

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rapamune 1 mg/ml πόσιμο διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml περιέχει 1 mg σιρόλιμους.

Κάθε 60 ml φιάλη περιέχει 60 mg σιρόλιμους.

Έκδοχα με γνωστές δράσεις:

Κάθε ml περιέχει έως και 25 mg αιθανόλης, περίπου 350 mg προπυλενογλυκόλης (E1520) και 20 mg σογιέλαιο.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πόσιμο διάλυμα.

Απαλό κίτρινο έως κίτρινο διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Rapamune ενδείκνυται σε ενήλικες ασθενείς για την πρόληψη της απόρριψης οργάνων με χαμηλό έως μέτριο ανοσολογικό κίνδυνο, που λαμβάνουν νεφρικό μόσχευμα. Συνιστάται να χρησιμοποιείται το Rapamune αρχικά σε συνδυασμό με μικρογαλάκτωμα κυκλοσπορίνης και κορτικοστεροειδή για 2 έως 3 μήνες. Το Rapamune μπορεί να συνεχιστεί ως θεραπεία συντήρησης μαζί με κορτικοστεροειδή, μόνο εάν το μικρογαλάκτωμα κυκλοσπορίνης μπορεί να διακοπεί σταδιακά (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.1).

Το Rapamune ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με σποραδική λεμφαγγειολειομυωμάτωση, με μέτρια πνευμονοπάθεια ή φθίνουσα πνευμονική λειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Προφύλαξη απόρριψης οργάνων

Η θεραπεία θα πρέπει να αρχίζει και να παραμένει υπό την καθοδήγηση ενός ιατρού εξειδικευμένου στις μεταμοσχεύσεις.

Αρχική θεραπεία (2 έως 3 μήνες μετά τη μεταμόσχευση)

Το σύνηθες δοσολογικό σχήμα για το Rapamune είναι εφάπαξ δόση εφόδου 6 mg από στόματος, χορηγούμενη όσο το δυνατόν πιο σύντομα μετά τη μεταμόσχευση, ακολουθούμενη από 2 mg μία φορά την ημέρα έως ότου είναι διαθέσιμα τα αποτελέσματα της παρακολούθησης των θεραπευτικών συγκεντρώσεων του φαρμακευτικού προϊόντος (βλ. *Παρακολούθηση των θεραπευτικών συγκεντρώσεων του φαρμακευτικού προϊόντος και προσαρμογή της δόσης*). Στη συνέχεια η δόση του Rapamune πρέπει να εξατομικεύεται έτσι ώστε οι ελάχιστες συγκεντρώσεις του στο ολικό αίμα (C0/trough) να κυμαίνονται μεταξύ 4 και 12 ng/ml (χρωματογραφική μέθοδος). Η θεραπεία με Rapamune θα πρέπει να βελτιστοποιηθεί με σταδιακή μείωση της δοσολογίας των στεροειδών και του

μικρογαλακτώματος κυκλοσπορίνης. Το προτεινόμενο εύρος της ελάχιστης συγκέντρωσης κυκλοσπορίνης (C0/trough) για τους πρώτους 2-3 μήνες μετά τη μεταμόσχευση είναι 150-400 ng/ml (μονοκλωνική μέθοδος ή άλλη ισότιμη τεχνική) (βλ. παράγραφο 4.5).

Για να ελαχιστοποιηθούν οι διακυμάνσεις, το Rapamune θα πρέπει να λαμβάνεται σε σταθερό χρονικό συσχετισμό με την κυκλοσπορίνη, 4 ώρες μετά τη χορήγηση της κυκλοσπορίνης, αλλά πάντα είτε με είτε χωρίς φαγητό (βλ. παράγραφο 5.2).

Θεραπεία συντήρησης

Η κυκλοσπορίνη θα πρέπει να διακόπτεται σταδιακά μέσα σε 4 έως 8 εβδομάδες και η δόση του Rapamune θα πρέπει να ρυθμίζεται για να επιτευχθούν ελάχιστες συγκεντρώσεις στο ολικό αίμα 12 έως 20 ng/ml (χρωματογραφική μέθοδος, βλ. *Παρακολούθηση των θεραπευτικών συγκεντρώσεων του φαρμακευτικού προϊόντος και προσαρμογή της δόσης*). Το Rapamune θα πρέπει να δίνεται με κορτικοστεροειδή. Σε ασθενείς στους οποίους η διακοπή της κυκλοσπορίνης είναι είτε αποτυχημένη είτε δεν μπορεί να δοκιμαστεί, ο συνδυασμός της κυκλοσπορίνης και του Rapamune δεν θα πρέπει να διατηρείται για περισσότερο από 3 μήνες μετά τη μεταμόσχευση. Σε αυτούς τους ασθενείς όταν είναι κλινικά κατάλληλο, το Rapamune θα πρέπει να διακοπεί και να γίνει έναρξη ενός εναλλακτικού ανοσοκατασταλτικού σχήματος.

Παρακολούθηση των θεραπευτικών συγκεντρώσεων του φαρμακευτικού προϊόντος και προσαρμογή της δόσης

Τα επίπεδα σιρόλιμους στο ολικό αίμα θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά στους ακόλουθους πληθυσμούς:

- (1) σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία
- (2) όταν χορηγούνται συγχρόνως επαγωγείς ή αναστολείς του CYP3A4 ή/και της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp) και μετά από τη διακοπή τους (βλ. παράγραφο 4.5) και/ή
- (3) εάν η δοσολογία της κυκλοσπορίνης μειωθεί σημαντικά ή διακοπεί, καθώς αυτοί οι πληθυσμοί είναι πολύ πιθανό να έχουν ειδικές δοσολογικές απαιτήσεις.

Παρακολούθηση των θεραπευτικών συγκεντρώσεων του φαρμακευτικού προϊόντος δεν θα πρέπει να αποτελεί τη μόνη βάση για την προσαρμογή της θεραπείας με σιρόλιμους. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δοθεί στα κλινικά σημεία/συμπτώματα, στις βιοψίες ιστών και στις εργαστηριακές παραμέτρους.

Οι περισσότεροι ασθενείς που έλαβαν 2 mg Rapamune 4 ώρες μετά την κυκλοσπορίνη είχαν ελάχιστα επίπεδα σιρόλιμους στο ολικό αίμα εντός του επιθυμητού εύρους τιμών από 4 έως 12 ng/ml (εκπεφρασμένες σε τιμές χρωματογραφικής μεθόδου). Η βέλτιστη θεραπεία απαιτεί παρακολούθηση των θεραπευτικών συγκεντρώσεων του φαρμακευτικού προϊόντος σε όλους τους ασθενείς.

Ιδανικότερα, οι προσαρμογές των δόσεων του Rapamune πρέπει να βασίζονται σε περισσότερες από μία μετρήσεις του ελάχιστου επιπέδου το οποίο λαμβάνεται τουλάχιστον 5 ημέρες μετά την τελευταία αλλαγή δοσολογίας.

Οι ασθενείς μπορούν να αλλάξουν από το πόσιμο διάλυμα Rapamune σε θεραπεία με δισκία διατηρώντας τα ίδια mg. Συνιστάται ο έλεγχος του ελάχιστου επιπέδου να γίνεται 1 ή 2 εβδομάδες μετά από αλλαγή της δοσολογικής μορφής ή περιεκτικότητας του δισκίου, έτσι ώστε να επιβεβαιώνεται ότι η ελάχιστη συγκέντρωση είναι μέσα στα συνιστώμενα όρια.

Μετά τη διακοπή της θεραπείας με κυκλοσπορίνη, συνιστάται το εύρος των ελαχίστων επιπέδων να κυμαίνεται από 12 έως 20 ng/ml (χρωματογραφική μέθοδος). Η κυκλοσπορίνη αναστέλλει τον μεταβολισμό του σιρόλιμους και κατά συνέπεια τα επίπεδα του σιρόλιμους θα μειωθούν όταν η κυκλοσπορίνη διακοπεί, εκτός εάν η δόση του σιρόλιμους αυξηθεί. Κατά μέσο όρο, η δόση του σιρόλιμους χρειάζεται να είναι 4 φορές υψηλότερη για να αντισταθμίζεται τόσο η απουσία της φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης (2 φορές αύξηση) όσο και οι ενίσχυση της ανοσοκαταστολής που απαιτείται σε απουσία της κυκλοσπορίνης (2 φορές αύξηση). Ο ρυθμός αύξησης της δόσης του σιρόλιμους θα πρέπει να αντιστοιχεί στον ρυθμό διακοπής της κυκλοσπορίνης.

Εάν απαιτείται(ούνται) περαιτέρω προσαρμογή(ές) της δόσης κατά τη θεραπεία συντήρησης (μετά τη διακοπή της κυκλοσπορίνης), στους περισσότερους ασθενείς οι προσαρμογές αυτές μπορούν να γίνουν με βάση την αρχή της αναλογίας: νέα δόση Rapamune=τρέχουσα δόση x (συγκέντρωση στόχος/τρέχουσα συγκέντρωση). Μία δόση εφόδου μπορεί να χρειαστεί να χορηγηθεί επιπρόσθετα σε μία νέα δόση συντήρησης όταν είναι αναγκαίο να αυξηθούν σημαντικά τα κατώτερα επίπεδα συγκέντρωσης του σιρόλιμους: δόση εφόδου Rapamune=3 x (νέα δόση συντήρησης – τρέχουσα δόση συντήρησης). Η μέγιστη δόση Rapamune που χορηγείται σε μία ημέρα δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 40 mg. Εάν η εκτιμώμενη ημερήσια δόση υπερβαίνει τα 40 mg λόγω της προσθήκης μίας δόσης εφόδου, η δόση εφόδου θα πρέπει να χορηγείται εντός 2 ημερών. Τα ελάχιστα επίπεδα συγκέντρωσης του σιρόλιμους θα πρέπει να παρακολουθούνται τουλάχιστον 3 έως 4 ημέρες μετά τη(τις) δόση(εις) εφόδου.

Το προτεινόμενο εύρος τιμών των ελαχίστων συγκεντρώσεων 24ώρου για το σιρόλιμους βασίζεται σε χρωματογραφικές μεθόδους. Έχουν χρησιμοποιηθεί αρκετές μέθοδοι για τη μέτρηση των συγκεντρώσεων του σιρόλιμους στο ολικό αίμα. Σήμερα στην κλινική πρακτική, οι συγκεντρώσεις του σιρόλιμους στο ολικό αίμα προσδιορίζονται τόσο με χρωματογραφικές όσο και με ανοσοενζυμικές μεθόδους. Οι τιμές των συγκεντρώσεων που λαμβάνονται από τις δύο αυτές διαφορετικές μεθόδους δεν είναι συγκρίσιμες. Όλες οι συγκεντρώσεις του σιρόλιμους που αναφέρονται στην παρούσα Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος είχαν μετρηθεί είτε χρησιμοποιώντας χρωματογραφικές μεθόδους ή έχουν μετατραπεί στις αντίστοιχες μονάδες της χρωματογραφικής μεθόδου. Προσαρμογές στο επιθυμητό εύρος τιμών θα πρέπει να γίνονται σύμφωνα με τη μέθοδο που χρησιμοποιείται για τον καθορισμό των ελαχίστων επιπέδων συγκέντρωσης του σιρόλιμους. Δεδομένου ότι τα αποτελέσματα εξαρτώνται από τη μέθοδο και το εργαστήριο και μπορεί να μεταβληθούν με το χρόνο, η ρύθμιση του επιθυμητού εύρους τιμών πρέπει να βασιστεί σε λεπτομερή γνώση της συγκεκριμένης μεθόδου που χρησιμοποιείται στο εκάστοτε εργαστήριο. Οι ιατροί συνεπώς θα πρέπει να ενημερώνονται συνεχώς από τους υπεύθυνους αντιπροσώπους των τοπικών τους εργαστηρίων σχετικά με την απόδοση της μεθόδου που χρησιμοποιείται τοπικά για τον καθορισμό των επιπέδων του σιρόλιμους.

Ασθενείς με σποραδική λεμφαγγειοлейωμωμάτωση (Σ-ΛΑΜ)

Η θεραπεία θα πρέπει να αρχίζει και να παραμένει υπό την καθοδήγηση ενός ιατρού εξειδικευμένου στις μεταμοσχεύσεις.

Για ασθενείς με Σ-ΛΑΜ, η αρχική δόση Rapamune θα πρέπει να είναι 2 mg/ημέρα. Οι ελάχιστες συγκεντρώσεις του σιρόλιμους στο ολικό αίμα θα πρέπει να μετρώνται σε 10 έως 20 ημέρες, με προσαρμογή της δοσολογίας για τη διατήρηση των συγκεντρώσεων μεταξύ 5 έως 15 ng/ml.

Στους περισσότερους ασθενείς, οι προσαρμογές της δόσης μπορούν να γίνουν με βάση την αρχή της αναλογίας: νέα δόση Rapamune = τρέχουσα δόση x (συγκέντρωση στόχος/τρέχουσα συγκέντρωση). Οι συχνές προσαρμογές της δόσης του Rapamune με βάση τις συγκεντρώσεις του σιρόλιμους σε μη σταθερή κατάσταση μπορεί να οδηγήσουν σε υπερδοσολογία ή υποδοσολογία, επειδή το σιρόλιμους έχει μεγάλο χρόνο ημίσειας ζωής. Μετά την προσαρμογή της δόσης συντήρησης του Rapamune, οι ασθενείς θα πρέπει να συνεχίσουν να λαμβάνουν τη νέα δόση συντήρησης για τουλάχιστον 7 έως 14 ημέρες πριν από την περαιτέρω προσαρμογή της δοσολογίας, με την παρακολούθηση της συγκέντρωσης. Μετά την επίτευξη σταθερής δόσης, θα πρέπει να πραγματοποιείται παρακολούθηση της συγκέντρωσης του φαρμάκου τουλάχιστον κάθε 3 μήνες.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα από ελεγχόμενες μελέτες για τη θεραπεία της Σ-ΛΑΜ διάρκειας άνω του ενός έτους. Συνεπώς, το όφελος της θεραπείας θα πρέπει να επαναξιολογείται κατά τη μακροχρόνια χρήση.

Ειδικοί πληθυσμοί

Πληθυσμός Μαύρης φυλής

Υπάρχουν περιορισμένες πληροφορίες που υποδεικνύουν ότι δέκτες νεφρικών μοσχευμάτων που ανήκουν στη Μαύρη φυλή (στην πλειοψηφία τους Αфро-Αμερικανοί) χρειάζονται υψηλότερες δόσεις

και υψηλότερο επίπεδο ελαχίστων συγκεντρώσεων σιρόλιμους, ώστε να εξασφαλίσουν την ίδια αποτελεσματικότητα με εκείνη που παρατηρείται σε ασθενείς που δεν ανήκουν στη Μαύρη φυλή. Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας είναι πολύ περιορισμένα ώστε να επιτρέψουν ειδικές συστάσεις για τη χρήση του σιρόλιμους σε λήπτες της Μαύρης φυλής.

Ηλικιωμένοι

Οι κλινικές μελέτες με το πόσιμο διάλυμα Raramune δεν περιλαμβάνουν επαρκή αριθμό ασθενών ηλικίας άνω των 65 ετών προκειμένου να καθοριστεί εάν αυτοί θα ανταποκριθούν διαφορετικά από τους νεότερους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η κάθαρση του σιρόλιμους μπορεί να μειωθεί σε ασθενείς με επηρεασμένη ηπατική λειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2). Σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, συνιστάται η δόση συντήρησης του Raramune να μειωθεί κατά το ήμισυ περίπου.

Συστήνεται να παρακολουθούνται στενά τα ελάχιστα επίπεδα του σιρόλιμους στο ολικό αίμα σε ασθενείς με επηρεασμένη ηπατική λειτουργία (βλ. *Παρακολούθηση των θεραπευτικών συγκεντρώσεων του φαρμακευτικού προϊόντος και προσαρμογή της δόσης*). Δεν είναι απαραίτητο να τροποποιηθεί η δόση εφόδου του Raramune.

Σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, θα πρέπει να παρακολουθούνται οι ελάχιστες συγκεντρώσεις κάθε 5 με 7 ημέρες, έως ότου 3 συνεχόμενες μετρήσεις δείξουν σταθερές συγκεντρώσεις του σιρόλιμους μετά την προσαρμογή της δόσης ή μετά τη δόση εφόδου, λόγω καθυστέρησης επίτευξης της σταθεροποιημένης κατάστασης εξαιτίας του παρατεταμένου χρόνου ημίσειας ζωής.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Raramune στα παιδιά και τους εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Τα μέχρι στιγμής διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2, ωστόσο δεν μπορεί να γίνει σύσταση σχετικά με τη δοσολογία.

Τρόπος χορήγησης

Το Raramune προορίζεται μόνο για από στόματος χρήση..

Για να ελαχιστοποιηθούν οι διακυμάνσεις, το Raramune θα πρέπει να λαμβάνεται σταθερά είτε με είτε χωρίς φαγητό.

Ο χυμός γκρέιπφρουτ πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.5).

Για οδηγίες σχετικά με την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλέπε παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Το πόσιμο διάλυμα Raramune περιέχει σογιέλαιο. Οι ασθενείς που είναι αλλεργικοί στα αράπικα φιστίκια ή στη σόγια δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το Rapamune δεν έχει μελετηθεί επαρκώς σε ασθενείς με νεφρικό μόσχευμα με υψηλό ανοσολογικό κίνδυνο, συνεπώς δε συστήνεται η χρήση του σε ασθενείς αυτής της ομάδας (βλ. παράγραφο 5.1).

Σε ασθενείς με νεφρικό μόσχευμα με καθυστερημένη λειτουργία του μοσχεύματος, το σιρόλιμους μπορεί να επιβραδύνει την επαναφορά της νεφρικής λειτουργίας.

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένων αντιδράσεων αναφυλαξίας/αναφυλακτοειδών αντιδράσεων, αγγειοοιδήματος, αποφολιδωτικής δερματίτιδας και αγγειίτιδας εξ' υπερευαισθησίας, έχουν συσχετισθεί με τη χορήγηση σιρόλιμους (βλ. παράγραφο 4.8).

Ταυτόχρονη θεραπεία

Ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες (Σε ασθενείς με νεφρικό μόσχευμα μόνο)

Σε κλινικές μελέτες το σιρόλιμους έχει χορηγηθεί παράλληλα με τους παρακάτω παράγοντες: τακρόλιμους, κυκλοσπορίνη, αζαθειοπρίνη, μυκοφαινόλη μοφετίλ, κορτικοστεροειδή και κυτταροτοξικά αντισώματα. Η χορήγηση του σιρόλιμους σε συνδυασμό με άλλους ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες δεν έχει διερευνηθεί εκτεταμένα.

Η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται κατά την ταυτόχρονη χορήγηση Rapamune και κυκλοσπορίνης. Συνιστάται να γίνεται κατάλληλη αναπροσαρμογή του ανοσοκατασταλτικού σχήματος σε ασθενείς στους οποίους αυξάνονται τα επίπεδα της κρεατινίνης στον ορό. Πρέπει να δίδεται προσοχή όταν συγχωρηγούνται άλλοι παράγοντες, που είναι γνωστό ότι έχουν επιβλαβή επίδραση στη νεφρική λειτουργία.

Οι ασθενείς που έλαβαν κυκλοσπορίνη και Rapamune για περισσότερο από 3 μήνες είχαν υψηλότερα επίπεδα κρεατινίνης στον ορό και χαμηλότερους ρυθμούς σπειραματικής διήθησης συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν κυκλοσπορίνη και εικονικό φάρμακο ή αζαθειοπρίνη ως ομάδες ελέγχου. Οι ασθενείς που διέκοψαν επιτυχώς την κυκλοσπορίνη, είχαν χαμηλότερα επίπεδα κρεατινίνης στον ορό και υψηλότερους υπολογιζόμενους ρυθμούς σπειραματικής διήθησης, καθώς επίσης και χαμηλότερη επίπτωση κακοηθειών, συγκριτικά με τους ασθενείς που παρέμειναν στην κυκλοσπορίνη. Η συνέχιση της συγχωρήγησης κυκλοσπορίνης και Rapamune ως θεραπεία συντήρησης δεν μπορεί να συστηθεί.

Βάσει πληροφοριών από επακόλουθες κλινικές μελέτες, η χρήση του Rapamune, της μυκοφαινόλη μοφετίλ και των κορτικοστεροειδών, σε συνδυασμό με την εισαγωγή αντισώματος έναντι του υποδοχέα της Ιντερλευκίνης 2 (IL-2R Ab), δε συνιστάται στη *de novo* θεραπεία για μεταμόσχευση νεφρού (βλ. παράγραφο 5.1).

Συνιστάται η περιοδική παρακολούθηση της αποβολής πρωτεΐνης στα ούρα με ποσοτικό προσδιορισμό. Σε μία μελέτη αξιολόγησης της αλλαγής θεραπευτικής αγωγής από αναστολείς καλσινευρίνης σε Rapamune σε υπό θεραπεία συντήρησης ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού, η αυξημένη αποβολή πρωτεΐνης στα ούρα παρατηρήθηκε συχνά μεταξύ του 6^{ου} και 24^{ου} μήνα μετά την αλλαγή θεραπευτικής αγωγής σε Rapamune (βλ. παράγραφο 5.1). Νέα εκδήλωση νεφρωσικού συνδρόμου αναφέρθηκε επίσης στο 2% των ασθενών της μελέτης (βλ. παράγραφο 4.8). Βάσει πληροφοριών από μια ανοιχτή τυχαioποιημένη μελέτη, η αλλαγή θεραπευτικής αγωγής από τον αναστολέα καλσινευρίνης τακρόλιμους σε Rapamune, σε υπό συντήρηση ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού συσχετίστηκε με ένα μη ευνοϊκό προφίλ ασφαλείας χωρίς όφελος αποτελεσματικότητας και συνεπώς δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 5.1).

Η ταυτόχρονη χρήση του Rapamune με έναν αναστολέα καλσινευρίνης μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο πρόκλησης αιμολυτικού ουραιμικού συνδρόμου/θρομβωτικής θρομβοκυτοπενικής πορφύρας/θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας από τον αναστολέα καλσινευρίνης.

Αναστολείς της αναγωγής του HMG-CoA

Σε κλινικές μελέτες, η ταυτόχρονη χορήγηση Rapamune και αναστολέων της αναγωγής του HMG-CoA και/ή των φιβρατών ήταν καλά ανεκτή. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Rapamune με ή χωρίς κυκλοσπορίνη Α (CsA), οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για αυξημένα επίπεδα λιπιδίων και οι ασθενείς στους οποίους χορηγείται αναστολέας της αναγωγής του HMG-CoA και/ή φιβράτη, θα πρέπει να παρακολουθούνται για την πιθανή ανάπτυξη ραβδομύωσης και άλλων ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως περιγράφονται στην αντίστοιχη Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος αυτών των παραγόντων.

Κυτόχρωμα των ισoenζύμων P450 και P-γλυκοπρωτεΐνη

Η συγχορήγηση του σιρόλιμους με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 ή/και της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gr) που είναι αντλία εκροής για πολλά φάρμακα (όπως η κετοконаζόλη, η βορικοναζόλη, η ιτρακοναζόλη, η τελιθορομυκίνη ή η κλαριθρομυκίνη) μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα του σιρόλιμους στο αίμα και δεν συνιστάται.

Η συγχορήγηση με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 και/ή της P-gr (όπως η ριφαμπίνη, η ριφαμπουτίνη) δεν συνιστάται.

Εάν η συγχορήγηση επαγωγέων ή αναστολέων του CYP3A4 ή/και της P-gr δεν μπορεί να αποφευχθεί, συνιστάται η παρακολούθηση των κατώτατων συγκεντρώσεων του σιρόλιμους στο ολικό αίμα και της κλινικής κατάστασης του ασθενούς κατά την ταυτόχρονη συγχορήγηση με σιρόλιμους και μετά τη διακοπή τους. Ενδέχεται να απαιτηθεί προσαρμογή της δόσης του σιρόλιμους (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.5).

Αγγειοοίδημα

Η ταυτόχρονη χορήγηση Rapamune και αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (AMEA) έχει επιφέρει αντιδράσεις τύπου αγγειονευρωτικού οιδήματος. Τα αυξημένα επίπεδα σιρόλιμους, για παράδειγμα λόγω αλληλεπίδρασης με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4, (με ή χωρίς ταυτόχρονη χρήση με αναστολείς AMEA) μπορεί επίσης να ενισχύσουν το αγγειοοίδημα (βλ. παράγραφο 4.5). Σε μερικές περιπτώσεις, το αγγειοοίδημα υπεστράφη έπειτα από διακοπή ή μείωση της δόσης του Rapamune.

Έχουν παρατηρηθεί αυξημένα ποσοστά επιβεβαιωμένης δια βιοψίας οξείας απόρριψης (BCAR) σε ασθενείς με νεφρικό μόσχευμα, κατά την ταυτόχρονη χρήση του σιρόλιμους με αναστολείς AMEA (βλ. παράγραφο 5.1). Οι ασθενείς που λαμβάνουν σιρόλιμους θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά εάν λαμβάνουν ταυτόχρονα αναστολείς AMEA.

Εμβολιασμός

Τα ανοσοκατασταλτικά μπορεί να επηρεάσουν την ανοσολογική απάντηση σε εμβολιασμό. Κατά τη θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά, συμπεριλαμβανομένου του Rapamune, ο εμβολιασμός μπορεί να είναι λιγότερο αποτελεσματικός. Η χρήση ζωντανών εμβολίων πρέπει να αποφεύγεται κατά τη θεραπεία με Rapamune.

