионаличност на пероралния сиролимус под формата на течност. Установява се 34% понижение на пиковата концентрация на сиролимус в кръвта (C_{max}), 3,5кратно увеличение на времето до пикова концентрация (t_{max}), и 35% увеличение на цялостната експозиция (AUC). Препоръчва се Rapamune да се приема със или без храна, но винаги по един и същ начин. Използването на портокалов сок и вода за разреждане на Rapamune е еквивалентно по отношение на C_{max} , и AUC. Сокът от грейпфрут оказва влияние върху CYP3A4-медиацията метаболизъм и следователно трябва да се избягва.

При деца на диализа (30% до 50% редукция на гломерулната филтрация) във възрастните групи от 5 до 11 години и от 12 до 18 години средният тегловно нормализиран CL/F е по-голям при по-малките (580 ml/h/kg) отколкото при по-големите деца (450 ml/h/kg) в сравнение с възрастните (287 ml/h/kg). Наблюдават се големи вариации в резултатите за отделните индивиди вътре във възрастните групи.

Концентрациите на сиролимус са измервани при проучвания с контрол на концентрацията при педиатрични пациенти с бъбречна трансплантация, които също са получавали циклоспорин и кортикостероиди. Най-ниската таргетна концентрация е 10-20 ng/ml. При стационарно състояние 8 деца на възраст 6-11 години са получавали средни дози \pm SD 1,75 \pm 0,71 mg/ден (0,064 \pm 0,018 mg/kg, 1,65 \pm 0,43 mg/m²), докато 14 юноши на възраст 12-18 години са получавали средни дози \pm SD 2,79 \pm 1,25 mg/ден (0,053 \pm 0,0150 mg/kg, 1,86 \pm 0,61 mg/m²). По-малките деца са имали по-висока нормализирана спрямо теглото Cl/F (214 ml/h/kg) в сравнение с юношите (136 ml/h/kg). Тези данни показват, че по-малките деца може да се нуждаят от по-високи изчислени спрямо теглото дози от юношите и възрастните, за да постигнат сходни таргетни концентрации. Въпреки това обаче, за да бъде категорично потвърдено разработването на такива специални препоръки за дозиране при деца, са необходими повече данни.

При пациенти с леко и умерено чернодробно увреждане (по класификацията на Child-Pugh стадий А или В) средните стойности на AUC и $t_{1/2}$ за сиролимус се увеличават съответно с 61% и 43% и CL/F намалява с 33% в сравнение с нормални здрави лица. При пациенти с тежко чернодробно увреждане (по класификацията на Child-Pugh стадий С) средните стойности на AUC и $t_{1/2}$ за сиролимус се увеличават съответно с 210% и 170%, а CL/F намалява с 67% в сравнение с нормални здрави лица. По-дългият полуживот, наблюдаван при пациенти с чернодробно увреждане, забавя достигането на стационарно състояние.

Фармакокинетиката на сиролимус е подобна в различни групи с бъбречна функция, варираща от нормална до липсваща (пациенти на диализа).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Нежеланите реакции, които не се наблюдават при клиничните изпитвания, но се наблюдават при животни при нива на експозиция, подобни на нивата на клинична експозиция и имат възможно значение за клиничната употреба, са както следва: вакуолизация на панкреасни островни клетки, тубуларна дегенерация на тестисите, образуване на гастроинтестинални язви, костни фрактури и калуси, чернодробно кръвотворене и белодробна фосфолипидоза.

Сиролимус не се оказва мутагенен в *in vitro* тестовете за обратни мутации при бактерии, хромозомни аберации в клетки от яйчник на Китайски хамстер, прави мутации в клетки от миши лимфом, или при *in vivo* теста за микроядра при мишки.

Проучванията за карциногенност при мишки и плъхове показват увеличена честота на лимфоми (мъжки и женски мишки), хепатоцелуларен аденом и карцином (мъжки мишки) и гранулоцитна левкемия (женски мишки). Известно е, че като вторично явление от хроничната

употреба на имуносупресиращи средства може да се развият злокачествени заболявания (лимфом) и в редки случаи се съобщават за някои пациенти. При мишките са били увеличени хроничните язвени кожни лезии. Промените вероятно са свързани с хроничната имуносупресия. При плъховете тестикуларните инстерстициални клетъчни аденоми по всяка вероятност са показателни за видово специфична реакция спрямо нивата на лутенизиращия хормон и обикновено се приема, че имат ограничена клинична значимост.

При проучвания за репродуктивна токсичност се наблюдава намалена фертилност у мъжки плъхове. Отчасти обратимо намаляване на броя сперматозоиди се съобщава при едно 13-седмично проучване с плъхове. Наблюдавани са намаляване на теглото на тестисите и/или хистологични лезии (напр. тубуларна атрофия и тубуларни гигантски клетки) при плъхове и при едно проучване с маймуни. При плъховете сиролимус причинява ембрио/фетотоксичност, проявяваща се с повишена смъртност и намалено фетално тегло (и свързаното с него забавяне на осификацията на скелета) (вж. точка 4.6).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Полисорбат 80

Фозал 50 PG (фосфатидилхолин, пропиленгликол, моно-, диглицериди, етанол (1,5% до 2,5%), соеви мастни киселини и аскорбилпалмитат).

6.2 Несъвместимости

Raratumе не трябва да се разтваря в сок от грейпфрут или друга течност, различна от вода или портокалов сок (вж. точка 6.6).

Raratumе перорален разтвор съдържа полисорбат-80, за който е известно, че увеличава степента на екстракция на ди-(2-етилхексил)фталат (DEHP) от поливинилхлорид (PVC). Важно е да се спазват указанията и Raratumе перорален разтвор да се приема веднага, след като се използва пластмасов съд за неговото разтваряне или приемане (вж. точка 6.6).

6.3 Срок на годност

2 години.

30 дни за отворената бутилка.

24 часа в спринцовката за дозиране (на стайна температура, но не по-висока от 25°C).

След разтваряне (вж. точка 6.6) лекарството трябва да се употреби веднага.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник при температура от 2°C - 8°C. Да се съхранява в оригиналната бутилка, за да се предпази от светлина.

При необходимост пациентът може да съхранява бутилките при стайна температура до 25°C за кратък период от време (24 часа).

6.5 Данни за опаковката

Бутилки от 60 ml от жълто-кафяво стъкло тип III с адаптор за спринцовка и 30 жълто-кафяви пластмасови спринцовки за дозиране.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Указания за употреба и боравене:

Спринцовката за дозиране трябва да се използва за изтегляне на предписаното количество Rapamune от бутилката. Изпразнете точното количество Rapamune от спринцовката само в стъклена или пластмасова чаша с минимум 60 ml вода или портокалов сок в нея. Никакви други течности, в т.ч. сок от грейпфрут, не трябва да се използват за разреждане. Разбъркайте енергично и изпийте наведнъж. Напълнете чашата с допълнителен обем (минимум 120 ml) вода или портокалов сок, разбъркайте енергично и изпийте наведнъж.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Wyeth Europa Ltd.
Huntercombe Lane South
Taplow, Maidenhead
Berkshire, SL6 0PH
Великобритания

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/01/171/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 14 март 2001 г.
Дата на последно подновяване: 15 март 2006 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата (ЕМА) <http://www.ema.europa.eu/>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rapamune 1 mg обвити таблетки.

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 1 mg сиролимус (*sirolimus*).

Помощни вещества:

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Обвита таблетка.

Обвита таблетка бяла на цвят, с триъгълна форма и надпис "RAPAMUNE 1 mg" от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Rapamune е предназначен за профилактика на органното отхвърляне след бъбречна трансплантация на възрастни пациенти с нисък до умерен имунологичен риск. Препоръчва се първоначално Rapamune да се използва в комбинация с микроемулсионен циклоспорин и кортикостероиди в продължение на 2 до 3 месеца. Rapamune може да се продължи като поддържаща терапия с кортикостероиди, само ако микроемулсионният циклоспорин може постепенно да се спре (вж. точки 4.2 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Rapamune е предназначен само за перорално приложение.

Бионаличност не е установена след смачкване, сдъвкване или разделяне на таблетките и следователно това не се препоръчва.

Лечението трябва да се назначи и да остане под контрола на специалист-трансплантолог с подходяща квалификация.

Употреба при възрастни

Първоначална терапия (2 до 3 месеца след трансплантацията): Обичайният режим на дозиране за Rapamune е 6 mg перорална натоварваща доза, приложена колкото се може по-скоро след трансплантацията, последвана от 2 mg веднъж дневно. Дозата Rapamune след това трябва да се индивидуализира, за да се получат нива в края на дозовия интервал в цяла кръв от 4 до 12 ng/ml (хроматографски анализ; вж. *Терапевтичен лекарствен мониторинг*). Терапията с Rapamune трябва да се оптимизира с намаляващи дози стероиди и микроемулсионен циклоспорин. За първите 2-3 месеца след трансплантацията препоръчителният диапазон на концентрации в края на дозовия интервал за циклоспорин е 150 - 400 ng/ml (анализ с моноклонални антитела или равностойна техника).

Поддържаща терапия: Циклоспорин трябва да се спре постепенно в продължение на 4 до 8 седмици и дозата Rapamune трябва да се коригира, за да се получат нива в края на дозовия интервал в цяла кръв от 12 до 20 ng/ml (хроматографски анализ; вж. *Терапевтичен лекарствен мониторинг*). Rapamune трябва да се дава с кортикостероиди. Ако за определени пациенти

спирането на лечението с циклоспорин е или неуспешно, или не може да се опита, комбинацията от циклоспорин и Rapamune не трябва да се поддържа повече от 3 месеца след трансплантацията. При такива пациенти, когато е клинично уместно, Rapamune трябва да се преустанови и да се назначи алтернативна имunosупресивна схема на лечение.

Употреба при реципиенти от негроидната раса: Налице е ограничена информация в подкрепа на факта, че чернокожите реципиенти на бъбречни транспланти (главно афро-американци) се нуждаят от по-високи дози и нива в края на дозовия интервал на сиролимус, за да се получи същата ефикасност както при нечернокожи пациенти. Понастоящем данните за ефикасността и безопасността са твърде ограничени, за да позволят конкретни препоръки за употреба на сиролимус при реципиенти от негроидната раса.

Употреба при деца и юноши (<18 години): Наличните данни за безопасност и ефикасност не са достатъчни, за да се препоръча употреба на Rapamune при деца и юноши под 18-годишна възраст (вж. точки 4.8 и 5.1). Известната фармакокинетична информация за деца и юноши е ограничена (вж. точка 5.2).

Употреба при пациенти в старческа възраст (> 65 години): Клиничните проучвания с Rapamune перорален разтвор не са обхваляли достатъчен брой пациенти >65 години, за да се определи дали те ще реагират по-различно от по-младите пациенти. Данните за концентрацията на сиролимус в края на дозовия интервал при 35 пациента >65 години с бъбречни транспланти са подобни на тези при групата (n=822) на възраст от 18 до 65 години. Таблетките Rapamune, приемани от 12 пациента с бъбречни транспланти > 65 години, дават резултати, подобни на тези при възрастни пациенти (n = 167) на възраст от 18 до 65 години.

Употреба при пациенти с бъбречно увреждане: Не се изисква коригиране на дозата (вж. точка 5.2).

Употреба при пациенти с чернодробно увреждане: Клирънсът на сиролимус може да е намален при пациенти с увредена чернодробна функция (вж. точка 5.2). При пациенти с тежко чернодробно увреждане се препоръчва поддържащата доза Rapamune да бъде намалена приблизително наполовина.

Препоръчва се внимателно да се мониторира нивата на сиролимус в края на дозовия интервал в цялостната кръв при пациенти с чернодробно увреждане (вж. *Терапевтичен лекарствен мониторинг*). Не се налага да се променя натоварващата доза Rapamune.

Терапевтичен лекарствен мониторинг: Повечето пациенти, получили 2 mg Rapamune 4 часа след циклоспорин, са имали концентрации на сиролимус в края на дозовия интервал в цялостната кръв в рамките на целевия диапазон от 4 до 12 ng/ml (изразено като стойности от хроматографски анализ). Оптималната терапия изисква мониториране на концентрацията на лекарствения продукт за всички пациенти. Нивата на сиролимус в цялостната кръв трябва да се следят внимателно при следните популации: (1) при пациенти с чернодробно увреждане; (2) когато индуктори или инхибитори на CYP3A4 се прилагат едновременно и след прекратяването им (вж. точка 4.5); и/или (3), ако дозата циклоспорин се намали значително или се прекрати, тъй като е най-голяма вероятността тези групи да имат специални изисквания за дозиране.

Терапевтичният лекарствен мониторинг не трябва да е единствената основа за коригиране на терапията със сиролимус. Трябва да се отделя нужното внимание и на клинични признаци/симптоми, тъканни биопсии и лабораторни параметри.

За да се сведе до минимум променливостта, Rapamune трябва да се приема по едно и също време спрямо циклоспорин, 4 часа след дозата циклоспорин и със или без храна, но винаги по един и същ начин (вж. точка 5.2). В оптималния случай коригирането на дозата Rapamune трябва да се базира на повече от едно ниво в края на дозовия интервал, получено >5 дни след предхождаща промяна на дозата. Пациентите могат да преминат от разтвор на таблетки въз основа на преизчисление mg за mg. Препоръчва се 1-2 седмици след смяна на лекарствения

форма или на силата на таблетките да се измери концентрацията в края на дозовия интервал, за да се потвърди, че тази концентрация е в рамките на препоръчвания целеви диапазон.

След прекратяването на терапията с циклоспорин се препоръчва целеви диапазон на концентрациите в края на дозовите интервали от 12 до 20 ng/ml (хроматографски анализ). Циклоспорин инхибира метаболизма на сиролимус и следователно нивата на сиролимус ще намалют, когато циклоспорин се прекрати, освен ако не се увеличи дозата сиролимус. Дозата сиролимус ще трябва да бъде средно 4 пъти по-висока, за да се компенсира както липсата на фармакокинетично взаимодействие (2-кратно увеличение), така и повишената нужда от имunosупресори в отсъствие на циклоспорин (2-кратно увеличение). Степента, в която се увеличава дозата сиролимус, трябва да съответства на степента на елиминиране на циклоспорин.

Ако по време на поддържащата терапия се налага(т) допълнителна(и) корекция(и) на дозата (след спирането на циклоспорин), при повечето пациенти тези корекции могат да се базират на просто съотношение: нова доза $R_{\text{amipine}} = \text{доза в момента} \times (\text{целева концентрация} / \text{концентрация в момента})$. В допълнение към нова поддържаща доза трябва да се има предвид и натоварваща доза, когато се налага значително да се повишат концентрациите на сиролимус в края на дозовия интервал: натоварваща доза $R_{\text{amipine}} = 3 \times (\text{нова поддържаща доза} - \text{поддържаща доза в момента})$. Максималната доза R_{amipine} , приложена в един ден, не трябва да надвишава 40 mg. Ако изчислената дневна доза надвишава 40 mg поради добавянето на натоварваща доза, натоварващата доза трябва да се приложи в продължение на 2 дни. Концентрациите на сиролимус в края на дозовия интервал трябва да се следят най-малко 3-4 дни след натоварваща(и) доза(и).

При пациенти с тежко чернодробно увреждане трябва да се извършва мониториране на всеки 5 до 7 дни, докато 3 последователни най-ниски нива покажат стабилни концентрации на сиролимус след корекция на дозата или след натоварваща доза поради забавеното достигане на стационарно състояние, дължащо се на удължения полуживот.

Препоръчаните 24-часови диапазони на концентрация на сиролимус в края на дозовия интервал се основават на хроматографски методи. Използвани са няколко тестови методологии за измерване на концентрациите на сиролимус в цяла кръв. Понастоящем в клиничната практика концентрацията на сиролимус в цяла кръв се измерва както с хроматографски, така и с имунологични методологии. Стойностите за концентрацията, получени чрез тези различни методологии, не са взаимозаменяеми. Всички концентрации на сиролимус, цитирани в тази Кратка характеристика на продукта, са или измерени с хроматографски методи, или са преобразувани в еквиваленти според хроматографски метод. Целевият диапазон трябва да се коригира в зависимост от теста, използван за определяне на концентрациите на сиролимус в края на дозовия интервал. Тъй като резултатите зависят от теста и от лабораторията и могат да се променят с времето, корекциите на целевия терапевтичен диапазон трябва да се правят при задълбочено познаване на конкретния тест, използван в лабораторията.

Следователно лекарите трябва да бъдат постоянно информирани от отговорни представители за използваната от тях лаборатория и метода за определяне на концентрацията на сиролимус.

Други фактори за употреба: Циклоспорин (микроемулсионен) и други лекарствени или нелекарствени продукти могат да си взаимодействат със сиролимус (вж. точка 4.5).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

R_{amipine} не е достатъчно проучен при пациенти с висок имунологичен риск (вж. точка 5.1).

Едновременна употреба с други имunosупресори

В клинични проучвания сиролимус се прилага едновременно със следните лекарствени продукти: циклоспорин, азатиоприн, микофенолат мофетил, кортикостероиди и цитотоксични антители. Комбинираното приложение на сиролимус с други имunosупресори не е изследвано подробно.

На базата на информация от последващи клинични проучвания използването на Rapamune, микофенолат мофетил и кортикостероиди в комбинация с индуциране на IL-2 рецептор на антителя (IL2R Ab) не се препоръчва при *de novo* бъбречна трансплантация (вж. точка 5.1).

Имunosупресорите могат да повлияят отговора към ваксините. По време на лечение с имunosупресори, в т. ч. и Rapamune, ваксинирането може да има по-слаб ефект. Употребата на живи ваксини трябва да се избягва при лечение с Rapamune.

При пациенти с чернодробно увреждане се препоръчва внимателно да се следят нивата на сиролимус в края на дозовия интервал в цяла кръв. При пациенти с тежко чернодробно увреждане се препоръчва намаляване на поддържащата доза наполовина на базата на намаления клирънс (вж. точки 4.2 и 5.2). Тъй като при тези пациенти полуживотът е удължен, след натоварваща доза или промяна на дозата трябва да се извърши терапевтичен лекарствен мониторинг за по-продължителен период от време, докато се достигнат стабилни концентрации (вж. точки 4.2 и 5.2).

Едновременното приемане на сиролимус със силни инхибитори на CYP3A4 (като кетоназол, вориконазол, итраконазол, телитромици или кларитромицин) или с индуктори на CYP3A4 (като рифампин, рифабутин) не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Имunosупресията може да доведе до повишена податливост на инфекции и до възможно развитие на лимфом и други злокачествени заболявания, особено на кожата (вж. точка 4.8). Прекомерното потискане на имунната система може също да повиши податливостта на инфекции, включително опортюнистични инфекции, инфекции с фатален изход и сепсис.

Пациентите, лекувани с имunosупресори, включително Rapamune, съществуват повишен риск за опортюнистични инфекции (бактериални, гъбични, вирусни и протозойни). Сред тези заболявания са свързана с ВК вирус нефропатия и свързана с JC вирус прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ). Тези инфекции често са свързани с високо общо ниво на имunosупресия и могат да доведат до сериозни или фатални заболявания, които лекарите трябва да имат предвид при диференциалната диагноза при имunosупресирани пациенти с влошаваща се бъбречна функция или неврологични симптоми.

Безопасността и ефикасността на Rapamune като имunosупресираща терапия не са установени при пациенти с чернодробни и белодробни трансплантации, и следователно не се препоръчва употребата му.

В две клинични проучвания на пациенти с *de novo* чернодробни трансплантации употребата на сиролимус заедно с циклоспорин или такролимус се свързва с увеличение на случаите на тромбоза на чернодробната артерия, водеща главно до загуба на присадката или смърт.

Едно клинично проучване, при което пациенти след чернодробна трансплантация са рандомизирани да преминат от схема с КНИ на схема със сиролимус или да продължат схемата с КНИ 6-144 месеца след чернодробната трансплантация, не показва предимство по отношение на коригираната спрямо изходната GFR на 12-я месец (съответно -4,45 ml/min и -3,07 ml/min). Също така проучването не показва по-лоши честоти на комбинирана загуба на присадката, липсващи данни за преживяемост или смъртност за групата с преминаване на сиролимус в сравнение с групата с продължаване на приема на КНИ. Честота на смъртните случаи в групата с преминаване на сиролимус е по-висока от тази с продължаване на КНИ, въпреки че честотите не се различават статистически. Честотите на преждевременно приключване на проучването, нежеланите реакции като цяло (и специално инфекциите) и биопсично доказаното остро

отхвърляне на чернодробната присадка на 12-я месец са значимо по-високи в групата с преминаване на сиролимус в сравнение с групата с продължаване на КНИ.

Има съобщения за нарушено или забавено заздравяване на раните, включително лимфоцеле или дехисценция на раната, при пациенти, получаващи Rapamune. Според данни от медицинската литература при пациенти с индекс на телесна маса (ИТМ) по-висок от 30 kg/m² може да има повишен риск от нарушено зарастване на раните.

Има съобщения и за събиране на течности, включително периферен едем, лимфедем, плеврален излив и перикардни изливи (включително и хемодинамично значими изливи при деца и възрастни) при пациенти, получаващи Rapamune.