Κακοήθης νεοπλασία

Αυξημένη ευαισθησία σε λοιμώξεις και πιθανή ανάπτυξη λεμφώματος και άλλων κακοηθειών, ιδιαίτερα του δέρματος, μπορεί να προκληθούν από την ανοσοκαταστολή (βλ. παράγραφο 4.8). Όπως συνηθίζεται σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο του δέρματος, η έκθεση στον ήλιο και την υπεριώδη ακτινοβολία θα πρέπει να περιορίζεται, χρησιμοποιώντας προστατευτική ένδυση και αντιηλιακά σκευάσματα με υψηλό δείκτη προστασίας.

Λοιμώξεις

Υπερκαταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος μπορεί επίσης να αυξήσει την ευαισθησία σε λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων των ευκαιριακών λοιμώξεων (βακτηριακές, μυκητιασικές, ιογενείς και πρωτοζωϊκές), θανατηφόρων λοιμώξεων και σηψαιμιών.

Ανάμεσα σ' αυτές τις καταστάσεις, σε ασθενείς με νεφρικό μόσχευμα, συγκαταλέγονται η νεφροπάθεια σχετιζόμενη με τον ιό BK και η προοδευτική πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML) σχετιζόμενη με τον ιό JC. Αυτές οι λοιμώξεις συχνά σχετίζονται με ένα υψηλό συνολικά ανοσοκατασταλτικό φορτίο, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές ή θανατηφόρες καταστάσεις και τις οποίες οι ιατροί θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψιν στην διαφορική διάγνωση σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς με επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας ή νευρολογικά συμπτώματα.

Έχουν αναφερθεί περιστατικά πνευμονίας από *Pneumocystis carinii* σε ασθενείς με νεφρικό μόσχευμα που δεν λάμβαναν αντιμικροβιακή προφύλαξη. Συνεπώς, θα πρέπει να χορηγείται αντιμικροβιακή προφύλαξη για την πνευμονία από *Pneumocystis carinii* για τους πρώτους 12 μήνες μετά τη μεταμόσχευση.

Συνιστάται προφύλαξη από τον κυτταρομεγαλοϊό για 3 μήνες μετά τη μεταμόσχευση νεφρού, ειδικά για τους ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο να νοσήσουν από κυτταρομεγαλοϊό.

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, συνιστάται να παρακολουθούνται στενά τα ελάχιστα επίπεδα τιμών του σιρόλιμους στο ολικό αίμα. Σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, συνιστάται μείωση της δόσης συντήρησης κατά το ήμισυ λόγω της μειωμένης κάθαρσης (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2). Δεδομένου ότι ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι παρατεταμένος σε αυτούς τους ασθενείς, η παρακολούθηση των συγκεντρώσεων του φαρμάκου μετά τη δόση εφόδου ή αλλαγή της δόσης θα πρέπει να γίνεται για ένα παρατεταμένο χρονικό διάστημα μέχρι να επιτευχθούν σταθερές συγκεντρώσεις (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Πληθυσμοί με μεταμόσχευση πνευμόνων και ήπατος

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Rapamune ως ανοσοκατασταλτική θεραπεία δεν έχει αποδειχθεί σε ασθενείς με μεταμόσχευση ήπατος ή πνευμόνων, οπότε τέτοια χρήση δεν συνιστάται.

Σε δύο κλινικές μελέτες με *de novo* ασθενείς ηπατικών μοσχευμάτων, η χρήση του σιρόλιμους μαζί με κυκλοσπορίνη ή τακρόλιμους συσχετίστηκε με αύξηση της συχνότητας θρόμβωσης της ηπατικής αρτηρίας, που κατά κανόνα οδήγησαν σε απώλεια μοσχεύματος ή σε θάνατο.

Μία κλινική μελέτη σε ασθενείς με μεταμόσχευση ήπατος οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν, 6-144 μήνες μετά τη μεταμόσχευση ήπατος, σε αλλαγή της θεραπευτικής αγωγής από αναστολείς καλσινευρίνης (AKN) σε αγωγή με σιρόλιμους, έναντι ασθενών που συνέχισαν τη θεραπευτική αγωγή με AKN, απέτυχε να επιδείξει υπεροχή στην μεταβολή του ρυθμού σπειραματικής διήθησης στους 12 μήνες όταν αυτή προσαρμόζεται στην τιμή αναφοράς κατά την έναρξη της μελέτης (-4,45 mL/min και -3,07 mL/min, αντίστοιχα). Η μελέτη επίσης απέτυχε να δείξει μη-κατωτερότητα στον συνδυασμένο δείκτη του ρυθμού απώλειας μοσχεύματος, ελλειπόντων στοιχείων επιβίωσης ή θάνατο για την ομάδα που άλλαξε θεραπευτική αγωγή σε σιρόλιμους, έναντι της ομάδας που συνέχισε τη θεραπευτική αγωγή με AKN. Η συχνότητα θανάτων στην ομάδα που άλλαξε θεραπευτική αγωγή σε σιρόλιμους, ήταν υψηλότερη από αυτήν στην ομάδα ασθενών που συνέχισαν τη θεραπευτική αγωγή με AKN, παρότι οι τιμές δεν ήταν σημαντικά διαφορετικές. Οι συχνότητες της πρόωρης διακοπής από τη μελέτη, του συνόλου των ανεπιθύμητων ενεργειών (και λοιμώξεων, ειδικά) και της οξείας απόρριψης ηπατικού μοσχεύματος αποδεδειγμένης με βιοψία στους 12 μήνες, ήταν όλες σημαντικά υψηλότερες στην ομάδα που άλλαξε θεραπευτική αγωγή σε σιρόλιμους, σε σύγκριση με αυτές της ομάδας των ασθενών που συνέχισαν τη θεραπευτική αγωγή με AKN.

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις διάσπασης της βρογχικής αναστόμωσης, οι περισσότερες θανατηφόρες, σε *de novo* ασθενείς με μεταμόσχευση πνευμόνων όταν το σιρόλιμους χρησιμοποιήθηκε ως μέρος του ανοσοκατασταλτικού σχήματος.

Συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Έχουν γίνει αναφορές για ανεπαρκή ή καθυστερημένη επούλωση τραύματος σε ασθενείς που λαμβάνουν Rapamune, συμπεριλαμβανομένης λεμφοκλήλης σε ασθενείς με νεφρικό μόσχευμα και διάσπασης τραύματος. Ασθενείς με Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) μεγαλύτερο από 30 kg/m² μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο παθολογικής επούλωσης τραύματος βάσει δεδομένων ιατρικής βιβλιογραφίας.

Έχουν γίνει επίσης αναφορές για συσσωρεύσεις υγρού, συμπεριλαμβανομένου του περιφερικού οιδήματος, λεμφοιδήματος, υπεζωκοτικής συλλογής και συλλογών του περικαρδίου (συμπεριλαμβανομένων και αιμοδυναμικά σημαντικών συλλογών σε παιδιά και ενήλικες), σε ασθενείς που λαμβάνουν Rapamune.

Η χρήση του Rapamune συσχετίστηκε με αυξημένη χοληστερόλη και τριγλυκερίδια στον ορό που μπορεί να απαιτήσουν θεραπεία. Οι ασθενείς στους οποίους χορηγείται Rapamune θα πρέπει να παρακολουθούνται για υπερλιπιδαιμία με εργαστηριακούς ελέγχους και εάν ανιχνευθεί υπερλιπιδαιμία, πρέπει να ακολουθήσει η έναρξη παρεμβάσεων, όπως δίαιτα, άσκηση και χορήγηση παραγόντων μείωσης των λιπιδίων. Σε ασθενείς με προϋπάρχουσα υπερλιπιδαιμία θα πρέπει να εξετασθεί η σχέση κινδύνου/οφέλους πριν την έναρξη ενός ανοσοκατασταλτικού σχήματος, συμπεριλαμβανομένου του Rapamune. Ομοίως, σε ασθενείς με σοβαρή, μη ελεγχόμενη υπερλιπιδαιμία, θα πρέπει να επαναξιολογηθεί η σχέση κινδύνου/οφέλους της συνεχιζόμενης θεραπείας Rapamune.

Αιθανόλη

Το πόσιμο διάλυμα Rapamune περιέχει έως και 3,17 % κατ' όγκο αιθανόλη (αλκοόλ). Μία δόση εφόδου των 6 mg περιέχει έως και 150 mg αλκοόλης, ισοδύναμη με 3,80 ml μύρας ή 1,58 ml κρασιού. Αυτή η δόση μπορεί να είναι δυνητικά επιβλαβής για αυτούς που υποφέρουν από αλκοολισμό, και πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε εγκύους ή θηλάζουσες γυναίκες, παιδιά και ομάδες υψηλού κινδύνου, όπως ασθενείς με ηπατοπάθεια ή επιληψία.

Οι δόσεις συντήρησης των 4 mg ή λιγότερο περιέχουν μικρές ποσότητες αιθανόλης (100 mg ή λιγότερο), οι οποίες πιθανώς είναι αρκετά χαμηλές για να είναι επιβλαβείς.

4.5 Άλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Το σιρόλιμους μεταβολίζεται εκτενώς από το ισοένζυμο CYP3A4 στο εντερικό τοίχωμα και το ήπαρ. Το σιρόλιμους αποτελεί επίσης υπόστρωμα για την γλυκοπρωτεΐνη P, που είναι αντλία εκροής για πολλά φάρμακα και βρίσκεται στο λεπτό έντερο. Για αυτό το λόγο, η απορρόφηση και ακολούθως η απέκκριση του σιρόλιμους μπορεί να επηρεαστεί από ουσίες που επιδρούν σε αυτές τις πρωτεΐνες. Αναστολείς του CYP3A4 (όπως κετοконаζόλη, βορικοναζόλη, ιτρακοναζόλη, τεληθρομυκίνη ή κλαριθρομυκίνη) μειώνουν το μεταβολισμό του σιρόλιμους και αυξάνουν τα επίπεδα σιρόλιμους στο αίμα. Επαγωγείς του CYP3A4 (όπως ριφαμπίνη ή ριφαμπουτίνη) αυξάνουν το μεταβολισμό του σιρόλιμους και μειώνουν τα επίπεδα σιρόλιμους στο αίμα. Συγχορήγηση του σιρόλιμους με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 ή επαγωγείς του CYP3A4 δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).

Ριφαμπικίνη (επαγωγέας του CYP3A4)

Μετά μία δόση 10 mg πόσιμου διαλύματος Rapamune, η χορήγηση πολλαπλών δόσεων ριφαμπικίνης ελάττωσε τις συγκεντρώσεις του σιρόλιμους στο ολικό αίμα. Η ριφαμπικίνη αύξησε την κάθαρση του σιρόλιμους κατά 5,5 φορές περίπου και μείωσε τα AUC και C_{max} περίπου κατά 82 % και 71 %, αντίστοιχα. Η συγχορήγηση του σιρόλιμους και της ριφαμπικίνης δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).

Κετοконаζόλη (αναστολέας του CYP3A4)

Η χορήγηση πολλαπλών δόσεων κετοконаζόλης επηρέασε σημαντικά την ταχύτητα και το εύρος της απορρόφησης, καθώς και την έκθεση στο σιρόλιμους του πόσιμου διαλύματος Rapamune, όπως αυτή αντανακλάται στις αυξήσεις του σιρόλιμους αντίστοιχα στα C_{max}, t_{max}, και AUC κατά 4,4 φορές, 1,4

φορές και 10,9 φορές. Η συγχορήγηση του σιρόλιμους και της κετοконаζόλης δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).

Βορικοναζόλη (αναστολέας του CYP3A4)

Έχει αναφερθεί ότι η συγχορήγηση του σιρόλιμους (2 mg άπαξ) μαζί με χορήγηση πολλαπλών δόσεων βορικοναζόλης από του στόματος (400 mg κάθε 12 ώρες για 1 ημέρα, κατόπιν 100 mg κάθε 12 ώρες για 8 ημέρες) σε υγιή άτομα, αυξάνει τα C_{max} και AUC του σιρόλιμους κατά μέσο όρο 7 φορές και 11 φορές, αντίστοιχα. Η συγχορήγηση του σιρόλιμους και της βορικοναζόλης δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).

Διλτιαζέμη (αναστολέας του CYP3A4)

Η παράλληλη χορήγηση από στόματος 10 mg πόσιμου διαλύματος Rapamune και 120 mg διλτιαζέμης επηρέασε σημαντικά τη βιοδιαθεσιμότητα του σιρόλιμους. Τα C_{max} , t_{max} , και AUC του σιρόλιμους αυξήθηκαν κατά 1,4 φορές, 1,3 φορές και 1,6 φορές, αντίστοιχα. Το σιρόλιμους δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική τόσο της διλτιαζέμης όσο και των μεταβολιτών της desacetyldiltiazem και desmethyl diltiazem. Όταν χορηγείται διλτιαζέμη, τα επίπεδα του σιρόλιμους στο αίμα πρέπει να παρακολουθούνται και ίσως απαιτηθεί ρύθμιση της δόσης.

Βεραπαμίλη (αναστολέας του CYP3A4)

Η χορήγηση πολλαπλών δόσεων βεραπαμίλης και πόσιμου διαλύματος σιρόλιμους επηρέασε σημαντικά την ταχύτητα και την το εύρος της απορρόφησης και των δύο φαρμακευτικών προϊόντων. Τα C_{max} , t_{max} και AUC του σιρόλιμους στο ολικό αίμα αυξήθηκαν κατά 2,3 φορές, 1,1 φορές και 2,2 φορές, αντίστοιχα. Τα C_{max} και AUC της S-(-) βεραπαμίλης στο πλάσμα αυξήθηκαν αμφότερα κατά 1,5 φορές, και η t_{max} μειώθηκε κατά 24 %. Τα επίπεδα σιρόλιμους στο αίμα πρέπει να παρακολουθούνται και να πρέπει εξετάζονται κατάλληλες μειώσεις της δοσολογίας και των δύο φαρμακευτικών προϊόντων.

Ερυθρομυκίνη (αναστολέας του CYP3A4)

Η χορήγηση πολλαπλών δόσεων ερυθρομυκίνης και πόσιμου διαλύματος σιρόλιμους αύξησε σημαντικά την ταχύτητα και το εύρος της απορρόφησης και των δύο φαρμακευτικών προϊόντων. Τα C_{max} , t_{max} και AUC του σιρόλιμους στο ολικό αίμα αυξήθηκαν κατά 4,4 φορές, 1,4 φορές και 4,2 φορές, αντίστοιχα. Τα C_{max} , t_{max} και AUC της ερυθρομυκίνης στο πλάσμα αυξήθηκαν κατά 1,6 φορές, 1,3 φορές και 1,7 φορές, αντίστοιχα. Τα επίπεδα σιρόλιμους στο αίμα πρέπει να παρακολουθούνται και κατάλληλες μειώσεις της δοσολογίας και των δύο θεραπευτικών αγωγών με τα φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη.

Κυκλοσπορίνη (υπόστρωμα του CYP3A4)

Η ταχύτητα και το εύρος της απορρόφησης του σιρόλιμους αυξήθηκε σημαντικά εξαιτίας της κυκλοσπορίνης A (CsA). Το σιρόλιμους όταν χορηγήθηκε ταυτόχρονα (5 mg) και στις 2 ώρες (5 mg) και στις 4 ώρες (10 mg) μετά τη χορήγηση CsA (300 mg) επέφερε αύξηση AUC κατά περίπου 183%, 141% και 80%, αντίστοιχα. Η επίδραση της CsA αντανακλάται επίσης στην αύξηση των C_{max} και t_{max} του σιρόλιμους. Όταν χορηγήθηκε 2 ώρες πριν τη χορήγηση της CsA, τα C_{max} και AUC του σιρόλιμους δεν επηρεάστηκαν. Σε υγιείς εθελοντές η μια δόση σιρόλιμους δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική της κυκλοσπορίνης (μικρογαλάκτωμα) όταν χορηγήθηκε ταυτόχρονα ή με διαφορά 4 ωρών. Συνιστάται να χορηγείται το Rapamune 4 ώρες μετά την κυκλοσπορίνη (μικρογαλάκτωμα).

Κανναβιδιόλη (αναστολέας P-gp)

Έχουν υπάρξει αναφορές για αυξημένα επίπεδα σιρόλιμους στο αίμα κατά την ταυτόχρονη χρήση με κανναβιδιόλη. Η συγχορήγηση κανναβιδιόλης με άλλον από του στόματος χορηγούμενο αναστολέα mTOR σε μια μελέτη υγιών εθελοντών οδήγησε σε αύξηση της έκθεσης στον αναστολέα του mTOR περίπου 2,5 φορές τόσο για τη C_{max} όσο και για την AUC, λόγω της αναστολής της εκροής από την

εντερική P-gr από την κανναβιδιόλη. Η κανναβιδιόλη θα πρέπει να συγχωρηγείται με Rapamune με προσοχή και στενή παρακολούθηση για ανεπιθύμητες ενέργειες. Παρακολούθηση των επιπέδων του σιρόλιμους στο αίμα και προσαρμογή της δόσης ανάλογα με τις ανάγκες (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Από του στόματος αντισυλληπτικά

Δεν παρατηρήθηκε σημαντική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση μεταξύ του πόσιμου διαλύματος Rapamune και των 0,3 mg νοργεστρέλης/0,03 mg αιθινυλοιστραδιόλης. Αν και τα αποτελέσματα από μία μελέτη αλληλεπίδρασης μίας δόσης, ενός αντισυλληπτικού από στόματος υποδεικνύουν απουσία φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης, τα αποτελέσματα δεν μπορούν να αποκλείσουν την πιθανότητα αλλαγών στη φαρμακοκινητική που μπορεί να επηρεάσουν την αποτελεσματικότητα του από του στόματος αντισυλληπτικού κατά τη μακροχρόνια θεραπεία με Rapamune.

Άλλες πιθανές αλληλεπιδράσεις

Αναστολείς του CYP3A4 μπορεί να μειώσουν τον μεταβολισμό του σιρόλιμους και να αυξήσουν τα επίπεδα του σιρόλιμους στο αίμα. Τέτοιοι αναστολείς περιλαμβάνουν ορισμένα αντιμυκητιασικά (π.χ. κλοτριμαζόλη, φλουκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη), ορισμένα αντιβιοτικά (π.χ. τρολεανδομυκίνη, τεληρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη), ορισμένους αναστολείς της πρωτεάσης (π.χ. ριτοναβίρη, ινδιναβίρη, μποσεπρεβίρη, τελαπρεβίρη), νικαρδιπίνη, βρωμοκρυπτίνη, σιμετιδίνη, δαναζόλη και letermovir.

Επαγωγείς του CYP3A4 μπορεί να αυξήσουν το μεταβολισμό του σιρόλιμους και να μειώσουν τα επίπεδα του σιρόλιμους στο αίμα (π.χ. Βαλσαμόχορτο υπερικό (St. John's Wort)) (*Hypericum perforatum*). Αντιεπιληπτικά: καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη).

Παρότι το σιρόλιμους αναστέλλει *in vitro* το ανθρώπινο ηπατικό μικροσωμιακό κυτόχρωμα P₄₅₀, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 και CYP3A4/5, δεν αναμένεται ότι η δραστική ουσία θα αναστέλλει τη δραστηριότητα αυτών των ισοενζύμων *in vivo*, καθώς οι συγκεντρώσεις του σιρόλιμους που είναι απαραίτητες για να προκαλέσουν αναστολή είναι πολύ υψηλότερες από αυτές που παρατηρούνται στους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπευτικές δόσεις του Rapamune. Αναστολείς της γλυκοπρωτεΐνης P μπορεί να μειώσουν την εκροή του σιρόλιμους από κύτταρα του εντέρου και να αυξήσουν τα επίπεδα του σιρόλιμους.

Ο χυμός γκρέιπφρουτ επηρεάζει τον CYP3A4 –εξαρτώμενο μεταβολισμό και για αυτό το λόγο πρέπει να αποφεύγεται.

Μπορεί να παρατηρηθούν φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις με προκινητικούς παράγοντες του γαστρεντερικού, όπως η σισαπρίδη και η μετοκλοπραμίδη.

Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση μεταξύ του σιρόλιμους και οποιασδήποτε από τις παρακάτω ουσίες: ακυκλοβίρη, ατορβαστατίνη, διγοξίνη, γλιβενκλαμίδα, μεθυλπρεδνιζολόνη, νιφεδιπίνη, πρεδνιζολόνη και τριμεθοπρίμη / σουλφαμεθοξαζόλη.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας

Πρέπει να χρησιμοποιείται αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Rapamune καθώς και για 12 εβδομάδες μετά τη διακοπή του Rapamune (βλ. παράγραφο 4.5).

Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση του σιρόλιμους σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει τοξικότητα ως προς την αναπαραγωγή (βλ. παράγραφο 5.3). Είναι άγνωστος ο δυνητικός κίνδυνος για τον άνθρωπο. Το Raramune δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο. Πρέπει να χρησιμοποιείται αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Raramune και για 12 εβδομάδες αφότου το Raramune έχει διακοπεί.

Θηλασμός

Μετά τη χορήγηση ραδιοσημασμένου σιρόλιμους, ραδιενέργεια απεκκρίνεται στο γάλα των αρουραίων που θηλάζουν. Είναι άγνωστο εάν το σιρόλιμους απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Λόγω της δυνατότητας ανεπιθύμητων ενεργειών από το σιρόλιμους στα βρέφη που θηλάζουν, ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Raramune.

Γονιμότητα

Διαταραχές στις παραμέτρους που αφορούν το σπέρμα, έχουν παρατηρηθεί μεταξύ ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Raramune. Τα αποτελέσματα αυτά ήταν αναστρέψιμα αμέσως μετά τη διακοπή του Raramune στις περισσότερες περιπτώσεις (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Raramune δεν έχει γνωστή επίπτωση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν με την προφύλαξη απόρριψης οργάνων σε μεταμόσχευση νεφρού

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου (που εμφανίζονται σε ποσοστό >10% των ασθενών) είναι θρομβοκυτοπενία, αναιμία, πυρεξία, υπέρταση, υποκαλιαιμία, υποφωσφοραιμία, λοίμωξη των ουροφόρων οδών, υπερχοληστεριναιμία, υπεργλυκαιμία, υπερτριγλυκεριδαιμία, κοιλιακό άλγος, λεμφοκλήλη, περιφερικό οίδημα, αρθραλγία, ακμή, διάρροια, άλγος, δυσκοιλιότητα, ναυτία, κεφαλαλγία, αυξημένη κρεατινίνη αίματος, και αυξημένη γαλακτική αφυδρογονάση αίματος (LDH).

Η επίπτωση οποιασδήποτε/οποιασδήποτε ανεπιθύμητης ενέργειας/ανεπιθύμητων ενεργειών μπορεί να αυξηθεί παράλληλα με την αύξηση των ελαχίστων επιπέδων του σιρόλιμους.

Ο παρακάτω κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών βασίζεται στην εμπειρία από κλινικές μελέτες, καθώς και στην εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά.

Εντός της Κατηγορίας Οργανικού Συστήματος οι ανεπιθύμητες ενέργειες κατατάσσονται σύμφωνα με τη συχνότητα (αριθμός ασθενών που αναμένεται να παρουσιάσουν την αντίδραση), χρησιμοποιώντας τις παρακάτω κατηγορίες: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Στην κάθε κατηγορία συχνότητας οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κατά σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Οι περισσότεροι ασθενείς ήταν σε ανοσοκατασταλικά σχήματα, που συμπεριελάμβαναν το Raramune σε συνδυασμό με άλλους ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες.

Κατηγορία / οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές (≥1/10)	Συχνές (≥1/100 έως <1/10)	Όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100)	Σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1000)	Μη γνωστή συχνότητα (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Πνευμονία Μυκητιασική λοίμωξη Ιογενής λοίμωξη Βακτηριακή λοίμωξη Λοίμωξη από ιό απλού έρπητα Ουρολοίμωξη	Σηψαιμία Πυελονεφρίτιδα Λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό Έρπης ζωστήρας που προκαλείται από τον ιό ανεμοβλογιάς-ζωστήρα	Κολίτιδα από <i>Clostridium difficile</i> Λοίμωξη από μυκοβακτηρίδια (συμπεριλαμβανομένης της φυματίωσης) Λοίμωξη από τον ιό Epstein-Barr		
Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθοριζόμενα (περιλαμβάνονται κύστες και πολύποδες)		Μη-μελανωματικός καρκίνος του δέρματος*	Λέμφωμα* Κακόηθες μελάνωμα* Λεμφοϋπερπλαστική νόσος μετά τη μεταμόσχευση		Νευροενδοκρινικό καρκίνωμα του δέρματος*
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Θρομβοκυτοπενία Αναιμία Λευκοπενία	Αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο Ουδετεροπενία	Πανκυτοπενία Θρομβωτική θρομβοκυτοπενική πορφύρα		
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Υπερευαισθησία (συμπεριλαμβανομένου αγγειοοιδήματος, αναφυλακτικής αντίδρασης και αναφυλακτοειδούς αντίδρασης)			

Κατηγορία / οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές (≥1/10)	Συχνές (≥1/100 έως <1/10)	Όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100)	Σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1000)	Μη γνωστή συχνότητα (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Υποκαλιαιμία Υποφωσφοραιμία Υπερλιπιδαιμία (συμπεριλαμβανομένης υπερχοληστεριναιμίας) Υπεργλυκαιμία Υπερτριγλυκεριδαιμία Σακχαρώδης διαβήτης				
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία				Σύνδρομο Αναστρέψιμης Οπίσθιας Εγκεφαλοπαθείας
Καρδιακές διαταραχές	Ταχυκαρδία	Περικαρδιακή συλλογή			
Αγγειακές διαταραχές	Υπέρταση Λεμφοκήλη	Φλεβική θρόμβωση (συμπεριλαμβανομένης εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης)	Λεμφοίδημα		
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου		Πνευμονική εμβολή Πνευμονίτις* Υπεζωκοτική συλλογή Επίσταξη	Πνευμονική αιμορραγία	Κυψελιδική πρωτεΐνωση	
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Κοιλιακό άλγος Διάρροια Δυσκοιλιότητα Ναυτία	Παγκρεατίτιδα Στοματίτιδα Ασκίτης			
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογικές (συμπεριλαμβανομένων αυξημένης αμινοτρανσφεράσης της		Ηπατική ανεπάρκεια*		

Κατηγορία / οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές (≥1/10)	Συχνές (≥1/100 έως <1/10)	Όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100)	Σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1000)	Μη γνωστή συχνότητα (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)
	αλανίνης και αυξημένης ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης)				
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εξάνθημα Ακμή		Αποφολιδωτική δερματίτιδα	Αγγειίτιδα εξ' υπερευαισθησίας	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Αρθραλγία	Οστεονέκρωση			
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Πρωτεϊνουρία		Νεφρωσικό σύνδρομο (βλ. παράγραφο 4.4) Εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση*		
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Διαταραχές εμμήνου ρύσης (συμπεριλαμβανομένων αμηνόρροιας και μηνορραγίας)	Κύστεις ωοθηκών			
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Οίδημα Περιφερικό οίδημα Πυρεξία Πόνος Καθυστερημένη επούλωση*				
Παρακλινικές εξετάσεις	Γαλακτική αφυδρογονάση αίματος αυξημένη Κρεατινίνη αίματος αυξημένη				

* Βλέπε παράγραφο παρακάτω.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η ανοσοκαταστολή αυξάνει την ευαισθησία στην ανάπτυξη λεμφώματος και άλλων κακοηθειών, ιδιαίτερα του δέρματος (βλ. παράγραφο 4.4).