Съобщават се случаи на дехисценция на бронхиалните анастомози, повечето фатални, при пациенти с *de novo* белодробни трансплантации, когато сиролимус се използва като част от имunosупресиращата схема на лечение.

С приема на сиролимус се свързват реакции на свръхчувствителност, в т.ч. анафилактични/анафилактоидни реакции, ангиоедем, ексфолиативен дерматит и васкулит вследствие свръхчувствителност (вж. точка 4.8).

Едновременното прилагане на сиролимус и АСЕ инхибитори е причинило реакции от типа ангионевротичен оток.

Както обикновено при пациенти с повишен риск от рак на кожата, излагането на слънчева светлина и УВ лъчи трябва да се ограничи, като се носи защитно облекло и се използва слънцезащитен крем с висок защитен фактор.

При пациенти, не получаващи антимикуробна профилактика, се съобщават случаи на пневмония, причинена от *Pneumocystis carinii*. Следователно през първите 12 месеца след трансплантацията трябва да се прилага антимикуробна профилактика срещу пневмония, причинена от *Pneumocystis carinii*.

В продължение на 3 месеца след трансплантацията се препоръчва профилактика срещу цитомегаловирус (CMV), особено за пациенти с повишен риск от CMV заболяване.

Употребата на Rapamune при пациенти с бъбречна трансплантация се свързва с повишени серумен холестерол и триглицериди, което може да изисква лечение. Пациентите, на които е предписан Rapamune, трябва да се мониторира за хиперлипидемия с лабораторни тестове, и при откриване на хиперлипидемия да се предприемат последващи интервенции като диета, физически упражнения и антилипемични средства. При пациенти с установена хиперлипидемия трябва да се прецени съотношението риск/полза, преди да се назначи имunosупресираща схема на лечение, включваща Rapamune. По подобен начин съотношението риск/полза от продължаващата терапия с Rapamune трябва да се прецени отново при пациенти с тежка рефрактерна хиперлипидемия.

При клинични проучвания едновременното прилагане на Rapamune и инхибитори на HMG-CoA редуктазата и/или фибрати се е понасяло добре. По време на терапия с Rapamune с или без CsA пациентите трябва да се наблюдават за повишени липиди, а пациентите, приемащи инхибитор на HMG-CoA редуктазата и/или фибрат, трябва да се наблюдават за евентуално развитие на рабдомиолиза и други нежелани реакции, описани в съответната “Кратка характеристика на продукта” за тези лекарства.

При едновременно прилагане на Rapamune и циклоспорин трябва да се следи бъбречната функция. При пациенти с повишени серумни нива на креатинин трябва да се помисли за съответно коригиране на имunosупресиращата схема. Трябва да се внимава при едновременно прилагане на други лекарствени продукти, за които се знае, че имат вредно въздействие върху бъбречната функция.

Пациенти, лекувани с циклоспорин и Rapamune повече от 3 месеца, са имали по-висок серумен креатинин и по-ниска изчислена скорост на гломерулна филтрация в сравнение с пациенти, лекувани с циклоспорин и плацебо или с азатиоприн като контрола. Пациентите, при които циклоспорин е спрял успешно, са имали по-ниски нива на серумния креатинин и по-висока гломерулна филтрация, а така също и по-ниска честота на злокачествени заболявания, в сравнение с пациентите, останали на циклоспорин. Продължаващото едновременно приемане на циклоспорин и Rapamune като поддържаща терапия не може да се препоръча.

При пациенти със забавено функциониране на присадката сиролимус може да забави възстановяването на бъбречната функция.

Препоръчва се периодично количествено проследяване на уринарната екскреция на протеини. В едно проучване за оценка на преминаването от лечение с инхибитори на калциневрин към Rapamune за поддържане на пациенти след бъбречна трансплантация обикновено се наблюдава увеличена уринарна екскреция на протеини от 6 до 24 месеца след преминаването към Rapamune (вж. точка 5.1). При 2% от пациентите в проучването се съобщава също за нова проява на остра нефроза (нефротичен синдром) (вж. точка 4.8). Безопасността и ефикасността на преминаването от лечение с инхибитори на калциневрин към Rapamune за поддържане на пациенти след бъбречна трансплантация не са установени.

Съпътстващата употреба на Rapamune с инхибитор на калциневрин може да повиши риска от индуцирани от калциневрин инхибитора хемолитично-уремичен синдром/тромботична тромбозитопенична пурпура/тромботична микроангиопатия (HUS/TTP/TMA).

Таблетките сиролимус съдържат захароза и лактоза. При пациенти с анамнеза за дефицит на захараза, дефицит на изомалтаза, фруктозна непоносимост, малабсорбция на глюкоза, малабсорбция на галактоза, непоносимост към галактоза (напр. галактоземия) или Lapp лактазен дефицит, трябва да се извърши внимателна оценка на рисковете/ползите, преди да се предпишат таблетки сиролимус.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Сиролимус се метаболизира главно от изоензима CYP3A4 в чревната стена и черния дроб. Сиролимус е също субстрат за ефлуксната помпа за множествена лекарствена резистентност, P-гликопротеин (P-gp), намираща се в тънките черва. Следователно, абсорбцията и последващото елиминиране на сиролимус може да се повлияят от вещества, които засягат тези протеини. Инхибиторите на CYP3A4 (като кетоназол, вориконазол, итраконазол, телитромицин, или кларитромицин) намаляват метаболизма на сиролимус и увеличават нивата на сиролимус. Индукторите на CYP3A4 (като рифампин или рифабутин) увеличават метаболизма на сиролимус и намаляват нивата му. Едновременното приемане на сиролимус с мощни инхибитори на CYP3A4 или индуктори на CYP3A4 не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Циклоспорин (субстрат на CYP3A4): Скоростта и степента на абсорбция на сиролимус значително се увеличава от циклоспорин А (CsA). Сиролимус, приеман едновременно (5 mg), и на 2 ч. (5 mg) и 4 ч. (10 mg) след CsA (300 mg), води до повишена AUC за сиролимус съответно с приблизително 183%, 141% и 80%. Ефектът на CsA също се изразява и в повишаване на C_{max} и t_{max} на сиролимус. Когато сиролимус се дава 2 часа преди прилагането на CsA, неговите C_{max} и AUC не се повлияват. Единичните дози сиролимус не повлияват фармакокинетиката на циклоспорин (микроемулсионен) у здрави доброволци, когато се прилагат едновременно или през интервал от 4 часа. Препоръчва се Rapamune да се дава 4 часа след циклоспорин (микроемулсионен).

Рифампицин (CYP3A4 индуктор): Прилагането на многократни дози рифампицин понижава концентрациите на сиролимус в цялостната кръв след единична доза от 10 mg Rapamune перорален разтвор. Рифампицин увеличава клирънса на сиролимус с приблизително 5,5 пъти и

намалява AUC и C_{\max} съответно с приблизително 82% и 71%. Едновременното прилагане на сиролимус и рифампицин не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Кетоконазол (CYP3A4 инхибитор): Прилагането на многократни дози кетоконазол значително повлиява скоростта и степента на абсорбция и експозицията на сиролимус от Rapamune перорален разтвор, изразени чрез увеличаването на C_{\max} , t_{\max} , и AUC на сиролимус съответно 4,4 пъти, 1,4 пъти, и 10,9- пъти. Едновременното приемане на сиролимус и кетоконазол не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Вориконазол (CYP3A4 инхибитор): Съобщава се, че едновременното приемане на сиролимус (2 mg единична доза) с перорално прилагане на многократни дози вориконазол (400 mg на всеки 12 часа в продължение на 1 ден, след което по 100 mg на всеки 12 часа в продължение на 8 дни) при здрави лица увеличава C_{\max} и AUC на сиролимус със средно съответно 7 пъти и 11 пъти. Едновременното прилагане на сиролимус и вориконазол не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Дилтиазем (CYP3A4 инхибитор): Едновременното перорално прилагане на 10 mg Rapamune перорален разтвор и 120 mg дилтиазем значително повлиява бionaличността на сиролимус. C_{\max} , t_{\max} , и AUC на сиролимус се повишават съответно 1,4 пъти, 1,3 пъти, и 1,6 пъти. Сиролимус не повлиява фармакокинетиката нито на дилтиазем, нито на неговите метаболити дезацетилдилтиазем и дезметилдилтиазем. Ако се прилага дилтиазем, трябва да се следят кръвните нива на сиролимус и може да се наложи корекция на дозата.

Верапамил (CYP3A4 инхибитор): Прилагането на многократни дози верапамил и перорален разтвор на сиролимус значително повлиява скоростта и степента на абсорбция и на двете лекарства. C_{\max} , t_{\max} , и AUC на сиролимус в цялостната кръв се увеличават съответно 2,3 пъти, 1,1 пъти, и 2,2 пъти. C_{\max} и AUC в плазмата за S-(-) верапамил се увеличават с по 1,5 пъти, а t_{\max} намалява с 24%. Нивата на сиролимус трябва да се следят и да се има предвид съответно да се намалят дозите и на двете лекарства.

Еритромицин (CYP3A4 инхибитор): Прилагането на многократни дози еритромицин и перорален разтвор на сиролимус значително повишава скоростта и степента на абсорбция и на двата медикамента. C_{\max} , t_{\max} , и AUC на сиролимус в цялостната кръв се увеличават съответно с 4,4 пъти, 1,4 пъти, и 4,2 пъти. C_{\max} , t_{\max} , и AUC на еритромицин от плазмата се увеличават съответно 1,6 пъти, 1,3 пъти, и 1,7 пъти. Нивата на сиролимус трябва да се следят и да се има предвид съответно да се намалят дозите и на двете лекарства.

Перорални контрацептиви: Не е наблюдавано клинично значимо фармакокинетично взаимодействие между Rapamune перорален разтвор и 0,3 mg норгестрел/0,03 mg етинилестрадиол. Въпреки че резултатите от проучване на взаимодействието на единични дози от медикамента с перорален контрацептив предполагат липсата на фармакокинетично взаимодействие, резултатите не могат да изключат възможността от промени във фармакокинетиката, които биха могли да повлияят върху ефикасността на пероралния контрацептив по време на дългосрочно лечение с Rapamune.

Други възможни взаимодействия

Умерените и слабите инхибитори на CYP3A4 могат да забавят метаболизма на сиролимус и да повишат нивата на сиролимус в кръвта (напр. **блокери на калциевите канали**: никардипин; **противогъбични лекарства**: клотримазол, флуконазол; **антибиотици**: тролеандомицин; **други вещества**: бромокриптин, циметидин, даназол, **протеазни инхибитори**).

Индукторите на CYP3A4 могат да ускорят метаболизма на сиролимус и да понижат нивата на сиролимус в кръвта (напр. жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), **антиконвулсанти**: карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин).

Въпреки че сиролимус инхибира човешкия чернодробен микрозомален цитохром P₄₅₀ CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, и CYP3A4/5 *in vitro*, не се очаква активното вещество да инхибира действието на тези изоензими *in vivo*, тъй като концентрациите на сиролимус, необходими да се

осъществи инхибиране, са много по-високи от наблюдаваните при пациенти, получаващи терапевтични дози Rapamune. Инхибитори на P-gp може да намалят ефлукса на сиролимус от чревните клетки и да повишат нивата на сиролимус.

Сокът от грейпфрут оказва влияние върху CYP3A4-медиацияния метаболизъм и следователно трябва да се избягва.

Може да се наблюдават фармакокинетични взаимодействия с гастроинтестинални прокинетични препарати като цизаприд и метоклопрамид.

Не е наблюдавано клинично значимо фармакокинетично взаимодействие между сиролимус и някое от следните вещества: ацикловир, аторвастатин, дигоксин, глибенкламид, метилпреднизолон, нифедипин, преднизолон и триметоприм/сулфаметоксазол.

4.6 Бременност и кърмене

Няма достатъчно данни за употребата на сиролимус при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Rapamune не трябва да се използва при бременност освен в случай на категорична необходимост. По време на терапията с Rapamune и 12 седмици след прекратяването му трябва да се използва ефективна контрацепция.

След прилагане на белязан с радиоизотоп сиролимус, в кърмата на лактиращи плъхове се екскретира радиоактивност. Не е известно дали в кърмата на човек се екскретира сиролимус. Поради вероятността от нежелани реакции при кърмачета, причинени от сиролимус, по време на терапията трябва да се спре кърменето.

При някои от пациентите, лекувани с Rapamune, се наблюдава влошаване на параметрите на спермата. Тези ефекти в повечето случаи са обратими при прекратяване на Rapamune (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции (възникващи при >10% от пациентите) са тромбоцитопения, анемия, пирексия, хипертония, хипокалемия, хипофосфатемия, инфекции на пикочните пътища, хиперхолестеролемия, хипергликемия, хипертриглицеридемия, коремни болки, лимфоцеле, периферен оток, артралгия, акне, диария, болка, запек, гадене, главоболие, повишен креатинин в кръвта и повишена кръвна лактатдехидрогеназа (LDH).

Честотата на нежеланите реакции може да се увеличи с повишаване на нивото на сиролимус в края на дозовия интервал.

Нежеланите реакции, въз основа на опита от клинични изпитвания и опита след пускането на лекарството на пазара, са представени в следващата таблица по системно-органни класове и честота. При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Включени са само събития, за които съществува най-малко основателно подозрение за причинно-следствена връзка с терапията с Rapamune.

Повечето пациенти са били на имunosупресиращи режими, които са включвали Rapamune в комбинация с други имunosупресиращи средства.

Системо- органен клас	Много чести (≥1/10)	Чести (≥1/100 до <1/10)	Нечести (≥1/1000 до <1/100)	Редки (≥1/10000 до <1/1000)
Инфекции и инфекстации	Инфекция на пикочните пътища	Сепсис Пневмония Пиелонефрит Херпес симплекс Гъбични, вирусни и бактериални инфекции (като микобактериални инфекции, включително туберкулоза, Epstein-Barr вирус, CMV, и херпес зостер)		
Неоплазми – добро- качествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)		Рак на кожата	Лимфом/пост- трансплантацион- но лимфо- пролиферативно заболяване	
Нарушения на кръвта и лимфната система	Тромбоцитопения Анемия	Тромботична тромбо- цитопенична пурпура/ хемолитично- уремичен синдром Левкопения Неутропения	Панцитопения	
Нарушения на имунната система				Реакции на свръхчувстви- телност, в т.ч. анафилактични / анафилктоидни реакции, ангиоедем, ексфолиативен дерматит и хиперсензити- вен васкулит (вж. точка 4.4)
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипокалемия Хипофосфатемия Хиперхолестеролемия Хипергликемия Хипер- триглицеридемия	Захарен диабет		
Нарушения на нервната система	Главоболие			

Системо-органен клас	Много чести (≥1/10)	Чести (≥1/100 до <1/10)	Нечести (≥1/1000 до <1/100)	Редки (≥1/10000 до <1/1000)
Сърдечни нарушения		Тахикардия	Перикарден излив (включително и хемодинамично значими изливи при деца и възрастни)	
Съдови нарушения	Лимфоцеле Хипертония	Тромбоза на дълбоките вени	Белодробна емболия	Лимфедем
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Пневмонит Плеврален излив Епистаксис	Белодробен кръвоизлив	Алвеоларна протеиноза
Стомашно-чревни нарушения	Коремни болки Диария Запек Гадене	Стоматит Асцит	Панкреатит	
Хепато-билиарни нарушения		Нарушени показатели за чернодробната функция		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Акне	Обрив		
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Артралгия	Костна некроза		
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Протеинурия	Нефротичен синдром (вж. точка 4.4)	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Периферен оток Пирексия Болка	Нарушено зарастване на раните Оток		
Изследвания	Повишена кръвна лактатдехидрогеназа Повишен креатинин в кръвта	Повишена аспартат аминотрансфераза Повишена аланин аминотрансфераза		

Имуносупресията увеличава податливостта на развитие на лимфом и други злокачествени заболявания, особено на кожата (вж. точка 4.4).

Съобщават се случаи на свързана с ВК вирус нефропатия, както и на свързана с JC вирус прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ), при пациенти, лекувани с имуносупресори, включително Rapamune.

Има данни за хепатотоксичност. Рискът може да нарасне с повишаване на нивото на сиролимус в края на дозовия интервал. Съобщава се за редки случаи на фатална хепатална некроза при повишени нива на сиролимус в края на дозовия интервал.

Има случаи на интерстициално белодробно заболяване (в т.ч. пневмонит и рядко облитериращ бронхиолит (ВООР), прерастващ в пневмония и белодробна фиброза), някои от които фатални, без определен инфекциозен причинител при пациенти на имunosупресиращи схеми на лечение, в т.ч. и Rapamune. В някои случаи интерстициалното белодробно заболяване изчезва при прекратяване или намаляване на дозата на Rapamune. Рискът може да нарасне с повишаване на нивото на сиролимус в края на дозовия интервал.

Има данни за нарушено зарастване на раните след трансплантационна хирургична намеса, в т.ч. дехисценция на фасциите, постоперативна херния след инцизия и изпускане на анастомозите (напр. рана, съдове, дихателни пътища, уретери, жлъчни пътища).

При някои от пациентите, лекувани с Rapamune, се наблюдава влошаване на параметрите на спермата. Тези ефекти в повечето случаи са обратими при прекратяване на Rapamune (вж. точка 5.3).

При пациенти със забавено функциониране на присадката сиролимус може да забави възстановяването на бъбречната функция.

Едновременната употреба на сиролимус с инхибитор на калциневрин може да увеличи риска от HUS/TTP/TM, индуцирани от инхибитора на калциневрин.

Съобщава се за фокална сегментна гломерулосклероза.

Има съобщения и за събиране на течности, включително периферен едем, лимфедем, плеврален излив и перикардни изливи (включително и хемодинамично значими изливи при деца и възрастни) при пациенти, получаващи Rapamune.

При едно продължаващо проучване за оценка на безопасността и ефикасността на преминаването от лечение с инхибитори на калциневрин към сиролимус (целеви нива 12 – 20 ng/ml) за поддържане на пациенти след бъбречна трансплантация, набирането на пациенти е спряно в подгрупата (n=90) с изходна гломерулна филтрация под 40 ml/min (вж. точка 5.1). В рамките на лечение със сиролимус се наблюдава по-висока степен на сериозни нежелани реакции, в т.ч. пневмония, остро органно отхвърляне, загуба на присадката и смърт (n=60, средно време след трансплантацията 36 месеца).

Педиатрични пациенти

При деца и юноши (<18-годишна възраст) не са провеждани контролирани клинични проучвания с дозировка, сравнима с понастоящем показаната за употребата на Rapamune при възрастни, т.е. употреба в комбинация с циклоспорин и кортикостероиди за 2 до 3 месеца след трансплантация и последващо спиране на циклоспорина.

Безопасността е оценена при контролирано клинично проучване, при което са набрани пациенти с бъбречна трансплантация на възраст <18 години, за които е преценено, че са с висок имунологичен риск, дефиниран като анамнеза за един или повече епизоди на остро отхвърляне на алоприсадката и/или наличие на хронична нефропатия на алоприсадката при бъбречна биопсия (вж. точка 5.1). Употребата на Rapamune в комбинация с инхибитори на калциневрина и кортикостероиди е свързана с повишен риск от влошаване на бъбречната функция, патологични отклонения на серумните липиди (включително, но не само, повишени серумни триглицериди и холестерол) и инфекции на пикочните пътища. Проучената терапевтична схема (продължителна употреба на Rapamune в комбинация с инхибитор на калциневрина) не е показана нито за възрастни пациенти, нито за деца (вж. точка 4.1).

При друго проучване, при което са набрани пациенти с бъбречна трансплантация на възраст ≤ 20 години, с цел да се оцени безопасността на прогресивното спиране на кортикостероидите (започващо шест месеца след трансплантацията) от схема за имunosупресия, започната при трансплантацията, включваща имunosупресия с пълна доза Rapamune и инхибитор на калциневрина в комбинация с индукция с базиликсимаб, от набраните 274 пациенти при 19 (6,9%) се съобщава, че развиват посттрансплантационен лимфопролиферативен процес (ПТЛПП). От 89 пациенти, за които е известно, че са били EBV серонегативни преди трансплантацията, при 13 (15,6%) се съобщава, че са развили ПТЛПП. Всички пациенти, които са развили ПТЛПП, са били на възраст < 18 години.

Няма достатъчно опит, за да се препоръча употребата на Rapamune при деца и юноши (вж. точка 4.2).

4.9 Предозиране

За момента е налице минимален опит с предозиране. Един пациент е преживял епизод на предсърдно мъждене след прием на 150 mg Rapamune. Общо взето нежеланите реакции при предозиране съвпадат с изброените в точка 4.8. Във всички случаи на предозиране трябва да се предприемат общи поддържащи мерки. Като се има предвид слабата разтворимост във вода и високата степен на свързване на Rapamune с еритроцитите и плазмените белтъци, се очаква, че Rapamune няма да се диализира в значима степен.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

Сиролимус инхибира активирането на T-клетки, индуцирано от повечето стимули, като блокира зависимата и независимата от калций интрацелуларна сигнална трансдукция. Проучванията показват, че неговите въздействия са медиирани от механизъм, различен от този на циклоспорин, такролимус, и други имunosупресори. Експерименталните данни предполагат, че сиролимус се свързва със специфичния цитозолен белтък FKPB-12 и че комплексът FKPB 12- сиролимус инхибира активирането на ензим, който е прицелен за Rapamycin при бозайници (mTOR), и представлява киназа от критично значение за прогресията на клетъчния цикъл. Инхибирането на mTOR води до блокиране на няколко специфични пътища за сигнална трансдукция. В крайна сметка се стига до инхибиране на активирането на лимфоцитите, което води до имunosупресия.

При животни сиролимус повлиява директно активирането на T и B клетките, като потиска имунно-медиирани реакции като отхвърляне на алографта.

Клинични проучвания

При фаза 3 проучване със спиране на лечението с циклоспорин и поддържащо лечение с Rapamune са изследвани пациенти с нисък до умерен имунологичен риск, като участниците са получили бъбречен алографт от трупен или жив донор. Освен това са включени и реципиенти с ретрансплантация, чиито предишни графтове са били с преживяемост най-малко 6 месеца след трансплантацията. Лечението с циклоспорин не е прекратено при пациентите, претърпяващи епизоди на остро отхвърляне степен 3 по Banff, които са били зависими от диализа, които са имали серумен креатинин $> 400 \mu\text{mol/l}$, или неадекватна бъбречна функция, за да понесат спирането на циклоспорин. При проучванията със спиране на лечението с циклоспорин и поддържащо лечение с Rapamune не са изследвани достатъчно на брой пациенти с висок имунологичен риск от загуба на графта и за тях не се препоръчва тази схема на лечение.

Преживяемостта на присадката и пациента са подобни и за двете групи на 12, 24 и 36 месеца. На 48 месеца има статистически значима разлика в преживяемостта на присадката в полза на

групата на Rapamune след спиране на лечението с циклоспорин в сравнение с групата на Rapamune и лечение с циклоспорин (като се включат и изключат загубите при проследяването). Наблюдавана е значително по-висока степен на доказано с първа биопсия отхвърляне в групата със спиране на лечението с циклоспорин в сравнение с групата с поддържане на лечението с циклоспорин в периода до 12 месеца след рандомизацията (съответно 9,8% към 4,2%). Оттам нататък разликата между двете групи не е значима.

Средната изчислена скорост на гломерулна филтрация (GFR) на 12, 24, 36, 48 и 60 месеца е значително по-висока за пациенти, получаващи Rapamune след спиране на лечението с циклоспорин, отколкото за онези в групата на Rapamune и лечение с циклоспорин. Въз основа на анализа на данни от 36 месеца и след това, показващи растяща разлика в преживяемостта на присадката и бъбречната функция, а така също и значително по-ниско кръвно налягане в групата със спиране на лечението с циклоспорин, е решено да се оттеглят обектите от групата на Rapamune и лечение с циклоспорин. До 60-ия месец честотата на некожни злокачествени заболявания е значително по-висока в групата, продължаваща с циклоспорин, в сравнение с групата, на която е прекратено лечението с циклоспорин (съответно 8,4% към 3,8%). Медианното време до първото възникване на кожен карцином е значително забавено.

Безопасността и ефикасността на преминаването от лечение с инхибитори на калциневрин към Rapamune за поддържане на пациенти след бъбречна трансплантация (6-120 месеца след трансплантацията) са преценени в едно рандомизирано, многоцентрово, контролирано проучване, стратифицирано по изчислено изходно GFR (20-40 ml/min към >40 ml/min). Сред едновременно прилаганите имunosупресори са микофенолат мофетил, азатиоприн и кортикостероиди. Включването в подгрупата пациенти с изчислено изходно GFR <40 ml/min е прекратено поради дисбаланс в реакциите за безопасност (вж. точка 4.8).

В подгрупата пациенти с изчислено изходно GFR <40 ml/min бъбречната функция като цяло не е подобрена. Степените на остро отхвърляне, загуба на присадката и смърт са подобни на 1 и 2 години. Възникващи в резултат от лечението нежелани реакции се появяват по-често през първите 6 месеца след преминаване към Rapamune. В подгрупата с изчислено изходно GFR <40 ml/min на 24-ия месец средните и медианни стойности на белтък в урината спрямо креатинин са значително по-високи в групата, преминала на Rapamune, в сравнение с тези на групата, продължила на инхибитори на калциневрин (вж. точка 4.4). Съобщава се също за нова проява на нефроза (нефротичен синдром) (вж. точка 4.8).

На 2 години степента на немеланомни злокачествени кожни заболявания е значително по-ниска в групата, преминала на Rapamune, в сравнение с групата, продължила на инхибитори на калциневрин (1,8% и 6,9%). В една подгрупа от изследваните пациенти с изходно GFR >40 ml/min и нормална уринарна екскреция на протеин, изчисленото GFR е по-високо на 1 и 2 години при пациенти, преминали на Rapamune, отколкото при съответстващата подгрупа пациенти, продължили на инхибитори на калциневрин. Степените на остро отхвърляне, загуба на присадката и смърт са подобни, но уринарната екскреция на протеин е увеличена в рамките на лечение с Rapamune от тази подгрупа.

В две многоцентрови клинични проучвания пациенти с *de novo* бъбречна присадка, лекувани с Rapamune, микофенолат мофетил (MMF), кортикостероиди и IL-2 рецепторен антагонист имат значително по-висока степен на остро отхвърляне и по-висока смъртност в цифрово изражение в сравнение с пациенти, лекувани с инхибитор на калциневрин, микофенолат мофетил, кортикостероиди и IL-2 рецепторен антагонист (вж. точка 4.4). Бъбречната функция не е по-добра в рамената на лечение *de novo* с Rapamune без инхибитор на калциневрин. В едно от проучванията е използван съкратен дозов режим с даклизумаб.

Rapamune е оценен при 36-месечно контролирано клинично проучване, при което са набрани пациенти с бъбречна трансплантация на възраст <18 години с висок имунологичен риск, дефиниран като анамнеза за един или повече епизоди на остро отхвърляне на алоприсадката и/или наличие на хронична нефропатия на алоприсадката при бъбречна биопсия. Пациентите е трябвало да приемат Rapamune (таргетни концентрации на сиролимус от 5 до 15 ng/ml) в

комбинация с калциневринов инхибитор и кортикостероиди или да получават имunosупресия с калциневринов инхибитор без Rapamune. Групата на Rapamune не показва превъзходство спрямо контролната група по отношение на първата проява на биопсично потвърдено остро отхвърляне, загуба на присадката или смъртни случаи. Във всяка група има по един смъртен случай. Употребата на Rapamune в комбинация с калциневринови инхибитори и кортикостероиди е свързана с повишен риск от влошаване на бъбречната функция, патологични отклонения на серумните липиди (включително, но не само, повишени серумни триглицериди и общ холестерол) и инфекции на пикочните пътища (вж. точка 4.8).

При едно педиатрично клинично трансплантационно проучване се наблюдава неприемливо висока честота на ПТЛПП, когато на деца и юноши е прилагана пълната доза Rapamune в допълнение към пълна доза калциневринови инхибитори с базиликсимаб и кортикостероиди (вж. точка 4.8).

При ретроспективен преглед на венооклузивна болест на черния дроб (ВОб) при пациенти, претърпели миелоаблативна трансплантация на стволови клетки с използване на циклофосфамид и общо облъчване на тялото, се наблюдава увеличена честота на ВОб на черния дроб при пациенти, лекувани с Rapamune, особено при едновременна употреба на метотрексат.

5.2 Фармакокинетични свойства

Голяма част от общата фармакокинетична информация е получена от употребата на пероралния разтвор, която е обобщена първа. Информацията, пряко свързана с таблетките като лекарствена форма, се обобщава по-конкретно в подточка *Перорални таблетки*.

Перорален разтвор

След прием на пероралния разтвор сиролимус бързо се абсорбира, с време до пиковата концентрация от 1 час при здрави лица, получаващи единични дози, и 2 часа при пациенти със стабилни бъбречни алографти, получаващи многократни дози. Системната наличност на сиролимус в комбинация с едновременно прилаган циклоспорин (Sandimmune) е приблизително 14%. При повтаряне на приложението средната кръвна концентрация на сиролимус се увеличава приблизително 3 пъти. Терминалният полуживот при стабилни пациенти с бъбречна трансплантация след многократни перорални дози е 62 ± 16 ч. Ефективният полуживот обаче е по-кратък и това означава, че стабилни концентрации се постигат след 5 до 7 дни. Съотношението кръв/плазма (В/Р) е 36 и показва, че сиролимус се разпределя предимно във формените елементи на кръвта.

Сиролимус е субстрат както за цитохром P450 3A4 (CYP3A4), така и за P-гликопротеин. Сиролимус се метаболизира значително от O-деметиране и/или хидроксилиране. В цяла кръв се откриват седем основни метаболита, в т.ч. хидроксил, деметил и хидроксидеметил. Сиролимус е основният компонент в човешката цяла кръв и допринася за повече от 90% от имunosупресивното действие. След единична доза [^{14}C] сиролимус при здрави доброволци голямата част (91.1%) от радиоактивността се установява във фекалите и само малко количество (2.2%) се екскретира в урината.

Клиничните проучвания на Rapamune не включват достатъчен брой пациенти >65 години, за да се определи дали те ще реагират различно от по-младите пациенти. Данните за концентрациите на сиролимус в края на дозовия интервал от 35 пациенти с бъбречна трансплантация >65 години са подобни на тези при групата на възраст от 18 до 65 години (n = 822).

При деца на диализа (30% до 50% редукция на гломерулната филтрация) във възрастовите групи от 5 до 11 години и от 12 до 18 години средният тегловно нормализиран CL/F е по-голям при по-малките (580 ml/h/kg) отколкото при по-големите деца (450 ml/h/kg) в сравнение с възрастните (287 ml/h/kg). Наблюдават се големи вариации в резултатите за отделните индивиди вътре във възрастовите групи.

Концентрациите на сиролимус са измервани при проучвания с контрол на концентрацията при педиатрични пациенти с бъбречна трансплантация, които също са получавали циклоспорин и кортикостероиди. Най-ниската таргетна концентрация е 10-20 ng/ml. При стационарно състояние 8 деца на възраст 6-11 години са получавали средни дози $1,75 \pm 0,71$ mg/ден ($0,064 \pm 0,018$ mg/kg, $1,65 \pm 0,43$ mg/m²), докато 14 юноши на възраст 12-18 години са получавали средни дози $2,79 \pm 1,25$ mg/ден ($0,053 \pm 0,0150$ mg/kg, $1,86 \pm 0,61$ mg/m²). По-малките деца са имали по-висока нормализирана спрямо теглото Cl/F (214 ml/h/kg) в сравнение с юношите (136 ml/h/kg). Тези данни показват, че по-малките деца може да се нуждаят от по-високи изчислени спрямо теглото дози от юношите и възрастните, за да постигнат сходни таргетни концентрации. Въпреки това обаче, за да бъде категорично потвърдено разработването на такива специални препоръки за дозиране при деца, са необходими повече данни.

При пациенти с леко и умерено чернодробно увреждане (по класификацията на Child-Pugh стадий А или В) средните стойности на AUC и t_{1/2} за сиролимус се увеличават съответно с 61% и 43% и CL/F намалява с 33% в сравнение с нормални здрави лица. При пациенти с тежко чернодробно увреждане (по класификацията на Child-Pugh стадий С) средните стойности на AUC и t_{1/2} за сиролимус се увеличават съответно с 210% и 170%, а CL/F намалява с 67% в сравнение с нормални здрави лица. По-дългият полуживот, наблюдаван при пациенти с чернодробно увреждане, забавя достигането на стационарно състояние.

Фармакокинетиката на сиролимус е подобна в различни групи с бъбречна функция, варираща от нормална до липсваща (пациенти на диализа).

Перорални таблетки

При здрави пациенти средната степен на бионаличност на сиролимус след приемане на единична доза таблетки е с около 27% по-висока спрямо пероралния разтвор. Средното C_{max} намалява с 35%, а средното t_{max} се увеличава с 82%. Разликата в бионаличността е по-слабо изразена при приложение в равновесно състояние на пациенти с бъбречна трансплантация, а в едно рандомизирано проучване с 477 пациенти е демонстрирана терапевтична еквивалентност. Когато се променя лекарствената форма на пациентите от перорален разтвор на таблетки, се препоръчва да се дава същата доза и да се провери концентрацията на сиролимус в края на дозовия интервал 1 до 2 седмици по-късно, за да се гарантира, че е в рамките на препоръчания целеви диапазон. Освен това, когато се преминава на таблетки с различна сила, също се препоръчва да се проверят концентрациите в края на дозовия период.

При 24 здрави доброволци, получаващи Rapamune таблетки с храна с високо съдържание на мазнини, C_{max}, t_{max} и AUC са показали увеличение съответно от 65%, 32% и 23%. За да се сведе до минимум променливостта, Rapamune таблетки трябва да се вземат винаги по един начин – със или без храна. Сокът от грейпфрут повлиява CYP3A4-медиацията метаболизъм и следователно трябва да се избягва.

Концентрациите на сиролимус след прилагане на Rapamune таблетки (5 mg) на здрави лица в единични дози са пропорционални на дозата между 5 и 40 mg.

Първоначална терапия (2 до 3 месеца след трансплантацията): При повечето пациенти, приемащи Rapamune таблетки с натоварваща доза от 6 mg, последвана от първоначална поддържаща доза от 2 mg, концентрациите на сиролимус в края на дозовия период в цялостната кръв бързо достигат концентрациите в стабилно състояние в рамките на препоръчвания целеви диапазон (4 до 12 ng/ml, хроматографски анализ). Фармакокинетичните параметри на сиролимус след ежедневни дози от 2 mg Rapamune таблетки, прилагани в комбинация с микроемулсионен циклоспорин (4 часа преди Rapamune таблетки) и кортикостероиди при 13 пациенти с бъбречна трансплантация, въз основа на данни, събрани през месеците 1 и 3 след трансплантацията, са: C_{min,ss}, $7,39 \pm 2,18$ ng/ml; C_{max,ss}, $15,0 \pm 4,9$ ng/ml; t_{max,ss}, $3,46 \pm 2,40$ h; AUC_{τ,ss}, 230 ± 67 ng•h/ml; CL/F/WT, 139 ± 63 ml/h/kg (параметри, изчислени от резултатите на LC-MS/MS анализа). Съответстващите резултати за пероралния разтвор в същото клинично изпитване са: C_{min,ss}, $5,40 \pm 2,50$ ng/ml, C_{max,ss}, $14,4 \pm 5,3$ ng/ml, t_{max,ss}, $2,12 \pm 0,84$ h, AUC_{τ,ss}, 194 ± 78 ng•h/ml, CL/F/W 173 ± 50 ml/h/kg. Концентрациите на сиролимус в цялостната кръв в края на

дозовия период, измерени от LC/MS/MS, корелират в значителна степен ($r^2 = 0.85$) с $AUC_{\tau,ss}$.

Въз основа на мониториране на всички пациенти в периода на съпътстваща терапия с циклоспорин, са установени средни ($10^{\text{ти}}$, $90^{\text{ти}}$ процентил) дози в края на дозовия период (изразено като стойности от хроматографски анализ) и дневни дози съответно $8,6 \pm 3,0$ ng/ml ($5,0$ до 13 ng/ml) и $2,1 \pm 0,70$ mg (1.5 до 2.7 mg) (вж. точка 4.2).

Поддържаща терапия: От месец 3 до месец 12, след спирането на циклоспорин средните ($10^{\text{ти}}$, $90^{\text{ти}}$ процентил) дози в края на дозовия период (изразено като стойности от хроматографски анализ) и дневните дози са били съответно $19 \pm 4,1$ ng/ml (14 до 24 ng/ml) и $8,2 \pm 4,2$ mg ($3,6$ до $13,6$ mg) (вж. точка 4.2). Следователно, дозата сиролимус е била приблизително 4 пъти по-висока, за да се компенсира както липсата на фармакокинетично взаимодействие с циклоспорин (2-кратно увеличение), така и повишената потребност от имunosупресия при липса на циклоспорин (2-кратно увеличение).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Нежеланите реакции, които не се наблюдават при клиничните изпитвания, но се наблюдават при животни при нива на експозиция, подобни на нивата на клинична експозиция и имат възможно значение за клиничната употреба, са както следва: вакуолизация на панкреасни островни клетки, тубуларна дегенерация на тестисите, образуване на гастроинтестинални язви, костни фрактури и калуси, чернодробно кръвотворене и белодробна фосфолипидоза.

Сиролимус не се оказва мутагенен в *in vitro* тестовете за обратни мутации при бактерии, хромозомни аберации в клетки от яйчник на Китайски хамстер, прави мутации в клетки от миши лимфом, или при *in vivo* теста за микроядра при мишки.

Проучванията за карциногенност при мишки и плъхове показват увеличена честота на лимфоми (мъжки и женски мишки), хепатоцелуларен аденом и карцином (мъжки мишки) и гранулоцитна левкемия (женски мишки). Известно е, че като вторично явление от хроничната употреба на имunosупресиращи средства може да се развият злокачествени заболявания (лимфом) и в редки случаи се съобщават за някои пациенти. При мишките са били увеличени хроничните язвени кожни лезии. Промените вероятно са свързани с хроничната имunosупресия. При плъховете тестикуларните инстерстициални клетъчни аденоми по всяка вероятност са показателни за видово специфична реакция спрямо нивата на лутенизиращия хормон и обикновено се приема, че имат ограничена клинична значимост.

При проучвания за репродуктивна токсичност се наблюдава намалена фертилност у мъжки плъхове. Отчасти обратимо намаляване на броя сперматозоиди се съобщава при едно 13-седмично проучване с плъхове. Наблюдавани са намаляване на теглото на тестисите и/или хистологични лезии (напр. тубуларна атрофия и тубуларни гигантски клетки) при плъхове и при едно проучване с маймуни. При плъховете сиролимус причинява ембрио/фетотоксичност, проявяваща се с повишена смъртност и намалено фетално тегло (и свързаното с него забавяне на осификацията на скелета) (вж. точка 4.6).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката:

Лактоза монохидрат
Макрогол
Магнезиев стеарат
Талк.

Покритие на таблетката:

Макрогол
Глицерилмоноолеат
Фармацевтична глазура
Калциев сулфат, безводен
Микрокристална целулоза
Захароза
Титанов диоксид
Полоксамер 188
 α -токоферол
Повидон
Карнаубски восък:
Червен оцветител S-1-15095 (шеллак ~45% в етанол, червен железен оксид (E172), изопропилов алкохол, n-бутилов алкохол, пропиленгликол, амониев хидроксид, симетикон).

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Съхранявайте блистера в картонената опаковка, за да се предпази от светлина. Да не се съхранява при температура над 25°C.

6.5 Данни за опаковката

Алуминиеви блистерни опаковки от прозрачен поливинилхлорид (PVC)/полиетилен (PE)/полихлоротрифлуороетилен (Aclar) с по 30 и 100 таблетки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Wyeth Europa Ltd.
Huntercombe Lane South
Taplow, Maidenhead
Berkshire, SL6 0PH
Великобритания

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/01/171/007-8

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 14 март 2001 г.

Дата на последно подновяване: 15 март 2006 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата (ЕМА) <http://www.ema.europa.eu/>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rapamune 2 mg обвити таблетки.

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 2 mg сиролимус (*sirolimus*).

Помощни вещества:

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Обвита таблетка.

Обвита таблетка жълта до бежова на цвят, с триъгълна форма и надпис "RAPAMUNE 2 mg" от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Rapamune е предназначен за профилактика на органното отхвърляне след бъбречна трансплантация на възрастни пациенти с нисък до умерен имунологичен риск. Препоръчва се първоначално Rapamune да се използва в комбинация с микроемулсионен циклоспорин и кортикостероиди в продължение на 2 до 3 месеца. Rapamune може да се продължи като поддържаща терапия с кортикостероиди, само ако микроемулсионният циклоспорин може постепенно да се спре (вж. точки 4.2 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Rapamune е предназначен само за перорално приложение.

Бионаличност не е установена след смачкване, сдъвкване или разделяне на таблетките и следователно това не се препоръчва.

Лечението трябва да се назначи и да остане под контрола на специалист-трансплантолог с подходяща квалификация.

Употреба при възрастни

Първоначална терапия (2 до 3 месеца след трансплантацията): Обичайният режим на дозиране за Rapamune е 6 mg перорална натоварваща доза, приложена колкото се може по-скоро след трансплантацията, последвана от 2 mg веднъж дневно. Дозата Rapamune след това трябва да се индивидуализира, за да се получат нива в края на дозовия интервал в цяла кръв от 4 до 12 ng/ml (хроматографски анализ; вж. *Терапевтичен лекарствен мониторинг*). Терапията с Rapamune трябва да се оптимизира с намаляващи дози стероиди и микроемулсионен циклоспорин. За първите 2-3 месеца след трансплантацията препоръчителният диапазон на концентрации в края на дозовия интервал за циклоспорин е 150 – 400 ng/ml (анализ с моноклонални антитела или равностойна техника).