Περιπτώσεις νεφροπάθειας σχετιζόμενης με τον ιό BK, καθώς και περιπτώσεις προοδευτικής πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας (PML) σχετιζόμενης με τον ιό JC, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά, συμπεριλαμβανομένου του Rapamune.

Έχει αναφερθεί ηπατοτοξικότητα. Ο κίνδυνος μπορεί να αυξηθεί όσο αυξάνονται τα ελάχιστα επίπεδα συγκεντρώσεων του σιρόλιμους. Σπάνια έχει αναφερθεί θανατηφόρα ηπατική νέκρωση με αυξημένα τα ελάχιστα επίπεδα συγκεντρώσεων του σιρόλιμους.

Περιπτώσεις διάμεσης πνευμονοπάθειας (περιλαμβανομένης της πνευμονίτιδας και όχι συχνά της αποφρακτικής βρογχιολίτιδας με οργανούμενη πνευμονία (BOOP) και της πνευμονικής ίνωσης), ορισμένες θανατηφόρες, χωρίς ταυτοποίηση λοιμογόνου παράγοντα έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που λάμβαναν ανοσοκατασταλτικά σχήματα, συμπεριλαμβανομένου του Rapamune. Σε μερικές περιπτώσεις, η διάμεση πνευμονοπάθεια υπεστράφη έπειτα από διακοπή ή μείωση της δόσης του Rapamune. Ο κίνδυνος μπορεί να αυξηθεί με την αύξηση των ελαχίστων επιπέδων συγκέντρωσης του σιρόλιμους.

Έχει αναφερθεί καθυστερημένη επούλωση μετά από μεταμόσχευση, συμπεριλαμβανομένης διάνοιξης της περιτονίας, μετεγχειρητικής κήλης και διάσπαση της αναστόμωσης (π.χ. σε τραύμα, αγγείο, αεραγωγό, ουρητήρα, χοληφόρα).

Διαταραχές στις παραμέτρους που αφορούν το σπέρμα, έχουν παρατηρηθεί μεταξύ ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Rapamune. Τα αποτελέσματα αυτά ήταν αναστρέψιμα αμέσως μετά τη διακοπή του Rapamune, στις περισσότερες περιπτώσεις (βλ. παράγραφο 5.3).

Σε ασθενείς με καθυστερημένη λειτουργία του μοσχεύματος, το σιρόλιμους μπορεί να καθυστερήσει την επαναφορά της νεφρικής λειτουργίας.

Η ταυτόχρονη χρήση του σιρόλιμους με έναν αναστολέα καλσινευρίνης μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο πρόκλησης αιμολυτικού ουραιμικού συνδρόμου/θρομβωτικής θρομβοκυτοπενικής πορφύρας/θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας από τον αναστολέα καλσινευρίνης.

Εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση έχει αναφερθεί.

Έχουν γίνει επίσης αναφορές για συσσωρεύσεις υγρού, συμπεριλαμβανομένου του περιφερικού οιδήματος, λεμφοιδήματος, υπεζωκοτικής συλλογής και συλλογών του περικαρδίου (συμπεριλαμβανομένων και αιμοδυναμικά σημαντικών συλλογών σε παιδιά και ενήλικες), σε ασθενείς που λαμβάνουν Rapamune.

Σε μία μελέτη αξιολόγησης της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας μετά την αλλαγή της θεραπευτικής αγωγής από αναστολείς καλσινευρίνης σε σιρόλιμους (επιθυμητά επίπεδα 12-20 ng/mL), σε υπό συντήρηση ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού, η ένταξη στη μελέτη σταμάτησε για το υποσύνολο των ασθενών (n=90) που είχαν σαν αρχική τιμή ρυθμού σπειραματικής διήθησης μικρότερη από 40 ml/λεπτό (βλ. παράγραφο 5.1). Υπήρχε ένα υψηλότερο ποσοστό σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίας, της οξείας απόρριψης, της απώλειας μοσχεύματος και το θάνατο σε αυτό το σκέλος της αγωγής με σιρόλιμους (n=60, διάμεση τιμή χρόνου μετά τη μεταμόσχευση 36 μήνες).

Έχουν αναφερθεί κύστει ωοθηκών και διαταραχές της εμμήνου ρύσης (συμπεριλαμβανομένης της αμηνόρροιας και της μηνορραγίας). Οι ασθενείς με συμπτωματικές κύστει ωοθηκών θα πρέπει να παραπέμπονται για περαιτέρω αξιολόγηση. Η συχνότητα εμφάνισης κύστεων των ωοθηκών ενδέχεται να είναι υψηλότερη σε γυναίκες στην προεμμηνοπαυσιακή περίοδο σε σύγκριση με γυναίκες μετά την εμμηνοπαυση. Σε ορισμένες περιπτώσεις, οι κύστει ωοθηκών και αυτές οι διαταραχές της εμμήνου

ρύσης υποχώρησαν μετά τη διακοπή του Rapamune.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ελεγχόμενες κλινικές μελέτες με δοσολογία συγκρίσιμη με αυτή που ενδείκνυται για χρήση του Rapamune σε ενήλικες δεν έχουν πραγματοποιηθεί σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Η ασφάλεια αξιολογήθηκε σε μία ελεγχόμενη κλινική μελέτη στην οποία εντάχθηκαν ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού ηλικίας κάτω των 18 ετών, υψηλού ανοσολογικού κινδύνου, που ορίστηκε ως ιστορικό ενός ή περισσότερων επεισοδίων οξείας απόρριψης του αλλογενούς μοσχεύματος και/ή παρουσία χρόνιας νεφροπάθειας του αλλογενούς μοσχεύματος σε βιοψία νεφρού (βλ. παράγραφο 5.1). Η χρήση του Rapamune, σε συνδυασμό με αναστολείς καλσινευρίνης και κορτικοστεροειδή, συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας, διαταραχές λιπιδίων του ορού (συμπεριλαμβανομένων, και όχι μόνο, αυξημένων τριγλυκεριδίων του ορού και χοληστερόλης), και λοιμώξεις των ουροφόρων οδών. Το θεραπευτικό σχήμα που μελετήθηκε (συνεχής χρήση του Rapamune σε συνδυασμό με αναστολέα καλσινευρίνης) δεν ενδείκνυται για ενήλικους ή παιδιατρικούς ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.1).

Σε μία άλλη μελέτη στην οποία εντάχθηκαν ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού, ηλικίας 20 ετών και κάτω, με σκοπό να αξιολογηθεί η ασφάλεια της προοδευτικής απόσυρσης κορτικοστεροειδούς (ξεκινώντας στους έξι μήνες μετά την μεταμόσχευση) από το ανοσοκατασταλτικό σχήμα που ξεκίνησε στη μεταμόσχευση, το οποίο περιλάμβανε πλήρη δόση Rapamune και αναστολέα καλσινευρίνης σε συνδυασμό με επαγωγή με βασιλιξιμάμπης, 19 (6,9 %) από τους 274 ασθενείς που συμμετείχαν, αναφέρθηκαν να έχουν αναπτύξει λεμφοϋπερπλαστική διαταραχή μετά από μεταμόσχευση (post-transplant lymphoproliferative disorder-PTLD). Ανάμεσα στους 89 ασθενείς που ήταν γνωστό πριν από τη μεταμόσχευση ότι ήταν αρνητικοί ορολογικά στον ιό Epstein-Barr (EBV), 13 (15,6 %) ασθενείς αναφέρθηκαν να έχουν αναπτύξει PTLT. Όλοι οι ασθενείς που ανέπτυξαν PTLT είχαν ηλικία κάτω των 18 ετών.

Η εμπειρία δεν είναι επαρκής για να συστηθεί η χρήση του Rapamune σε παιδιά και εφήβους (βλ. παράγραφο 4.2).

Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με σποραδική ΛΑΜ

Η ασφάλεια αξιολογήθηκε σε μια ελεγχόμενη μελέτη στην οποία συμμετείχαν 89 ασθενείς με ΛΑΜ, 81 εκ των οποίων είχαν σποραδική ΛΑΜ και 42 εξ αυτών εκ των οποίων είχαν λάβει θεραπεία με Rapamune (βλ. παράγραφο 5.1). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με σποραδική ΛΑΜ ήταν σύμφωνες με το γνωστό προφίλ ασφαλείας του προϊόντος, για την ένδειξη της προφύλαξης απόρριψης οργάνου σε μεταμόσχευση νεφρού, με την προσθήκη της μείωσης του σωματικού βάρους, η οποία αναφέρθηκε στη μελέτη με μεγαλύτερη επίπτωση κατά τη χρήση του Rapamune σε σύγκριση με την επίπτωση που παρατηρήθηκε με το εικονικό φάρμακο (συχνή 9,5%, έναντι συχνής, 2,6%).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω:

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

Κύπρος

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες

Υπουργείο Υγείας

CY-1475 Λευκωσία

Τηλ: +357 22608607

Φαξ: + 357 22608669

Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

4.9 Υπερδοσολογία

Επί του παρόντος, υπάρχει ελάχιστη εμπειρία υπερδοσολογίας. Ένας ασθενής είχε ένα επεισόδιο κοιλιακής μαρμαρυγής μετά από κατάποση 150 mg Rapamune. Γενικά, οι ανεπιθύμητες ενέργειες της υπερδοσολογίας είναι σύμφωνες με αυτές που παρατίθενται στην παράγραφο 4.8. Σε όλες τις περιπτώσεις υπερδοσολογίας θα πρέπει να εφαρμόζονται γενικά μέτρα υποστήριξης. Βάσει της μικρής διαλυτότητας στο νερό και της υψηλής σύνδεσης του Rapamune με τα ερυθροκύτταρα και τις πρωτεΐνες του πλάσματος, αναμένεται ότι το Rapamune δεν απομακρύνεται με αιμοκάθαρση σε σημαντικό βαθμό.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες, επιλεκτικοί ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες, κωδικός ATC: L04AA10.

Το σιρόλιμους αναστέλλει την ενεργοποίηση των T κυττάρων από ποικίλα ερεθίσματα, διακόπτοντας την εξαρτώμενη και μη εξαρτώμενη από το ασβέστιο ενδοκυττάρια μεταγωγή του σήματος. Μελέτες έδειξαν ότι ο μηχανισμός δράσης του είναι διαφορετικός από αυτόν της κυκλοσπορίνης, του τακρόλιμους και άλλων ανοσοκατασταλτικών παραγόντων. Πειραματικές ενδείξεις υποδεικνύουν ότι το σιρόλιμους συνδέεται με την ειδική κυτταροπλασματική πρωτεΐνη FKPB-12 και ότι το σύμπλοκο FKPB 12-σιρόλιμους αναστέλλει την ενεργοποίηση του στόχου της Rapamycin στα θηλαστικά (mTOR), που είναι μία σημαντική κίνηση για την προώθηση του κυτταρικού κύκλου. Η αναστολή της mTOR προκαλεί αποκλεισμό πολλών ειδικών σηματοδοτικών μονοπατιών. Το τελικό αποτέλεσμα είναι η αναστολή της ενεργοποίησης των λεμφοκυττάρων, η οποία οδηγεί σε ανοσοκαταστολή.

Στα ζώα, το σιρόλιμους επηρεάζει άμεσα την ενεργοποίηση των T και B κυττάρων, καταστέλλοντας έτσι αντιδράσεις του ανοσοποιητικού συστήματος, όπως η απόρριψη του αλλογενούς μοσχεύματος.

Η ΛΑΜ περιλαμβάνει διήθηση του πνευμονικού ιστού με κύτταρα τύπου λείων μυών που φέρουν αδρανοποιητικές μεταλλάξεις του γονιδίου του συμπλέγματος της οξώδους σκλήρυνσης (tuberculous sclerosis complex, TSC) (κύτταρα ΛΑΜ). Η απώλεια της λειτουργίας του γονιδίου TSC ενεργοποιεί την οδό σηματοδότησης mTOR, με αποτέλεσμα τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και την απελευθέρωση λεμφαγγειογενετικών αυξητικών παραγόντων. Το σιρόλιμους αναστέλλει την ενεργοποιημένη οδό mTOR και, συνεπώς, τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων ΛΑΜ.

Κλινικές μελέτες

Προφύλαξη απόρριψης οργάνων

Ασθενείς με χαμηλό ή μέτριο ανοσολογικό κίνδυνο μελετήθηκαν σε μελέτες συντήρησης στη Φάση 3 με Rapamune και σταδιακή διακοπή κυκλοσπορίνης, στις οποίες περιλαμβάνονταν ασθενείς που έλαβαν νεφρικό αλλομόσχευμα από αποθανόντα ή ζώντα δότη. Επιπρόσθετα, περιλήφθηκαν επανα-μεταμοσχευμένοι λήπτες των οποίων τα προηγούμενα μοσχεύματα επέζησαν για τουλάχιστον 6 μήνες μετά τη μεταμόσχευση. Η κυκλοσπορίνη δεν διακόπηκε σε ασθενείς με επεισόδια οξείας απόρριψης Banff Grade 3, οι οποίοι χρειάστηκαν αιμοκάθαρση, είχαν επίπεδα κρεατινίνης στον ορό υψηλότερα των 400 μmol/L ή είχαν ανεπαρκή νεφρική λειτουργία, ώστε να στοιχειοθετείται διακοπή της κυκλοσπορίνης. Ασθενείς με υψηλό ανοσολογικό κίνδυνο απώλειας μοσχεύματος, δεν μελετήθηκαν σε επαρκή αριθμό σε μελέτες συντήρησης με Rapamune και σταδιακή διακοπή κυκλοσπορίνης και γι' αυτό δεν συνιστάται να περιλαμβάνονται σε αυτό το θεραπευτικό σχήμα.

Στο 12°, 24° και 36° μήνα, η επιβίωση μοσχεύματος και ασθενούς ήταν παρόμοια για τις δύο ομάδες. Στο 48° μήνα, υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στην επιβίωση του μοσχεύματος υπέρ της ομάδας που έλαβε Rapamune μετά τη διακοπή κυκλοσπορίνης, σε σύγκριση με την ομάδα που έλαβε Rapamune σε συνδυασμό με κυκλοσπορίνη (είτε συμπεριλάβουμε είτε όχι τους ασθενείς, οι οποίοι για

διάφορους λόγους, έπαυσαν να παρακολουθούνται). Το ποσοστό της πρώτης απόρριψης, που αποδείχθηκε με βιοψία, ήταν σημαντικά υψηλότερο στην ομάδα που διέκοψε τη κυκλοσπορίνη έναντι της ομάδας που συνέχισε τη λήψη κυκλοσπορίνης, κατά τη διάρκεια την περιόδου μετά την τυχαιοποίηση έως τον 12^ο μήνα (9,8 % έναντι 4,2 %, αντίστοιχα). Μετέπειτα, η διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων δεν ήταν σημαντική.

Ο μέσος υπολογιζόμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR) στους 12, 24, 36, 48 και 60 μήνες ήταν σημαντικά υψηλότερος στους ασθενείς που ελάμβαναν Rapamune μετά τη διακοπή κυκλοσπορίνης, έναντι αυτών που ελάμβαναν Rapamune μαζί με κυκλοσπορίνη. Βάσει της ανάλυσης των στοιχείων από το 36^ο μήνα και μετά, τα οποία έδειξαν μία αυξανόμενη διαφορά στην επιβίωση του μοσχεύματος και στη νεφρική λειτουργία, καθώς επίσης και σημαντικά χαμηλότερη αρτηριακή πίεση στην ομάδα που διέκοψε τη κυκλοσπορίνη, αποφασίστηκε η διακοπή της μελέτης των ασθενών στην ομάδα χορήγησης Rapamune μαζί με κυκλοσπορίνη. Έως τον 60^ο μήνα, η επίπτωση μη δερματικών κακοηθειών ήταν σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα ασθενών που συνέχισαν τη λήψη κυκλοσπορίνης, σε σύγκριση με την ομάδα ασθενών στους οποίους διεκόπη η κυκλοσπορίνη (8,4 % έναντι 3,8 %, αντίστοιχα). Για καρκινώματα του δέρματος, ο μέσος χρόνος μέχρι την πρώτη εμφάνιση ήταν σημαντικά καθυστερημένος.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της αλλαγής θεραπευτικής αγωγής από αναστολείς καλσινευρίνης σε Rapamune, σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού στο στάδιο συντήρησης (6-120 μήνες μετά τη μεταμόσχευση), αξιολογήθηκε σε μία τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, ελεγχόμενη μελέτη, με διαστρωμάτωση βάσει GFR κατά την έναρξη (20-40 mL/min έναντι >40 mL/min).

Οι συγχορηγούμενοι ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες περιελάμβαναν μυκοφαινόλη μοφετίλ, αζαθειοπρίνη και κορτικοστεροειδή.

Η ένταξη στη μελέτη ασθενών με επίπεδο GFR κατά την έναρξη κατώτερο των 40 mL/min, διακόπηκε λόγω διαφορών σε ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο 4.8).

Στην ομάδα ασθενών με επίπεδο GFR κατά την έναρξη ανώτερο των 40 mL/min, η νεφρική λειτουργία δε βελτιώθηκε συνολικά. Οι ρυθμοί οξείας απόρριψης, απώλειας του μοσχεύματος και θανάτου ήταν παρόμοιοι στον 1^ο και 2^ο χρόνο. Ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη θεραπεία εμφανίστηκαν συχνότερα τους πρώτους 6 μήνες μετά την αλλαγή της θεραπευτικής αγωγής σε Rapamune. Στην ομάδα ασθενών με επίπεδο GFR κατά την έναρξη ανώτερο των 40 mL/min, η μέση και διάμεση τιμή του λόγου της πρωτεΐνης στα ούρα έναντι της κρεατινίνης ήταν σημαντικά υψηλότερες στην ομάδα ασθενών με αλλαγή της θεραπευτικής αγωγής σε Rapamune σε σύγκριση με τους ασθενείς της ομάδας στους οποίους συνεχίστηκε η χορήγηση αναστολέων της καλσινευρίνης στον 24^ο μήνα (βλ. παράγραφο 4.4). Νέα έναρξη νεφρωσικού συνδρόμου επίσης αναφέρθηκε (βλ. παράγραφο 4.8).

Στα 2 χρόνια, ο ρυθμός των μη-μελανωματικών δερματικών κακοηθειών ήταν σημαντικά χαμηλότερος στην ομάδα ασθενών με αλλαγή της θεραπευτικής αγωγής σε Rapamune σε σύγκριση με την ομάδα των ασθενών στους οποίους συνεχίστηκε η χορήγηση αναστολέων της καλσινευρίνης (1,8 % και 6,9 %). Σε μία υπο-ομάδα των ασθενών της μελέτης με επίπεδο GFR κατά την έναρξη ανώτερο των 40 mL/min και φυσιολογική αποβολή πρωτεΐνης στα ούρα, το GFR ήταν υψηλότερο στον 1^ο και 2^ο χρόνο σε ασθενείς με αλλαγή της θεραπευτικής αγωγής σε Rapamune σε σύγκριση με την υπο-ομάδα ασθενών στους οποίους συνεχίστηκε η χορήγηση αναστολέων της καλσινευρίνης. Οι ρυθμοί οξείας απόρριψης, απώλειας του μοσχεύματος και θανάτου ήταν παρόμοιοι, όμως η αποβολή πρωτεΐνης στα ούρα αυξήθηκε στο σκέλος αγωγής Rapamune σε αυτή την υπο-ομάδα.

Σε μια ανοικτή, τυχαιοποιημένη, συγκριτική, πολυκεντρική μελέτη στην οποία ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού, είτε άλλαξαν θεραπευτική αγωγή από τακρόλιμους σε σιρόλιμους 3 έως 5 μήνες μετά τη μεταμόσχευση είτε παρέμειναν σε τακρόλιμους, δεν υπήρξε καμία σημαντική διαφορά στη νεφρική λειτουργία στα 2 χρόνια. Υπήρξαν σημαντικά περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες (99,2% έναντι 91,1% $p=0,002^*$) και περισσότερα επεισόδια διακοπής της θεραπευτικής αγωγής λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών (26,7% έναντι 4,1% $p<0,001^*$) στην ομάδα με την αλλαγή της θεραπευτικής αγωγής σε σιρόλιμους σε σύγκριση με την ομάδα του τακρόλιμους. Συνολικά, δεν υπήρξε καμία σημαντική διαφορά στις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Η επίπτωση της επιβεβαιωμένης μέσωσης

βιοψίας οξείας απόρριψης ήταν σημαντικά υψηλότερη ($p=0,020^*$) για τους ασθενείς στην ομάδα του σιρόλιμους (11, 8,4%) σε σύγκριση με την ομάδα του τακρόλιμους (2, 1,6%) σε περίοδο 2 χρόνων. Οι περισσότερες απορρίψεις ήταν ήπιες βαρύτητας (8 από 9 [89%] BCAR μέσω T κυττάρων, 2 από 4 [50%] BCAR διαμεσολαβούμενη από αντισώματα) στην ομάδα του σιρόλιμους. Οι ασθενείς που κατέδειξαν τόσο διαμεσολαβούμενη από αντισώματα απόρριψη όσο και διαμεσολαβούμενη από T κύτταρα απόρριψη στην ίδια βιοψία καταμετρήθηκαν μία φορά στην κάθε κατηγορία. Περισσότεροι ασθενείς με αλλαγή της θεραπευτικής αγωγής σε σιρόλιμους ανέπτυξαν νέο-εμφανιζόμενο σακχαρώδη διαβήτη, που ορίζεται ως 30 ημέρες ή περισσότερες συνεχούς, ή τουλάχιστον 25 ημέρες χωρίς διακοπή (χωρίς κενό), χρήσης οποιασδήποτε αντιδιαβητικής θεραπευτικής αγωγής μετά την τυχαιοποίηση, τιμή γλυκόζης νηστείας ≥ 126 mg/dL ή τιμή γλυκόζης χωρίς νηστεία ≥ 200 mg/dL μετά την τυχαιοποίηση (18,3% έναντι 5,6% $p=0,025^*$). Στην ομάδα του σιρόλιμους παρατηρήθηκε χαμηλότερη επίπτωση καρκινώματος δέρματος από πλακώδες επιθήλιο (0% έναντι 4,9%).

*Σημείωση: οι τιμές p δεν είναι προσαρμοσμένες για πολλαπλούς στατιστικούς ελέγχους.

Σε δύο πολυκεντρικές κλινικές μελέτες, οι *de novo* ασθενείς με νεφρικό μόσχευμα που τους χορηγήθηκε σιρόλιμους, μυκοφαινόλη μοφετίλ, κορτικοστεροειδή και ένας ανταγωνιστής του υποδοχέα της Ιντερλευκίνης 2 είχαν σημαντικά υψηλότερους ρυθμούς οξείας απόρριψης και αριθμητικά περισσότερους θανάτους, σε σύγκριση με τους ασθενείς που τους χορηγήθηκε αναστολέας της καλσινευρίνης, μυκοφαινόλη μοφετίλ, κορτικοστεροειδή και ένας ανταγωνιστής του υποδοχέα της Ιντερλευκίνης 2 (βλ. παράγραφο 4.4). Η νεφρική λειτουργία δεν ήταν καλύτερη στο σκέλος *de novo* χορήγησης σιρόλιμους χωρίς έναν αναστολέα καλσινευρίνης. Ένα συντομότερης διάρκειας δοσολογικό σχήμα από daclizumab χρησιμοποιήθηκε σε μία από αυτές τις μελέτες.

Σε μια τυχαιοποιημένη συγκριτική αξιολόγηση της ραμιπρίλης έναντι του εικονικού φαρμάκου για την πρόληψη της πρωτεϊνουρίας σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού που μετέβησαν από αναστολείς καλσινευρίνης σε σιρόλιμους, παρατηρήθηκε διαφορά όσον αφορά τον αριθμό των ασθενών που παρουσίασαν BCAR μέσα σε διάστημα 52 εβδομάδων [13 (9,5%) έναντι 5 (3,2%), αντίστοιχα, $p=0,073$]. Οι ασθενείς που ξεκίνησαν θεραπεία με ραμιπρίλη των 10 mg είχαν υψηλότερο ποσοστό BCAR (15%) συγκριτικά με τους ασθενείς που ξεκίνησαν θεραπεία με ραμιπρίλη των 5 mg (5%). Οι περισσότερες απορρίψεις προέκυψαν εντός των πρώτων έξι μηνών μετά την αλλαγή και ήταν ήπιες σοβαρότητας. Δεν αναφέρθηκαν απώλειες μοσχεύματος κατά τη διάρκεια της μελέτης (βλ. παράγραφο 4.4).