Поддържаща терапия: Циклоспорин трябва да се спре постепенно в продължение на 4 до 8 седмици и дозата Rapamune трябва да се коригира, за да се получат нива в края на дозовия интервал в цяла кръв от 12 до 20 ng/ml (хроматографски анализ; вж. *Терапевтичен лекарствен мониторинг*). Rapamune трябва да се дава с кортикостероиди. Ако за определени пациенти

спирането на лечението с циклоспорин е или неуспешно, или не може да се опита, комбинацията от циклоспорин и Rapamune не трябва да се поддържа повече от 3 месеца след трансплантацията. При такива пациенти, когато е клинично уместно, Rapamune трябва да се преустанови и да се назначи алтернативна имunosупресивна схема на лечение.

Употреба при реципиенти от негроидната раса: Налице е ограничена информация в подкрепа на факта, че чернокожите реципиенти на бъбречни транспланти (главно афро-американци) се нуждаят от по-високи дози и нива в края на дозовия интервал на сиролимус, за да се получи същата ефикасност както при нечернокожи пациенти. Понастоящем данните за ефикасността и безопасността са твърде ограничени, за да позволят конкретни препоръки за употреба на сиролимус при реципиенти от негроидната раса.

Употреба при деца и юноши (<18 години): Наличните данни за безопасност и ефикасност не са достатъчни, за да се препоръча употреба на Rapamune при деца и юноши под 18-годишна възраст (вж. точки 4.8 и 5.1). Известната фармакокинетична информация за деца и юноши е ограничена (вж. точка 5.2).

Употреба при пациенти в старческа възраст (> 65 години): Клиничните проучвания с Rapamune перорален разтвор не са обхваляли достатъчен брой пациенти >65 години, за да се определи дали те ще реагират по-различно от по-младите пациенти. Данните за концентрацията на сиролимус в края на дозовия интервал при 35 пациента >65 години с бъбречни транспланти са подобни на тези при групата (n=822) на възраст от 18 до 65 години. Таблетките Rapamune, приемани от 12 пациента с бъбречни транспланти > 65 години, дават резултати, подобни на тези при възрастни пациенти (n = 167) на възраст от 18 до 65 години.

Употреба при пациенти с бъбречно увреждане: Не се изисква коригиране на дозата (вж. точка 5.2).

Употреба при пациенти с чернодробно увреждане: Клирънсът на сиролимус може да е намален при пациенти с увредена чернодробна функция (вж. точка 5.2). При пациенти с тежко чернодробно увреждане се препоръчва поддържащата доза Rapamune да бъде намалена приблизително наполовина.

Препоръчва се внимателно да се мониторира нивата на сиролимус в края на дозовия интервал в цялостната кръв при пациенти с чернодробно увреждане (вж. *Терапевтичен лекарствен мониторинг*). Не се налага да се променя натоварващата доза Rapamune.

Терапевтичен лекарствен мониторинг: Повечето пациенти, получили 2 mg Rapamune 4 часа след циклоспорин, са имали концентрации на сиролимус в края на дозовия интервал в цялостната кръв в рамките на целевия диапазон от 4 до 12 ng/ml (изразено като стойности от хроматографски анализ). Оптималната терапия изисква мониториране на концентрацията на лекарствения продукт за всички пациенти. Нивата на сиролимус в цялостната кръв трябва да се следят внимателно при следните популации: (1) при пациенти с чернодробно увреждане; (2) когато индуктори или инхибитори на CYP3A4 се прилагат едновременно и след прекратяването им (вж. точка 4.5); и/или (3), ако дозата циклоспорин се намали значително или се прекрати, тъй като е най-голяма вероятността тези групи да имат специални изисквания за дозиране.

Терапевтичният лекарствен мониторинг не трябва да е единствената основа за коригиране на терапията със сиролимус. Трябва да се отделя нужното внимание и на клинични признаци/симптоми, тъканни биопсии и лабораторни параметри.

За да се сведе до минимум променливостта, Rapamune трябва да се приема по едно и също време спрямо циклоспорин, 4 часа след дозата циклоспорин и със или без храна, но винаги по един и същ начин (вж. точка 5.2). В оптималния случай коригирането на дозата Rapamune трябва да се базира на повече от едно ниво в края на дозовия интервал, получено >5 дни след предхождаща промяна на дозата. Пациентите могат да преминат от разтвор на таблетки въз основа на преизчисление mg за mg. Препоръчва се 1-2 седмици след смяна на лекарствения

форма или на силата на таблетките да се измери концентрацията в края на дозовия интервал, за да се потвърди, че тази концентрация е в рамките на препоръчвания целеви диапазон.

След прекратяването на терапията с циклоспорин се препоръчва целеви диапазон на концентрациите в края на дозовите интервали от 12 до 20 ng/ml (хроматографски анализ). Циклоспорин инхибира метаболизма на сиролимус и следователно нивата на сиролимус ще намалют, когато циклоспорин се прекрати, освен ако не се увеличи дозата сиролимус. Дозата сиролимус ще трябва да бъде средно 4 пъти по-висока, за да се компенсира както липсата на фармакокинетично взаимодействие (2-кратно увеличение), така и повишената нужда от имunosупресори в отсъствие на циклоспорин (2-кратно увеличение). Степента, в която се увеличава дозата сиролимус, трябва да съответства на степента на елиминиране на циклоспорин.

Ако по време на поддържащата терапия се налага(т) допълнителна(и) корекция(и) на дозата (след спирането на циклоспорин), при повечето пациенти тези корекции могат да се базират на просто съотношение: нова доза $R_{\text{amipine}} = \text{доза в момента} \times (\text{целева концентрация} / \text{концентрация в момента})$. В допълнение към нова поддържаща доза трябва да се има предвид и натоварваща доза, когато се налага значително да се повишат концентрациите на сиролимус в края на дозовия интервал: натоварваща доза $R_{\text{amipine}} = 3 \times (\text{нова поддържаща доза} - \text{поддържаща доза в момента})$. Максималната доза R_{amipine} , приложена в един ден, не трябва да надвишава 40 mg. Ако изчислената дневна доза надвишава 40 mg поради добавянето на натоварваща доза, натоварващата доза трябва да се приложи в продължение на 2 дни. Концентрациите на сиролимус в края на дозовия интервал трябва да се следят най-малко 3-4 дни след натоварваща(и) доза(и).

При пациенти с тежко чернодробно увреждане трябва да се извършва мониториране на всеки 5 до 7 дни, докато 3 последователни най-ниски нива покажат стабилни концентрации на сиролимус след корекция на дозата или след натоварваща доза поради забавеното достигане на стационарно състояние, дължащо се на удължения полуживот.

Препоръчаните 24-часови диапазони на концентрация на сиролимус в края на дозовия интервал се основават на хроматографски методи. Използвани са няколко тестови методологии за измерване на концентрациите на сиролимус в цяла кръв. Понастоящем в клиничната практика концентрацията на сиролимус в цяла кръв се измерва както с хроматографски, така и с имунологични методологии. Стойностите за концентрацията, получени чрез тези различни методологии, не са взаимозаменяеми. Всички концентрации на сиролимус, цитирани в тази Кратка характеристика на продукта, са или измерени с хроматографски методи, или са преобразувани в еквиваленти според хроматографски метод. Целевият диапазон трябва да се коригира в зависимост от теста, използван за определяне на концентрациите на сиролимус в края на дозовия интервал. Тъй като резултатите зависят от теста и от лабораторията и могат да се променят с времето, корекциите на целевия терапевтичен диапазон трябва да се правят при задълбочено познаване на конкретния тест, използван в лабораторията.

Следователно лекарите трябва да бъдат постоянно информирани от отговорни представители за използваната от тях лаборатория и метода за определяне на концентрацията на сиролимус.

Други фактори за употреба: Циклоспорин (микроемулсионен) и други лекарствени или нелекарствени продукти могат да си взаимодействат със сиролимус (вж. точка 4.5).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

R_{amipine} не е достатъчно проучен при пациенти с висок имунологичен риск (вж. точка 5.1).

Едновременна употреба с други имunosупресори

В клинични проучвания сиролимус се прилага едновременно със следните лекарствени продукти: циклоспорин, азатиоприн, микофенолат мофетил, кортикостероиди и цитотоксични антители. Комбинираното приложение на сиролимус с други имunosупресори не е изследвано подробно.

На базата на информация от последващи клинични проучвания използването на Rapamune, микофенолат мофетил и кортикостероиди в комбинация с индуциране на IL-2 рецептор на антителя (IL2R Ab) не се препоръчва при *de novo* бъбречна трансплантация (вж. точка 5.1).

Имunosупресорите могат да повлияят отговора към ваксините. По време на лечение с имunosупресори, в т. ч. и Rapamune, ваксинирането може да има по-слаб ефект. Употребата на живи ваксини трябва да се избягва при лечение с Rapamune.

При пациенти с чернодробно увреждане се препоръчва внимателно да се следят нивата на сиролимус в края на дозовия интервал в цяла кръв. При пациенти с тежко чернодробно увреждане се препоръчва намаляване на поддържащата доза наполовина на базата на намаления клирънс (вж. точки 4.2 и 5.2). Тъй като при тези пациенти полуживотът е удължен, след натоварваща доза или промяна на дозата трябва да се извърши терапевтичен лекарствен мониторинг за по-продължителен период от време, докато се достигнат стабилни концентрации (вж. точки 4.2 и 5.2).

Едновременното приемане на сиролимус със силни инхибитори на CYP3A4 (като кетоназол, вориконазол, итраконазол, телитромицин или кларитромицин) или с индуктори на CYP3A4 (като рифампин, рифабутин) не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Имunosупресията може да доведе до повишена податливост на инфекции и до възможно развитие на лимфом и други злокачествени заболявания, особено на кожата (вж. точка 4.8). Прекомерното потискане на имунната система може също да повиши податливостта на инфекции, включително опортюнистични инфекции, инфекции с фатален изход и сепсис.

Пациентите, лекувани с имunosупресори, включително Rapamune, съществуват повишен риск за опортюнистични инфекции (бактериални, гъбични, вирусни и протозойни). Сред тези заболявания са свързана с ВК вирус нефропатия и свързана с JC вирус прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ). Тези инфекции често са свързани с високо общо ниво на имunosупресия и могат да доведат до сериозни или фатални заболявания, които лекарите трябва да имат предвид при диференциалната диагноза при имunosупресирани пациенти с влошаваща се бъбречна функция или неврологични симптоми.

Безопасността и ефикасността на Rapamune като имunosупресираща терапия не са установени при пациенти с чернодробни и белодробни трансплантации, и следователно не се препоръчва употребата му.

В две клинични проучвания на пациенти с *de novo* чернодробни трансплантации употребата на сиролимус заедно с циклоспорин или такролимус се свързва с увеличение на случаите на тромбоза на чернодробната артерия, водеща главно до загуба на присадката или смърт.

Едно клинично проучване, при което пациенти след чернодробна трансплантация са рандомизирани да преминат от схема с КНИ на схема със сиролимус или да продължат схемата с КНИ 6-144 месеца след чернодробната трансплантация, не показва предимство по отношение на коригираната спрямо изходната GFR на 12-я месец (съответно -4,45 ml/min и -3,07 ml/min). Също така проучването не показва по-лоши честоти на комбинирана загуба на присадката, липсващи данни за преживяемост или смъртност за групата с преминаване на сиролимус в сравнение с групата с продължаване на приема на КНИ. Честота на смъртните случаи в групата с преминаване на сиролимус е по-висока от тази с продължаване на КНИ, въпреки че честотите не се различават статистически. Честотите на преждевременно приключване на проучването, нежеланите реакции като цяло (и специално инфекциите) и биопсично доказаното остро

отхвърляне на чернодробната присадка на 12-я месец са значимо по-високи в групата с преминаване на сиrolimus в сравнение с групата с продължаване на КНИ. Има съобщения за нарушено или забавено заздравяване на раните, включително лимфоцеле или дехисценция на раната, при пациенти, получаващи Rapamune. Според данни от медицинската литература при пациенти с индекс на телесна маса (ИТМ) по-висок от 30 kg/m² може да има повишен риск от нарушено заздравяване на раните.

Има съобщения и за събиране на течности, включително периферен едем, лимфедем, плеврален излив и перикардни изливи (включително и хемодинамично значими изливи при деца и възрастни) при пациенти, получаващи Rapamune.

Съобщават се случаи на дехисценция на бронхиалните анастомози, повечето фатални, при пациенти с *de novo* белодробни трансплантации, когато сиrolimus се използва като част от имunosупресиращата схема на лечение.

С приема на сиrolimus се свързват реакции на свръхчувствителност, в т.ч. анафилактични/анафилактоидни реакции, ангиоедем, ексфолиативен дерматит и васкулит вследствие свръхчувствителност (вж. точка 4.8).

Едновременното прилагане на сиrolimus и АСЕ инхибитори е причинило реакции от типа ангионевротичен оток.

Както обикновено при пациенти с повишен риск от рак на кожата, излагането на слънчева светлина и УВ лъчи трябва да се ограничи, като се носи защитно облекло и се използва слънцезащитен крем с висок защитен фактор.

При пациенти, не получаващи антимикуробна профилактика, се съобщават случаи на пневмония, причинена от *Pneumocystis carinii*. Следователно през първите 12 месеца след трансплантацията трябва да се прилага антимикуробна профилактика срещу пневмония, причинена от *Pneumocystis carinii*.

В продължение на 3 месеца след трансплантацията се препоръчва профилактика срещу цитомегаловирус (CMV), особено за пациенти с повишен риск от CMV заболяване.

Употребата на Rapamune при пациенти с бъбречна трансплантация се свързва с повишени серумен холестерол и триглицериди, което може да изисква лечение. Пациентите, на които е предписан Rapamune, трябва да се мониторира за хиперлипидемия с лабораторни тестове, и при откриване на хиперлипидемия да се предприемат последващи интервенции като диета, физически упражнения и антилипемични средства. При пациенти с установена хиперлипидемия трябва да се прецени съотношението риск/полза, преди да се назначи имunosупресираща схема на лечение, включваща Rapamune. По подобен начин съотношението риск/полза от продължаващата терапия с Rapamune трябва да се прецени отново при пациенти с тежка рефрактерна хиперлипидемия.

При клинични проучвания едновременното прилагане на Rapamune и инхибитори на HMG-CoA редуктазата и/или фибрати се е понасяло добре. По време на терапия с Rapamune с или без CsA пациентите трябва да се наблюдават за повишени липиди, а пациентите, приемащи инхибитор на HMG-CoA редуктазата и/или фибрат, трябва да се наблюдават за евентуално развитие на рабдомиолиза и други нежелани реакции, описани в съответната “Кратка характеристика на продукта” за тези лекарства.

При едновременно прилагане на Rapamune и циклоспорин трябва да се следи бъбречната функция. При пациенти с повишени серумни нива на креатинин трябва да се помисли за съответно коригиране на имunosупресиращата схема. Трябва да се внимава при едновременно прилагане на други лекарствени продукти, за които се знае, че имат вредно въздействие върху бъбречната функция.

Пациенти, лекувани с циклоспорин и Rapamune повече от 3 месеца, са имали по-висок серумен креатинин и по-ниска изчислена скорост на гломерулна филтрация в сравнение с пациенти, лекувани с циклоспорин и плацебо или с азатиоприн като контрола. Пациентите, при които циклоспорин е спрял успешно, са имали по-ниски нива на серумния креатинин и по-висока гломерулна филтрация, а така също и по-ниска честота на злокачествени заболявания, в сравнение с пациентите, останали на циклоспорин. Продължаващото едновременно приемане на циклоспорин и Rapamune като поддържаща терапия не може да се препоръча.

При пациенти със забавено функциониране на присадката сиролимус може да забави възстановяването на бъбречната функция.

Препоръчва се периодично количествено проследяване на уринарната екскреция на протеини. В едно проучване за оценка на преминаването от лечение с инхибитори на калциневрин към Rapamune за поддръжане на пациенти след бъбречна трансплантация обикновено се наблюдава увеличена уринарна екскреция на протеини от 6 до 24 месеца след преминаването към Rapamune (вж. точка 5.1). При 2% от пациентите в проучването се съобщава също за нова проява на остра нефроза (нефротичен синдром) (вж. точка 4.8). Безопасността и ефикасността на преминаването от лечение с инхибитори на калциневрин към Rapamune за поддръжане на пациенти след бъбречна трансплантация не са установени.

Съпътстващата употреба на Rapamune с инхибитор на калциневрин може да повиши риска от индуцирани от калциневрин инхибитора хемолитично-уремичен синдром/тромботична тромбоцитопенична пурпура/тромботична микроангиопатия (HUS/TTP/TMA).

Таблетките сиролимус съдържат захароза и лактоза. При пациенти с анамнеза за дефицит на захараза, дефицит на изомалтаза, фруктозна непоносимост, малабсорбция на глюкоза, малабсорбция на галактоза, непоносимост към галактоза (напр. галактоземия) или Lapp лактазен дефицит, трябва да се извърши внимателна оценка на рисковете/ползите, преди да се предпишат таблетки сиролимус.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Сиролимус се метаболизира главно от изоензима CYP3A4 в чревната стена и черния дроб. Сиролимус е също субстрат за ефлуксната помпа за множествена лекарствена резистентност, P-гликопротеин (P-gp), намираща се в тънките черва. Следователно, абсорбцията и последващото елиминиране на сиролимус може да се повлияят от вещества, които засягат тези протеини. Инхибиторите на CYP3A4 (като кетоконазол, вориконазол, итраконазол, телитромицин, или кларитромицин) намаляват метаболизма на сиролимус и увеличават нивата на сиролимус. Индукторите на CYP3A4 (като рифампин или рифабутин) увеличават метаболизма на сиролимус и намаляват нивата му. Едновременното приемане на сиролимус с мощни инхибитори на CYP3A4 или индуктори на CYP3A4 не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Циклоспорин (субстрат на CYP3A4): Скоростта и степента на абсорбция на сиролимус значително се увеличава от циклоспорин А (CsA). Сиролимус, приеман едновременно (5 mg), и на 2 ч. (5 mg) и 4 ч. (10 mg) след CsA (300 mg), води до повишена AUC за сиролимус съответно с приблизително 183%, 141% и 80%. Ефектът на CsA също се изразява и в повишаване на C_{max} и t_{max} на сиролимус. Когато сиролимус се дава 2 часа преди прилагането на CsA, неговите C_{max} и AUC не се повлияват. Единичните дози сиролимус не повлияват фармакокинетиката на циклоспорин (микроемулсионен) у здрави доброволци, когато се прилагат едновременно или през интервал от 4 часа. Препоръчва се Rapamune да се дава 4 часа след циклоспорин (микроемулсионен).

Рифампицин (CYP3A4 индуктор): Прилагането на многократни дози рифампицин понижава концентрациите на сиролимус в цялостната кръв след единична доза от 10 mg Rapamune перорален разтвор. Рифампицин увеличава клирънс на сиролимус с приблизително 5,5 пъти и намалява AUC и C_{max} съответно с приблизително 82% и 71%. Едновременното прилагане на сиролимус и рифампицин не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Кетоконазол (CYP3A4 инхибитор): Прилагането на многократни дози кетоконазол значително повлиява скоростта и степента на абсорбция и експозицията на сиролимус от Rapamune перорален разтвор, изразени чрез увеличаването на C_{max} , t_{max} , и AUC на сиролимус съответно 4,4 пъти, 1,4 пъти, и 10,9- пъти. Едновременното приемане на сиролимус и кетоконазол не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Вориконазол (CYP3A4 инхибитор): Съобщава се, че едновременното приемане на сиролимус (2 mg единична доза) с перорално прилагане на многократни дози вориконазол (400 mg на всеки 12 часа в продължение на 1 ден, след което по 100 mg на всеки 12 часа в продължение на 8 дни) при здрави лица увеличава C_{max} и AUC на сиролимус със средно съответно 7 пъти и 11 пъти. Едновременното прилагане на сиролимус и вориконазол не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Дилтиазем (CYP3A4 инхибитор): Едновременното перорално прилагане на 10 mg Rapamune перорален разтвор и 120 mg дилтиазем значително повлиява бионаличността на сиролимус. C_{max} , t_{max} , и AUC на сиролимус се повишават съответно 1,4 пъти, 1,3 пъти, и 1,6 пъти. Сиролимус не повлиява фармакокинетиката нито на дилтиазем, нито на неговите метаболити дезацетилдилтиазем и дезметилдилтиазем. Ако се прилага дилтиазем, трябва да се следят кръвните нива на сиролимус и може да се наложи корекция на дозата.

Верапамил (CYP3A4 инхибитор): Прилагането на многократни дози верапамил и перорален разтвор на сиролимус значително повлиява скоростта и степента на абсорбция и на двете лекарства. C_{max} , t_{max} , и AUC на сиролимус в цялостната кръв се увеличават съответно 2,3 пъти, 1,1 пъти, и 2,2 пъти. C_{max} и AUC в плазмата за S(-) верапамил се увеличават с по 1,5 пъти, а t_{max} намалява с 24%. Нивата на сиролимус трябва да се следят и да се има предвид съответно да се намалят дозите и на двете лекарства.