Ασθενείς με λεμφαγγειολειομυώματωση (Σποραδική ΛΑΜ)

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Rapamune για τη θεραπεία της σποραδικής ΛΑΜ αξιολογήθηκαν σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, πολυκεντρική, ελεγχόμενη δοκιμή. Αυτή η μελέτη συνέκρινε το Rapamune (προσαρμοσμένη δόση σε 5-15 ng/ml) με εικονικό φάρμακο για περίοδο θεραπείας 12 μηνών, ακολουθούμενη από περίοδο παρατήρησης 12 μηνών σε ασθενείς με TSC-ΛΑΜ ή σποραδική ΛΑΜ. Ογδόντα εννιά (89) ασθενείς εντάχθηκαν σε 13 κέντρα της μελέτης στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής, τον Καναδά και την Ιαπωνία, εκ των οποίων 81 ασθενείς είχαν σποραδική ΛΑΜ. Από αυτούς τους ασθενείς με σποραδική ΛΑΜ, 39 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στη λήψη εικονικού φαρμάκου και 42 ασθενείς στη λήψη Rapamune. Τα βασικά κριτήρια ένταξης ήταν οεκπνεόμενος όγκος σε ένα δευτερόλεπτο (FEV1) μετά τη χρήση βρογχοδιασταλτικών $\leq 70\%$ του προβλεπόμενου κατά τη διάρκεια της επίσκεψης της έναρξης. Σε ασθενείς με σποραδική ΛΑΜ, οι ασθενείς που εντάχθηκαν είχαν μετρίως προχωρημένη πνευμονοπάθεια, με FEV1 $49,2 \pm 13,6\%$ (μέση τιμή $\pm$ SD) της προβλεπόμενης τιμής. Το κύριο τελικό σημείο ήταν η διαφορά μεταξύ των ομάδων στον ρυθμό μεταβολής (κλίση) στον FEV1. Κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας, σε ασθενείς με σποραδική ΛΑΜ, η μέση τιμή $\pm$ SE της κλίσης FEV1 ήταν -12 ± 2 ml ανά μήνα στην ομάδα εικονικού φαρμάκου και $0,3 \pm 2$ ml ανά μήνα στην ομάδα του Rapamune ($p<0,001$). Η απόλυτη διαφορά μεταξύ των ομάδων στη μέση μεταβολή στον FEV1 κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας ήταν 152 ml ή περίπου 11% του μέσου FEV1 κατά την έναρξη.

Σε σύγκριση με την ομάδα εικονικού φαρμάκου, η ομάδα του σιρόλιμους παρουσίασε βελτίωση από την έναρξη έως τους 12 μήνες στις μετρήσεις της δυναμικής ζωτικής χωρητικότητας (-12 ± 3 έναντι 7 ± 3 ml ανά μήνα, αντίστοιχα, $p<0,001$), του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα D στον

ορό (VEGF-D, $-8,6 \pm 15,2$ έναντι $-85,3 \pm 14,2$ pg/ml ανά μήνα, αντίστοιχα, $p < 0,001$) και της ποιότητας ζωής (Βαθμολογία οπτικής αναλογικής κλίμακας – ποιότητας ζωής [Visual Analogue Scale – Quality of Life, VAS-QOL]: $-0,3 \pm 0,2$ έναντι $0,4 \pm 0,2$ ανά μήνα, αντίστοιχα, $p = 0,022$) και της λειτουργικής απόδοσης ($-0,009 \pm 0,005$ έναντι $0,004 \pm 0,004$ ανά μήνα, αντίστοιχα, $p = 0,044$) σε ασθενείς με σποραδική ΛΑΜ. Δεν υπήρχε σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων σε αυτό το μεσοδιάστημα στη μεταβολή της λειτουργικής υπολειπόμενης χωρητικότητας, της 6-λεπτης δοκιμασίας βάδισης, της διαχυτικής ικανότητας των πνευμόνων για μονοξείδιο του άνθρακα ή στη γενική βαθμολογία ευζωίας, σε ασθενείς με σποραδική ΛΑΜ.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το Rapamune αξιολογήθηκε σε μία ελεγχόμενη κλινική δοκιμή διάρκειας 36 μηνών, στην οποία εντάχθηκαν ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού, ηλικίας κάτω των 18 ετών, υψηλού ανοσολογικού κινδύνου, που ορίστηκε ως ιστορικό ενός ή περισσότερων επεισοδίων οξείας απόρριψης του αλλογενούς μοσχεύματος και/ή παρουσία χρόνιας νεφροπάθειας του αλλογενούς μοσχεύματος σε βιοψία νεφρού. Τα άτομα επρόκειτο να λάβουν Rapamune (με συγκεντρώσεις στόχους του σιρόλιμους από 5 έως 15 ng/ml) σε συνδυασμό με αναστολέα καλσινευρίνης και κορτικοστεροειδή ή επρόκειτο να λάβουν ανοσοκαταστολή βασισμένη σε αναστολέα καλσινευρίνης χωρίς το Rapamune. Η ομάδα του Rapamune απέτυχε να αποδείξει ανωτερότητα έναντι της ομάδας ελέγχου με βάση το πρώτο περιστατικό οξείας απόρριψης επιβεβαιωμένο με βιοψία, την απώλεια μοσχεύματος ή θάνατο. Σε κάθε ομάδα παρουσιάστηκε ένας θάνατος. Η χρήση του Rapamune σε συνδυασμό με αναστολέα της καλσινευρίνης και κορτικοστεροειδή συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας, διαταραχές λιπιδίων στον ορό (συμπεριλαμβανομένων, και όχι μόνο, αυξημένων τριγλυκεριδίων του ορού και ολικής χοληστερόλης) και λοιμώξεις των ουροφόρων οδών (βλ. παράγραφο 4.8).

Σε μία παιδιατρική κλινική μελέτη μεταμόσχευσης παρουσιάστηκε μη αποδεκτή υψηλή συχνότητα PTLD όταν χορηγήθηκε πλήρης δόση Rapamune σε παιδιά και εφήβους επιπρόσθετα με πλήρη δόση αναστολέων της καλσινευρίνης, σε συνδυασμό με βασιλιξιμάμπη και κορτικοστεροειδή (βλ. παράγραφο 4.8).

Σε μία αναδρομική αξιολόγηση της ηπατικής φλεβοαποφρακτικής νόσου (veno-occlusive disease, VOD) σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων μετά από πλήρη μυελοκαταστολή χρησιμοποιώντας κυκλοφωσφαμίδη και ολική σωματική ακτινοβολία, παρατηρήθηκε μία αυξημένη επίπτωση ηπατικής φλεβοαποφρακτικής νόσου σε ασθενείς που τους χορηγήθηκε Rapamune, ειδικά με ταυτόχρονη χορήγηση μεθοτρεξάτης.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Πόσιμο διάλυμα

Μετά τη χορήγηση του πόσιμου διαλύματος Rapamune, το σιρόλιμους απορροφάται ταχέως και επιτυγχάνει τη μέγιστη συγκέντρωση σε 1 ώρα στα υγιή άτομα που λαμβάνουν εφάπαξ δόσεις και σε 2 ώρες σε ασθενείς με σταθερά νεφρικά αλλομοσχεύματα που λαμβάνουν πολλαπλές δόσεις. Η συστηματική διαθεσιμότητα του σιρόλιμους, σε συνδυασμό με την παράλληλη χορήγηση κυκλοσπορίνης (Sandimmune), είναι περίπου 14 %. Μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση, η μέση συγκέντρωση του σιρόλιμους στο αίμα αυξάνεται περίπου στο 3πλάσιο. Ο τελικός χρόνος ημιζωής σε ασθενείς με σταθερό νεφρικό μόσχευμα, μετά από πολλαπλές δόσεις από του στόματος ήταν 62 ± 16 ώρες. Ωστόσο, ο δραστικός χρόνος ημιζωής είναι μικρότερος και οι μέσες συγκεντρώσεις στη σταθεροποιημένη κατάσταση επιτεύχθηκαν μετά 5 έως 7 ημέρες. Η αναλογία αίματος προς πλάσμα (Α/Π) είναι 36 και υποδεικνύει ότι το σιρόλιμους κατανέμεται εκτενώς στα έμμορφα συστατικά του αίματος.

Το σιρόλιμους αποτελεί υπόστρωμα τόσο για το κυτόχρωμα P450 3A4 (CYP3A4) όσο και τη γλυκοπρωτεΐνη Ρ. Το σιρόλιμους μεταβολίζεται εκτενώς με Ο-διμεθυλίωση και/ή υδροξυλίωση. Στο ολικό αίμα αναγνωρίζονται επτά κύριοι μεταβολίτες, περιλαμβανομένων των υδρόξυλ-, διμεθυλ- και υδροξυδιμεθυλ-. Το σιρόλιμους είναι η κύρια ένωση στο ανθρώπινο ολικό αίμα και συνεισφέρει

πλέον του 90% στην ανοσοκατασταλτική δραστηριότητα. Μετά από μία δόση [^{14}C] σιρόλιμους σε υγιείς εθελοντές, η πλειοψηφία (91,1%) της ραδιενέργειας βρέθηκε στα κόπρανα και μόνο ένα μικρό ποσοστό (2,2%) απεκκρίθηκε στα ούρα.

Οι κλινικές μελέτες του Rapamune δεν περιλαμβάνουν επαρκή αριθμό ασθενών ηλικίας άνω των 65 ετών, προκειμένου να καθοριστεί εάν θα ανταποκριθούν διαφορετικά από τους νεώτερους ασθενείς. Δεδομένα που αφορούν τις κατώτερες συγκεντρώσεις σιρόλιμους σε 35 ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών με νεφρικό μόσχευμα ήταν παρόμοια με αυτά του πληθυσμού ενηλίκων ($n=822$), ηλικίας 18 έως 65 ετών.

Σε παιδιατρικούς ασθενείς σε αιμοκάθαρση (30 % έως 50 % μείωση στο ρυθμό σπειραματικής διήθησης), στο εύρος ηλικιών 5 έως 11 ετών και 12 έως 18 ετών, η μέση διορθωμένη CL/F ανάλογα με το σωματικό βάρος, ήταν υψηλότερη για νεότερους παιδιατρικούς ασθενείς (580 ml/h/kg) απ' ό,τι για παιδιατρικούς ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας (450 ml/h/kg), συγκριτικά με τους ενήλικες (287 ml/h/kg). Υπήρξε μεγάλη διακύμανση μεταξύ των ατόμων στην ίδια ηλικιακή ομάδα.

Οι συγκεντρώσεις του σιρόλιμους μετρήθηκαν σε κλινικές μελέτες, ελεγχόμενες ως προς την συγκέντρωση, σε παιδιατρικούς ασθενείς με νεφρικό μόσχευμα, οι οποίοι λάμβαναν επίσης κυκλοσπορίνη και κορτικοστεροειδή. Ο στόχος για κατώτερα επίπεδα συγκεντρώσεων ήταν 10-20 ng/ml. Σε σταθεροποιημένη κατάσταση, 8 παιδιά ηλικίας 6-11 ετών έλαβαν μέση $\pm$ SD τιμή δόσεων των $1,75 \pm 0,71$ mg/ημέρα ($0,064 \pm 0,018$ mg/kg, $1,65 \pm 0,43$ mg/m²), ενώ 14 έφηβοι ηλικίας 12-18 ετών έλαβαν μέση $\pm$ SD τιμή δόσεων των $2,79 \pm 1,25$ mg/ημέρα ($0,053 \pm 0,0150$ mg/kg, $1,86 \pm 0,61$ mg/m²). Τα μικρότερα παιδιά είχαν υψηλότερη διορθωμένη CL/F ανάλογα με το σωματικό βάρος CL/F (214 ml/h/kg), σε σύγκριση με τους εφήβους (136 ml/h/kg). Τα στοιχεία αυτά καταδεικνύουν ότι τα μικρότερα παιδιά μπορεί να απαιτούν υψηλότερες δόσεις προσαρμοσμένες στο σωματικό βάρος, από αυτές των εφήβων και ενηλίκων, προκειμένου να επιτύχουν παρόμοιες συγκεντρώσεις στόχους. Ωστόσο, η ανάπτυξη τέτοιων ειδικών δοσολογικών συστάσεων για τα παιδιά απαιτεί περισσότερα στοιχεία προκειμένου να επιβεβαιωθούν με σιγουριά.

Σε ασθενείς με ήπια και μέτρια επιδείνωση της ηπατικής λειτουργίας (ταξινόμηση A ή B κατά Child-Pugh), οι μέσες τιμές AUC και $t_{1/2}$ για το σιρόλιμους αυξήθηκαν κατά 61 % και 43 %, αντίστοιχα και η CL/F μειώθηκε 33 %, συγκριτικά με τα φυσιολογικά υγιή άτομα. Σε ασθενείς με σοβαρή επιδείνωση της ηπατικής λειτουργίας (Κατηγορία C στην ταξινόμηση κατά Child-Pugh), οι μέσες τιμές AUC και $t_{1/2}$ για το σιρόλιμους αυξήθηκαν κατά 210 % και 170 %, αντίστοιχα και η CL/F μειώθηκε 67 %, συγκριτικά με τα φυσιολογικά υγιή άτομα. Ο μεγαλύτερος χρόνος ημίσειας ζωής παρατήθηκε σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, με καθυστέρηση στην επίτευξη της σταθεροποιημένης κατάστασης.

Φαρμακοκινητικές/φαρμακοδυναμικές σχέσεις

Η φαρμακοκινητική του σιρόλιμους ήταν παρόμοια στους διάφορους πληθυσμούς με νεφρική λειτουργία κυμαινόμενη από φυσιολογική έως ανύπαρκτη (ασθενείς σε αιμοκάθαρση).

Λεμφαγγειολειομυώματωση (LAM)

Σε μια κλινική δοκιμή ασθενών με LAM, η διάμεση ελάχιστη συγκέντρωση του σιρόλιμους στο ολικό αίμα μετά από 3 εβδομάδες λήψης δισκίων σιρόλιμους σε δόση 2 mg/ημέρα ήταν 6,8 ng/ml (ενδοτεταρτημοριακό εύρος 4,6 έως 9,0 ng/ml, $n=37$). Με έλεγχο της συγκέντρωσης (συγκεντρώσεις στόχοι 5 έως 15 ng/ml), η διάμεση συγκέντρωση του σιρόλιμους στο τέλος των 12 μηνών θεραπείας ήταν 6,8 ng/ml (ενδοτεταρτημοριακό εύρος 5,9 έως 8,9 ng/ml, $n=37$).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που δεν παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες, αλλά παρατηρήθηκαν σε ζώα, σε επίπεδα έκθεσης παρόμοια με τα κλινικά επίπεδα έκθεσης και με ενδεχόμενη σχέση με την κλινική χρήση, ήταν οι ακόλουθες: σχηματισμός κενотоπιών σε κύτταρα των νησιδίων του

παγκρέατος, εκφύλιση ορχικών σωληναρίων, έλκη γαστρεντερικού, οστικά κατάγματα και πόροι, ηπατική αιμοποίηση και πνευμονική φωσφολιπιδίωση.

Το σιρόλιμους δεν ήταν μεταλλαξιογόνο στις *in vitro* δοκιμές βακτηριακής ανάστροφης μετάλλαξης, στη δοκιμή χρωμοσωμικής παρέκκλισης σε κύτταρα Ωοθήκης Κινέζικου κρικητού, στη μεταλλαξιογόνο δοκιμή με κύτταρα λεμφώματος ποντικού ή στην *in vivo* μικροπυρηνική δοκιμή ποντικού.

Μελέτες καρκινογένεσης σε επίμυες και αρουραίους έδειξαν αυξημένη επίπτωση λεμφωμάτων (αρσενικούς και θηλυκούς επίμυες), ηπατοκυτταρικού αδενώματος και καρκινώματος (αρσενικοί επίμυες) και κοκκιοκυτταρικής λευχαιμίας (θηλυκοί επίμυες). Είναι γνωστό ότι μπορεί να συμβούν κακοήθειες (λέμφωμα) δευτερευόντως από τη χρόνια χρήση ανοσοκατασταλτικών παραγόντων και σε σπάνιες περιπτώσεις έχουν αναφερθεί σε ασθενείς. Σε επίμυες, αυξήθηκαν οι χρόνιες ελκωτικές βλάβες του δέρματος. Οι αλλαγές μπορεί να σχετίζονται με τη χρόνια ανοσοκαταστολή. Στους αρουραίους, τα αδενώματα των διαμέσων κυττάρων των όρχεων ήταν πιθανώς ενδεικτικά μίας απάντησης στην ωχρινοποιητική ορμόνη, ειδική του είδους και συνήθως θεωρούνται περιορισμένης κλινικής σημασίας.

Σε μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγή παρατηρήθηκε μειωμένη γονιμότητα στους αρσενικούς αρουραίους. Σε μελέτη 13 εβδομάδων σε αρουραίους αναφέρθηκαν μερικώς αναστρέψιμες μειώσεις στις μετρήσεις του σπέρματος. Ελάττωση στο βάρος των όρχεων και/ή ιστολογικές βλάβες (π.χ. ατροφία των σωληναρίων και γιγαντιαία κύτταρα των σωληναρίων) παρατηρήθηκαν σε αρουραίους και σε μία μελέτη με πιθήκους. Στους αρουραίους το σιρόλιμους προκάλεσε εμβρυοτοξικότητα, η οποία εκδηλώθηκε με θνησιμότητα και μειωμένο βάρος εμβρύων (με τις σχετικές καθυστερήσεις στην οστέωση του σκελετού) (βλ. παράγραφο 4.6).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πολυσορβικό 80 (E433)

Phosal 50 PG (φωσφατιδυλχολίνη, προπυλενογλυκόλη [E1520], μονο-και διγλυκερίδια, αιθανόλη, λιπαρά οξέα σόγιας και ασκορβυλεστεράς παλμιτικός).

6.2 Ασυμβατότητες

Το Rapamune δεν πρέπει να διαλύεται σε χυμό γκρέιπφρουτ ή σε οποιοδήποτε άλλο υγρό εκτός από νερό ή χυμό πορτοκάλι. (βλ. παράγραφο 6.6).

Το πόσιμο διάλυμα Rapamune περιέχει πολυσορβικό-80, που είναι γνωστό ότι αυξάνει το ρυθμό εκχύλισης του di-(2-φθαλικού αιθυλεξυλεστερά (DEHP) από το πολυβινυλοχλωρίδιο (PCV). Είναι σημαντικό να ακολουθούνται οι οδηγίες για άμεση πόση του ποσίου διαλύματος Rapamune, όταν χρησιμοποιείται ένας πλαστικός περιέκτης για την αραίωση και/ή τη χορήγηση (βλ. παράγραφο 6.6).

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια.

30 ημέρες για την ανοιγμένη φιάλη.

24 ώρες για τη δοσολογική σύριγγα (σε θερμοκρασία δωματίου, αλλά να μην υπερβαίνει τους 25°C).

Μετά την αραίωση, (βλ. παράγραφο 6.6) το παρασκεύασμα θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C-8°C).

Φυλάσσετε στην αρχική φιάλη για να προστατεύεται από το φως.

Εάν είναι απαραίτητο, ο ασθενής μπορεί να φυλάξει τις φιάλες σε θερμοκρασία δωματίου έως τους 25°C για ένα μικρό χρονικό διάστημα (24 ώρες).

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά τη διάλυση φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κάθε συσκευασία περιέχει: μία φιάλη (γυαλί καφέ χρώματος) με 60 ml διάλυμα Rapamune, έναν προσαρμογέα σύριγγας, 30 δοσολογικές σύριγγες (πολυπροπυλένιο καφέ χρώματος) και μία θήκη μεταφοράς σύριγγας.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Οδηγίες χρήσης και χειρισμού:

Η δοσολογική σύριγγα πρέπει να χρησιμοποιείται για να ληφθεί η συνταγογραφημένη ποσότητα Rapamune από τη φιάλη. Αδειάστε τη σωστή ποσότητα Rapamune από τη σύριγγα μόνο σε ένα γυάλινο ή πλαστικό περιέκτη με τουλάχιστον 60 ml νερού ή χυμού πορτοκαλιού. Κανένα άλλο υγρό, συμπεριλαμβανομένου του χυμού γκρέιπφρουτ, δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται για την αραίωση. Αναδεύστε έντονα και πιείτε το αμέσως. Ξαναγεμίστε τον περιέκτη με επιπλέον όγκο (120 ml τουλάχιστον) νερού ή χυμού πορτοκαλιού, αναδεύστε έντονα, και πιείτε το αμέσως.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ (ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/01/171/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 13 Μαρτίου 2001
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 13 Μαρτίου 2011

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

07/2022

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rapamune 0,5 mg επικαλυμμένα δισκία
Rapamune 1 mg επικαλυμμένα δισκία
Rapamune 2 mg επικαλυμμένα δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Rapamune 0,5 mg επικαλυμμένα δισκία
Κάθε επικαλυμμένο δισκίο περιέχει 0,5 mg σιρόλιμους.

Rapamune 1 mg επικαλυμμένα δισκία
Κάθε επικαλυμμένο δισκίο περιέχει 1 mg σιρόλιμους.

Rapamune 2 mg επικαλυμμένα δισκία
Κάθε επικαλυμμένο δισκίο περιέχει 2 mg σιρόλιμους.

Έκδοχα με γνωστές δράσεις:

Rapamune 0,5 mg επικαλυμμένα δισκία
Κάθε δισκίο περιέχει 86,4 mg λακτόζης μονοϋδρικής και 215,7 mg σακχαρόζης.

Rapamune 1 mg επικαλυμμένα δισκία
Κάθε δισκίο περιέχει 86,4 mg λακτόζης μονοϋδρικής και 215,8 mg σακχαρόζης.

Rapamune 2 mg επικαλυμμένα δισκία
Κάθε δισκίο περιέχει 86,4 mg λακτόζης μονοϋδρικής και 214,4 mg σακχαρόζης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο δισκίο (δισκίο).

Rapamune 0,5 mg επικαλυμμένα δισκία
Επικαλυμμένο δισκίο, χρώματος ανοιχτού καφέ και τριγωνικού σχήματος, με την ένδειξη “RAPAMUNE 0.5 mg” στην μία πλευρά.

Rapamune 1 mg επικαλυμμένα δισκία
Επικαλυμμένο δισκίο, χρώματος λευκού και τριγωνικού σχήματος, με την ένδειξη “RAPAMUNE 1 mg” στην μία πλευρά.

Rapamune 2 mg επικαλυμμένα δισκία
Επικαλυμμένο δισκίο, χρώματος κίτρινου έως μπεζ και τριγωνικού σχήματος, με την ένδειξη “RAPAMUNE 2 mg” στην μία πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Rapamune ενδείκνυται σε ενήλικες ασθενείς για την πρόληψη της απόρριψης οργάνων με χαμηλό έως μέτριο ανοσολογικό κίνδυνο, που λαμβάνουν νεφρικό μόσχευμα. Συνιστάται να χρησιμοποιείται το Rapamune αρχικά σε συνδυασμό με μικρογαλάκτωμα κυκλοσπορίνης και κορτικοστεροειδή για 2

έως 3 μήνες. Το Raramune μπορεί να συνεχιστεί ως θεραπεία συντήρησης μαζί με κορτικοστεροειδή, μόνο εάν το μικρογαλάκτωμα κυκλοσπορίνης μπορεί να διακοπεί σταδιακά (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.1).

Το Raramune ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με σποραδική λεμφαγγειολειομυώματωση, με μέτρια πνευμονοπάθεια ή φθίνουσα πνευμονική λειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Προφύλαξη απόρριψης οργάνων

Η θεραπεία θα πρέπει να αρχίζει και να παραμένει υπό την καθοδήγηση ενός ιατρού εξειδικευμένου στις μεταμοσχεύσεις.

Αρχική θεραπεία (2 έως 3 μήνες μετά τη μεταμόσχευση)

Το σύνηθες δοσολογικό σχήμα για το Raramune είναι εφάπαξ δόση εφόδου 6 mg από στόματος, χορηγούμενη όσο το δυνατόν πιο σύντομα μετά τη μεταμόσχευση, ακολουθούμενη από 2 mg μία φορά την ημέρα έως ότου είναι διαθέσιμα τα αποτελέσματα της παρακολούθησης των θεραπευτικών συγκεντρώσεων του φαρμακευτικού προϊόντος (βλ. *Παρακολούθηση των θεραπευτικών συγκεντρώσεων του φαρμακευτικού προϊόντος και προσαρμογή της δόσης*). Στη συνέχεια η δόση του Raramune πρέπει να εξατομικεύεται έτσι ώστε οι ελάχιστες συγκεντρώσεις του στο ολικό αίμα (C0/trough) να κυμαίνονται μεταξύ 4 και 12 ng/ml (χρωματογραφική μέθοδος). Η θεραπεία με Raramune θα πρέπει να βελτιστοποιηθεί με σταδιακή μείωση της δοσολογίας των στεροειδών και του μικρογαλακτώματος κυκλοσπορίνης. Το προτεινόμενο εύρος της ελάχιστης συγκέντρωσης κυκλοσπορίνης (C0/trough) για τους πρώτους 2-3 μήνες μετά τη μεταμόσχευση είναι 150-400 ng/ml (μονοκλωνική μέθοδος ή άλλη ισότιμη τεχνική) (βλ. παράγραφο 4.5).