Еритромицин (CYP3A4 инхибитор): Прилагането на многократни дози еритромицин и перорален разтвор на сиролимус значително повишава скоростта и степента на абсорбция и на двата медикамента. C_{max} , t_{max} , и AUC на сиролимус в цялостната кръв се увеличават съответно с 4,4 пъти, 1,4 пъти, и 4,2 пъти. C_{max} , t_{max} , и AUC на еритромицин от плазмата се увеличават съответно 1,6 пъти, 1,3 пъти, и 1,7 пъти. Нивата на сиролимус трябва да се следят и да се има предвид съответно да се намалят дозите и на двете лекарства.

Перорални контрацептиви: Не е наблюдавано клинично значимо фармакокинетично взаимодействие между Rapamune перорален разтвор и 0,3 mg норгестрел/0,03 mg етинилестрадиол. Въпреки че резултатите от проучване на взаимодействието на единични дози от медикамента с перорален контрацептив предполагат липсата на фармакокинетично взаимодействие, резултатите не могат да изключат възможността от промени във фармакокинетиката, които биха могли да повлияят върху ефикасността на пероралния контрацептив по време на дългосрочно лечение с Rapamune.

Други възможни взаимодействия

Умерените и слабите инхибитори на CYP3A4 могат да забавят метаболизма на сиролимус и да повишат нивата на сиролимус в кръвта (напр. **блокери на калциевите канали**: никардипин; **противогъбични лекарства**: клотримазол, флуконазол; **антибиотици**: тролеандомицин; **други вещества**: бромокриптин, циметидин, даназол, **протеазни инхибитори**).

Индукторите на CYP3A4 могат да ускорят метаболизма на сиролимус и да понижат нивата на сиролимус в кръвта (напр. жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), **антиконвулсанти**: карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин).

Въпреки че сиролимус инхибира човешкия чернодробен микрозомален цитохром P₄₅₀ CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, и CYP3A4/5 *in vitro*, не се очаква активното вещество да инхибира действието на тези изоензими *in vivo*, тъй като концентрациите на сиролимус, необходими да се осъществи инхибиране, са много по-високи от наблюдаваните при пациенти, получаващи

терапевтични дози Ramipril. Инхибитори на P-gp може да намалят еfluxa на сиролимус от чревните клетки и да повишат нивата на сиролимус.

Сокът от грейпфрут оказва влияние върху CYP3A4-медиацияния метаболизъм и следователно трябва да се избягва.

Може да се наблюдават фармакокинетични взаимодействия с гастроинтестинални прокинетични препарати като цизаприд и метоклопрамид.

Не е наблюдавано клинично значимо фармакокинетично взаимодействие между сиролимус и някое от следните вещества: ацикловир, аторвастатин, дигоксин, глибенкамид, метилпреднизолон, нифедипин, преднизолон и триметоприм/сулфаметоксазол.

4.6 Бременност и кърмене

Няма достатъчно данни за употребата на сиролимус при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Ramipril не трябва да се използва при бременност освен в случай на категорична необходимост. По време на терапията с Ramipril и 12 седмици след прекратяването му трябва да се използва ефективна контрацепция.

След прилагане на белязан с радиоизотоп сиролимус, в кърмата на лактиращи плъхове се екскретира радиоактивност. Не е известно дали в кърмата на човек се екскретира сиролимус. Поради вероятността от нежелани реакции при кърмачета, причинени от сиролимус, по време на терапията трябва да се спре кърменето.

При някои от пациентите, лекувани с Ramipril, се наблюдава влошаване на параметрите на спермата. Тези ефекти в повечето случаи са обратими при прекратяване на Ramipril (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции (възникващи при >10% от пациентите) са тромбоцитопения, анемия, пирексия, хипертония, хипокалемия, хипофосфатемия, инфекции на пикочните пътища, хиперхолестеролемия, хипергликемия, хипертриглицеридемия, коремни болки, лимфоцеле, периферен оток, артралгия, акне, диария, болка, запек, гадене, главоболие, повишен креатинин в кръвта и повишена кръвна лактатдеhidрогеназа (LDH).

Честотата на нежеланите реакции може да се увеличи с повишаване на нивото на сиролимус в края на дозовия интервал.

Нежеланите реакции, въз основа на опита от клинични изпитвания и опита след пускането на лекарството на пазара, са представени в следващата таблица по системно-органни класове и честота. При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Включени са само събития, за които съществува най-малко основателно подозрение за причинно-следствена връзка с терапията с Ramipril.

Повечето пациенти са били на имunosупресиращи режими, които са включвали Ramipril в комбинация с други имunosупресиращи средства.

Системо- органен клас	Много чести (≥1/10)	Чести (≥1/100 до <1/10)	Нечести (≥1/1000 до <1/100)	Редки (≥1/10000 до <1/1000)
Инфекции и инфекстации	Инфекция на пикочните пътища	Сепсис Пневмония Пиелонефрит Херпес симплекс Гъбични, вирусни и бактериални инфекции (като микобактериални инфекции, включително туберкулоза, Epstein-Barr вирус, CMV, и херпес зостер)		
Неоплазми – добро- качествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)		Рак на кожата	Лимфом/пост- трансплантацион- но лимфо- пролиферативно заболяване	
Нарушения на кръвта и лимфната система	Тромбоцитопения Анемия	Тромботична тромбо- цитопенична пурпура/ хемолитично- уремичен синдром Левкопения Неутропения	Панцитопения	
Нарушения на имунната система				Реакции на свръхчувстви- телност, в т.ч. анафилактични / анафилктоидни реакции, ангиоедем, ексфолиативен дерматит и хиперсензити- вен васкулит (вж. точка 4.4)
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипокалемия Хипофосфатемия Хиперхолестеролемия Хипергликемия Хипер- триглицеридемия	Захарен диабет		
Нарушения на нервната система	Главоболие			

Системо-органен клас	Много чести (≥1/10)	Чести (≥1/100 до <1/10)	Нечести (≥1/1000 до <1/100)	Редки (≥1/10000 до <1/1000)
Сърдечни нарушения		Тахикардия	Перикарден излив (включително и хемодинамично значими изливи при деца и възрастни)	
Съдови нарушения	Лимфоцеле Хипертония	Тромбоза на дълбоките вени	Белодробна емболия	Лимфедем
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Пневмонит Плеврален излив Епистаксис	Белодробен кръвоизлив	Алвеоларна протеиноза
Стомашно-чревни нарушения	Коремни болки Диария Запек Гадене	Стоматит Асцит	Панкреатит	
Хепато-билиарни нарушения		Нарушени показатели за чернодробната функция		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Акне	Обрив		
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Артралгия	Костна некроза		
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Протеинурия	Нефротичен синдром (вж. точка 4.4)	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Периферен оток Пирексия Болка	Нарушено зарастване на раните Оток		
Изследвания	Повишена кръвна лактатдехидрогеназа Повишен креатинин в кръвта	Повишена аспартат аминотрансфераза Повишена аланин аминотрансфераза		

Имуносупресията увеличава податливостта на развитие на лимфом и други злокачествени заболявания, особено на кожата (вж. точка 4.4).

Съобщават се случаи на свързана с ВК вирус нефропатия, както и на свързана с JC вирус прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ), при пациенти, лекувани с имуносупресори, включително Rapamune.

Има данни за хепатотоксичност, рискът може да нарасне с повишаване на нивото на сиролимус в края на дозовия интервал. Съобщава се за редки случаи на фатална хепатална некроза при повишени нива на сиролимус в края на дозовия интервал.

Има случаи на интерстициално белодробно заболяване (в т.ч. пневмонит и рядко облитериращ бронхиолит (ВООР), прерастващ в пневмония и белодробна фиброза), някои от които фатални, без определен инфекциозен причинител при пациенти на имunosупресиращи схеми на лечение, в т.ч. и Rapamune. В някои случаи интерстициалното белодробно заболяване изчезва при прекратяване или намаляване на дозата на Rapamune. Рискът може да нарасне с повишаване на нивото на сиролимус в края на дозовия интервал.

Има данни за нарушено зарастване на раните след трансплантационна хирургична намеса, в т.ч. дехисценция на фасциите, постоперативна херния след инцизия и изпускане на анастомозите (напр. рана, съдове, дихателни пътища, уретери, жлъчни пътища).

При някои от пациентите, лекувани с Rapamune, се наблюдава влошаване на параметрите на спермата. Тези ефекти в повечето случаи са обратими при прекратяване на Rapamune (вж. точка 5.3).

При пациенти със забавено функциониране на присадката сиролимус може да забави възстановяването на бъбречната функция.

Едновременната употреба на сиролимус с инхибитор на калциневрин може да увеличи риска от HUS/TTP/TM, индуцирани от инхибитора на калциневрин.

Съобщава се за фокална сегментна гломерулосклероза.

Има съобщения и за събиране на течности, включително периферен едем, лимфедем, плеврален излив и перикардни изливи (включително и хемодинамично значими изливи при деца и възрастни) при пациенти, получаващи Rapamune.

При едно продължаващо проучване за оценка на безопасността и ефикасността на преминаването от лечение с инхибитори на калциневрин към сиролимус (целеви нива 12 – 20 ng/ml) за поддържане на пациенти след бъбречна трансплантация, набирането на пациенти е спряно в подгрупата (n=90) с изходна гломерулна филтрация под 40 ml/min (вж. точка 5.1). В рамките на лечение със сиролимус се наблюдава по-висока степен на сериозни нежелани реакции, в т.ч. пневмония, остро органично отхвърляне, загуба на присадката и смърт (n=60, средно време след трансплантацията 36 месеца).

Педиатрични пациенти

При деца и юноши (<18-годишна възраст) не са провеждани контролирани клинични проучвания с дозировка, сравнима с понастоящем показаната за употребата на Rapamune при възрастни, т.е. употреба в комбинация с циклоспорин и кортикостероиди за 2 до 3 месеца след трансплантация и последващо спиране на циклоспорина.

Безопасността е оценена при контролирано клинично проучване, при което са набрани пациенти с бъбречна трансплантация на възраст <18 години, за които е преценено, че са с висок имунологичен риск, дефиниран като анамнеза за един или повече епизоди на остро отхвърляне на алоприсадката и/или наличие на хронична нефропатия на алоприсадката при бъбречна биопсия (вж. точка 5.1). Употребата на Rapamune в комбинация с инхибитори на калциневрина и кортикостероиди е свързана с повишен риск от влошаване на бъбречната функция, патологични отклонения на серумните липиди (включително, но не само, повишени серумни триглицериди и общ холестерол) и инфекции на пикочните пътища. Проучената терапевтична схема (продължителна употреба на Rapamune в комбинация с инхибитор на калциневрина) не е показана нито за възрастни пациенти, нито за деца (вж. точка 4.1).

При друго проучване, при което са набрани пациенти с бъбречна трансплантация ≤20 години, с цел да се оцени безопасността на прогресивното спиране на кортикостероидите (започващо шест месеца след трансплантацията) от схема за имunosупресия, започната при трансплантацията, включваща имunosупресия с пълна доза Rapamune и инхибитор на калциневрина в комбинация с индукция с базиликсимаб, от набраните 274 пациенти при 19 (6,9%) се съобщава, че развиват посттрансплантационен лимфопролиферативен процес (ПТЛПП). От 89 пациенти, за които е известно, че са били EBV серонегативни преди трансплантацията, при 13 (15,6%) се съобщава, че са развили ПТЛПП. Всички пациенти, които са развили ПТЛПП, са били на възраст <18 години.

Няма достатъчно опит, за да се препоръча употребата на Rapamune при деца и юноши (вж. точка 4.2).

4.9 Предозиране

За момента е налице минимален опит с предозиране. Един пациент е преживял епизод на предсърдно мъждене след прием на 150 mg Rapamune. Общо взето нежеланите реакции при предозиране съвпадат с изброените в точка 4.8. Във всички случаи на предозиране трябва да се предприемат общи поддържащи мерки. Като се има предвид слабата разтворимост във вода и високата степен на свързване на Rapamune с еритроцитите и плазмените белтъци, се очаква, че Rapamune няма да се диализира в значима степен.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

Сиролимус инхибира активирането на Т-клетки, индуцирано от повечето стимули, като блокира зависимата и независимата от калций интрацелуларна сигнална трансдукция. Проучванията показват, че неговите въздействия са медиирани от механизъм, различен от този на циклоспорин, такролимус, и други имunosупресори. Експерименталните данни предполагат, че сиролимус се свързва със специфичния цитозолен белтък FKPB-12 и че комплексът FKPB 12-сиролимус инхибира активирането на ензим, който е прицелен за Rapamucin при бозайници (mTOR), и представлява киназа от критично значение за прогресията на клетъчния цикъл. Инхибирането на mTOR води до блокиране на няколко специфични пътища за сигнална трансдукция. В крайна сметка се стига до инхибиране на активирането на лимфоцитите, което води до имunosупресия.

При животни сиролимус повлиява директно активирането на Т и В клетките, като потиска имунно-медиирани реакции като отхвърляне на алографта.

Клинични проучвания

При фаза 3 проучване със спиране на лечението с циклоспорин и поддържащо лечение с Rapamune са изследвани пациенти с нисък до умерен имунологичен риск, като участниците са получили бъбречен алографт от трупен или жив донор. Освен това са включени и реципиенти с ретрансплантация, чиито предишни графтове са били с преживяемост най-малко 6 месеца след трансплантацията. Лечението с циклоспорин не е прекратено при пациентите, претърпяващи епизоди на остро отхвърляне степен 3 по Banff, които са били зависими от диализа, които са имали серумен креатинин > 400 μmol/l, или неадекватна бъбречна функция, за да понесат спирането на циклоспорин. При проучванията със спиране на лечението с циклоспорин и поддържащо лечение с Rapamune не са изследвани достатъчно на брой пациенти с висок имунологичен риск от загуба на графта и за тях не се препоръчва тази схема на лечение.

Преживяемостта на присадката и пациента са подобни и за двете групи на 12, 24 и 36 месеца. На 48 месеца има статистически значима разлика в преживяемостта на присадката в полза на

групата на Rapamune след спиране на лечението с циклоспорин в сравнение с групата на Rapamune и лечение с циклоспорин (като се включат и изключат загубите при проследяването). Наблюдавана е значително по-висока степен на доказано с първа биопсия отхвърляне в групата със спиране на лечението с циклоспорин в сравнение с групата с поддържане на лечението с циклоспорин в периода до 12 месеца след рандомизацията (съответно 9,8% към 4,2%). Оттам нататък разликата между двете групи не е значима.

Средната изчислена скорост на гломерулна филтрация (GFR) на 12, 24, 36, 48 и 60 месеца е значително по-висока за пациенти, получаващи Rapamune след спиране на лечението с циклоспорин, отколкото за онези в групата на Rapamune и лечение с циклоспорин. Въз основа на анализа на данни от 36 месеца и след това, показващи растяща разлика в преживяемостта на присадката и бъбречната функция, а така също и значително по-ниско кръвно налягане в групата със спиране на лечението с циклоспорин, е решено да се оттеглят обектите от групата на Rapamune и лечение с циклоспорин. До 60-ия месец честотата на некожни злокачествени заболявания е значително по-висока в групата, продължаваща с циклоспорин, в сравнение с групата, на която е прекратено лечението с циклоспорин (съответно 8,4% към 3,8%). Медианното време до първото възникване на кожен карцином е значително забавено.

Безопасността и ефикасността на преминаването от лечение с инхибитори на калциневрин към Rapamune за поддържане на пациенти след бъбречна трансплантация (6-120 месеца след трансплантацията) са преценени в едно рандомизирано, многоцентрово, контролирано проучване, стратифицирано по изчислено изходно GFR (20-40 ml/min към >40 ml/min). Сред едновременно прилаганите имunosупресори са микофенолат мофетил, азатиоприн и кортикостероиди. Включването в подгрупата пациенти с изчислено изходно GFR <40 ml/min е прекратено поради дисбаланс в реакциите за безопасност (вж. точка 4.8).

В подгрупата пациенти с изчислено изходно GFR <40 ml/min бъбречната функция като цяло не е подобрена. Степените на остро отхвърляне, загуба на присадката и смърт са подобни на 1 и 2 години. Възникващи в резултат от лечението нежелани реакции се появяват по-често през първите 6 месеца след преминаване към Rapamune. В подгрупата с изчислено изходно GFR <40 ml/min на 24-ия месец средните и медианни стойности на белтък в урината спрямо креатинин са значително по-високи в групата, преминала на Rapamune, в сравнение с тези на групата, продължила на инхибитори на калциневрин (вж. точка 4.4). Съобщава се също за нова проява на нефроза (нефротичен синдром) (вж. точка 4.8).

На 2 години степента на немеланомни злокачествени кожни заболявания е значително по-ниска в групата, преминала на Rapamune, в сравнение с групата, продължила на инхибитори на калциневрин (1,8% и 6,9%). В една подгрупа от изследваните пациенти с изходно GFR >40 ml/min и нормална уринарна екскреция на протеин, изчисленото GFR е по-високо на 1 и 2 години при пациенти, преминали на Rapamune, отколкото при съответстващата подгрупа пациенти, продължили на инхибитори на калциневрин. Степените на остро отхвърляне, загуба на присадката и смърт са подобни, но уринарната екскреция на протеин е увеличена в рамото на лечение с Rapamune от тази подгрупа.

В две многоцентрови клинични проучвания пациенти с *de novo* бъбречна присадка, лекувани с Rapamune, микофенолат мофетил (ММФ), кортикостероиди и IL-2 рецепторен антагонист имат значително по-висока степен на остро отхвърляне и по-висока смъртност в цифрово изражение в сравнение с пациенти, лекувани с инхибитор на калциневрин, микофенолат мофетил, кортикостероиди и IL-2 рецепторен антагонист (вж. точка 4.4). Бъбречната функция не е по-добра в рамената на лечение *de novo* с Rapamune без инхибитор на калциневрин. В едно от проучванията е използван съкратен дозов режим с даклизумаб.

Rapamune е оценен при 36-месечно контролирано клинично проучване, при което са набрани пациенти с бъбречна трансплантация на възраст <18 години с висок имунологичен риск, дефиниран като анамнеза за един или повече епизоди на остро отхвърляне на алоприсадката и/или наличие на хронична нефропатия на алоприсадката при бъбречна биопсия. Пациентите е трябвало да приемат Rapamune (таргетни концентрации на сиролимус от 5 до 15 ng/ml) в

комбинация с калциневринов инхибитор и кортикостероиди или да получават имunosупресия с калциневринов инхибитор без Rapamune. Групата на Rapamune не показва превъзходство спрямо контролната група по отношение на първата проява на биопсично потвърдено остро отхвърляне, загуба на присадката или смъртни случаи. Във всяка група има по един смъртен случай. Употребата на Rapamune в комбинация с калциневринови инхибитори и кортикостероиди е свързана с повишен риск от влошаване на бъбречната функция, патологични отклонения на серумните липиди (включително, но не само, повишени серумни триглицериди и общ холестерол) и инфекции на пикочните пътища (вж. точка 4.8).

При едно педиатрично клинично трансплантационно проучване се наблюдава неприемливо висока честота на ПТЛПП, когато на деца и юноши е прилагана пълната доза Rapamune в допълнение към пълна доза калциневринови инхибитори с базиликсимаб и кортикостероиди (вж. точка 4.8).

При ретроспективен преглед на венооклузивна болест на черния дроб (ВОб) при пациенти, претърпели миелоаблативна трансплантация на стволови клетки с използване на циклофосамид и общо облъчване на тялото, се наблюдава увеличена честота на ВОб на черния дроб при пациенти, лекувани с Rapamune, особено при едновременна употреба на метотрексат.

5.2 Фармакокинетични свойства

Голяма част от общата фармакокинетична информация е получена от употребата на пероралния разтвор, която е обобщена първа. Информацията, пряко свързана с таблетките като лекарствена форма, се обобщава по-конкретно в подточка *Перорални таблетки*.

Перорален разтвор

След прием на пероралния разтвор сиролимус бързо се абсорбира, с време до пиковата концентрация от 1 час при здрави лица, получаващи единични дози, и 2 часа при пациенти със стабилни бъбречни алографти, получаващи многократни дози. Системната наличност на сиролимус в комбинация с едновременно прилаган циклоспорин (Sandimmune) е приблизително 14%. При повтаряне на приложението средната кръвна концентрация на сиролимус се увеличава приблизително 3 пъти. Терминалният полуживот при стабилни пациенти с бъбречна трансплантация след многократни перорални дози е 62 ± 16 ч. Ефективният полуживот обаче е по-кратък и това означава, че стабилни концентрации се постигат след 5 до 7 дни. Съотношението кръв/плазма (В/Р) е 36 и показва, че сиролимус се разпределя предимно във формените елементи на кръвта.

Сиролимус е субстрат както за цитохром Р450 3А4 (СYP3А4), така и за Р-гликопротеин. Сиролимус се метаболизира значително от О-деметиране и/или хидроксилиране. В цяла кръв се откриват седем основни метаболита, в т.ч. хидроксил, деметил и хидроксидеметил. Сиролимус е основният компонент в човешката цяла кръв и допринася за повече от 90% от имunosупресивното действие. След единична доза [^{14}C] сиролимус при здрави доброволци голямата част (91.1%) от радиоактивността се установява във фекалите и само малко количество (2.2%) се екскретира в урината.