Για να ελαχιστοποιηθούν οι διακυμάνσεις, το Raramune θα πρέπει να λαμβάνεται σε σταθερό χρονικό συσχετισμό με την κυκλοσπορίνη, 4 ώρες μετά τη χορήγηση της κυκλοσπορίνης, αλλά πάντα είτε με είτε χωρίς φαγητό (βλ. παράγραφο 5.2).

Θεραπεία συντήρησης

Η κυκλοσπορίνη θα πρέπει να διακόπτεται σταδιακά μέσα σε 4 έως 8 εβδομάδες και η δόση του Raramune θα πρέπει να ρυθμίζεται για να επιτευχθούν ελάχιστες συγκεντρώσεις στο ολικό αίμα 12 έως 20 ng/ml (χρωματογραφική μέθοδος, βλ. *Παρακολούθηση των θεραπευτικών συγκεντρώσεων του φαρμακευτικού προϊόντος και προσαρμογή της δόσης*). Το Raramune θα πρέπει να δίνεται με κορτικοστεροειδή. Σε ασθενείς στους οποίους η διακοπή της κυκλοσπορίνης είναι είτε αποτυχημένη είτε δεν μπορεί να δοκιμαστεί, ο συνδυασμός της κυκλοσπορίνης και του Raramune δεν θα πρέπει να διατηρείται για περισσότερο από 3 μήνες μετά τη μεταμόσχευση. Σε αυτούς τους ασθενείς όταν είναι κλινικά κατάλληλο, το Raramune θα πρέπει να διακοπεί και να γίνει έναρξη ενός εναλλακτικού ανοσοκατασταλτικού σχήματος.

Παρακολούθηση των θεραπευτικών συγκεντρώσεων του φαρμακευτικού προϊόντος και προσαρμογή της δόσης

Τα επίπεδα σιρόλιμους στο ολικό αίμα θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά στους ακόλουθους πληθυσμούς:

- (1) σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία
- (2) όταν χορηγούνται συγχρόνως επαγωγείς ή αναστολείς του CYP3A4 ή/και της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp) και μετά από τη διακοπή τους (βλ. παράγραφο 4.5) και/ή
- (3) εάν η δοσολογία της κυκλοσπορίνης μειωθεί σημαντικά ή διακοπεί, καθώς αυτοί οι πληθυσμοί είναι πολύ πιθανό να έχουν ειδικές δοσολογικές απαιτήσεις.

Παρακολούθηση των θεραπευτικών συγκεντρώσεων του φαρμακευτικού προϊόντος δεν θα πρέπει να αποτελεί τη μόνη βάση για την προσαρμογή της θεραπείας με σιρόλιμους. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δοθεί στα κλινικά σημεία/συμπτώματα, στις βιοψίες ιστών και στις εργαστηριακές παραμέτρους.

Οι περισσότεροι ασθενείς που έλαβαν 2 mg Rapamune 4 ώρες μετά την κυκλοσπορίνη είχαν ελάχιστα επίπεδα σιρόλιμους στο ολικό αίμα εντός του επιθυμητού εύρους τιμών από 4 έως 12 ng/ml (εκπεφρασμένες σε τιμές χρωματογραφικής μεθόδου). Η βέλτιστη θεραπεία απαιτεί παρακολούθηση των θεραπευτικών συγκεντρώσεων του φαρμακευτικού προϊόντος σε όλους τους ασθενείς.

Ιδανικότερα, οι προσαρμογές των δόσεων του Rapamune πρέπει να βασίζονται σε περισσότερες από μία μετρήσεις του ελάχιστου επιπέδου το οποίο λαμβάνεται τουλάχιστον 5 ημέρες μετά την τελευταία αλλαγή δοσολογίας.

Οι ασθενείς μπορούν να αλλάξουν από το πόσιμο διάλυμα Rapamune σε θεραπεία με δισκία διατηρώντας τα ίδια mg. Συνιστάται ο έλεγχος του ελάχιστου επιπέδου να γίνεται 1 ή 2 εβδομάδες μετά από αλλαγή της δοσολογικής μορφής ή περιεκτικότητας του δισκίου, έτσι ώστε να επιβεβαιώνεται ότι η ελάχιστη συγκέντρωση είναι μέσα στα συνιστώμενα όρια.

Μετά τη διακοπή της θεραπείας με κυκλοσπορίνη, συνιστάται το εύρος των ελαχίστων επιπέδων να κυμαίνεται από 12 έως 20 ng/ml (χρωματογραφική μέθοδος). Η κυκλοσπορίνη αναστέλλει τον μεταβολισμό του σιρόλιμους και κατά συνέπεια τα επίπεδα του σιρόλιμους θα μειωθούν όταν η κυκλοσπορίνη διακοπεί, εκτός εάν η δόση του σιρόλιμους αυξηθεί. Κατά μέσο όρο, η δόση του σιρόλιμους χρειάζεται να είναι 4 φορές υψηλότερη για να αντισταθμίζεται τόσο η απουσία της φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης (2 φορές αύξηση) όσο και οι ενίσχυση της ανοσοκαταστολής που απαιτείται σε απουσία της κυκλοσπορίνης (2 φορές αύξηση). Ο ρυθμός αύξησης της δόσης του σιρόλιμους θα πρέπει να αντιστοιχεί στον ρυθμό διακοπής της κυκλοσπορίνης.

Εάν απαιτείται(ούνται) περαιτέρω προσαρμογή(ές) της δόσης κατά τη θεραπεία συντήρησης (μετά τη διακοπή της κυκλοσπορίνης), στους περισσότερους ασθενείς οι προσαρμογές αυτές μπορούν να γίνουν με βάση την αρχή της αναλογίας: νέα δόση Rapamune=τρέχουσα δόση x (συγκέντρωση στόχος/τρέχουσα συγκέντρωση). Μία δόση εφόδου μπορεί να χρειαστεί να χορηγηθεί επιπρόσθετα σε μία νέα δόση συντήρησης όταν είναι αναγκαίο να αυξηθούν σημαντικά τα κατώτερα επίπεδα συγκέντρωσης του σιρόλιμους: δόση εφόδου Rapamune=3 x (νέα δόση συντήρησης – τρέχουσα δόση συντήρησης). Η μέγιστη δόση Rapamune που χορηγείται σε μία ημέρα δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 40 mg. Εάν η εκτιμώμενη ημερήσια δόση υπερβαίνει τα 40 mg λόγω της προσθήκης μίας δόσης εφόδου, η δόση εφόδου θα πρέπει να χορηγείται εντός 2 ημερών. Τα ελάχιστα επίπεδα συγκέντρωσης του σιρόλιμους θα πρέπει να παρακολουθούνται τουλάχιστον 3 έως 4 ημέρες μετά τη(τις) δόση(εις) εφόδου.

Το προτεινόμενο εύρος τιμών των ελαχίστων συγκεντρώσεων 24ώρου για το σιρόλιμους βασίζεται σε χρωματογραφικές μεθόδους. Έχουν χρησιμοποιηθεί αρκετές μέθοδοι για τη μέτρηση των συγκεντρώσεων του σιρόλιμους στο ολικό αίμα. Σήμερα στην κλινική πρακτική, οι συγκεντρώσεις του σιρόλιμους στο ολικό αίμα προσδιορίζονται τόσο με χρωματογραφικές όσο και με ανοσοενζυμικές μεθόδους. Οι τιμές των συγκεντρώσεων που λαμβάνονται από τις δύο αυτές διαφορετικές μεθόδους δεν είναι συγκρίσιμες. Όλες οι συγκεντρώσεις του σιρόλιμους που αναφέρονται στην παρούσα Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος είχαν μετρηθεί είτε χρησιμοποιώντας χρωματογραφικές μεθόδους ή έχουν μετατραπεί στις αντίστοιχες μονάδες της χρωματογραφικής μεθόδου. Προσαρμογές στο επιθυμητό εύρος τιμών θα πρέπει να γίνονται σύμφωνα με τη μέθοδο που χρησιμοποιείται για τον καθορισμό των ελαχίστων επιπέδων συγκέντρωσης του σιρόλιμους. Δεδομένου ότι τα αποτελέσματα εξαρτώνται από τη μέθοδο και το εργαστήριο και μπορεί να μεταβληθούν με το χρόνο, η ρύθμιση του επιθυμητού εύρους τιμών πρέπει να βασιστεί σε λεπτομερή γνώση της συγκεκριμένης μεθόδου που χρησιμοποιείται στο εκάστοτε εργαστήριο. Οι ιατροί συνεπώς θα πρέπει να ενημερώνονται συνεχώς από τους υπεύθυνους αντιπροσώπους των τοπικών τους εργαστηρίων σχετικά με την απόδοση της μεθόδου που χρησιμοποιείται τοπικά για τον καθορισμό των επιπέδων του σιρόλιμους.

Ασθενείς με σποραδική λεμφαγγειοлейωμωμάτωση (Σποραδική ΛΑΜ)

Η θεραπεία θα πρέπει να αρχίζει και να παραμένει υπό την καθοδήγηση ενός ιατρού εξειδικευμένου στις μεταμοσχεύσεις.

Για ασθενείς με σποραδική ΛΑΜ, η αρχική δόση Rapamune θα πρέπει να είναι 2 mg/ημέρα. Οι ελάχιστες συγκεντρώσεις του σιρόλιμους στο ολικό αίμα θα πρέπει να μετρώνται σε 10 έως 20 ημέρες, με προσαρμογή της δοσολογίας για τη διατήρηση των συγκεντρώσεων μεταξύ 5 έως 15 ng/ml.

Στους περισσότερους ασθενείς, οι προσαρμογές της δόσης μπορούν να γίνουν με βάση την αρχή της αναλογίας: νέα δόση Rapamune = τρέχουσα δόση x (συγκέντρωση στόχος/τρέχουσα συγκέντρωση). Οι συχνές προσαρμογές της δόσης του Rapamune με βάση τις συγκεντρώσεις του σιρόλιμους σε μη σταθερή κατάσταση μπορεί να οδηγήσουν σε υπερδοσολογία ή υποδοσολογία, επειδή το σιρόλιμους έχει μεγάλο χρόνο ημίσειας ζωής. Μετά την προσαρμογή της δόσης συντήρησης του Rapamune, οι ασθενείς θα πρέπει να συνεχίσουν να λαμβάνουν τη νέα δόση συντήρησης για τουλάχιστον 7 έως 14 ημέρες πριν από την περαιτέρω προσαρμογή της δοσολογίας, με την παρακολούθηση της συγκέντρωσης. Μετά την επίτευξη σταθερής δόσης, θα πρέπει να πραγματοποιείται παρακολούθηση της συγκέντρωσης του φαρμάκου τουλάχιστον κάθε 3 μήνες.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα από ελεγχόμενες μελέτες για τη θεραπεία της σποραδικής ΛΑΜ διάρκειας άνω του ενός έτους. Συνεπώς, το όφελος της θεραπείας θα πρέπει να επαναξιολογείται κατά τη μακροχρόνια χρήση.

Ειδικοί πληθυσμοί

Πληθυσμός Μαύρης φυλής

Υπάρχουν περιορισμένες πληροφορίες που υποδεικνύουν ότι δέκτες νεφρικών μοσχευμάτων που ανήκουν στη Μαύρη φυλή (στην πλειοψηφία τους Αфро-Αμερικανοί) χρειάζονται υψηλότερες δόσεις και υψηλότερο επίπεδο ελαχίστων συγκεντρώσεων σιρόλιμους, ώστε να εξασφαλίσουν την ίδια αποτελεσματικότητα με εκείνη που παρατηρείται σε ασθενείς που δεν ανήκουν στη Μαύρη φυλή. Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας είναι πολύ περιορισμένα ώστε να επιτρέψουν ειδικές συστάσεις για τη χρήση του σιρόλιμους σε λήπτες της Μαύρης φυλής.

Ηλικιωμένοι

Οι κλινικές μελέτες με το πόσιμο διάλυμα Rapamune δεν περιλαμβάνουν επαρκή αριθμό ασθενών ηλικίας άνω των 65 ετών προκειμένου να καθοριστεί εάν αυτοί θα ανταποκριθούν διαφορετικά από τους νεότερους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η κάθαρση του σιρόλιμους μπορεί να μειωθεί σε ασθενείς με επηρεασμένη ηπατική λειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2). Σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, συνιστάται η δόση συντήρησης του Rapamune να μειωθεί κατά το ήμισυ περίπου.

Συστήνεται να παρακολουθούνται στενά τα ελάχιστα επίπεδα του σιρόλιμους στο ολικό αίμα σε ασθενείς με επηρεασμένη ηπατική λειτουργία (βλ. Παρακολούθηση των θεραπευτικών συγκεντρώσεων του φαρμακευτικού προϊόντος και προσαρμογή της δόσης). Δεν είναι απαραίτητο να τροποποιηθεί η δόση εφόδου του Rapamune.

Σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, θα πρέπει να παρακολουθούνται οι ελάχιστες συγκεντρώσεις κάθε 5 με 7 ημέρες, έως ότου 3 συνεχόμενες μετρήσεις δείξουν σταθερές συγκεντρώσεις του σιρόλιμους μετά την προσαρμογή της δόσης ή μετά τη δόση εφόδου, λόγω καθυστέρησης επίτευξης της σταθεροποιημένης κατάστασης εξαιτίας του παρατεταμένου χρόνου ημίσειας ζωής.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Raramune στα παιδιά και τους εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Τα μέχρι στιγμής διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2, ωστόσο δεν μπορεί να γίνει σύσταση σχετικά με τη δοσολογία.

Τρόπος χορήγησης

Το Raramune προορίζεται μόνο για από στόματος χρήση.

Η βιοδιαθεσιμότητα δεν έχει υπολογισθεί για τα δισκία, αν αυτά έχουν θρυμματισθεί, μασηθεί ή κοπεί, και συνεπώς αυτό πρέπει να επισημαίνεται.

Για να ελαχιστοποιηθούν οι διακυμάνσεις, το Raramune θα πρέπει να λαμβάνεται σταθερά, είτε με είτε χωρίς φαγητό.

Ο χυμός γκρέιπφρουτ πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.5).

Πολλαπλά δισκία των 0,5 mg δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ως υποκατάστατο του δισκίου του 1 mg ή για άλλες περιεκτικότητες (βλ. παράγραφο 5.2).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το Raramune δεν έχει μελετηθεί επαρκώς σε ασθενείς με νεφρικό μόσχευμα με υψηλό ανοσολογικό κίνδυνο, συνεπώς δε συστήνεται η χρήση του σε ασθενείς αυτής της ομάδας (βλ. παράγραφο 5.1).

Σε ασθενείς με νεφρικό μόσχευμα με καθυστερημένη λειτουργία του μοσχεύματος, το σιρόλιμους μπορεί να επιβραδύνει την επαναφορά της νεφρικής λειτουργίας.

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένων αντιδράσεων αναφυλαξίας/αναφυλακτοειδών αντιδράσεων, αγγειοοιδήματος, αποφολιδωτικής δερματίτιδας και αγγειίτιδας εξ' υπερευαισθησίας, έχουν συσχετισθεί με τη χορήγηση σιρόλιμους (βλ. παράγραφο 4.8).

Ταυτόχρονη θεραπεία

Ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες (Σε ασθενείς με νεφρικό μόσχευμα μόνο)

Σε κλινικές μελέτες το σιρόλιμους έχει χορηγηθεί παράλληλα με τους παρακάτω παράγοντες: τακρόλιμους, κυκλοσπορίνη, αζαθειοπρίνη, μυκοφαινόλη μοφετίλ, κορτικοστεροειδή και κυτταροτοξικά αντισώματα. Η χορήγηση του σιρόλιμους σε συνδυασμό με άλλους ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες δεν έχει διερευνηθεί εκτεταμένα.

Η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται κατά την ταυτόχρονη χορήγηση Raramune και κυκλοσπορίνης. Συνιστάται να γίνεται κατάλληλη αναπροσαρμογή του ανοσοκατασταλτικού σχήματος σε ασθενείς στους οποίους αυξάνονται τα επίπεδα της κρεατινίνης στον ορό. Πρέπει να δίδεται προσοχή όταν συγχωρηγούνται άλλοι παράγοντες, που είναι γνωστό ότι έχουν επιβλαβή επίδραση στη νεφρική λειτουργία.

Οι ασθενείς που έλαβαν κυκλοσπορίνη και Rapamune για περισσότερο από 3 μήνες είχαν υψηλότερα επίπεδα κρεατινίνης στον ορό και χαμηλότερους ρυθμούς σπειραματικής διήθησης συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν κυκλοσπορίνη και εικονικό φάρμακο ή αζαθειοπρίνη ως ομάδες ελέγχου. Οι ασθενείς που διέκοψαν επιτυχώς την κυκλοσπορίνη, είχαν χαμηλότερα επίπεδα κρεατινίνης στον ορό και υψηλότερους υπολογιζόμενους ρυθμούς σπειραματικής διήθησης, καθώς επίσης και χαμηλότερη επίπτωση κακοηθειών, συγκριτικά με τους ασθενείς που παρέμειναν στην κυκλοσπορίνη. Η συνέχιση της συγχορήγησης κυκλοσπορίνης και Rapamune ως θεραπεία συντήρησης δεν μπορεί να συστηθεί.

Βάσει πληροφοριών από επακόλουθες κλινικές μελέτες, η χρήση του Rapamune, της μυκοφαινόλης μοφετίλ και των κορτικοστεροειδών, σε συνδυασμό με την εισαγωγή αντισώματος έναντι του υποδοχέα της Ιντερλευκίνης 2 (IL-2R Ab), δε συνιστάται στη *de novo* θεραπεία για μεταμόσχευση νεφρού (βλ. παράγραφο 5.1).

Συνιστάται η περιοδική παρακολούθηση της αποβολής πρωτεΐνης στα ούρα με ποσοτικό προσδιορισμό. Σε μία μελέτη αξιολόγησης της αλλαγής θεραπευτικής αγωγής από αναστολείς καλσινευρίνης σε Rapamune σε υπό θεραπεία συντήρησης ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού, η αυξημένη αποβολή πρωτεΐνης στα ούρα παρατηρήθηκε συχνά μεταξύ του 6^{ου} και 24^{ου} μήνα μετά την αλλαγή θεραπευτικής αγωγής σε Rapamune (βλ. παράγραφο 5.1). Νέα εκδήλωση νεφρωσικού συνδρόμου αναφέρθηκε επίσης στο 2% των ασθενών της μελέτης (βλ. παράγραφο 4.8). Βάσει πληροφοριών από μια ανοιχτή τυχαioποιημένη μελέτη, η αλλαγή θεραπευτικής αγωγής από τον αναστολέα καλσινευρίνης τακρόλιμους σε Rapamune, σε υπό συντήρηση ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού συσχετίστηκε με ένα μη ευνοϊκό προφίλ ασφαλείας χωρίς όφελος αποτελεσματικότητας και συνεπώς δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 5.1).

Η ταυτόχρονη χρήση του Rapamune με έναν αναστολέα καλσινευρίνης μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο πρόκλησης αιμολυτικού ουραιμικού συνδρόμου/θρομβωτικής θρομβοκυτοπενικής πορφύρας/θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας από τον αναστολέα καλσινευρίνης.

Αναστολείς της αναγωγής του HMG-CoA

Σε κλινικές μελέτες, η ταυτόχρονη χορήγηση Rapamune και αναστολέων της αναγωγής του HMG-CoA και/ή των φιβρατών ήταν καλά ανεκτή. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Rapamune με ή χωρίς κυκλοσπορίνη Α (CsA), οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για αυξημένα επίπεδα λιπιδίων και οι ασθενείς στους οποίους χορηγείται αναστολέας της αναγωγής του HMG-CoA και/ή φιβράτη, θα πρέπει να παρακολουθούνται για την πιθανή ανάπτυξη ραβδομυόλυσης και άλλων ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως περιγράφονται στην αντίστοιχη Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος αυτών των παραγόντων.

Κυτόχρωμα των ισοενζύμων P450 και P-γλυκοπρωτεΐνη

Η συγχορήγηση του σιρόλιμους με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 ή/και της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gr) που είναι αντλία εκροής για πολλά φάρμακα (όπως η κετοконаζόλη, η βορικοναζόλη, η ιτρακοναζόλη, η τελιθρομυκίνη ή η κλαριθρομυκίνη) μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα του σιρόλιμους στο αίμα και δεν συνιστάται.

Η συγχορήγηση με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 και/ή της P-gr (όπως η ριφαμπίνη, η ριφαμπουτίνη) δεν συνιστάται.

Εάν η συγχορήγηση επαγωγέων ή αναστολέων του CYP3A4 ή/και της P-gr δεν μπορεί να αποφευχθεί, συνιστάται η παρακολούθηση των κατώτατων συγκεντρώσεων του σιρόλιμους στο ολικό αίμα και της κλινικής κατάστασης του ασθενούς κατά την ταυτόχρονη χορήγηση με σιρόλιμους και μετά τη διακοπή τους. Ενδέχεται να απαιτηθεί προσαρμογή της δόσης του σιρόλιμους (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.5).

Αγγειοσπασμός

Η ταυτόχρονη χορήγηση Rapamune και αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης (AMEA) έχει επιφέρει αντιδράσεις τύπου αγγειονευρωτικού οιδήματος. Τα αυξημένα επίπεδα σιρόλιμους, για παράδειγμα λόγω αλληλεπίδρασης με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4, (με ή χωρίς ταυτόχρονη χρήση με αναστολείς AMEA) μπορεί επίσης να ενισχύσουν το αγγειοσπασμό (βλ.

παράγραφο 4.5). Σε μερικές περιπτώσεις, το αγγειοοίδημα υπεστράφη έπειτα από διακοπή ή μείωση της δόσης του Rapamune.

Έχουν παρατηρηθεί αυξημένα ποσοστά επιβεβαιωμένης δια βιοψίας οξείας απόρριψης (BCAR) σε ασθενείς με νεφρικό μόσχευμα, κατά την ταυτόχρονη χρήση του σιρόλιμους με αναστολείς AMEA (βλ. παράγραφο 5.1). Οι ασθενείς που λαμβάνουν σιρόλιμους θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά εάν λαμβάνουν ταυτόχρονα αναστολείς AMEA.

Εμβολιασμός

Τα ανοσοκατασταλτικά μπορεί να επηρεάσουν την ανοσολογική απάντηση σε εμβολιασμό. Κατά τη θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά, συμπεριλαμβανομένου του Rapamune, ο εμβολιασμός μπορεί να είναι λιγότερο αποτελεσματικός. Η χρήση ζωντανών εμβολίων πρέπει να αποφεύγεται κατά τη θεραπεία με Rapamune.

Κακοήθης νεοπλασία

Αυξημένη ευαισθησία σε λοιμώξεις και πιθανή ανάπτυξη λεμφώματος και άλλων κακοηθειών, ιδιαίτερα του δέρματος, μπορεί να προκληθούν από την ανοσοκαταστολή (βλ. παράγραφο 4.8). Όπως συνηθίζεται σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο του δέρματος, η έκθεση στον ήλιο και την υπεριώδη ακτινοβολία θα πρέπει να περιορίζεται, χρησιμοποιώντας προστατευτική ένδυση και αντιηλιακά σκευάσματα με υψηλό δείκτη προστασίας.

Λοιμώξεις

Υπερκαταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος μπορεί επίσης να αυξήσει την ευαισθησία σε λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων των ευκαιριακών λοιμώξεων (βακτηριακές, μυκητιασικές, ιογενείς και πρωτοζωϊκές), θανατηφόρων λοιμώξεων και σηψαιμιών.

Ανάμεσα σ' αυτές τις καταστάσεις, σε ασθενείς με νεφρικό μόσχευμα, συγκαταλέγονται η νεφροπάθεια σχετιζόμενη με τον ιό BK και η προοδευτική πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML) σχετιζόμενη με τον ιό JC. Αυτές οι λοιμώξεις συχνά σχετίζονται με ένα υψηλό συνολικά ανοσοκατασταλτικό φορτίο, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές ή θανατηφόρες καταστάσεις και τις οποίες οι ιατροί θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη στην διαφορική διάγνωση σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς με επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας ή νευρολογικά συμπτώματα.

Έχουν αναφερθεί περιστατικά πνευμονίας από *Pneumocystis carinii* σε ασθενείς με νεφρικό μόσχευμα που δεν λάμβαναν αντιμικροβιακή προφύλαξη. Συνεπώς, θα πρέπει να χορηγείται αντιμικροβιακή προφύλαξη για την πνευμονία από *Pneumocystis carinii* για τους πρώτους 12 μήνες μετά τη μεταμόσχευση.

Συνιστάται προφύλαξη από τον κυτταρομεγαλοϊό για 3 μήνες μετά τη μεταμόσχευση νεφρού, ειδικά για τους ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο να νοσήσουν από κυτταρομεγαλοϊό.

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, συνιστάται να παρακολουθούνται στενά τα ελάχιστα επίπεδα τιμών του σιρόλιμους στο ολικό αίμα. Σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, συνιστάται μείωση της δόσης συντήρησης κατά το ήμισυ λόγω της μειωμένης κάθαρσης (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2). Δεδομένου ότι ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι παρατεταμένος σε αυτούς τους ασθενείς, η παρακολούθηση των συγκεντρώσεων του φαρμάκου μετά τη δόση εφόδου ή αλλαγή της δόσης θα πρέπει να γίνεται για ένα παρατεταμένο χρονικό διάστημα μέχρι να επιτευχθούν σταθερές συγκεντρώσεις (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Πληθυσμοί με μεταμόσχευση πνευμόνων και ήπατος

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Rapamune ως ανοσοκατασταλτική θεραπεία δεν έχει αποδειχθεί σε ασθενείς με μεταμόσχευση ήπατος ή πνευμόνων, οπότε τέτοια χρήση δεν συνιστάται.