Клиничните проучвания на Rapamune не включват достатъчен брой пациенти >65 години, за да се определи дали те ще реагират различно от по-младите пациенти. Данните за концентрациите на сиролимус в края на дозовия интервал от 35 пациенти с бъбречна трансплантация >65 години са подобни на тези при групата на възраст от 18 до 65 години (n = 822).

При деца на диализа (30% до 50% редуция на гломерулната филтрация) във възрастовите групи от 5 до 11 години и от 12 до 18 години средният тегловно нормализиран CL/F е по-голям при по-малките (580 ml/h/kg) отколкото при по-големите деца (450 ml/h/kg) в сравнение с възрастните (287 ml/h/kg). Наблюдават се големи вариации в резултатите за отделните индивиди вътре във възрастовите групи.

Концентрациите на сиролимус са измервани при проучвания с контрол на концентрацията при педиатрични пациенти с бъбречна трансплантация, които също са получавали циклоспорин и кортикостероиди. Най-ниската таргетна концентрация е 10-20 ng/ml. При стационарно състояние 8 деца на възраст 6-11 години са получавали средни дози $1,75 \pm 0,71$ mg/ден ($0,064 \pm 0,018$ mg/kg, $1,65 \pm 0,43$ mg/m²), докато 14 юноши на възраст 12-18 години са получавали средни дози $2,79 \pm 1,25$ mg/ден ($0,053 \pm 0,0150$ mg/kg, $1,86 \pm 0,61$ mg/m²). По-малките деца са имали по-висока нормализирана спрямо теглото Cl/F (214 ml/h/kg) в сравнение с юношите (136 ml/h/kg). Тези данни показват, че по-малките деца може да се нуждаят от по-високи изчислени спрямо теглото дози от юношите и възрастните, за да постигнат сходни таргетни концентрации. Въпреки това обаче, за да бъде категорично потвърдено разработването на такива специални препоръки за дозиране при деца, са необходими повече данни.

При пациенти с леко и умерено чернодробно увреждане (по класификацията на Child-Pugh стадий А или В) средните стойности на AUC и t_{1/2} за сиролимус се увеличават съответно с 61% и 43% и CL/F намалява с 33% в сравнение с нормални здрави лица. При пациенти с тежко чернодробно увреждане (по класификацията на Child-Pugh стадий С) средните стойности на AUC и t_{1/2} за сиролимус се увеличават съответно с 210% и 170%, а CL/F намалява с 67% в сравнение с нормални здрави лица. По-дългият полуживот, наблюдаван при пациенти с чернодробно увреждане, забавя достигането на стационарно състояние.

Фармакокинетиката на сиролимус е подобна в различни групи с бъбречна функция, варираща от нормална до липсваща (пациенти на диализа).

Перорални таблетки

При здрави пациенти средната степен на бионаличност на сиролимус след приемане на единична доза таблетки е с около 27% по-висока спрямо пероралния разтвор. Средното C_{max} намалява с 35%, а средното t_{max} се увеличава с 82%. Разликата в бионаличността е по-слабо изразена при приложение в равновесно състояние на пациенти с бъбречна трансплантация, а в едно рандомизирано проучване с 477 пациенти е демонстрирана терапевтична еквивалентност. Когато се променя лекарствената форма на пациентите от перорален разтвор на таблетки, се препоръчва да се дава същата доза и да се провери концентрацията на сиролимус в края на дозовия интервал 1 до 2 седмици по-късно, за да се гарантира, че е в рамките на препоръчания целеви диапазон. Освен това, когато се преминава на таблетки с различна сила, също се препоръчва да се проверят концентрациите в края на дозовия период.

При 24 здрави доброволци, получаващи Rapamune таблетки с храна с високо съдържание на мазнини, C_{max}, t_{max} и AUC са показали увеличение съответно от 65%, 32% и 23%. За да се сведе до минимум променливостта, Rapamune таблетки трябва да се вземат винаги по един начин – със или без храна. Сокът от грейпфрут повлиява CYP3A4-медиацията метаболизъм и следователно трябва да се избягва.

Концентрациите на сиролимус след прилагане на Rapamune таблетки (5 mg) на здрави лица в единични дози са пропорционални на дозата между 5 и 40 mg.

Първоначална терапия (2 до 3 месеца след трансплантацията): При повечето пациенти, приемащи Rapamune таблетки с натоварваща доза от 6 mg, последвана от първоначална поддържаща доза от 2 mg, концентрациите на сиролимус в края на дозовия период в цялостната кръв бързо достигат концентрациите в стабилно състояние в рамките на препоръчвания целеви диапазон (4 до 12 ng/ml, хроматографски анализ). Фармакокинетичните параметри на сиролимус след ежедневни дози от 2 mg Rapamune таблетки, прилагани в комбинация с микроемулсионен циклоспорин (4 часа преди Rapamune таблетки) и кортикостероиди при 13 пациенти с бъбречна трансплантация, въз основа на данни, събрани през месеците 1 и 3 след трансплантацията, са: C_{min,ss}, $7,39 \pm 2,18$ ng/ml; C_{max,ss}, $15,0 \pm 4,9$ ng/ml; t_{max,ss}, $3,46 \pm 2,40$ h; AUC_{τ,ss}, 230 ± 67 ng•h/ml; CL/F/WT, 139 ± 63 ml/h/kg (параметри, изчислени от резултатите на LC-MS/MS анализа). Съответстващите резултати за пероралния разтвор в същото клинично изпитване са: C_{min,ss}, $5,40 \pm 2,50$ ng/ml, C_{max,ss}, $14,4 \pm 5,3$ ng/ml, t_{max,ss}, $2,12 \pm 0,84$ h, AUC_{τ,ss}, 194 ± 78 ng•h/ml, CL/F/W 173 ± 50 ml/h/kg. Концентрациите на сиролимус в цялостната кръв в края на

дозовия период, измерени от LC/MS/MS, корелират в значителна степен ($r^2 = 0.85$) с $AUC_{\tau,ss}$.

Въз основа на мониториране на всички пациенти в периода на съпътстваща терапия с циклоспорин, са установени средни ($10^{\text{ти}}$, $90^{\text{ти}}$ процентил) дози в края на дозовия период (изразено като стойности от хроматографски анализ) и дневни дози съответно $8,6 \pm 3,0$ ng/ml ($5,0$ до 13 ng/ml) и $2,1 \pm 0,70$ mg (1.5 до 2.7 mg) (вж. точка 4.2).

Поддържаща терапия: От месец 3 до месец 12, след спирането на циклоспорин средните ($10^{\text{ти}}$, $90^{\text{ти}}$ процентил) дози в края на дозовия период (изразено като стойности от хроматографски анализ) и дневните дози са били съответно $19 \pm 4,1$ ng/ml (14 до 24 ng/ml) и $8,2 \pm 4,2$ mg ($3,6$ до $13,6$ mg) (вж. точка 4.2). Следователно, дозата сиролимус е била приблизително 4 пъти по-висока, за да се компенсира както липсата на фармакокинетично взаимодействие с циклоспорин (2-кратно увеличение), така и повишената потребност от имunosупресия при липса на циклоспорин (2-кратно увеличение).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Нежеланите реакции, които не се наблюдават при клиничните изпитвания, но се наблюдават при животни при нива на експозиция, подобни на нивата на клинична експозиция и имат възможно значение за клиничната употреба, са както следва: вакуолизация на панкреасни островни клетки, тубуларна дегенерация на тестисите, образуване на гастроинтестинални язви, костни фрактури и калуси, чернодробно кръвотворене и белодробна фосфолипидоза.

Сиролимус не се оказва мутагенен в *in vitro* тестовете за обратни мутации при бактерии, хромозомни аберации в клетки от яйчник на Китайски хамстер, прави мутации в клетки от миши лимфом, или при *in vivo* теста за микроядра при мишки.

Проучванията за карциногенност при мишки и плъхове показват увеличена честота на лимфоми (мъжки и женски мишки), хепатоцелуларен аденом и карцином (мъжки мишки) и гранулоцитна левкемия (женски мишки). Известно е, че като вторично явление от хроничната употреба на имunosупресиращи средства може да се развият злокачествени заболявания (лимфом) и в редки случаи се съобщават за някои пациенти. При мишките са били увеличени хроничните язвени кожни лезии. Промените вероятно са свързани с хроничната имunosупресия. При плъховете тестикуларните инстерстициални клетъчни аденоми по всяка вероятност са показателни за видово специфична реакция спрямо нивата на лутенизиращия хормон и обикновено се приема, че имат ограничена клинична значимост.

При проучвания за репродуктивна токсичност се наблюдава намалена фертилност у мъжки плъхове. Отчасти обратимо намаляване на броя сперматозоиди се съобщава при едно 13-седмично проучване с плъхове. Наблюдавани са намаляване на теглото на тестисите и/или хистологични лезии (напр. тубуларна атрофия и тубуларни гигантски клетки) при плъхове и при едно проучване с маймуни. При плъховете сиролимус причинява ембрио/фетотоксичност, проявяваща се с повишена смъртност и намалено фетално тегло (и свързаното с него забавяне на осификацията на скелета) (вж. точка 4.6).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката:

Лактоза монохидрат
Макрогол
Магнезиев стеарат
Талк.

Покритие на таблетката:

Макрогол
Глицерилмоноолеат
Фармацевтична глазура
Калциев сулфат, безводен
Микрокристална целулоза
Захароза
Титанов диоксид
Кафяв железен оксид (E172)
Жълт железен оксид (E172)
Полоксамер 188
 α -токоферол
Повидон
Карнаубски восък:
Червен оцветител S-1-15095 (шеллак ~45% в етанол, червен железен оксид (E172), изопропилов алкохол, n-бутилов алкохол, пропиленгликол, амониев хидроксид, симетикон).

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

23 месеца.

6.4 Специални условия на съхранение

Съхранявайте блистера в картонената опаковка, за да се предпази от светлина. Да не се съхранява при температура над 25°C.

6.5 Данни за опаковката

Алуминиеви блистерни опаковки от прозрачен поливинилхлорид (PVC)/полиетилен (PE)/полихлоротрифлуороетилен (Aclar) с по 30 и 100 таблетки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Wyeth Europa Ltd.
Huntercombe Lane South
Taplow, Maidenhead
Berkshire, SL6 0PH
Великобритания

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/01/171/009-10

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 14 март 2001 г.

Дата на последно подновяване: 15 март 2006 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата (ЕМА) <http://www.ema.europa.eu/>.

ПРИЛОЖЕНИЕ П

- А. ПРИТЕЖАТЕЛ(И) НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА
ПРОИЗВОДСТВО, ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

А. ПРИТЕЖАТЕЛ(И) НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО, ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите) отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Wyeth Medica Ireland
Little Connell
Newbridge, Co. Kildare
Ирландия

или

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane, Havant, Hampshire, PO9 2NG
Великобритания

Печатната листовка за пациента на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА ДОСТАВКАТА И УПОТРЕБАТА, НАЛОЖЕНИ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт е на ограничен режим на отпускане (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

- **УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА БЕЗОПАСНАТА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Неприложимо.

- **ДРУГИ УСЛОВИЯ**

Периодични актуализирани доклади за безопасност: Притежателят на разрешението за употреба ще продължи да подава годишни Периодични актуализирани доклади за безопасност.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА
ТЕКСТ ЗА 60 ml ВЪНШНА ОПАКОВКА (СЪДЪРЖАЩА СПРИНЦОВКИ/БУТИЛКА В КАРТОНЕНА ОПАКОВКА)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rapamune 1 mg/ml перорален разтвор
Сиролимус

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всеки ml Rapamune съдържа 1 mg сиरोлимус.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също: етанол (1.5% до 2.5%), пропиленгликол, соеви мастни киселини.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

60 ml перорален разтвор
30 спринцовки за дозиране
1 адаптор за спринцовките
1 калъф за носене

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да се съхранява в оригиналната бутилка, за да се предпази от светлина.

Бутилката с Rapamune, може да се извади от картонената опаковка и да се съхранява направо в хладилника.

Да се употреби до 30 дни след отваряне на бутилката.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Wyeth Europa Ltd
Huntercombe Lane South
Taplow, Maidenhead,
Berkshire, SL6 0PH
Великобритания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/01/171/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Rapamune 1 mg / ml

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА
ТЕКСТ ЗА МЕЖДИННАТА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА НА RAPAMUNE: 60 ml
БУТИЛКА**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rapamune 1 mg/ml перорален разтвор
Сиролимус

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всеки ml Rapamune съдържа 1 mg сиरोлимус.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също: етанол (1.5% до 2.5%), пропиленгликол, соеви мастни киселини.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

60 ml перорален разтвор

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да се съхранява в оригиналната бутилка, за да се предпази от светлина.

Да се употреби до 30 дни след отваряне на бутилката.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Wyeth Europa Ltd
Huntercombe Lane South
Taplow, Maidenhead,
Berkshire, SL6 0PH
Великобритания

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/01/171/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА
ТЕКСТ ЗА НАГЪНАТИЯ ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА НА RAPAMUNE: 60 ml БУТИЛКА**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rapamune 1 mg/ml перорален разтвор
Сиролимус

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всеки ml Rapamune съдържа 1 mg сиролимус.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също: етанол (1.5% до 2.5%), пропиленгликол, соеви мастни киселини.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

60 ml перорален разтвор

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да се съхранява в оригиналната бутилка, за да се предпази от светлина.

Да се употреби до 30 дни след отваряне на бутилката.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Wyeth Europa Ltd
Huntercombe Lane South
Taplow, Maidenhead,
Berkshire, SL6 0PH
Великобритания

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/01/171/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

Отлепете за повече информация

Дата на отваряне

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНИ ОПАКОВКИ – ОПАКОВКИ ОТ ПО 30 И 100 ТАБЛЕТКИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rapamune 1 mg обвити таблетки
Сиролимус

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка таблетка Rapamune съдържа 1 mg сиролимус

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също: лактоза монохидрат, захароза

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 обвити таблетки
30 x 1 mg
100 обвити таблетки
100 x 1 mg

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранявайте блистера в картонената опаковка, за да се предпази от светлина. Да не се съхранява над 25°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Wyeth Europa Ltd
Huntercombe Lane South
Taplow, Maidenhead,
Berkshire, SL6 0PH
Великобритания

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Rapamune 1 mg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Карамуне 1 mg таблетки
Сиролимус

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Wyeth

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. ДРУГО

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНИ ОПАКОВКИ – ОПАКОВКИ ОТ ПО 30 И 100 ТАБЛЕТКИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rapamune 2 mg обвити таблетки
Сиролимус

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка таблетка Rapamune съдържа 2 mg сиролимус

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също: лактоза монохидрат, захароза

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 обвити таблетки
30 x 2 mg
100 обвити таблетки
100 x 2 mg

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранявайте блистера в картонената опаковка, за да се предпази от светлина. Да не се съхранява над 25°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Wyeth Europa Ltd
Huntercombe Lane South
Taplow, Maidenhead,
Berkshire, SL6 0PH
Великобритания

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Rapamune 2 mg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Карамуне 2 mg таблетки
Сиролимус

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Wyeth

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Rapamune 1 mg/ml перорален разтвор Сиролимус (Sirolimus)

Моля, прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че техните симптоми са същите като Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

1. Какво представлява Rapamune и за какво се използва
2. Преди да приемете Rapamune
3. Как да приемате Rapamune
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Rapamune
6. Допълнителна информация

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА RAPAMUNE И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Rapamune принадлежи към група лекарствени продукти, наречени имunosупресори. Той помага да се контролира имунната система на организма Ви, след като сте получили трансплантация на орган. Използва се да предотврати отхвърлянето на присадените бъбреци от Вашия организъм и обикновено се приема с лекарства, наречени кортикостероиди и първоначално с циклоспорин.

2. ПРЕДИ ДА ПРИЕТЕТЕ RAPAMUNE

Не приемайте Rapamune

- ако сте алергични (свръхчувствителни) към сиролимус или към някоя от останалите съставки на Rapamune.

Обърнете специално внимание при лечението с Rapamune

- ако имате някакви проблеми с черния дроб или сте имали заболяване, което може да е засегнало черния Ви дроб, моля кажете на Вашия лекар, тъй като това може да има значение за дозата Rapamune, която получавате.
- имunosупресиращите лекарства могат да намалят способността на организма Ви да се пребори с инфекции и да увеличат риска от развитие на рак на лимфните тъкани и кожата.

Вашият лекар ще Ви прави изследвания за проследяване на нивата на Rapamune в кръвта. Докато трае лечението с Rapamune, Вашият лекар ще Ви прави също изследвания за проследяване на функцията на бъбреците, нивата на кръвните масти (холестерол и/или триглицериди) и евентуално на черния дроб.

Излагането на слънчева светлина и УВ лъчи трябва да се ограничи, като се носи защитно облекло и се използва слънцезащитен крем с висок защитен фактор поради повишения риск от рак на кожата.

Прием на други лекарства

Моля информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта. Някои лекарства могат да попречат на действието на Ramipril. По-специално трябва да информирате Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някое от следните средства:

- всякакви други имunosупресори с изключение на циклоспорин или кортикостероиди.
- антибиотици или противогъбични лекарства, използвани за лечение на инфекции, напр. рифампицин, кларитромицин, еритромицин, телитромицин, тролеандомицин, рифабутин, клотримазол, флуконазол, итраконазол, кетоконазол и вориконазол.
- лекарства за високо кръвно налягане или за сърдечни проблеми, в т.ч. никардипин, верапамил и дилтиазем.
- противоепилептични лекарства, в т.ч. карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин.
- лекарства, използвани за лечението на язви или други стомашно-чревни нарушения, като цизаприд, циметидин, метоклопрамид.
- бромкриптин (използван за лечението на болестта на Паркинсон и различни хормонални нарушения), даназол (използван за лечението на гинекологични нарушения), или протеазни инхибитори (използвани за лечението на HIV).
- жълт кантарион (*Hypericum perforatum*).

Употребата на Ramipril може да доведе до увеличени концентрации в кръвта на холестерол и триглицериди, което може да наложи лечение. Лекарствата, познати като “статици” и “фибрати”, използвани за лечение на повишените холестерол и триглицериди, се свързват с повишен риск от срив на мускулите (рабдомиолиза). Моля, информирайте Вашия лекар, ако приемате лекарства за намаляване на мазнините в кръвта.

Прием на Ramipril с храни и напитки

Ramipril трябва да се приема винаги по един и същ начин – независимо дали със или без храна. Ramipril трябва да се разрежда само с вода или портокалов сок. Не приемайте Ramipril със сок от грейпфрут.

Бременност и кърмене

Трябва да използвате ефикасни методи против забременяване по време на лечението с Ramipril и в продължение на 12 седмици след прекратяване на лечението. Ако не сте сигурни, или смятате, че може да сте забременели, разговаряйте с Вашия лекар.

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство.

Употребата на Ramipril се свързва с намален брой на сперматозоидите, което обикновено преминава след прекратяване.

Не е известно дали Ramipril преминава в майчината кърма. Пациентките, приемащи Ramipril, трябва да преустановят кърменето.

Употреба при деца и юноши

Налице е ограничен опит за прилагане на Ramipril при деца и юноши.

Шофиране и работа с машини

Не са провеждани конкретни проучвания на ефекта на Ramipril върху способността за шофиране и работа с машини. Въпреки че не се очаква лечението с Ramipril да повлияе на Вашата способност да шофирате, ако имате някакви притеснения, посъветвайте се с Вашия лекар.

Важна информация относно една от съставките на Ramipril

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: Това лекарство съдържа от 1,5% до 2,5% етанол. Всяка доза от 2 mg съдържа до 50 mg алкохол. Алкохолът може да е вреден за лица, страдащи от алкохолизъм,

епилепсия, мозъчни травми или заболявания, както и за бременни жени и деца. Алкохолът може да измени или увеличи ефекта на други лекарства.

3. КАК ДА ПРИЕМАТЕ RAPAMUNE

Rapamune е предназначен само за перорално приложение. Винаги приемайте Rapamune точно както ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Вашият лекар ще реши каква точно доза Rapamune трябва да приемате и колко често да го приемате. Спазвайте точно указанията на лекаря и никога не променяйте сами дозата. Не спирайте приема на лекарството си, ако лекарят не Ви е казал да спрете. Ако спрете да приемате лекарството, рискувате да загубите трансплантирания орган.

Обикновено за възрастни лекарят ще даде първоначална доза от 6 mg веднага щом е възможно след операцията за бъбречна трансплантация. След това ще трябва да приемате 2 mg Rapamune всеки ден, освен ако лекарят не Ви даде други указания. Вашата доза ще бъде коригирана в зависимост от нивото на Rapamune в кръвта. Вашият лекар ще трябва да Ви вземе кръвна проба, за да измери концентрациите на Rapamune.

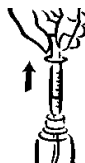
Ако приемате също и циклоспорин, трябва да вземате двете лекарства с интервал от приблизително 4 часа помежду им.