Σε δύο κλινικές μελέτες με *de novo* ασθενείς ηπατικών μοσχευμάτων, η χρήση του σιρόλιμους μαζί με κυκλοσπορίνη ή τακρόλιμους συσχετίστηκε με αύξηση της συχνότητας θρόμβωσης της ηπατικής αρτηρίας, που κατά κανόνα οδήγησαν σε απώλεια μοσχεύματος ή σε θάνατο.

Μία κλινική μελέτη σε ασθενείς με μεταμόσχευση ήπατος οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν, 6-144 μήνες μετά τη μεταμόσχευση ήπατος, σε αλλαγή της θεραπευτικής αγωγής από αναστολείς καλσινευρίνης (AKN) σε αγωγή με σιρόλιμους, έναντι ασθενών που συνέχισαν τη θεραπευτική αγωγή με AKN, απέτυχε να επιδείξει υπεροχή στην μεταβολή του ρυθμού σπειραματικής διήθησης στους 12 μήνες όταν αυτή προσαρμόζεται στην τιμή αναφοράς κατά την έναρξη της μελέτης (-4,45 mL/min και -3,07 mL/min, αντίστοιχα). Η μελέτη επίσης απέτυχε να δείξει μη-κατωτερότητα στον συνδυασμένο δείκτη του ρυθμού απώλειας μοσχεύματος, ελλειπόντων στοιχείων επιβίωσης ή θάνατο για την ομάδα που άλλαξε θεραπευτική αγωγή σε σιρόλιμους, έναντι της ομάδας που συνέχισε τη θεραπευτική αγωγή με AKN. Η συχνότητα θανάτων στην ομάδα που άλλαξε θεραπευτική αγωγή σε σιρόλιμους, ήταν υψηλότερη από αυτήν στην ομάδα ασθενών που συνέχισαν τη θεραπευτική αγωγή με AKN, παρότι οι τιμές δεν ήταν σημαντικά διαφορετικές. Οι συχνότητες της πρόωρης διακοπής από τη μελέτη, του συνόλου των ανεπιθύμητων ενεργειών (και λοιμώξεων, ειδικά) και της οξείας απόρριψης ηπατικού μοσχεύματος αποδεδειγμένης με βιοψία στους 12 μήνες, ήταν όλες σημαντικά υψηλότερες στην ομάδα που άλλαξε θεραπευτική αγωγή σε σιρόλιμους, σε σύγκριση με αυτές της ομάδας των ασθενών που συνέχισαν τη θεραπευτική αγωγή με AKN.

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις διάσπασης της βρογχικής αναστόμωσης, οι περισσότερες θανατηφόρες, σε *de novo* ασθενείς με μεταμόσχευση πνευμόνων όταν το σιρόλιμους χρησιμοποιήθηκε ως μέρος του ανοσοκατασταλτικού σχήματος.

Συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Έχουν γίνει αναφορές για ανεπαρκή ή καθυστερημένη επούλωση τραύματος σε ασθενείς που λαμβάνουν Rapamune, συμπεριλαμβανομένης λεμφοκλήλης σε ασθενείς με νεφρικό μόσχευμα και διάσπασης τραύματος. Ασθενείς με Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) μεγαλύτερο από 30 kg/m² μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο παθολογικής επούλωσης τραύματος βάσει δεδομένων ιατρικής βιβλιογραφίας.

Έχουν γίνει επίσης αναφορές για συσσωρεύσεις υγρού, συμπεριλαμβανομένου του περιφερικού οιδήματος, λεμφοιδήματος, υπεζωκοτικής συλλογής και συλλογών του περικαρδίου (συμπεριλαμβανομένων και αιμοδυναμικά σημαντικών συλλογών σε παιδιά και ενήλικες), σε ασθενείς που λαμβάνουν Rapamune.

Η χρήση του Rapamune συσχετίστηκε με αυξημένη χοληστερόλη και τριγλυκερίδια στον ορό που μπορεί να απαιτήσουν θεραπεία. Οι ασθενείς στους οποίους χορηγείται Rapamune θα πρέπει να παρακολουθούνται για υπερλιπιδαιμία με εργαστηριακούς ελέγχους και εάν ανιχνευθεί υπερλιπιδαιμία, πρέπει να ακολουθήσει η έναρξη παρεμβάσεων, όπως δίαιτα, άσκηση και χορήγηση παραγόντων μείωσης των λιπιδίων. Σε ασθενείς με προϋπάρχουσα υπερλιπιδαιμία θα πρέπει να εξετασθεί η σχέση κινδύνου/οφέλους πριν την έναρξη ενός ανοσοκατασταλτικού σχήματος, συμπεριλαμβανομένου του Rapamune. Ομοίως, σε ασθενείς με σοβαρή, μη ελεγχόμενη υπερλιπιδαιμία, θα πρέπει να επαναξιολογηθεί η σχέση κινδύνου/οφέλους της συνεχιζόμενης θεραπείας Rapamune.

Σακχαρόζη και λακτόζη

Σακχαρόζη

Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη φρουκτόζη, δυσασπορρόφησης της γλυκόζης-γαλακτόζης ή ανεπάρκειας σακχαράσης-ισομαλτάσης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

Λακτόζη

Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, η Lapp ανεπάρκεια λακτάσης ή δυσαπορρόφησης της γλυκόζης-γαλακτόζης, δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

4.5 Άλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Το σιρόλιμους μεταβολίζεται εκτενώς από το ισοένζυμο CYP3A4 στο εντερικό τοίχωμα και το ήπαρ. Το σιρόλιμους αποτελεί επίσης υπόστρωμα για την γλυκοπρωτεΐνη P, που είναι αντλία εκροής για πολλά φάρμακα και βρίσκεται στο λεπτό έντερο. Για αυτό το λόγο, η απορρόφηση και ακολούθως η απέκκριση του σιρόλιμους μπορεί να επηρεαστεί από ουσίες που επιδρούν σε αυτές τις πρωτεΐνες. Αναστολείς του CYP3A4 (όπως κετοконаζόλη, βορικοναζόλη, ιτρακοναζόλη, τελιοθρομυκίνη ή κλαριθρομυκίνη) μειώνουν το μεταβολισμό του σιρόλιμους και αυξάνουν τα επίπεδα σιρόλιμους στο αίμα. Επαγωγείς του CYP3A4 (όπως ριφαμπίνη ή ριφαμπουτίνη) αυξάνουν το μεταβολισμό του σιρόλιμους και μειώνουν τα επίπεδα σιρόλιμους στο αίμα. Συγχορήγηση του σιρόλιμους με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 ή επαγωγείς του CYP3A4 δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).

Ριφαμπικίνη (επαγωγέας του CYP3A4)

Μετά μία δόση 10 mg πόσιμου διαλύματος Rapamune, η χορήγηση πολλαπλών δόσεων ριφαμπικίνης ελάττωσε τις συγκεντρώσεις του σιρόλιμους στο ολικό αίμα. Η ριφαμπικίνη αύξησε την κάθαρση του σιρόλιμους κατά 5,5 φορές περίπου και μείωσε τα AUC και C_{max} περίπου κατά 82 % και 71 %, αντίστοιχα. Η συγχορήγηση του σιρόλιμους και της ριφαμπικίνης δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).

Κετοконаζόλη (αναστολέας του CYP3A4)

Η χορήγηση πολλαπλών δόσεων κετοконаζόλης επηρέασε σημαντικά την ταχύτητα και το εύρος της απορρόφησης, καθώς και την έκθεση στο σιρόλιμους του πόσιμου διαλύματος Rapamune, όπως αυτή αντανakλάται στις αυξήσεις του σιρόλιμους αντίστοιχα στα C_{max} , t_{max} , και AUC κατά 4,4 φορές, 1,4 φορές και 10,9 φορές. Η συγχορήγηση του σιρόλιμους και της κετοконаζόλης δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).

Βορικοναζόλη (αναστολέας του CYP3A4)

Έχει αναφερθεί ότι η συγχορήγηση του σιρόλιμους (2 mg άπαξ) μαζί με χορήγηση πολλαπλών δόσεων βορικοναζόλης από του στόματος (400 mg κάθε 12 ώρες για 1 ημέρα, κατόπιν 100 mg κάθε 12 ώρες για 8 ημέρες) σε υγιή άτομα, αυξάνει τα C_{max} και AUC του σιρόλιμους κατά μέσο όρο 7 φορές και 11 φορές, αντίστοιχα. Η συγχορήγηση του σιρόλιμους και της βορικοναζόλης δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).

Διλτιαζέμη (αναστολέας του CYP3A4)

Η παράλληλη χορήγηση από στόματος 10 mg πόσιμου διαλύματος Rapamune και 120 mg διλτιαζέμης επηρέασε σημαντικά τη βιοδιαθεσιμότητα του σιρόλιμους. Τα C_{max} , t_{max} , και AUC του σιρόλιμους αυξήθηκαν κατά 1,4 φορές, 1,3 φορές και 1,6 φορές, αντίστοιχα. Το σιρόλιμους δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική τόσο της διλτιαζέμης όσο και των μεταβολιτών της desacyldiltiazem και desmethyl diltiazem. Όταν χορηγείται διλτιαζέμη, τα επίπεδα του σιρόλιμους στο αίμα πρέπει να παρακολουθούνται και ίσως απαιτηθεί ρύθμιση της δόσης.

Βεραπαμίλη (αναστολέας του CYP3A4)

Η χορήγηση πολλαπλών δόσεων βεραπαμίλης και πόσιμου διαλύματος σιρόλιμους επηρέασε σημαντικά την ταχύτητα και την το εύρος της απορρόφησης και των δύο φαρμακευτικών προϊόντων. Τα C_{max} , t_{max} και AUC του σιρόλιμους στο ολικό αίμα αυξήθηκαν κατά 2,3 φορές, 1,1 φορές και 2,2 φορές, αντίστοιχα. Τα C_{max} και AUC της S(-) βεραπαμίλης στο πλάσμα αυξήθηκαν αμφότερα κατά 1,5 φορές, και η t_{max} μειώθηκε κατά 24 %. Τα επίπεδα σιρόλιμους στο αίμα πρέπει να παρακολουθούνται και να πρέπει εξετάζονται κατάλληλες μειώσεις της δοσολογίας και των δύο φαρμακευτικών προϊόντων.

Ερυθρομυκίνη (αναστολέας του CYP3A4)

Η χορήγηση πολλαπλών δόσεων ερυθρομυκίνης και πόσιμου διαλύματος σιρόλιμους αύξησε σημαντικά την ταχύτητα και το εύρος της απορρόφησης και των δύο φαρμακευτικών προϊόντων. Τα C_{max} , t_{max} και AUC του σιρόλιμους στο ολικό αίμα αυξήθηκαν κατά 4,4 φορές, 1,4 φορές και 4,2 φορές, αντίστοιχα. Τα C_{max} , t_{max} και AUC της ερυθρομυκίνης στο πλάσμα αυξήθηκαν κατά 1,6 φορές, 1,3 φορές και 1,7 φορές, αντίστοιχα. Τα επίπεδα σιρόλιμους στο αίμα πρέπει να παρακολουθούνται και κατάλληλες μειώσεις της δοσολογίας και των δύο θεραπευτικών αγωγών με τα φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη.

Κυκλοσπορίνη (υπόστρωμα του CYP3A4)

Η ταχύτητα και το εύρος της απορρόφησης του σιρόλιμους αυξήθηκε σημαντικά εξαιτίας της κυκλοσπορίνης A (CsA). Το σιρόλιμους όταν χορηγήθηκε ταυτόχρονα (5 mg) και στις 2 ώρες (5 mg) και στις 4 ώρες (10 mg) μετά τη χορήγηση CsA (300 mg) επέφερε αύξηση AUC κατά περίπου 183%, 141% και 80%, αντίστοιχα. Η επίδραση της CsA αντανάκλαται επίσης στην αύξηση των C_{max} και t_{max} του σιρόλιμους. Όταν χορηγήθηκε 2 ώρες πριν τη χορήγηση της CsA, τα C_{max} και AUC του σιρόλιμους δεν επηρεάστηκαν. Σε υγιείς εθελοντές η μια δόση σιρόλιμους δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική της κυκλοσπορίνης (μικρογαλάκτωμα) όταν χορηγήθηκε ταυτόχρονα ή με διαφορά 4 ωρών. Συνιστάται να χορηγείται το Rapamune 4 ώρες μετά την κυκλοσπορίνη (μικρογαλάκτωμα).

Κανναβιδιόλη (αναστολέας P-gp)

Έχουν υπάρξει αναφορές για αυξημένα επίπεδα σιρόλιμους στο αίμα κατά την ταυτόχρονη χρήση με κανναβιδιόλη. Η συγχορήγηση κανναβιδιόλης με άλλον από του στόματος χορηγούμενο αναστολέα του mTOR σε μια μελέτη υγιών εθελοντών οδήγησε σε αύξηση της έκθεσης στον αναστολέα του mTOR κατά περίπου 2,5 φορές τόσο για τη C_{max} όσο και για την AUC, λόγω της αναστολής της εκροής από την εντερική P-gp από την κανναβιδιόλη. Η κανναβιδιόλη θα πρέπει να συγχορηγείται με Rapamune με προσοχή και στενή παρακολούθηση για ανεπιθύμητες ενέργειες. Παρακολούθηση των επιπέδων του σιρόλιμους στο αίμα και προσαρμογή της δόσης ανάλογα με τις ανάγκες (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Από του στόματος αντισυλληπτικά

Δεν παρατηρήθηκε σημαντική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση μεταξύ του πόσιμου διαλύματος Rapamune και των 0,3 mg νοργεστρέλης/0,03 mg αιθινυλοιστραδιόλης. Αν και τα αποτελέσματα από μία μελέτη αλληλεπίδρασης μίας δόσης, ενός αντισυλληπτικού από στόματος υποδεικνύουν απουσία φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης, τα αποτελέσματα δεν μπορούν να αποκλείσουν την πιθανότητα αλλαγών στη φαρμακοκινητική που μπορεί να επηρεάσουν την αποτελεσματικότητα του από του στόματος αντισυλληπτικού κατά τη μακροχρόνια θεραπεία με Rapamune.

Άλλες πιθανές αλληλεπιδράσεις

Αναστολείς του CYP3A4 μπορεί να μειώσουν τον μεταβολισμό του σιρόλιμους και να αυξήσουν τα επίπεδα του σιρόλιμους στο αίμα. Τέτοιοι αναστολείς περιλαμβάνουν ορισμένα αντιμυκητιασικά (π.χ. κλοτριμαζόλη, φλουκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη), ορισμένα αντιβιοτικά (π.χ. τρολεανδομυκίνη, τελλιθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη), ορισμένους αναστολείς της πρωτεάσης (π.χ. ριτοναβίρη, ινδιναβίρη, μποσεπρεβίρη, τελαπρεβίρη), νικαρδιπίνη, βρωμοκρυπτίνη, σιμετιδίνη, δαναζόλη και Ietermovir.

Επαγωγείς του CYP3A4 μπορεί να αυξήσουν το μεταβολισμό του σιρόλιμους και να μειώσουν τα επίπεδα του σιρόλιμους στο αίμα (π.χ. Βαλσαμόχορτο υπερίκο (St. John's Wort)) (*Hypericum perforatum*). Αντιεπιληπτικά: καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη).

Παρότι το σιρόλιμους αναστέλλει *in vitro* το ανθρώπινο ηπατικό μικροσωμιακό κυτόχρωμα P₄₅₀, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 και CYP3A4/5, δεν αναμένεται ότι η δραστική ουσία θα αναστέλλει τη

δραστηριότητα αυτών των ισοενζύμων *in vivo*, καθώς οι συγκεντρώσεις του σιρόλιμους που είναι απαραίτητες για να προκαλέσουν αναστολή είναι πολύ υψηλότερες από αυτές που παρατηρούνται στους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπευτικές δόσεις του Raramune. Αναστολείς της γλυκοπρωτεΐνης Ρ μπορεί να μειώσουν την εκροή του σιρόλιμους από κύτταρα του εντέρου και να αυξήσουν τα επίπεδα του σιρόλιμους.

Ο χυμός γκρέιπφρουτ επηρεάζει τον CYP3A4 –εξαρτώμενο μεταβολισμό και για αυτό το λόγο πρέπει να αποφεύγεται.

Μπορεί να παρατηρηθούν φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις με προκινητικούς παράγοντες του γαστρεντερικού, όπως η σισαπρίδη και η μετοκλοπραμίδη.

Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση μεταξύ του σιρόλιμους και οποιασδήποτε από τις παρακάτω ουσίες: ακυκλοβίρη, ατορβαστατίνη, διγοξίνη, γλιβενκλαμίδα, μεθυλπρεδνιζολόνη, νιφεδιπίνη, πρεδνιζολόνη και τριμεθοπρίμη / σουλφαμεθοξαζόλη.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν διεξαχθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας

Πρέπει να χρησιμοποιείται αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Raramune καθώς και για 12 εβδομάδες μετά τη διακοπή του Raramune (βλ. παράγραφο 4.5).

Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση του σιρόλιμους σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει τοξικότητα ως προς την αναπαραγωγή (βλ. παράγραφο 5.3). Είναι άγνωστος ο δυνητικός κίνδυνος για τον άνθρωπο. Το Raramune δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο. Πρέπει να χρησιμοποιείται αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Raramune και για 12 εβδομάδες αφότου το Raramune έχει διακοπεί.

Θηλασμός

Μετά τη χορήγηση ραδιοσημασμένου σιρόλιμους, ραδιενέργεια απεκκρίνεται στο γάλα των αρουραίων που θηλάζουν. Είναι άγνωστο εάν το σιρόλιμους απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Λόγω της δυνατότητας ανεπιθύμητων ενεργειών από το σιρόλιμους στα βρέφη που θηλάζουν, ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Raramune.

Γονιμότητα

Διαταραχές στις παραμέτρους που αφορούν το σπέρμα, έχουν παρατηρηθεί μεταξύ ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Raramune. Τα αποτελέσματα αυτά ήταν αναστρέψιμα αμέσως μετά τη διακοπή του Raramune στις περισσότερες περιπτώσεις (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Raramune δεν έχει γνωστή επίπτωση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν με την προφύλαξη απόρριψης οργάνων σε μεταμόσχευση νεφρού

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου (που εμφανίζονται σε ποσοστό >10% των ασθενών) είναι θρομβοκυτοπενία, αναιμία, πυρεξία, υπέρταση, υποκαλιαιμία, υποφωσφοραιμία, λοίμωξη των ουροφόρων οδών, υπερχοληστεριναιμία, υπεργλυκαιμία, υπερτριγλυκεριδαιμία, κοιλιακό άλγος, λεμφοκλήλη, περιφερικό οίδημα, αρθραλγία, ακμή, διάρροια, άλγος, δυσκοιλιότητα, ναυτία, κεφαλαλγία, αυξημένη κρεατινίνη αίματος, και αυξημένη γαλακτική αφυδρογονάση αίματος (LDH).

Η επίπτωση οποιασδήποτε/οποίωνδήποτε ανεπιθύμητης ενέργειας/ανεπιθύμητων ενεργειών μπορεί να αυξηθεί παράλληλα με την αύξηση των ελαχίστων επιπέδων του σιρόλιμους.

Ο παρακάτω κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών βασίζεται στην εμπειρία από κλινικές μελέτες, καθώς και στην εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά.

Εντός της Κατηγορίας Οργανικού Συστήματος οι ανεπιθύμητες ενέργειες κατατάσσονται σύμφωνα με τη συχνότητα (αριθμός ασθενών που αναμένεται να παρουσιάσουν την αντίδραση), χρησιμοποιώντας τις παρακάτω κατηγορίες: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.100$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Στην κάθε κατηγορία συχνότητας οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κατά σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Οι περισσότεροι ασθενείς ήταν σε ανοσοκατασταλικά σχήματα, που συμπεριελάμβαναν το Rapamune σε συνδυασμό με άλλους ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες.

Κατηγορία / οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές ($\geq 1/10$)	Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$)	Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$)	Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$)	Μη γνωστή συχνότητα (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Πνευμονία Μυκητιασική λοίμωξη Ιογενής λοίμωξη Βακτηριακή λοίμωξη Λοίμωξη από ιό απλού έρπητα Ουρολοίμωξη	Σηψαιμία Πυελονεφρίτιδα Λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό Έρπης ζωστήρας που προκαλείται από τον ιό ανεμοβλογιάς-ζωστήρα	Κολίτιδα από <i>Clostridium difficile</i> Λοίμωξη από μυκοβακτηρίδια (συμπεριλαμβανομένης της φυματίωσης) Λοίμωξη από τον ιό Epstein-Barr		
Νεοπλασμα καλοήγη, κακοήγη και μη καθοριζόμενα (περιλαμβά-		Μη-μελανωματικός καρκίνος του δέρματος*	Λέμφωμα* Κακόηθες μελάνωμα* Λεμφοϋπερπλαστική νόσος μετά τη μεταμόσχευ-		Νευροενδοκρινικό καρκίνωμα του δέρματος*

Κατηγορία / οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές (≥1/10)	Συχνές (≥1/100 έως <1/10)	Όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100)	Σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000)	Μη γνωστή συχνότητα (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)
νονται κύστεις και πολύποδες)			ση		
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Θρομβοκυτοπενία Αναιμία Λευκοπενία	Αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο Ουδετεροπενία	Πανκυτοπενία Θρομβωτική θρομβοκυτοπενική πορφύρα		
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Υπερευαισθησία (συμπεριλαμβανομένου αγγειοοιδήματος, αναφυλακτικής αντίδρασης και αναφυλακτοειδούς αντίδρασης)			
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Υποκαλιαιμία Υποφωσφοραιμία Υπερλιπιδαιμία (συμπεριλαμβανομένης υπερχοληστεριναιμίας) Υπεργλυκαιμία Υπερτριγλυκεριδαιμία Σακχαρώδης διαβήτης				
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία				Σύνδρομο Αναστρέψιμης Οπίσθιας Εγκεφαλοπάθειας
Καρδιακές διαταραχές	Ταχυκαρδία	Περικαρδιακή συλλογή			
Αγγειακές διαταραχές	Υπέρταση Λεμφοκήλη	Φλεβική θρόμβωση (συμπεριλαμβανομένης εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης)	Λεμφοίδημα		

Κατηγορία / οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές (≥1/10)	Συχνές (≥1/100 έως <1/10)	Όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100)	Σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000)	Μη γνωστή συχνότητα (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου		Πνευμονική εμβολή Πνευμονίτις* Υπεξωκοτική συλλογή Επίσταξη	Πνευμονική αιμορραγία	Κυψελιδική πρωτεΐνωση	
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Κοιλιακό άλγος Διάρροια Δυσκοιλιότητα Ναυτία	Παγκρεατίτιδα Στοματίτιδα Ασκίτης			
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογικές (συμπεριλαμβανομένων αυξημένης αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης και αυξημένης ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης)		Ηπατική ανεπάρκεια*		
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εξάνθημα Ακμή		Αποφολιδωτική ή δερματίτιδα	Αγγειίτιδα εξ' υπερευαισθησίας	

Κατηγορία / οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές (≥1/10)	Συχνές (≥1/100 έως <1/10)	Όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100)	Σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000)	Μη γνωστή συχνότητα (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Αρθραλγία	Οστεονέκρωση			
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Πρωτεϊνουρία		Νεφρωσικό σύνδρομο (βλ. παράγραφο 4.4) Εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση*		
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Διαταραχές εμμήνου ρύσης (συμπεριλαμβανομένων αμηνόρροιας και μηνορραγίας)	Κύστες ωοθηκών			
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Οίδημα Περιφερικό οίδημα Πυρεξία Πόνος Καθυστερημένη επούλωση*				
Παρακλινικές εξετάσεις	Γαλακτική αφυδρογονάση αίματος αυξημένη Κρεατινίνη αίματος αυξημένη				

* Βλέπε παράγραφο παρακάτω.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η ανοσοκαταστολή αυξάνει την ευαισθησία στην ανάπτυξη λεμφώματος και άλλων κακοηθειών, ιδιαίτερα του δέρματος (βλ. παράγραφο 4.4).

Περιπτώσεις νεφροπάθειας σχετιζόμενης με τον ιό BK, καθώς και περιπτώσεις προοδευτικής πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας (PML) σχετιζόμενης με τον ιό JC, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά, συμπεριλαμβανομένου του Rapamune.

Έχει αναφερθεί ηπατοτοξικότητα. Ο κίνδυνος μπορεί να αυξηθεί όσο αυξάνονται τα ελάχιστα επίπεδα συγκεντρώσεων του σιρόλιμους. Σπάνια έχει αναφερθεί θανατηφόρα ηπατική νέκρωση με αυξημένα τα ελάχιστα επίπεδα συγκεντρώσεων του σιρόλιμους.

Περιπτώσεις διάμεσης πνευμονοπάθειας (περιλαμβανομένης της πνευμονίτιδας και όχι συχνά της αποφρακτικής βρογχιολίτιδας με οργανούμενη πνευμονία (BOOP) και της πνευμονικής ίνωσης), ορισμένες θανατηφόρες, χωρίς ταυτοποίηση λοιμογόνου παράγοντα έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που λάμβαναν ανοσοκατασταλτικά σχήματα, συμπεριλαμβανομένου του Rapamune. Σε μερικές περιπτώσεις, η διάμεση πνευμονοπάθεια υπεστράφη έπειτα από διακοπή ή μείωση της δόσης του Rapamune. Ο κίνδυνος μπορεί να αυξηθεί με την αύξηση των ελαχίστων επιπέδων συγκέντρωσης του σιρόλιμους.