Указания за разреждане на Rapamune

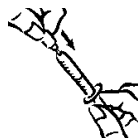
1. Свалете обезопасяващата капачка от бутилката, като стиснете указаните места върху капачката и я завъртите. Вкарайте адаптора на спринцовката в бутилката, докато тя се изравни с горната част на бутилката. Не опитвайте да изваждате адаптора на спринцовката от бутилката, след като сте го поставили вътре.



2. При изтласкано докрай бутало вкарайте една от спринцовките за дозиране в отвора на адаптора.



3. Изтеглете точното количество Rapamune перорален разтвор, както Ви е предписано от лекаря, като леко издърпате буталото на спринцовката за дозиране, докато долната част на черната линия на буталото се изравни със съответната маркировка върху спринцовката за дозиране. Бутилката трябва да бъде в изправено положение, докато изтеглете разтвора. Ако при изтеглянето в спринцовката за дозиране се образуват мехурчета, изпразнете разтвора Rapamune обратно в бутилката и повторете процедурата за изтегляне.



4. Може да сте получили указания да приемате Вашия Rapamune перорален разтвор в определено време на деня. Ако е нужно да носите лекарството със себе си, напълнете спринцовката за дозиране до съответната маркировка и затворете добре с капачката, която трябва да изщрака на място. След това поставете така затворената спринцовка за дозиране в предоставения Ви калъф. След като вече е в спринцовката, лекарството може да се държи на стайна температура (ненадвишаваща 25°C) или в хладилник и трябва да се употреби в рамките на 24 часа.



Изпразнете съдържанието на спринцовката за дозиране само в стъклена или пластмасова чаша с най-малко 60 ml вода или портокалов сок. Разбъркайте добре в продължение на една минута и изпийте веднага. Напълнете отново чашата с най-малко 120 ml вода или портокалов сок, разбъркайте добре и изпийте веднага. Никакви други течности, в т.ч. сок от грейпфрут, не трябва да се използват за разтваряне. Спринцовката за дозиране и капачката трябва да се използват еднократно и след това да се изхвърлят.



Когато се държи в хладилник, разтворът в бутилката може леко да помътнее. Ако това се случи, просто извадете Вашия Rapamune 1 mg/1 ml перорален разтвор на стайна температура и леко разклатете. Това помътняване не влияе върху качеството на Rapamune.

Ако сте приели повече от необходимата доза Rapamune

Ако сте приели повече лекарство, отколкото Ви е било казано, свържете се с лекар или идете незабавно в отделението за спешна помощ на най-близката болница. Винаги носете със себе си бутилката от лекарството с етикета, дори да е празна.

Ако сте пропуснали да приемете Rapamune

Ако забравите да вземете Rapamune, вземете го веднага, щом си спомните, но не и ако ви остават по-малко от 4 часа до приемането на следващата доза циклоспорин. След това продължете да приемате лекарствата си както обикновено. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата и винаги приемайте Rapamune и циклоспорин с интервал от приблизително 4 часа. Ако изцяло пропуснете доза Rapamune, трябва да съобщите това на лекаря си.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този продукт, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, Rapamune може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Тъй като Rapamune се приема в комбинация с други лекарства, обаче, нежеланите реакции не могат винаги да се припишат с абсолютна сигурност на Rapamune. Когато се приема с лекарства, наречени инхибитори на калциневрин (циклоспорин или такролимус), Rapamune може да увеличи риска от увреждания на бъбреците в съчетание с нисък брой на тромбоцитите

и нисък брой на червените кръвни клетки със или без обрив (тромбоцитопенична пурпура / хемолитично-уремичен синдром).

Имуносупресорите, включително Rapamune, отслабват собствените защитни механизми на Вашия организъм, за да предотвратят отхвърлянето на трансплантирания Ви орган. Затова Вашият организъм няма да се бори с инфекциите толкова добре колкото обикновено. Така че, ако приемате Rapamune, може да получавате повече инфекции от обичайното като инфекции на кожата, устата, стомаха и червата, белите дробове и пикочните пътища.

Възможните нежелани реакции от Rapamune са изброени по категории:

Много чести: повече от 1 на 10

Чести: по-малко от 1 на 10, но повече от 1 на 100

Нечести: по-малко от 1 на 100, но повече от 1 на 1000

Редки: по-малко от 1 на 1000

- Организмът като цяло:

Много чести: Събиране на течности около бъбрека, подуване на крайниците, повишена температура, болка

Чести: Нарушено зарастване (това може да включва разделяне на пластове на хирургична рана или на шевовете), отоци, инфекции (в т.ч. животозастрашаващи инфекции)

- Нарушения на нервната система:

Много чести: Главоболие

- Сърдечни нарушения:

Чести: Ускорена сърдечна дейност

Нечести: Събиране на течност в торбичката около сърцето, което, в някои случаи, може да намали способността на сърцето да изпомпва кръв

- Нарушения на кръвоносните съдове:

Много чести: Повишено кръвно налягане

Чести: Кръвни съсиреци в краката

Нечести: Кръвни съсиреци в белите дробове

- Стомашно-чревни реакции:

Много чести: Коремни болки, диария, запек, гадене

Чести : Афти в устата, събиране на течности в корема

Нечести : Възпаление на панкреаса

- Нарушения на кръвта и лимфата:

Много чести: Нисък брой червени кръвни клетки, нисък брой тромбоцити

Чести: Увреждане на бъбреците, съпроводено от нисък брой на тромбоцитите и нисък брой на червените кръвни клетки със или без обрив (тромбоцитопенична пурпура / хемолитично-уремичен синдром), намален брой на кръвните клетки, които се борят с инфекциите (белите кръвни клетки), ниски нива на един вид бели кръвни клетки, наречени неутрофили

Нечести: Рак на лимфната тъкан (лимфом/посттрансплантационно лимфопрлиферативно заболяване), комбинирано намаляване на червените кръвни клетки, белите кръвни клетки и кръвните тромбоцити

Редки: Събиране на прекалено много течност в тъканите поради нарушена функция на лимфната система

- Нарушения на имунната система:

Редки: Алергични реакции, включително животозастрашаващи

- Нарушения на метаболизма и храненето:

Много чести: Повишен холестерол, повишена кръвна захар, повишено съдържание на мазнини в кръвта, ниско съдържание на калий в кръвта, ниско ниво на фосфор в кръвта, повишен белтък лактатдеhidрогеназа в кръвта, повишен креатинин в кръвта

Чести: Диабет, нарушени показатели за чернодробната функция, повишени чернодробни ензими AST и/или ALT

- Нарушения на костите и ставите:

Много чести: Болки в ставите

Чести: Увреждане на костите

- Нарушения на дихателните пътища:

Чести: Пневмония и други причини за възпаление, които може да доведат до увреждане на белите дробове, течност в белите дробове, кървене от носа.

Нечести: Кървене от белия дроб.

Редки: Натрупване на белтъчини във въздушните мехурчета на белите дробове, което може да засегне дишането

- Нарушения на кожата:

Много чести: Акне

Чести: Рак на кожата, обрив

- Бъбречни нарушения:

Много чести: Инфекции на пикочните пътища

Чести: Бъбречни инфекции; белтък в урината

Нечести: Белтък в урината, понякога силно изразен и свързан със странични реакции като отоци

Съществува обща тенденция за събиране на течности в различни тъкани.

Съобщава се също за сериозно увреждане на черния дроб.

Съобщава се за образуване на ръбци в бъбрека, което може да понижи бъбречната функция.

Горните нежелани реакции могат да налагат медицинска намеса и някои от тях могат да са животозастрашаващи или фатални.

Трябва да се обадите незабавно на Вашия лекар, ако получите симптоми като отичане на лицето, езика и/или фаринкса (задната част на устата) и/или имате затруднено дишане (ангиоедем) или кожно заболяване с обелване на кожата (ексфолиативен дерматит). Ако се притеснявате за някой нежелан ефект или ако забележите други нежелани реакции, които не са споменати в тази листовка, моля информирайте Вашия лекар или фармацевт.

5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ RAPAMUNE

Съхранявайте на място, недостъпно за деца.

Не използвайте Rapamune след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след Годен до:. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Съхранявайте Rapamune перорален разтвор в оригиналната бутилка, за да се предпази от светлина. Да се съхранява в хладилник при температура от 2°C - 8°C. След като се отвори бутилката, съдържанието трябва да се държи в хладилник и да се употреби в рамките на 30 дни. Ако се наложи, може да съхранявате бутилките на стайна температура до 25°C за кратък период от време (не повече от 24 часа).

Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа Rapamune

Активното вещество е сиролимус. Всеки ml Rapamune съдържа 1 mg сиролимус.

Другите съставки са:

Полисорбат 80 и фозал 50 PG (фосфатидилхолин, пропиленгликол, моно-диглицириди, етанол (от 1.5% до 2.5%), соеви мастни киселини и аскорбилпалмитат).

Как изглежда Rapamune и какво съдържа опаковката

Rapamune перорален разтвор се доставя в 60 ml бутилки от жълто-кафяво стъкло.

Притежател на разрешението за употреба:

Wyeth Europa Ltd
Huntercombe Lane South
Taplow, Maidenhead
Berkshire, SL6 0PH
Великобритания

Производител:

Wyeth Medica Ireland
Little Connell
Newbridge
Co. Kildare
Ирландия

или

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire PO9 2NG
Великобритания

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Wyeth Pharmaceuticals
S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 10 49 47 11
Fax: +32 10 49 48 70

France
Wyeth Pharmaceuticals France
Tél: +33 1 41 02 70 00
Fax: +33 1 41 02 70 10

Norge
Wyeth
Tlf: +47 40 00 23 40
Fax: +47 40 00 23 41

България/Еesti/Latvija/Lietuva//Slovenija/ România
Wyeth-Lederle Pharma GmbH
Tel/Tälr/Тел: +43 1 89 1140
Faks/Fakss/Faksas/Fax/факс:
+43 1 89 114600

Česká Republika
Pfizer s.r.o.
Tel: +420-283-004-111
Fax: +420-251-610-270

Danmark
Wyeth Danmark
Tlf: +45 44 88 88 05
Fax: +45 44 88 88 06

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000
Fax : +49 (0)30 550054-10000

Österreich
Pfizer Corporation Austria
Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0
Fax : +43 (0)1 524 70 72

Ελλάδα
Pfizer Hellas A.E.
Τηλ.: +30 210 6785 800
Φαξ: +30 210 6785968

España
Pfizer, S.A.
Télf: +34 91 490 99 00
Fax : +34 91 490 97 37

Ireland
Wyeth Pharmaceuticals
Tel: +353 1 449 3500
Fax: +353 1 679 3773

Ísland
Icepharma hf
Tel: +354 540 8000
Fax: +354 540 8001

Italia
Wyeth Lederle S.p.A.
Tel: +39 06 927151
Fax: +39 06 23325555

Κύπρος
Wyeth Hellas (Cyprus Branch)
ΑΕΒΕ
Τηλ: +357 22 817690
Φαξ: +357 22 751855

Magyarország
Wyeth Kft
Tel: +36 1 453 33 30
Fax: +36 1 240 4632

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610
Fax: +35621 341087

Nederland
Wyeth Pharmaceuticals B.V.
Tel: +31 23 567 2567
Fax: +31 23 567 2599

Polska
Wyeth Sp. z o.o.
Tel: +48 22 457 1000
Fax: +48 22 457 1001

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: (+351) 21 423 55 00
Fax: (+351) 21 421 89 00

Slovenská Republika
Pfizer Luxembourg SARL,
organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500
Fax: +421 2 3355 5499

Suomi/Finland
Wyeth
Puh/Tel: +358 20 7414 870
Fax: +358 20 7414 879

Sverige
Wyeth AB
Tel: +46 8 470 3200
Fax: +46 8 730 0666

United Kingdom
Wyeth Pharmaceuticals
Tel: +44 1628 415330
Fax: +44 1628 414802

Дата на последно одобрение на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Rapamune 1 mg обвити таблетки Сиролимус (Sirolimus)

Моля, прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че техните симптоми са същите като Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

1. Какво представлява Rapamune и за какво се използва
2. Преди да приемете Rapamune
3. Как да приемате Rapamune
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Rapamune
6. Допълнителна информация

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА RAPAMUNE И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Rapamune принадлежи към група лекарствени продукти, наречени имunosупресори. Той помага да се контролира имунната система на организма Ви, след като сте получили трансплантация на орган. Използва се да предотврати отхвърлянето на присадените бъбреци от Вашия организъм и обикновено се приема с лекарства, наречени кортикостероиди и първоначално с циклоспорин.

2. ПРЕДИ ДА ПРИЕТЕТЕ RAPAMUNE

Не приемайте Rapamune

- ако сте алергични (свръхчувствителни) към сиролимус или към някоя от останалите съставки в таблетката.

Обърнете специално внимание при лечението с Rapamune

- ако имате някакви проблеми с черния дроб или сте имали заболяване, което може да е засегнало черния Ви дроб, моля кажете на Вашия лекар, тъй като това може да има значение за дозата Rapamune, която получавате.
- имunosупресиращите лекарства могат да намалят способността на организма Ви да се пребори с инфекции и да увеличат риска от развитие на рак на лимфните тъкани и кожата.

Вашият лекар ще Ви прави изследвания за проследяване на нивата на Rapamune в кръвта. Докато трае лечението с Rapamune, Вашият лекар ще Ви прави също изследвания за проследяване на функцията на бъбреците, нивата на кръвните масти (холестерол и/или триглицериди) и евентуално на черния дроб.

Излагането на слънчева светлина и УВ лъчи трябва да се ограничи, като се носи защитно облекло и се използва слънцезащитен крем с висок защитен фактор поради повишения риск от рак на кожата.

Прием на други лекарства

Моля информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта. Някои лекарства могат да попречат на действието на Ramipril. По-специално трябва да информирате Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някое от следните средства:

- всякакви други имunosупресори с изключение на циклоспорин или кортикостероиди.
- антибиотици или противогъбични лекарства, използвани за лечение на инфекции, напр. рифампицин, кларитромицин, еритромицин, телитромицин, тролеандомицин, рифабутин, клотримазол, флуконазол, итраконазол, кетоконазол и вориконазол.
- лекарства за високо кръвно налягане или за сърдечни проблеми, в т.ч. никардипин, верапамил и дилтиазем.
- противоепилептични лекарства, в т.ч. карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин.
- лекарства, използвани за лечението на язви или други стомашночревни нарушения, като цизаприд, циметидин, метоклопрамид.
- бромкриптин (използван за лечението на болестта на Паркинсон и различни хормонални нарушения), даназол (използван за лечението на гинекологични нарушения), или протеазни инхибитори (използвани за лечението на HIV).
- жълт кантарион (*Hypericum perforatum*).

Употребата на Ramipril може да доведе до увеличени концентрации в кръвта на холестерол и триглицериди, което може да наложи лечение. Лекарствата, познати като “статини” и “фибрати”, използвани за лечение на повишените холестерол и триглицериди, се свързват с повишен риск от срив на мускулите (рабдомиолиза). Моля, информирайте Вашия лекар, ако приемате лекарства за намаляване на мазнините в кръвта.

Прием на Ramipril с храни и напитки

Ramipril трябва да се приема винаги по един и същ начин – независимо дали със или без храна. Ramipril не трябва да се приема със сок от грейпфрут.

Бременност и кърмене

Трябва да използвате ефикасни методи против забременяване по време на лечението с Ramipril и в продължение на 12 седмици след прекратяване на лечението. Ако не сте сигурни, или смятате, че може да сте забременели, разговаряйте с Вашия лекар.

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство.

Употребата на Ramipril се свързва с намален брой на сперматозоидите, което обикновено преминава след прекратяване.

Не е известно дали Ramipril преминава в майчината кърма. Пациентките, приемащи Ramipril, трябва да преустановят кърменето.

Употреба при деца и юноши

Налице е ограничен опит с употреба на Ramipril при деца и юноши.

Шофиране и работа с машини

Не са провеждани конкретни проучвания на ефекта на Ramipril върху способността за шофиране и работа с машини. Въпреки че не се очаква лечението с Ramipril да повлияе на Вашата способност да шофирате, ако имате някакви притеснения, посъветвайте се с Вашия лекар.

Важна информация относно някои от съставките на Ramipril

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, консултирайте се с него, преди да приемате този лекарствен продукт.

3. КАК ДА ПРИЕМАТЕ RAPAMUNE

Rapamune е предназначен само за перорално приложение. Винаги приемайте Rapamune точно както ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Вашият лекар ще реши каква точно доза Rapamune трябва да приемате и колко често да го приемате. Спазвайте точно указанията на лекаря и никога не променяйте сами дозата. Не смачквайте, сдъвквайте или разделяйте таблетките. Уведомете Вашия лекар, ако Ви е трудно да приемате таблетката. Не спирайте приема на лекарството си, ако лекарят не Ви е казал да спрете. Ако спрете да приемате лекарството, рискувате да загубите трансплантирания орган.

Обикновено за възрастни лекарят ще даде първоначална доза от 6 mg веднага щом е възможно след операцията за бъбречна трансплантация. След това ще трябва да приемате 2 mg Rapamune всеки ден, докато лекарят Ви даде други указания. Вашата доза ще бъде коригирана в зависимост от нивото на Rapamune в кръвта. Вашият лекар ще трябва да Ви вземе кръвна проба, за да измери концентрациите на Rapamune.

Ако приемате също и циклоспорин, трябва да вземате двете лекарства с интервал от приблизително 4 часа помежду им.

Ако сте приели повече от необходимата доза Rapamune

Ако сте приели повече лекарство, отколкото Ви е било казано, свържете се с лекар или идете колкото е възможно по-бързо в отделението за спешна помощ на най-близката болница. Винаги носете със себе си блистера с етикета, дори да е празен.

Ако сте пропуснали да приемете Rapamune

Ако забравите да вземете Rapamune, вземете го веднага, щом си спомните, но не и ако ви остават по-малко от 4 часа до приемането на следващата доза циклоспорин. След това продължете да приемате лекарствата си както обикновено. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата и винаги приемайте Rapamune и циклоспорин с интервал от приблизително 4 часа. Ако изцяло пропуснете доза Rapamune, трябва да съобщите това на лекаря си.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този продукт, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, Rapamune може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Тъй като Rapamune се приема в комбинация с други лекарства, обаче, нежеланите реакции не могат винаги да се припишат с абсолютна сигурност на Rapamune. Когато се приема с лекарства, наречени инхибитори на калциневрин (циклоспорин или такролимус), Rapamune може да увеличи риска от увреждания на бъбреците в съчетание с нисък брой на тромбоцитите и нисък брой на червените кръвни клетки със или без обрив (тромбоцитопенична пурпура / хемолитично-уремичен синдром).

Имуносупресорите, включително Rapamune, отслабват собствените защитни механизми на Вашия организъм, за да предотвратят отхвърлянето на трансплантирания Ви орган. Затова Вашият организъм няма да се бори толкова добре с инфекциите колкото обикновено. Така че, ако приемате Rapamune, може да получавате повече инфекции от обичайното като инфекции на кожата, устата, стомаха и червата, белите дробове и пикочните пътища.

Възможните нежелани реакции от Rapamune са изброени по категории:

Много чести: повече от 1 на 10

Чести: по-малко от 1 на 10, но повече от 1 на 100

Нечести: по-малко от 1 на 100, но повече от 1 на 1000

Редки: по-малко от 1 на 1000

- Организмът като цяло:

Много чести: Събиране на течности около бъбрека, подуване на крайниците, повишена температура, болка

Чести: Нарушено зарастване (това може да включва разделяне на пластове на хирургична рана или на шевове), отоци, инфекции (в т.ч. животнозастрашаващи инфекции)

- Нарушения на нервната система:

Много чести: Главоболие

- Сърдечни нарушения:

Чести: Ускорена сърдечна дейност

Нечести: Събиране на течност в торбичката около сърцето, което, в някои случаи, може да намали способността на сърцето да изпомпва кръв

- Нарушения на кръвоносните съдове:

Много чести: Повишено кръвно налягане

Чести: Кръвни съсиреци в краката

Нечести: Кръвни съсиреци в белите дробове

- Стомашно-чревни реакции:

Много чести: Коремни болки, диария, запек, гадене

Чести: Афти в устата, събиране на течности в корема

Нечести: Възпаление на панкреаса

- Нарушения на кръвта и лимфата:

Много чести: Нисък брой червени кръвни клетки, нисък брой тромбоцити

Чести: Увреждане на бъбреците, съпроводено от нисък брой на тромбоцитите и нисък брой на червените кръвни клетки със или без обрив (тромбоцитопенична пурпура / хемолитично-уремичен синдром), намален брой на кръвните клетки, които се борят с инфекциите (белите кръвни клетки), ниски нива на един вид бели кръвни клетки, наречени неутрофили

Нечести: Рак на лимфната тъкан (лимфом/посттрансплантационно лимфопролиферативно заболяване), комбинирано намаляване на червените кръвни клетки, белите кръвни клетки и кръвните тромбоцити

Редки: Събиране на прекалено много течност в тъканите поради нарушена функция на лимфната система

- Нарушения на имунната система:

Редки: Алергични реакции, включително животнозастрашаващи

- Нарушения на метаболизма и храненето:

Много чести: Повишен холестерол, повишена кръвна захар, повишено съдържание на мазнини в кръвта, ниско съдържание на калий в кръвта, ниско ниво на

- Чести: фосфор в кръвта, повишен белтък лактатдеhidрогеназа в кръвта, повишен креатинин в кръвта
 Диабет, нарушени показатели за чернодробната функция, повишени чернодробни ензими AST и/или ALT
- Нарушения на костите и ставите:

Много чести: Болки в ставите
 Чести: Увреждане на костите
 - Нарушения на дихателните пътища:

Чести: Пневмония и други причини за възпаление, които може да доведат до увреждане на белите дробове , течност в белите дробове, кървене от носа.
 Нечести: Кървене от белия дроб.
 Редки: Натрупване на белтъчини във въздушните мехурчета на белите дробове, което може да засегне дишането
 - Нарушения на кожата:

Много чести: Акне
 Чести: Рак на кожата, обрив
 - Бъбречни нарушения:

Много чести: Инфекции на пикочните пътища
 Чести: Бъбречни инфекции; белтък в урината
 Нечести: Белтък в урината, понякога силно изразен и свързан със странични реакции като отоци

Съществува обща тенденция за събиране на течности в различни тъкани.

Съобщава се също за сериозно увреждане на черния дроб.

Съобщава се за образуване на ръбци в бъбрека, което може да понижи бъбречната функция.

Горните нежелани реакции могат да налагат медицинска намеса и някои от тях могат да са животозастрашаващи или фатални.

Трябва да се обадите незабавно на Вашия лекар, ако получите симптоми като отичане на лицето, езика и/или фаринкса (задната част на устата) и/или имате затруднено дишане (ангиоедем) или кожно заболяване с обелване на кожата (ексфолиативен дерматит). Ако се притеснявате за някой нежелан ефект или ако забележите други нежелани реакции, които не са споменати в тази листовка, моля информирайте Вашия лекар или фармацевт.

5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ RAPAMUNE

Съхранявайте на място, недостъпно за деца.

Не използвайте Rapamune след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след Годен до:. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Съхранявайте блистера в картонената опаковка, за да се предпази от светлина. Да не се съхранява над 25°C.

Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа Rapamune

Активното вещество е сиरोлимус. Всяка таблетка съдържа 1 mg сиरोлимус.

Другите съставки са:

Сърцевина на таблетката: лактоза монохидрат, макрогол, магнезиев стеарат, талк.

Покритие на таблетката: макрогол, глицерилмоноолеат, фармацевтична глазура, безводен калциев сулфат, микрокристална целулоза, захароза, титанов диоксид, полксамер 188, α -токоферол, повидон, карнаубски восък: червен оцветител S-1-15095 (шеллак ~45% в етанол, червен железен оксид (E172), изопропилов алкохол, n-бутилов алкохол, пропиленгликол, амониев хидроксид, симетикон).

Как изглежда Rapamune и какво съдържа опаковката

Rapamune Ви се доставя под формата на бели на цвят, триъгълни обвити таблетки, с надпис "RAPAMUNE 1 mg" от едната страна.

Таблетките се доставят в блистери от по 30 и 100 таблетки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба:

Wyeth Europa Ltd
Huntercombe Lane South
Taplow, Maidenhead
Berkshire, SL6 0PH
Великобритания

Производител:

Wyeth Medica Ireland
Little Connell
Newbridge
Co. Kildare
Ирландия

или

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire PO9 2NG
Великобритания

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Wyeth Pharmaceuticals
S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 10 49 47 11
Fax: +32 10 49 48 70

France
Wyeth Pharmaceuticals France
Tél: +33 1 41 02 70 00
Fax: +33 1 41 02 70 10

Norge
Wyeth
Tlf: +47 40 00 23 40
Fax: +47 40 00 23 41

България/Eesti/Latvija/Lietuva//Slovenija/ România
Wyeth-Lederle Pharma GmbH
Tel/Tälr/Тел: +43 1 89 1140
Faks/Fakss/Faksas/Fax/факс: +43 1 89 114600

Ireland
Wyeth Pharmaceuticals
Tel: +353 1 449 3500
Fax: +353 1 679 3773

Polska
Wyeth Sp. z o.o.
Tel: +48 22 457 1000
Fax: +48 22 457 1001

Česká Republika

Pfizer s.r.o.
Tel: +420-283-004-111
Fax: +420-251-610-270

Ísland

Icepharma hf
Tel: +354 540 8000
Fax: +354 540 8001

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: (+351) 21 423 55 00
Fax: (+351) 21 421 89 00

Danmark

Wyeth Danmark
Tlf: +45 44 88 88 05
Fax: +45 44 88 88 06

Italia

Wyeth Lederle S.p.A.
Tel: +39 06 927151
Fax: +39 06 23325555

Slovenská Republika

Pfizer Luxembourg SARL,
organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500
Fax: +421 2 3355 5499

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000
Fax : +49 (0)30 550054-10000

Κύπρος

Wyeth Hellas (Cyprus Branch)
AEBE
Τηλ: +357 22 817690
Φαξ: +357 22 751855

Suomi/Finland

Wyeth
Puh/Tel: +358 20 7414 870
Fax: +358 20 7414 879

Österreich

Pfizer Corporation Austria
Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0
Fax : +43 (0)1 524 70 72

Magyarország

Wyeth Kft
Tel: +36 1 453 33 30
Fax: +36 1 240 4632

Sverige

Wyeth AB
Tel: +46 8 470 3200
Fax: +46 8 730 0666

Ελλάδα

Pfizer Hellas A.E.
Τηλ.: +30 210 6785 800
Φαξ: +30 210 6785968

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610
Fax: +35621 341087

United Kingdom

Wyeth Pharmaceuticals
Tel: +44 1628 415330
Fax: +44 1628 414802

España

Pfizer, S.A.
Télf: +34 91 490 99 00
Fax : +34 91 490 97 37

Nederland

Wyeth Pharmaceuticals B.V.
Tel: +31 23 567 2567
Fax: +31 23 567 2599

Дата на последно одобрение на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Rapamune 2 mg обвити таблетки **Сиролимус (Sirolimus)**

Моля, прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че техните симптоми са същите като Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

1. Какво представлява Rapamune и за какво се използва
2. Преди да приемете Rapamune
3. Как да приемате Rapamune
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Rapamune
6. Допълнителна информация

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА RAPAMUNE И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Rapamune принадлежи към група лекарствени продукти, наречени имunosупресори. Той помага да се контролира имунната система на организма Ви, след като сте получили трансплантация на орган. Използва се да предотврати отхвърлянето на присадените бъбреци от Вашия организъм и обикновено се приема с лекарства, наречени кортикостероиди и първоначално с циклоспорин.

2. ПРЕДИ ДА ПРИЕТЕТЕ RAPAMUNE

Не приемайте Rapamune

- ако сте алергични (свръхчувствителни) към сиролимус или към някоя от останалите съставки в таблетката.

Обърнете специално внимание при лечението с Rapamune

- ако имате някакви проблеми с черния дроб или сте имали заболяване, което може да е засегнало черния Ви дроб, моля кажете на Вашия лекар, тъй като това може да има значение за дозата Rapamune, която получавате.
- имunosупресиращите лекарства могат да намалят способността на организма Ви да се пребори с инфекции и да увеличат риска от развитие на рак на лимфните тъкани и кожата.

Вашият лекар ще Ви прави изследвания за проследяване на нивата на Rapamune в кръвта. Докато трае лечението с Rapamune, Вашият лекар ще Ви прави също изследвания за проследяване на функцията на бъбреците, нивата на кръвните масти (холестерол и/или триглицериди) и евентуално на черния дроб.

Излагането на слънчева светлина и УВ лъчи трябва да се ограничи, като се носи защитно облекло и се използва слънцезащитен крем с висок защитен фактор поради повишения риск от рак на кожата.

Прием на други лекарства

Моля информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта. Някои лекарства могат да попречат на действието на Raramune. По-специално трябва да информирате Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някое от следните средства:

- всякакви други имуносупресори с изключение на циклоспорин или кортикостероиди.
- антибиотици или противогъбични лекарства, използвани за лечение на инфекции, напр. рифампицин, кларитромицин, еритромицин, телитромицин, тролеандомицин, рифабутин, клотримазол, флуконазол, итраконазол, кетоконазол и вориконазол.
- лекарства за високо кръвно налягане или за сърдечни проблеми, в т.ч. никардипин, верапамил и дилтиазем.
- противоепилептични лекарства, в т.ч. карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин.
- лекарства, използвани за лечението на язви или други стомашночревни нарушения, като цизаприд, циметидин, метоклопрамид.
- бромокриптин (използван за лечението на болестта на Паркинсон и различни хормонални нарушения), даназол (използван за лечението на гинекологични нарушения), или протеазни инхибитори (използвани за лечението на HIV).
- жълт кантарион (*Hypericum perforatum*).

Употребата на Raramune може да доведе до увеличени концентрации в кръвта на холестерол и триглицериди, което може да наложи лечение. Лекарствата, познати като “статини” и “фибрати”, използвани за лечение на повишените холестерол и триглицериди, се свързват с повишен риск от срив на мускулите (рабдомиолиза). Моля, информирайте Вашия лекар, ако приемате лекарства за намаляване на мазнините в кръвта.

Прием на Raramune с храни и напитки

Raramune трябва да се приема винаги по един и същ начин – независимо дали със или без храна. Raramune не трябва да се приема със сок от грейпфрут.

Бременност и кърмене

Трябва да използвате ефикасни методи против забременяване по време на лечението с Raramune и в продължение на 12 седмици след прекратяване на лечението. Ако не сте сигурни, или смятате, че може да сте забременели, разговаряйте с Вашия лекар.

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство.

Употребата на Raramune се свързва с намален брой на сперматозоидите, което обикновено преминава след прекратяване.

Не е известно дали Raramune преминава в майчината кърма. Пациентките, приемащи Raramune, трябва да преустановят кърменето.

Употреба при деца и юноши

Налице е ограничен опит с употреба на Raramune при деца и юноши.

Шофиране и работа с машини

Не са провеждани конкретни проучвания на ефекта на Raramune върху способността за шофиране и работа с машини. Въпреки че не се очаква лечението с Raramune да повлияе на Вашата способност да шофирате, ако имате някакви притеснения, посъветвайте се с Вашия лекар.

Важна информация относно някои от съставките на Raramune

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, консултирайте се с него, преди да приемате този лекарствен продукт.

3. КАК ДА ПРИЕМАТЕ RAPAMUNE

Rapamune е предназначен само за перорално приложение. Винаги приемайте Rapamune точно както ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Вашият лекар ще реши каква точно доза Rapamune трябва да приемате и колко често да го приемате. Спазвайте точно указанията на лекаря и никога не променяйте сами дозата. Не смачквайте, сдъвквайте или разделяйте таблетките. Уведомете Вашия лекар, ако Ви е трудно да приемате таблетката. Не спирайте приема на лекарството си, ако лекарят не Ви е казал да спрете. Ако спрете да приемате лекарството, рискувате да загубите трансплантирания орган.

Обикновено за възрастни лекарят ще даде първоначална доза от 6 mg веднага щом е възможно след операцията за бъбречна трансплантация. След това ще трябва да приемате 2 mg Rapamune всеки ден, докато лекарят Ви даде други указания. Вашата доза ще бъде коригирана в зависимост от нивото на Rapamune в кръвта. Вашият лекар ще трябва да Ви вземе кръвна проба, за да измери концентрациите на Rapamune.

Ако приемате също и циклоспорин, трябва да вземате двете лекарства с интервал от приблизително 4 часа помежду им.

Ако сте приели повече от необходимата доза Rapamune

Ако сте приели повече лекарство, отколкото Ви е било казано, свържете се с лекар или идете колкото е възможно по-бързо в отделението за спешна помощ на най-близката болница. Винаги носете със себе си блистера с етикета, дори да е празен.

Ако сте пропуснали да приемете Rapamune

Ако забравите да вземете Rapamune, вземете го веднага, щом си спомните, но не и ако ви остават по-малко от 4 часа до приемането на следващата доза циклоспорин. След това продължете да приемате лекарствата си както обикновено. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата и винаги приемайте Rapamune и циклоспорин с интервал от приблизително 4 часа. Ако изцяло пропуснете доза Rapamune, трябва да съобщите това на лекаря си.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този продукт, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, Rapamune може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Тъй като Rapamune се приема в комбинация с други лекарства, обаче, нежеланите реакции не могат винаги да се припишат с абсолютна сигурност на Rapamune. Когато се приема с лекарства, наречени инхибитори на калциневрин (циклоспорин или такролимус), Rapamune може да увеличи риска от увреждания на бъбреците в съчетание с нисък брой на тромбоцитите и нисък брой на червените кръвни клетки със или без обрив (тромбоцитопенична пурпура / хемолитично-уремичен синдром).

Имуносупресорите, включително Rapamune, отслабват собствените защитни механизми на Вашия организъм, за да предотвратят отхвърлянето на трансплантирания Ви орган. Затова Вашият организъм няма да се бори с инфекциите толкова добре колкото обикновено. Така че, ако приемате Rapamune, може да получавате повече инфекции от обичайното като инфекции на кожата, устата, стомаха и червата, белите дробове и пикочните пътища.

Възможните нежелани реакции от Rapamune са изброени по категории:

Много чести: повече от 1 на 10

Чести: по-малко от 1 на 10, но повече от 1 на 100

Нечести: по-малко от 1 на 100, но повече от 1 на 1000

Редки: по-малко от 1 на 1000

- Организмът като цяло:

Много чести: Събиране на течности около бъбрека, подуване на крайниците, повишена температура, болка

Чести: Нарушено зарастване (това може да включва разделяне на пластове на хирургична рана или на шевове), отоци, инфекции (в т.ч. животозастрашаващи инфекции)

- Нарушения на нервната система:

Много чести: Главоболие

- Сърдечни нарушения:

Чести: Ускорена сърдечна дейност

Нечести: Събиране на течност в торбичката около сърцето, което, в някои случаи, може да намали способността на сърцето да изпомпва кръв

- Нарушения на кръвоносните съдове:

Много чести: Повишено кръвно налягане

Чести: Кръвни съсиреци в краката

Нечести: Кръвни съсиреци в белите дробове

- Стомашно-чревни реакции:

Много чести: Коремни болки, диария, запек, гадене

Чести: Афти в устата, събиране на течности в корема

Нечести: Възпаление на панкреаса

- Нарушения на кръвта и лимфата:

Много чести: Нисък брой червени кръвни клетки, нисък брой тромбоцити

Чести: Увреждане на бъбреците, съпроводено от нисък брой на тромбоцитите и нисък брой на червените кръвни клетки със или без обрив (тромбоцитопенична пурпура / хемолитично-уремичен синдром), намален брой на кръвните клетки, които се борят с инфекциите (белите кръвни клетки), ниски нива на един вид бели кръвни клетки, наречени неутрофили

Нечести: Рак на лимфната тъкан (лимфом/посттрансплантационно лимфопрлиферативно заболяване), комбинирано намаляване на червените кръвни клетки, белите кръвни клетки и кръвните тромбоцити

Редки: Събиране на прекалено много течност в тъканите поради нарушена функция на лимфната система

- Нарушения на имунната система:

Редки: Алергични реакции, включително животозастрашаващи

- Нарушения на метаболизма и храненето:

Много чести: Повишен холестерол, повишена кръвна захар, повишено съдържание на мазнини в кръвта, ниско съдържание на калий в кръвта, ниско ниво на

Чести: фосфор в кръвта, повишен белтък лактатдеhidрогеназа в кръвта, повишен креатинин в кръвта
Диабет, нарушени показатели за чернодробната функция, повишени чернодробни ензими AST и/или ALT

- Нарушения на костите и ставите:

Много чести: Болки в ставите
Чести: Увреждане на костите

- Нарушения на дихателните пътища:

Чести: Пневмония и други причини за възпаление, които може да доведат до увреждане на белите дробове, течност в белите дробове, кръвене от носа.
Нечести: Кървене от белия дроб.
Редки: Натрупване на белтъчини във въздушните мехурчета на белите дробове, което може да засегне дишането

- Нарушения на кожата:

Много чести: Акне
Чести: Рак на кожата, обрив

- Бъбречни нарушения:

Много чести: Инфекции на пикочните пътища
Чести: Бъбречни инфекции; белтък в урината
Нечести: Белтък в урината, понякога силно изразен и свързан със странични реакции като отоци

Съществува обща тенденция за събиране на течности в различни тъкани.

Съобщава се също за сериозно увреждане на черния дроб.

Съобщава се за образуване на ръбци в бъбрека, което може да понижи бъбречната функция.

Горните нежелани реакции могат да налагат медицинска намеса и някои от тях могат да са животозастрашаващи или фатални.

Трябва да се обадите незабавно на Вашия лекар, ако получите симптоми като отичане на лицето, езика и/или фаринкса (задната част на устата) и/или имате затруднено дишане (ангиоедем) или кожно заболяване с обелване на кожата (ексфолиативен дерматит). Ако се притеснявате за някой нежелан ефект или ако забележите други нежелани реакции, които не са споменати в тази листовка, моля информирайте Вашия лекар или фармацевт.

5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ RAPAMUNE

Съхранявайте на място, недостъпно за деца.

Не използвайте Rapamune след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след Годен до:. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Съхранявайте блистера в картонената опаковка, за да се предпази от светлина. Да не се съхранява при температура над 25°C.

Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа Rapamune

Активното вещество е сиरोлимус. Всяка таблетка съдържа 2 mg сиरोлимус.

Другите съставки са:

Сърцевина на таблетката: лактоза монохидрат, макрогол, магнезиев стеарат, талк.

Покритие на таблетката: макрогол, глицерилмоноолеат, фармацевтична глазура, безводен калциев сулфат, микрокристална целулоза, захароза, титанов диоксид, кафяв железен оксид (E172), жълт железен оксид (E172), полоксамер 188, α -токоферол, повидон, карнаубски восък : червен оцветител S-1-15095 (шеллак ~45% в етанол, червен железен оксид (E172), изопропилов алкохол, n-бутилов алкохол, пропиленгликол, амониев хидроксид, симетикон).

Как изглежда Rapamune и какво съдържа опаковката

Rapamune Ви се доставя под формата на жълти до бежови на цвят, триъгълни обвити таблетки, с надпис "RAPAMUNE 2 mg" от едната страна.

Таблетките се доставят в блистери от по 30 и 100 таблетки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба:

Wyeth Europa Ltd
Huntercombe Lane South
Taplow, Maidenhead
Berkshire, SL6 0PH
Великобритания

Производител:

Wyeth Medica Ireland
Little Connell
Newbridge
Co. Kildare
Ирландия или

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire PO9 2NG
Великобритания

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Wyeth Pharmaceuticals
S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 10 49 47 11
Fax: +32 10 49 48 70

France
Wyeth Pharmaceuticals France
Tél: +33 1 41 02 70 00
Fax: +33 1 41 02 70 10

Norge
Wyeth
Tlf: +47 40 00 23 40
Fax: +47 40 00 23 41

България/Eesti/Latvija/Lietuva//Slovenija/ România
Wyeth-Lederle Pharma GmbH
Tel/Tälr/Тел: +43 1 89 1140
Faks/Fakss/Faksas/Fax/факс:
+43 1 89 114600

Ireland
Wyeth Pharmaceuticals
Tel: +353 1 449 3500
Fax: +353 1 679 3773

Polska
Wyeth Sp. z o.o.
Tel: +48 22 457 1000
Fax: +48 22 457 1001

Česká Republika

Pfizer s.r.o.
Tel: +420-283-004-111
Fax: +420-251-610-270

Ísland

Icepharma hf
Tel: +354 540 8000
Fax: +354 540 8001

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: (+351) 21 423 55 00
Fax: (+351) 21 421 89 00

Danmark

Wyeth Danmark
Tlf: +45 44 88 88 05
Fax: +45 44 88 88 06

Italia

Wyeth Lederle S.p.A.
Tel: +39 06 927151
Fax: +39 06 23325555

Slovenská Republika

Pfizer Luxembourg SARL,
organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500
Fax: +421 2 3355 5499

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000
Fax : +49 (0)30 550054-10000

Κύπρος

Wyeth Hellas (Cyprus Branch)
ΑΕΒΕ
Τηλ: +357 22 817690
Φαξ: +357 22 751855

Suomi/Finland

Wyeth
Puh/Tel: +358 20 7414 870
Fax: +358 20 7414 879

Österreich

Pfizer Corporation Austria
Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0
Fax : +43 (0)1 524 70 72

Magyarország

Wyeth Kft
Tel: +36 1 453 33 30
Fax: +36 1 240 4632

Sverige

Wyeth AB
Tel: +46 8 470 3200
Fax: +46 8 730 0666

Ελλάδα

Pfizer Hellas A.E.
Τηλ.: +30 210 6785 800
Φαξ: +30 210 6785968

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610
Fax: +35621 341087

United Kingdom

Wyeth Pharmaceuticals
Tel: +44 1628 415330
Fax: +44 1628 414802

España

Pfizer, S.A.
Télf: +34 91 490 99 00
Fax : +34 91 490 97 37

Nederland

Wyeth Pharmaceuticals B.V.
Tel: +31 23 567 2567
Fax: +31 23 567 2599

Дата на последно одобрение на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.