Έχει αναφερθεί καθυστερημένη επούλωση μετά από μεταμόσχευση, συμπεριλαμβανομένης διάνοιξης της περιτονίας, μετεγχειρητικής κήλης και διάσπαση της αναστόμωσης (π.χ. σε τραύμα, αγγείο, αεραγωγό, ουρητήρα, χοληφόρα).

Διαταραχές στις παραμέτρους που αφορούν το σπέρμα, έχουν παρατηρηθεί μεταξύ ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Rapamune. Τα αποτελέσματα αυτά ήταν αναστρέψιμα αμέσως μετά τη διακοπή του Rapamune, στις περισσότερες περιπτώσεις (βλ. παράγραφο 5.3).

Σε ασθενείς με καθυστερημένη λειτουργία του μοσχεύματος, το σιρόλιμους μπορεί να καθυστερήσει την επαναφορά της νεφρικής λειτουργίας.

Η ταυτόχρονη χρήση του σιρόλιμους με έναν αναστολέα καλσινευρίνης μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο πρόκλησης αιμολυτικού ουραιμικού συνδρόμου/θρομβωτικής θρομβοκυτοπενικής πορφύρας/θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας από τον αναστολέα καλσινευρίνης.

Εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση έχει αναφερθεί.

Έχουν γίνει επίσης αναφορές για συσσωρεύσεις υγρού, συμπεριλαμβανομένου του περιφερικού οιδήματος, λεμφοιδήματος, υπεζωκοτικής συλλογής και συλλογών του περικαρδίου (συμπεριλαμβανομένων και αιμοδυναμικά σημαντικών συλλογών σε παιδιά και ενήλικες), σε ασθενείς που λαμβάνουν Rapamune.

Σε μία μελέτη αξιολόγησης της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας μετά την αλλαγή της θεραπευτικής αγωγής από αναστολείς καλσινευρίνης σε σιρόλιμους (επιθυμητά επίπεδα 12-20 ng/mL), σε υπό συντήρηση ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού, η ένταξη στη μελέτη σταμάτησε για το υποσύνολο των ασθενών (n=90) που είχαν σαν αρχική τιμή ρυθμού σπειραματικής διήθησης μικρότερη από 40 ml/λεπτό (βλ. παράγραφο 5.1). Υπήρχε ένα υψηλότερο ποσοστό σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίας, της οξείας απόρριψης, της απώλειας μοσχεύματος και το θάνατο σε αυτό το σκέλος της αγωγής με σιρόλιμους (n=60, διάμεση τιμή χρόνου μετά τη μεταμόσχευση 36 μήνες).

Έχουν αναφερθεί κύστει ωοθηκών και διαταραχές της εμμήνου ρύσης (συμπεριλαμβανομένης της αμηνόρροιας και της μηνορραγίας). Οι ασθενείς με συμπτωματικές κύστει ωοθηκών θα πρέπει να παραπέμπονται για περαιτέρω αξιολόγηση. Η συχνότητα εμφάνισης κύστεων των ωοθηκών ενδέχεται να είναι υψηλότερη σε γυναίκες στην προεμμηνοπαυσική περίοδο σε σύγκριση με γυναίκες μετά την εμμηνοπάυση. Σε ορισμένες περιπτώσεις, οι κύστει ωοθηκών και αυτές οι διαταραχές της εμμήνου ρύσης υποχώρησαν μετά τη διακοπή του Rapamune.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ελεγχόμενες κλινικές μελέτες με δοσολογία συγκρίσιμη με αυτή που ενδείκνυται για χρήση του Rapamune σε ενήλικες δεν έχουν πραγματοποιηθεί σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Η ασφάλεια αξιολογήθηκε σε μία ελεγχόμενη κλινική μελέτη στην οποία εντάχθηκαν ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού ηλικίας κάτω των 18 ετών, υψηλού ανοσολογικού κινδύνου, που ορίστηκε ως

ιστορικό ενός ή περισσότερων επεισοδίων οξείας απόρριψης του αλλογενούς μοσχεύματος και/ή παρουσία χρόνιας νεφροπάθειας του αλλογενούς μοσχεύματος σε βιοψία νεφρού (βλ. παράγραφο 5.1). Η χρήση του Rapamune, σε συνδυασμό με αναστολείς καλσινευρίνης και κορτικοστεροειδή, συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας, διαταραχές λιπιδίων του ορού (συμπεριλαμβανομένων, και όχι μόνο, αυξημένων τριγλυκεριδίων του ορού και χοληστερόλης), και λοιμώξεις των ουροφόρων οδών. Το θεραπευτικό σχήμα που μελετήθηκε (συνεχής χρήση του Rapamune σε συνδυασμό με αναστολέα καλσινευρίνης) δεν ενδείκνυται για ενήλικους ή παιδιατρικούς ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.1).

Σε μία άλλη μελέτη στην οποία εντάχθηκαν ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού, ηλικίας 20 ετών και κάτω, με σκοπό να αξιολογηθεί η ασφάλεια της προοδευτικής απόσυρσης κορτικοστεροειδούς (ξεκινώντας στους έξι μήνες μετά την μεταμόσχευση) από το ανοσοκατασταλτικό σχήμα που ξεκίνησε στη μεταμόσχευση, το οποίο περιλάμβανε πλήρη δόση Rapamune και αναστολέα καλσινευρίνης σε συνδυασμό με επαγωγή με βασιλιξιμάμπης, 19 (6,9 %) από τους 274 ασθενείς που συμμετείχαν, αναφέρθηκαν να έχουν αναπτύξει λεμφοϋπερπλαστική διαταραχή μετά από μεταμόσχευση (post-transplant lymphoproliferative disorder-PTLD). Ανάμεσα στους 89 ασθενείς που ήταν γνωστό πριν από τη μεταμόσχευση ότι ήταν αρνητικοί ορολογικά στον ιό Epstein-Barr (EBV), 13 (15,6 %) ασθενείς αναφέρθηκαν να έχουν αναπτύξει PTLT. Όλοι οι ασθενείς που ανέπτυξαν PTLT είχαν ηλικία κάτω των 18 ετών.

Η εμπειρία δεν είναι επαρκής για να συστηθεί η χρήση του Rapamune σε παιδιά και εφήβους (βλ. παράγραφο 4.2).

Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με σποραδική ΛΑΜ

Η ασφάλεια αξιολογήθηκε σε μια ελεγχόμενη μελέτη στην οποία συμμετείχαν 89 ασθενείς με ΛΑΜ, 81 εκ των οποίων είχαν σποραδική ΛΑΜ και 42 εξ αυτών εκ των οποίων είχαν λάβει θεραπεία με Rapamune (βλ. παράγραφο 5.1). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με σποραδική ΛΑΜ ήταν σύμφωνες με το γνωστό προφίλ ασφαλείας του προϊόντος, για την ένδειξη της προφύλαξης απόρριψης οργάνου σε μεταμόσχευση νεφρού, με την προσθήκη της μείωσης του σωματικού βάρους, η οποία αναφέρθηκε στη μελέτη με μεγαλύτερη επίπτωση κατά τη χρήση του Rapamune σε σύγκριση με την επίπτωση που παρατηρήθηκε με το εικονικό φάρμακο (συχνή 9,5%, έναντι συχνής, 2,6%).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω:

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040380/337
Φαξ: + 30 21 06549585
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

Κύπρος

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες
Υπουργείο Υγείας
CY-1475 Λευκωσία
Τηλ: +357 22608607
Φαξ: + 357 22608669
Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

4.9 Υπερδοσολογία

Επί του παρόντος, υπάρχει ελάχιστη εμπειρία υπερδοσολογίας. Ένας ασθενής είχε ένα επεισόδιο κοιλιακής μαρμαρυγής μετά από κατάποση 150 mg Rapamune. Γενικά, οι ανεπιθύμητες ενέργειες της υπερδοσολογίας είναι σύμφωνες με αυτές που παρατίθενται στην παράγραφο 4.8. Σε όλες τις περιπτώσεις υπερδοσολογίας θα πρέπει να εφαρμόζονται γενικά μέτρα υποστήριξης. Βάσει της μικρής διαλυτότητας στο νερό και της υψηλής σύνδεσης του Rapamune με τα ερυθροκύτταρα και τις πρωτεΐνες του πλάσματος, αναμένεται ότι το Rapamune δεν απομακρύνεται με αιμοκάθαρση σε σημαντικό βαθμό.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες, επιλεκτικοί ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες, κωδικός ATC: L04AA10.

Το σιρόλιμους αναστέλλει την ενεργοποίηση των T κυττάρων από ποικίλα ερεθίσματα, διακόπτοντας την εξαρτώμενη και μη εξαρτώμενη από το ασβέστιο ενδοκυττάρια μεταγωγή του σήματος. Μελέτες έδειξαν ότι ο μηχανισμός δράσης του είναι διαφορετικός από αυτόν της κυκλοσπορίνης, του τακρόλιμους και άλλων ανοσοκατασταλτικών παραγόντων. Πειραματικές ενδείξεις υποδεικνύουν ότι το σιρόλιμους συνδέεται με την ειδική κυτταροπλασματική πρωτεΐνη FKPB-12 και ότι το σύμπλοκο FKPB 12-σιρόλιμους αναστέλλει την ενεργοποίηση του στόχου της Rapamycin στα θηλαστικά (mTOR), που είναι μία σημαντική κίνηση για την προώθηση του κυτταρικού κύκλου. Η αναστολή της mTOR προκαλεί αποκλεισμό πολλών ειδικών σηματοδοτικών μονοπατιών. Το τελικό αποτέλεσμα είναι η αναστολή της ενεργοποίησης των λεμφοκυττάρων, η οποία οδηγεί σε ανοσοκαταστολή.

Στα ζώα, το σιρόλιμους επηρεάζει άμεσα την ενεργοποίηση των T και B κυττάρων, καταστέλλοντας έτσι αντιδράσεις του ανοσοποιητικού συστήματος, όπως η απόρριψη του αλλογενούς μοσχεύματος.

Η ΛΑΜ περιλαμβάνει διήθηση του πνευμονικού ιστού με κύτταρα τύπου λείων μυών που φέρουν αδρανοποιητικές μεταλλάξεις του γονιδίου του συμπλέγματος της οξώδους σκλήρυνσης (tuberous sclerosis complex, TSC) (κύτταρα ΛΑΜ). Η απώλεια της λειτουργίας του γονιδίου TSC ενεργοποιεί την οδό σηματοδότησης mTOR, με αποτέλεσμα τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και την απελευθέρωση λεμφαγγειογενετικών αυξητικών παραγόντων. Το σιρόλιμους αναστέλλει την ενεργοποιημένη οδό mTOR και, συνεπώς, τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων ΛΑΜ.

Κλινικές μελέτες

Προφύλαξη απόρριψης οργάνων

Ασθενείς με χαμηλό ή μέτριο ανοσολογικό κίνδυνο μελετήθηκαν σε μελέτες συντήρησης στη Φάση 3 με Rapamune και σταδιακή διακοπή κυκλοσπορίνης, στις οποίες περιλαμβάνονταν ασθενείς που έλαβαν νεφρικό αλλομόσχευμα από αποθανόντα ή ζώντα δότη. Επιπρόσθετα, περιλήφθηκαν επανα-μεταμοσχευμένοι λήπτες των οποίων τα προηγούμενα μοσχεύματα επέζησαν για τουλάχιστον 6 μήνες μετά τη μεταμόσχευση. Η κυκλοσπορίνη δεν διακόπηκε σε ασθενείς με επεισόδια οξείας απόρριψης Banff Grade 3, οι οποίοι χρειάστηκαν αιμοκάθαρση, είχαν επίπεδα κρεατινίνης στον ορό υψηλότερα των 400 $\mu\text{mol/L}$ ή είχαν ανεπαρκή νεφρική λειτουργία, ώστε να στοιχειοθετείται διακοπή της κυκλοσπορίνης. Ασθενείς με υψηλό ανοσολογικό κίνδυνο απώλειας μοσχεύματος, δεν μελετήθηκαν σε επαρκή αριθμό σε μελέτες συντήρησης με Rapamune και σταδιακή διακοπή κυκλοσπορίνης και γι' αυτό δεν συνιστάται να περιλαμβάνονται σε αυτό το θεραπευτικό σχήμα.

Στο 12°, 24° και 36° μήνα, η επιβίωση μοσχεύματος και ασθενούς ήταν παρόμοια για τις δύο ομάδες. Στο 48° μήνα, υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στην επιβίωση του μοσχεύματος υπέρ της ομάδας που έλαβε Rapamune μετά τη διακοπή κυκλοσπορίνης, σε σύγκριση με την ομάδα που έλαβε Rapamune σε συνδυασμό με κυκλοσπορίνη (είτε συμπεριλάβουμε είτε όχι τους ασθενείς, οι οποίοι για διάφορους λόγους, έπαυσαν να παρακολουθούνται). Το ποσοστό της πρώτης απόρριψης, που αποδείχθηκε με βιοψία, ήταν σημαντικά υψηλότερο στην ομάδα που διέκοψε τη κυκλοσπορίνη έναντι της ομάδας που συνέχισε τη λήψη κυκλοσπορίνης, κατά τη διάρκεια την περιόδου μετά την τυχαίοποίηση έως τον 12° μήνα (9,8 % έναντι 4,2 %, αντίστοιχα). Μετέπειτα, η διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων δεν ήταν σημαντική.

Ο μέσος υπολογιζόμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR) στους 12, 24, 36, 48 και 60 μήνες ήταν σημαντικά υψηλότερος στους ασθενείς που ελάμβαναν Rapamune μετά τη διακοπή κυκλοσπορίνης, έναντι αυτών που ελάμβαναν Rapamune μαζί με κυκλοσπορίνη. Βάσει της ανάλυσης

των στοιχείων από το 36^ο μήνα και μετά, τα οποία έδειξαν μία αυξανόμενη διαφορά στην επιβίωση του μοσχεύματος και στη νεφρική λειτουργία, καθώς επίσης και σημαντικά χαμηλότερη αρτηριακή πίεση στην ομάδα που διέκοψε τη κυκλοσπορίνη, αποφασίστηκε η διακοπή της μελέτης των ασθενών στην ομάδα χορήγησης Rapamune μαζί με κυκλοσπορίνη. Έως τον 60^ο μήνα, η επίπτωση μη δερματικών κακοηθειών ήταν σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα ασθενών που συνέχισαν τη λήψη κυκλοσπορίνης, σε σύγκριση με την ομάδα ασθενών στους οποίους διεκόπη η κυκλοσπορίνη (8,4 % έναντι 3,8 %, αντίστοιχα). Για καρκινώματα του δέρματος, ο μέσος χρόνος μέχρι την πρώτη εμφάνιση ήταν σημαντικά καθυστερημένος.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της αλλαγής θεραπευτικής αγωγής από αναστολείς καλσινευρίνης σε Rapamune, σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού στο στάδιο συντήρησης (6-120 μήνες μετά τη μεταμόσχευση), αξιολογήθηκε σε μία τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, ελεγχόμενη μελέτη, με διαστρωμάτωση βάσει GFR κατά την έναρξη (20-40 mL/min έναντι >40 mL/min).

Οι συγχρηγούμενοι ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες περιελάμβαναν μυκοφαινόλη μοφετίλ, αζαθειοπρίνη και κορτικοστεροειδή.

Η ένταξη στη μελέτη ασθενών με επίπεδο GFR κατά την έναρξη κατώτερο των 40 mL/min, διακόπηκε λόγω διαφορών σε ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο 4.8).

Στην ομάδα ασθενών με επίπεδο GFR κατά την έναρξη ανώτερο των 40 mL/min, η νεφρική λειτουργία δε βελτιώθηκε συνολικά. Οι ρυθμοί οξείας απόρριψης, απώλειας του μοσχεύματος και θανάτου ήταν παρόμοιοι στον 1^ο και 2^ο χρόνο. Ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη θεραπεία εμφανίστηκαν συχνότερα τους πρώτους 6 μήνες μετά την αλλαγή της θεραπευτικής αγωγής σε Rapamune. Στην ομάδα ασθενών με επίπεδο GFR κατά την έναρξη ανώτερο των 40 mL/min, η μέση και διάμεση τιμή του λόγου της πρωτεΐνης στα ούρα έναντι της κρεατινίνης ήταν σημαντικά υψηλότερες στην ομάδα ασθενών με αλλαγή της θεραπευτικής αγωγής σε Rapamune σε σύγκριση με τους ασθενείς της ομάδας στους οποίους συνεχίστηκε η χορήγηση αναστολέων της καλσινευρίνης στον 24^ο μήνα (βλ. παράγραφο 4.4). Νέα έναρξη νεφρωσικού συνδρόμου επίσης αναφέρθηκε (βλ. παράγραφο 4.8).

Στα 2 χρόνια, ο ρυθμός των μη-μελανωματικών δερματικών κακοηθειών ήταν σημαντικά χαμηλότερος στην ομάδα ασθενών με αλλαγή της θεραπευτικής αγωγής σε Rapamune σε σύγκριση με την ομάδα των ασθενών στους οποίους συνεχίστηκε η χορήγηση αναστολέων της καλσινευρίνης (1,8 % και 6,9 %). Σε μία υπο-ομάδα των ασθενών της μελέτης με επίπεδο GFR κατά την έναρξη ανώτερο των 40 mL/min και φυσιολογική αποβολή πρωτεΐνης στα ούρα, το GFR ήταν υψηλότερο στον 1^ο και 2^ο χρόνο σε ασθενείς με αλλαγή της θεραπευτικής αγωγής σε Rapamune σε σύγκριση με την υπο-ομάδα ασθενών στους οποίους συνεχίστηκε η χορήγηση αναστολέων της καλσινευρίνης. Οι ρυθμοί οξείας απόρριψης, απώλειας του μοσχεύματος και θανάτου ήταν παρόμοιοι, όμως η αποβολή πρωτεΐνης στα ούρα αυξήθηκε στο σκέλος αγωγής Rapamune σε αυτή την υπο-ομάδα.

Σε μια ανοικτή, τυχαιοποιημένη, συγκριτική, πολυκεντρική μελέτη στην οποία ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού, είτε άλλαξαν θεραπευτική αγωγή από τακρόλιμους σε σιρόλιμους 3 έως 5 μήνες μετά τη μεταμόσχευση είτε παρέμειναν σε τακρόλιμους, δεν υπήρξε καμία σημαντική διαφορά στη νεφρική λειτουργία στα 2 χρόνια. Υπήρξαν σημαντικά περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες (99,2% έναντι 91,1% $p=0,002^*$) και περισσότερα επεισόδια διακοπής της θεραπευτικής αγωγής λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών (26,7% έναντι 4,1% $p<0,001^*$) στην ομάδα με την αλλαγή της θεραπευτικής αγωγής σε σιρόλιμους σε σύγκριση με την ομάδα του τακρόλιμους. Συνολικά, δεν υπήρξε καμία σημαντική διαφορά στις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Η επίπτωση της επιβεβαιωμένης μέσω βιοψίας οξείας απόρριψης ήταν σημαντικά υψηλότερη ($p=0,020^*$) για τους ασθενείς στην ομάδα του σιρόλιμους (11, 8,4%) σε σύγκριση με την ομάδα του τακρόλιμους (2, 1,6%) σε περίοδο 2 χρόνων. Οι περισσότερες απορρίψεις ήταν ήπιας βαρύτητας (8 από 9 [89%] BCAR μέσω T κυττάρων, 2 από 4 [50%] BCAR διαμεσολαβούμενη από αντισώματα) στην ομάδα του σιρόλιμους. Οι ασθενείς που κατέδειξαν τόσο διαμεσολαβούμενη από αντισώματα απόρριψη όσο και διαμεσολαβούμενη από T κύτταρα απόρριψη στην ίδια βιοψία καταμετρήθηκαν μία φορά στην κάθε κατηγορία. Περισσότεροι ασθενείς με αλλαγή της θεραπευτικής αγωγής σε σιρόλιμους ανέπτυξαν νέο-εμφανιζόμενο σακχαρώδη διαβήτη, που ορίζεται ως 30 ημέρες ή περισσότερες συνεχούς, ή τουλάχιστον 25 ημέρες χωρίς διακοπή (χωρίς κενό), χρήσης οποιασδήποτε αντιδιαβητικής θεραπευτικής αγωγής μετά την

τυχαιοποίηση, τιμή γλυκόζης νηστείας ≥ 126 mg/dL ή τιμή γλυκόζης χωρίς νηστεία ≥ 200 mg/dL μετά την τυχαιοποίηση (18,3% έναντι 5,6% $p=0,025^*$). Στην ομάδα του σιρόλιμους παρατηρήθηκε χαμηλότερη επίπτωση καρκινώματος δέρματος από πλακώδες επιθήλιο (0% έναντι 4,9%).

*Σημείωση: οι τιμές p δεν είναι προσαρμοσμένες για πολλαπλούς στατιστικούς ελέγχους.

Σε δύο πολυκεντρικές κλινικές μελέτες, οι *de novo* ασθενείς με νεφρικό μόσχευμα που τους χορηγήθηκε σιρόλιμους, μυκοφαινολάτη μοφετίλ, κορτικοστεροειδή και ένας ανταγωνιστής του υποδοχέα της Ιντερλευκίνης 2 είχαν σημαντικά υψηλότερους ρυθμούς οξείας απόρριψης και αριθμητικά περισσότερους θανάτους, σε σύγκριση με τους ασθενείς που τους χορηγήθηκε αναστολέας της καλσινευρίνης, μυκοφαινολάτη μοφετίλ, κορτικοστεροειδή και ένας ανταγωνιστής του υποδοχέα της Ιντερλευκίνης 2 (βλ. παράγραφο 4.4). Η νεφρική λειτουργία δεν ήταν καλύτερη στο σκέλος *de novo* χορήγησης σιρόλιμους χωρίς έναν αναστολέα καλσινευρίνης. Ένα συντομότερης διάρκειας δοσολογικό σχήμα από daclizumab χρησιμοποιήθηκε σε μία από αυτές τις μελέτες.

Σε μια τυχαιοποιημένη συγκριτική αξιολόγηση της ραμπρίλης έναντι του εικονικού φαρμάκου για την πρόληψη της πρωτεϊνουρίας σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού που μετέβησαν από αναστολείς καλσινευρίνης σε σιρόλιμους, παρατηρήθηκε διαφορά όσον αφορά τον αριθμό των ασθενών που παρουσίασαν BCAR μέσα σε διάστημα 52 εβδομάδων [13 (9,5%) έναντι 5 (3,2%), αντίστοιχα, $p=0,073$]. Οι ασθενείς που ξεκίνησαν θεραπεία με ραμπρίλη των 10 mg είχαν υψηλότερο ποσοστό BCAR (15%) συγκριτικά με τους ασθενείς που ξεκίνησαν θεραπεία με ραμπρίλη των 5 mg (5%). Οι περισσότερες απορρίψεις προέκυψαν εντός των πρώτων έξι μηνών μετά την αλλαγή και ήταν ήπιας σοβαρότητας. Δεν αναφέρθηκαν απώλειες μοσχεύματος κατά τη διάρκεια της μελέτης (βλ. παράγραφο 4.4).

Ασθενείς με λεμφαγγειοлейμνωμάτωση (Σποραδική ΛΑΜ)

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Rapamune για τη θεραπεία της σποραδικής ΛΑΜ αξιολογήθηκαν σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, πολυκεντρική, ελεγχόμενη δοκιμή. Αυτή η μελέτη συνέκρινε το Rapamune (προσαρμοσμένη δόση σε 5-15 ng/ml) με εικονικό φάρμακο για περίοδο θεραπείας 12 μηνών, ακολουθούμενη από περίοδο παρατήρησης 12 μηνών σε ασθενείς με TSC-ΛΑΜ ή σποραδική ΛΑΜ. Ογδόντα εννιά (89) ασθενείς εντάχθηκαν σε 13 κέντρα της μελέτης στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής, τον Καναδά και την Ιαπωνία, εκ των οποίων 81 ασθενείς είχαν σποραδική ΛΑΜ. Από αυτούς τους ασθενείς με σποραδική ΛΑΜ, 39 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στη λήψη εικονικού φαρμάκου και 42 ασθενείς στη λήψη Rapamune. Τα βασικά κριτήρια ένταξης ήταν οεκπνεόμενος όγκος σε ένα δευτερόλεπτο (FEV1) μετά τη χρήση βρογχοδιασταλτικών $\leq 70\%$ του προβλεπόμενου κατά τη διάρκεια της επίσκεψης της έναρξης. Σε ασθενείς με σποραδική ΛΑΜ, οι ασθενείς που εντάχθηκαν είχαν μετρίως προχωρημένη πνευμονοπάθεια, με FEV1 $49,2 \pm 13,6\%$ (μέση τιμή $\pm$ SD) της προβλεπόμενης τιμής. Το κύριο τελικό σημείο ήταν η διαφορά μεταξύ των ομάδων στον ρυθμό μεταβολής (κλίση) στον FEV1. Κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας, σε ασθενείς με σποραδική ΛΑΜ, η μέση τιμή $\pm$ SE της κλίσης FEV1 ήταν -12 ± 2 ml ανά μήνα στην ομάδα εικονικού φαρμάκου και $0,3 \pm 2$ ml ανά μήνα στην ομάδα του Rapamune ($p < 0,001$). Η απόλυτη διαφορά μεταξύ των ομάδων στη μέση μεταβολή στον FEV1 κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας ήταν 152 ml ή περίπου 11% του μέσου FEV1 κατά την ένταξη.

Σε σύγκριση με την ομάδα εικονικού φαρμάκου, η ομάδα του σιρόλιμους παρουσίασε βελτίωση από την έναρξη έως τους 12 μήνες στις μετρήσεις της δυναμικής ζωτικής χωρητικότητας (-12 ± 3 έναντι 7 ± 3 ml ανά μήνα, αντίστοιχα, $p < 0,001$), του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα D στον ορό (VEGF-D, $-8,6 \pm 15,2$ έναντι $-85,3 \pm 14,2$ pg/ml ανά μήνα, αντίστοιχα, $p < 0,001$) και της ποιότητας ζωής (Βαθμολογία οπτικής αναλογικής κλίμακας – ποιότητας ζωής [Visual Analogue Scale – Quality of Life, VAS-QOL]: $-0,3 \pm 0,2$ έναντι $0,4 \pm 0,2$ ανά μήνα, αντίστοιχα, $p = 0,022$) και της λειτουργικής απόδοσης ($-0,009 \pm 0,005$ έναντι $0,004 \pm 0,004$ ανά μήνα, αντίστοιχα, $p = 0,044$) σε ασθενείς με σποραδική ΛΑΜ. Δεν υπήρχε σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων σε αυτό το μεσοδιάστημα στη μεταβολή της λειτουργικής υπολειπόμενης χωρητικότητας, της 6-λεπτης δοκιμασίας βάδισης, της διαχυτικής ικανότητας των πνευμόνων για μονοξείδιο του άνθρακα ή στη γενική βαθμολογία ευζωίας, σε ασθενείς με σποραδική ΛΑΜ.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το Rapamune αξιολογήθηκε σε μία ελεγχόμενη κλινική δοκιμή διάρκειας 36 μηνών, στην οποία εντάχθηκαν ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού, ηλικίας κάτω των 18 ετών, υψηλού ανοσολογικού κινδύνου, που ορίστηκε ως ιστορικό ενός ή περισσότερων επεισοδίων οξείας απόρριψης του αλλογενούς μοσχεύματος και/ή παρουσία χρόνιας νεφροπάθειας του αλλογενούς μοσχεύματος σε βιοψία νεφρού. Τα άτομα επρόκειτο να λάβουν Rapamune (με συγκεντρώσεις στόχους του σιρόλιμους από 5 έως 15 ng/ml) σε συνδυασμό με αναστολέα καλσινευρίνης και κορτικοστεροειδή ή επρόκειτο να λάβουν ανοσοκαταστολή βασισμένη σε αναστολέα καλσινευρίνης χωρίς το Rapamune. Η ομάδα του Rapamune απέτυχε να αποδείξει ανωτερότητα έναντι της ομάδας ελέγχου με βάση το πρώτο περιστατικό οξείας απόρριψης επιβεβαιωμένο με βιοψία, την απώλεια μοσχεύματος ή θάνατο. Σε κάθε ομάδα παρουσιάστηκε ένας θάνατος. Η χρήση του Rapamune σε συνδυασμό με αναστολέα της καλσινευρίνης και κορτικοστεροειδή συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας, διαταραχές λιπιδίων στον ορό (συμπεριλαμβανομένων, και όχι μόνο, αυξημένων τριγλυκεριδίων του ορού και ολικής χοληστερόλης) και λοιμώξεις των ουροφόρων οδών (βλ. παράγραφο 4.8).

Σε μία παιδιατρική κλινική μελέτη μεταμόσχευσης παρουσιάστηκε μη αποδεκτή υψηλή συχνότητα PTLD όταν χορηγήθηκε πλήρης δόση Rapamune σε παιδιά και εφήβους επιπρόσθετα με πλήρη δόση αναστολέων της καλσινευρίνης, σε συνδυασμό με βασιλιξιμάμπη και κορτικοστεροειδή (βλ. παράγραφο 4.8).

Σε μία αναδρομική αξιολόγηση της ηπατικής φλεβοαποφρακτικής νόσου (veno-occlusive disease, VOD) σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων μετά από πλήρη μυελοκαταστολή χρησιμοποιώντας κυκλοφωσφαμίδη και ολική σωματική ακτινοβολία, παρατηρήθηκε μία αυξημένη επίπτωση ηπατικής φλεβοαποφρακτικής νόσου σε ασθενείς που τους χορηγήθηκε Rapamune, ειδικά με ταυτόχρονη χορήγηση μεθοτρεξάτης.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Πολλές από τις γενικές φαρμακοκινητικές πληροφορίες αποκτήθηκαν χρησιμοποιώντας το πόσιμο διάλυμα Rapamune, οι οποίες δίνονται περιληπτικά πρώτα. Οι πληροφορίες που συσχετίζονται άμεσα με τη μορφή του δισκίου δίνονται περιληπτικά ιδιαιτέρως στην παράγραφο Δισκίο από στόματος.

Πόσιμο διάλυμα

Μετά τη χορήγηση του πόσιμου διαλύματος Rapamune, το σιρόλιμους απορροφάται ταχέως και επιτυγχάνει τη μέγιστη συγκέντρωση σε 1 ώρα στα υγιή άτομα που λαμβάνουν εφάπαξ δόσεις και σε 2 ώρες σε ασθενείς με σταθερά νεφρικά αλλομοσχεύματα που λαμβάνουν πολλαπλές δόσεις. Η συστηματική διαθεσιμότητα του σιρόλιμους, σε συνδυασμό με την παράλληλη χορήγηση κυκλοσπορίνης (Sandimmune), είναι περίπου 14 %. Μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση, η μέση συγκέντρωση του σιρόλιμους στο αίμα αυξάνεται περίπου στο 3πλάσιο. Ο τελικός χρόνος ημιζωής σε ασθενείς με σταθερό νεφρικό μόσχευμα, μετά από πολλαπλές δόσεις από του στόματος ήταν 62 ± 16 ώρες. Ωστόσο, ο δραστηκός χρόνος ημιζωής είναι μικρότερος και οι μέσες συγκεντρώσεις στη σταθεροποιημένη κατάσταση επιτεύχθηκαν μετά 5 έως 7 ημέρες. Η αναλογία αίματος προς πλάσμα (Α/Π) είναι 36 και υποδεικνύει ότι το σιρόλιμους κατανέμεται εκτενώς στα έμμορφα συστατικά του αίματος.

Το σιρόλιμους αποτελεί υπόστρωμα τόσο για το κυτόχρωμα P450 3A4 (CYP3A4) όσο και τη γλυκοπρωτεΐνη P. Το σιρόλιμους μεταβολίζεται εκτενώς με Ο-διμεθυλίωση και/ή υδροξυλίωση. Στο ολικό αίμα αναγνωρίζονται επτά κύριοι μεταβολίτες, περιλαμβανομένων των υδροξύλ-, διμέθυλ- και υδροξυδιμέθυλ-. Το σιρόλιμους είναι η κύρια ένωση στο ανθρώπινο ολικό αίμα και συνεισφέρει πλέον του 90% στην ανοσοκατασταλτική δραστηκότητα. Μετά από μία δόση [^{14}C] σιρόλιμους σε υγιείς εθελοντές, η πλειοψηφία (91,1%) της ραδιενέργειας βρέθηκε στα κόπρανα και μόνο ένα μικρό ποσοστό (2,2%) απεκκρίθηκε στα ούρα.

Οι κλινικές μελέτες του Rapamune δεν περιλαμβάνουν επαρκή αριθμό ασθενών ηλικίας άνω των 65 ετών, προκειμένου να καθοριστεί εάν θα ανταποκριθούν διαφορετικά από τους νεότερους ασθενείς. Δεδομένα που αφορούν τις κατώτερες συγκεντρώσεις σιρόλιμους σε 35 ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών με νεφρικό μόσχευμα ήταν παρόμοια με αυτά του πληθυσμού ενηλίκων (n=822), ηλικίας 18 έως 65 ετών.

Σε παιδιατρικούς ασθενείς σε αιμοκάθαρση (30 % έως 50 % μείωση στο ρυθμό σπειραματικής διήθησης), στο εύρος ηλικιών 5 έως 11 ετών και 12 έως 18 ετών, η μέση διορθωμένη CL/F ανάλογα με το σωματικό βάρος, ήταν υψηλότερη για νεότερους παιδιατρικούς ασθενείς (580 ml/h/kg) απ' ό,τι για παιδιατρικούς ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας (450 ml/h/kg), συγκριτικά με τους ενήλικες (287 ml/h/kg). Υπήρξε μεγάλη διακύμανση μεταξύ των ατόμων στην ίδια ηλικιακή ομάδα.

Οι συγκεντρώσεις του σιρόλιμους μετρήθηκαν σε κλινικές μελέτες, ελεγχόμενες ως προς την συγκέντρωση, σε παιδιατρικούς ασθενείς με νεφρικό μόσχευμα, οι οποίοι λάμβαναν επίσης κυκλοσπορίνη και κορτικοστεροειδή. Ο στόχος για κατώτερα επίπεδα συγκεντρώσεων ήταν 10-20 ng/ml. Σε σταθεροποιημένη κατάσταση, 8 παιδιά ηλικίας 6-11 ετών έλαβαν μέση $\pm$ SD τιμή δόσεων των $1,75 \pm 0,71$ mg/ημέρα ($0,064 \pm 0,018$ mg/kg, $1,65 \pm 0,43$ mg/m²), ενώ 14 έφηβοι ηλικίας 12-18 ετών έλαβαν μέση $\pm$ SD τιμή δόσεων των $2,79 \pm 1,25$ mg/ημέρα ($0,053 \pm 0,0150$ mg/kg, $1,86 \pm 0,61$ mg/m²). Τα μικρότερα παιδιά είχαν υψηλότερη διορθωμένη CL/F ανάλογα με το σωματικό βάρος CL/F (214 ml/h/kg), σε σύγκριση με τους εφήβους (136 ml/h/kg). Τα στοιχεία αυτά καταδεικνύουν ότι τα μικρότερα παιδιά μπορεί να απαιτούν υψηλότερες δόσεις προσαρμοσμένες στο σωματικό βάρος, από αυτές των εφήβων και ενηλίκων, προκειμένου να επιτύχουν παρόμοιες συγκεντρώσεις στόχους. Ωστόσο, η ανάπτυξη τέτοιων ειδικών δοσολογικών συστάσεων για τα παιδιά απαιτεί περισσότερα στοιχεία προκειμένου να επιβεβαιωθούν με σιγουριά.

Σε ασθενείς με ήπια και μέτρια επιδείνωση της ηπατικής λειτουργίας (ταξινόμηση A ή B κατά Child-Pugh), οι μέσες τιμές AUC και $t_{1/2}$ για το σιρόλιμους αυξήθηκαν κατά 61 % και 43 %, αντίστοιχα και η CL/F μειώθηκε 33 %, συγκριτικά με τα φυσιολογικά υγιή άτομα. Σε ασθενείς με σοβαρή επιδείνωση της ηπατικής λειτουργίας (Κατηγορία C στην ταξινόμηση κατά Child-Pugh), οι μέσες τιμές AUC και $t_{1/2}$ για το σιρόλιμους αυξήθηκαν κατά 210 % και 170 %, αντίστοιχα, και η CL/F μειώθηκε 67 %, συγκριτικά με τα φυσιολογικά υγιή άτομα. Ο μεγαλύτερος χρόνος ημίσειας ζωής παρατήθηκε σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, με καθυστέρηση στην επίτευξη της σταθεροποιημένης κατάστασης.

Φαρμακοκινητικές/φαρμακοδυναμικές σχέσεις

Η φαρμακοκινητική του σιρόλιμους ήταν παρόμοια στους διάφορους πληθυσμούς με νεφρική λειτουργία κυμαινόμενη από φυσιολογική έως ανύπαρκτη (ασθενείς σε αιμοκάθαρση).

Δισκίο από στόματος

Το δισκίο των 0,5 mg δεν είναι τελείως βιοϊσοδύναμο με τα δισκία του 1 mg, 2 mg και 5 mg όταν συγκρίθηκαν οι ανώτατες συγκεντρώσεις στο πλάσμα C_{max} . Συνεπώς, πολλαπλά δισκία των 0,5 mg δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ως υποκατάστατο διαφορετικών περιεκτικότητας των δισκίων.

Σε υγιείς εθελοντές, το μέσο εύρος βιοδιαθεσιμότητας του σιρόλιμους μετά από τη χορήγηση του δισκίου σε εφάπαξ δόση είναι περίπου 27% υψηλότερο σε σχέση με το πόσιμο διάλυμα. Η μέση C_{max} ελαττώθηκε κατά 35%, και ο μέσος t_{max} αυξήθηκε κατά 82%. Η διαφορά της βιοδιαθεσιμότητας ήταν λιγότερο σημαντική σε συνθήκες σταθερής συγκέντρωσης σε αποδέκτες νεφρικού μοσχεύματος, και η θεραπευτική ισοτιμία έχει αποδειχθεί σε μία τυχαιοποιημένη μελέτη με 477 ασθενείς. Όταν οι ασθενείς αλλάζουν από το πόσιμο διάλυμα στην μορφή του δισκίου, συνιστάται να παίρνουν την ίδια δόση και να επαληθεύουν τις κατώτερες συγκεντρώσεις σιρόλιμους 1-2 εβδομάδες αργότερα για να επιβεβαιώσουν ότι αυτές παραμένουν μέσα στα συνιστώμενα όρια. Επίσης όταν αλλάζουν μεταξύ διαφορετικής περιεκτικότητας δισκίων, συνιστάται έλεγχος των κατώτερων συγκεντρώσεων του σιρόλιμους.

Σε 24 υγιείς εθελοντές που έλαβαν τα δισκία Rapamune με ένα γεύμα με υψηλά λιπαρά, οι C_{max} , t_{max} , και AUC έδειξαν αυξήσεις κατά 65%, 32%, και 23%, αντίστοιχα. Για να ελαττωθεί η μεταβλητότητα, τα δισκία Rapamune πρέπει να λαμβάνονται με ή χωρίς φαγητό. Ο χυμός γκρέιπφρουτ επηρεάζει τον μεταβολισμό που διενεργείται μέσω του CYP3A4 και συνεπώς πρέπει να αποφεύγεται.

Οι συγκεντρώσεις του σιρόλιμους, μετά τη χορήγηση των δισκίων Rapamune (5 mg) σε υγιείς εθελοντές ως εφάπαξ δόσεις είναι ανάλογες της δόσης μεταξύ των 5 και 40 mg.

Οι κλινικές μελέτες του Rapamune δεν περιλαμβάνουν επαρκή αριθμό ασθενών ηλικίας άνω των 65 ετών προκειμένου να καθοριστεί εάν θα ανταποκριθούν διαφορετικά από τους νεώτερους ασθενείς. Τα δισκία Rapamune που χορηγήθηκαν σε 12 ασθενείς, ηλικίας άνω των 65 ετών, που είχαν λάβει νεφρικό μόσχευμα, έδωσαν παρόμοια αποτελέσματα με ενήλικους ασθενείς (n=167) ηλικίας 18 έως 65 ετών.

Αρχική θεραπεία (2 έως 3 μήνες μετά την μεταμόσχευση): Στους περισσότερους ασθενείς που λαμβάνουν δισκία Rapamune με μία δόση εφόδου των 6 mg ακολουθούμενη από μία δόση συντήρησης των 2 mg, οι κατώτερες συγκεντρώσεις σιρόλιμους στο ολικό αίμα σύντομα πέτυχαν σταθερές συγκεντρώσεις μέσα στα επιθυμητά επίπεδα τιμών (4 έως 12 ng/ml, χρωματογραφική μέθοδος). Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι του σιρόλιμους μετά από ημερήσιες δόσεις των δισκίων Rapamune 2 mg που χορηγήθηκαν σε συνδυασμό με μικρογαλάκτωμα κυκλοσπορίνης (4 ώρες πριν τα δισκία Rapamune) και κορτικοστεροειδή, σε 13 ασθενείς με νεφρικό μόσχευμα, με βάση στοιχεία τα οποία συλλέγησαν κατά τον 1^ο και 3^ο μήνα μετά την μεταμόσχευση, ήταν: $C_{min,ss}$, $7,39 \pm 2,18$ ng/ml, $C_{max,ss}$, $15,0 \pm 4,9$ ng/ml, $t_{max,ss}$, $3,46 \pm 2,40$ ώρες, $AUC_{\tau,ss}$, 230 ± 67 ng.h/ml, CL/F/WT, 139 ± 63 ml/h/kg (οι παράμετροι υπολογίστηκαν με βάση τα αποτελέσματα της μεθόδου LC-MS/MS). Τα αντίστοιχα αποτελέσματα του πόσιμου διαλύματος στην ίδια κλινική δοκιμή ήταν $C_{min,ss}$, $5,40 \pm 2,50$ ng/ml, $C_{max,ss}$, $14,4 \pm 5,3$ ng/ml, $t_{max,ss}$, $2,12 \pm 0,84$ ώρες, $AUC_{\tau,ss}$, 194 ± 78 ng.h/ml, CL/F/W 173 ± 50 ml/h/kg. Οι κατώτερες συγκεντρώσεις του σιρόλιμους στο ολικό αίμα όπως μετρήθηκαν από LC/MS/MS σχετίζονταν σημαντικά ($r^2 = 0,85$) με $AUC_{\tau,ss}$.

Με βάση την παρακολούθηση όλων των ασθενών κατά την περίοδο της παράλληλης θεραπείας με κυκλοσπορίνη, καταλήγουμε ότι οι μέσες κατώτερες συγκεντρώσεις στο αίμα (εκπεφρασμένες σε τιμές χρωματογραφικής μεθόδου) που επιτυγχάνονται (δέκατα, ενενηκοστά εκατοστημόρια) και οι ημερήσιες δόσεις ήταν $8,6 \pm 3,0$ ng/ml (5,0 έως 13 ng/ml) και $2,1 \pm 0,70$ mg (1,5 έως 2,7 mg), αντίστοιχα (βλ. παράγραφο 4.2).

Θεραπεία συντήρησης: Από τον 3^ο έως τον 12^ο μήνα, μετά τη διακοπή της κυκλοσπορίνης, οι μέσες κατώτερες συγκεντρώσεις στο αίμα (εκπεφρασμένες σε τιμές χρωματογραφικής μεθόδου) που επιτυγχάνονται (δέκατα, ενενηκοστά εκατοστημόρια) και οι ημερήσιες δόσεις ήταν $19 \pm 4,1$ ng/mL (14 έως 24 ng/mL) και $8,2 \pm 4,2$ mg (3,6 έως 13,6 mg), αντίστοιχα (βλ. παράγραφο 4.2). Άρα, η δόση του σιρόλιμους ήταν περίπου 4 φορές υψηλότερη για να υπερκαλύψει και την έλλειψη φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης με κυκλοσπορίνη (2 φορές αύξηση) και την ανάγκη για αυξημένη ανοσοκαταστολή λόγω απουσίας κυκλοσπορίνης (2 φορές αύξηση).

Λεμφαγγειολειομυώματωση (LAM)

Σε μια κλινική δοκιμή ασθενών με LAM, η διάμεση ελάχιστη συγκέντρωση του σιρόλιμους στο ολικό αίμα μετά από 3 εβδομάδες λήψης δισκίων σιρόλιμους σε δόση 2 mg/ημέρα ήταν 6,8 ng/ml (ενδοτεταρτημοριακό εύρος 4,6 έως 9,0 ng/ml, n=37). Με έλεγχο της συγκέντρωσης (συγκεντρώσεις στόχοι 5 έως 15 ng/ml), η διάμεση συγκέντρωση του σιρόλιμους στο τέλος των 12 μηνών θεραπείας ήταν 6,8 ng/ml (ενδοτεταρτημοριακό εύρος 5,9 έως 8,9 ng/ml, n=37).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που δεν παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες, αλλά παρατηρήθηκαν σε ζώα, σε επίπεδα έκθεσης παρόμοια με τα κλινικά επίπεδα έκθεσης και με ενδεχόμενη σχέση με την κλινική χρήση, ήταν οι ακόλουθες: σχηματισμός κενотоπιών σε κύτταρα των νησιδίων του παγκρέατος, εκφύλιση ορχικών σωληναρίων, έλκη γαστρεντερικού, οστικά κατάγματα και πόροι,

ηπατική αιμοποίηση και πνευμονική φωσφολιπιδίωση.

Το σιρόλιμους δεν ήταν μεταλλαξιογόνο στις *in vitro* δοκιμές βακτηριακής ανάστροφης μετάλλαξης, στη δοκιμή χρωμοσωμικής παρέκκλισης σε κύτταρα Ωοθήκης Κινέζικου κρικητού, στη μεταλλαξιογόνο δοκιμή με κύτταρα λεμφώματος ποντικού ή στην *in vivo* μικροπυρηνική δοκιμή ποντικού.

Μελέτες καρκινογένεσης σε επίμυες και αρουραίους έδειξαν αυξημένη επίπτωση λεμφωμάτων (αρσενικούς και θηλυκούς επίμυες), ηπατοκυτταρικού αδενώματος και καρκινώματος (αρσενικοί επίμυες) και κοκκιοκυτταρικής λευχαιμίας (θηλυκοί επίμυες). Είναι γνωστό ότι μπορεί να συμβούν κακοήθειες (λέμφωμα) δευτερευόντως από τη χρόνια χρήση ανοσοκατασταλτικών παραγόντων και σε σπάνιες περιπτώσεις έχουν αναφερθεί σε ασθενείς. Σε επίμυες, αυξήθηκαν οι χρόνιες ελκωτικές βλάβες του δέρματος. Οι αλλαγές μπορεί να σχετίζονται με τη χρόνια ανοσοκαταστολή. Στους αρουραίους, τα αδενώματα των διαμέσων κυττάρων των όρχεων ήταν πιθανώς ενδεικτικά μίας απάντησης στην ωχρινοποιητική ορμόνη, ειδική του είδους και συνήθως θεωρούνται περιορισμένης κλινικής σημασίας.

Σε μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγή παρατηρήθηκε μειωμένη γονιμότητα στους αρσενικούς αρουραίους. Σε μελέτη 13 εβδομάδων σε αρουραίους αναφέρθηκαν μερικώς αναστρέψιμες μειώσεις στις μετρήσεις του σπέρματος. Ελάττωση στο βάρος των όρχεων και/ή ιστολογικές βλάβες (π.χ. ατροφία των σωληναρίων και γιγαντιαία κύτταρα των σωληναρίων) παρατηρήθηκαν σε αρουραίους και σε μία μελέτη με πιθήκους. Στους αρουραίους το σιρόλιμους προκάλεσε εμβρυοτοξικότητα, η οποία εκδηλώθηκε με θνησιμότητα και μειωμένο βάρος εμβρύων (με τις σχετικές καθυστερήσεις στην οστέωση του σκελετού). (βλ. παράγραφο 4.6).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας του δισκίου:

Λακτόζη μονοϋδρική
Πολυαιθυλενογλυκόλη
Μαγνήσιο στεατικό
Τάλκης

Επικάλυψη δισκίου:

Rapamune 0,5 mg επικαλυμμένα δισκία

Πολυαιθυλενογλυκόλη
Γλυκερόλης μονοελαϊκός εστέρας
Φαρμακευτικό βερνίκι (shellac)
Θειϊκό ασβέστιοΚυτταρίνη μικροκρυσταλλική
Σακχαρόζη
Τιτανίου διοξείδιο
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)
Σιδήρου οξείδιο καστανό (E172)
Πολοξαμερές 188
α-τοκοφερόλη
Ποβιδόνη
Κηρός καρναούβης
Μελάνι εκτύπωσης (κόμμεα λάκκας, σιδήρου οξείδιο ερυθρό, προπυλενογλυκόλη [E1520], συμπκνωμένο διάλυμα αμμωνίας, σιμεθικόνη)

Rapamune 1 mg επικαλυμμένα δισκία

Πολυαιθυλενογλυκόλη

Γλυκερόλης μονοελαϊκός εστέρας

Φαρμακευτικό βερνίκι (shellac)

Θειϊκό ασβέστιο

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική

Σακχαρόζη

Τιτανίου διοξείδιο

Πολοξαμερές 188

α-τοκοφερόλη

Ποβιδόνη

Κηρός καρναούβης

Μελάνι εκτύπωσης (κόμμεα λάκκας, σιδήρου οξείδιο ερυθρό, προπυλενογλυκόλη [E1520], συμπτκνωμένο διάλυμα αμμωνίας, σιμεθικόνη)

Rapamune 2 mg επικαλυμμένα δισκία

Πολυαιθυλενογλυκόλη

Γλυκερόλης μονοελαϊκός εστέρας

Φαρμακευτικό βερνίκι (shellac)

Θειϊκό ασβέστιο

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική

Σακχαρόζη

Τιτανίου διοξείδιο

Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)

Σιδήρου οξείδιο καστανό (E172)

Πολοξαμερές 188

α-τοκοφερόλη

Ποβιδόνη

Κηρός καρναούβης

Μελάνι εκτύπωσης (κόμμεα λάκκας, σιδήρου οξείδιο ερυθρό, προπυλενογλυκόλη [E1520], συμπτκνωμένο διάλυμα αμμωνίας, σιμεθικόνη)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

Rapamune 0,5 mg επικαλυμμένα δισκία

3 χρόνια.

Rapamune 1 mg επικαλυμμένα δισκία

3 χρόνια.

Rapamune 2 mg επικαλυμμένα δισκία

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Φυλάσσετε το blister στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Διαυγής κυψέλη από polyvinyl chloride (PVC)/polyethylene (PE)/polychlorotrifluoroethylene (Aclar) και αλουμίνιο σε συσκευασία των 30 και 100 δισκίων.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Rapamune 0,5 mg επικαλυμμένα δισκία
EU/1/01/171/013-14

Rapamune 1 mg επικαλυμμένα δισκία
EU/1/01/171/007-8

Rapamune 2 mg επικαλυμμένα δισκία
EU/1/01/171/009-010

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 13 Μαρτίου 2001
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 13 Μαρτίου 2011

11. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

07/2022

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.