

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rapamune 0,5 mg overtrukne tabletter
Rapamune 1 mg overtrukne tabletter
Rapamune 2 mg overtrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Rapamune 0,5 mg overtrukne tabletter
Hver overtrukken tablet indeholder 0,5 mg sirolimus.

Rapamune 1 mg overtrukne tabletter
Hver overtrukken tablet indeholder 1 mg sirolimus.

Rapamune 2 mg overtrukne tabletter
Hver overtrukken tablet indeholder 2 mg sirolimus.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Rapamune 0,5 mg overtrukne tabletter
Hver tablet indeholder 86,4 mg lactosemonohydrat og 215,7 mg saccharose.

Rapamune 1 mg overtrukne tabletter
Hver tablet indeholder 86,4 mg lactosemonohydrat og 215,8 mg saccharose.

Rapamune 2 mg overtrukne tabletter
Hver tablet indeholder 86,4 mg lactosemonohydrat og 214,4 mg saccharose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Overtrukne tabletter (tabletter).

Rapamune 0,5 mg overtrukne tabletter
Beige, trekantede overtrukne tabletter mærket "RAPAMUNE 0.5 mg" på den ene side.

Rapamune 1 mg overtrukne tabletter
Hvide, trekantede overtrukne tabletter mærket "RAPAMUNE 1 mg" på den ene side.

Rapamune 2 mg overtrukne tabletter
Gule til beige, trekantede overtrukne tabletter mærket "RAPAMUNE 2 mg" på den ene side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Rapamune anvendes til forebyggelse af organafstødning hos voksne nyretransplanterede patienter med lav til moderat immunologisk risiko. Rapamune bør initialt anvendes sammen med ciclosporin mikroemulsion og

kortikosteroider i 2-3 måneder. Vedligeholdelsesbehandling med Rapamune og kortikosteroider må kun fortsætte, hvis ciclosporin-mikroemulsion kan seponeres gradvist (se pkt. 4.2 og 5.1).

Rapamune er indiceret til behandling af patienter med sporadisk lymphangioleiomyomatosis med moderat lungesygdom eller faldende lungefunktion (se pkt. 4.2 og 5.1).

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Dosering

Forebyggelse af organafstødning

Behandling bør påbegyndes og fortsættes under ledelse af en passende kvalificeret specialist inden for transplantation.

Initial behandling (2-3 måneder efter transplantationen)

Den sædvanlige dosering af Rapamune er en mætningsdosis på 6 mg så hurtigt som muligt efter transplantation, efterfulgt af 2 mg dagligt, indtil resultaterne af den terapeutiske lægemiddelmonitorering af lægemidlet er til rådighed (se *Terapeutisk lægemiddelmonitorering og dosisjustering*). Dosis af Rapamune skal derefter individualiseres for at opnå dalkoncentration i fuldblod på 4-12 ng/ml (kromatografisk analyse). Rapamune-behandlingen bør optimeres med gradvist aftagende behandling med steroider og ciclosporin mikroemulsion. Foreslåede ciclosporin-dalkoncentration de første 2-3 måneder efter transplantation er 150-400 ng/ml (monoklonal analyse eller tilsvarende teknik) (se pkt. 4.5).

For at mindske variabiliteten bør Rapamune tages på samme tidspunkt i forhold til ciclosporinindtagelse, 4 timer efter ciclosporindosis, og konsekvent med eller uden mad (se pkt. 5.2).

Vedligeholdelsesbehandling

Ciclosporin bør seponeres gradvist i løbet af 4-8 uger og dosis af Rapamune justeres for at opnå dalkoncentrationer i fuldblod på 12-20 ng/ml (kromatografisk analyse; se *Terapeutisk lægemiddelmonitorering og dosisjustering*). Rapamune bør gives sammen med kortikosteroider. Hos patienter, hvor ophør med ciclosporin enten er mislykkedes eller ikke kan forsøges, bør kombinationen af ciclosporin og Rapamune ikke fortsætte mere end 3 måneder efter transplantationen. Hvis det er klinisk hensigtsmæssigt, bør Rapamune seponeres hos sådanne patienter, og en alternativ immunsuppressiv behandling indledes.

Terapeutisk lægemiddelmonitorering og dosisjustering

Sirolimusniveau i fuldblod bør nøje monitoreres hos følgende patientgrupper:

- (1) patienter med nedsat leverfunktion
- (2) når CYP3A4-induktorer eller -hæmmere administreres samtidigt og efter seponering af disse (se pkt. 4.5) og/eller
- (3) hvis ciclosporindosis reduceres markant eller ciclosporin seponeres, da disse patientgrupper sandsynligvis har specielle doseringsbehov.

Terapeutisk lægemiddelmonitorering bør ikke være den eneste årsag til at justere sirolimus-behandlingen. Der bør være en nøje overvågning af kliniske tegn/symptomer, vævsbiopsier og laboratorieparametre.

De fleste patienter, som fik 2 mg Rapamune 4 timer efter ciclosporin, havde sirolimus-dalkoncentrationer i fuldblod inden for intervallet 4-12 ng/ml (udtrykt som kromatografisk analyseværdi). Optimal behandling kræver monitorering af terapeutisk lægemiddelkoncentration hos alle patienter.

Optimalt set bør regulering af Rapamune-dosis være baseret på mere end en enkelt måling af dalniveau målt mere end 5 dage efter en tidligere dosisændring.

Patienterne kan skiftes fra Rapamune oral opløsning til tabletformuleringen på mg til mg basis. Det anbefales, at dalkoncentrationen måles 1-2 uger efter at der er skiftet formulering eller tabletstyrke for at bekræfte, at dalkoncentrationen er inden for det anbefalede målområde.

Ved seponering af ciclosporin anbefales det at sigte efter en dalkoncentration i blodet på 12-20 ng/ml (kromatografisk analyse). Ciclosporin hæmmer metaboliseringen af sirolimus, og derfor vil sirolimus-niveauet falde ved seponering af ciclosporin, medmindre dosis af sirolimus øges. I gennemsnit vil det være nødvendigt at firedoble sirolimusdosis for at udligne både manglen på farmakokinetisk interaktion (dobbel øgning) og det øgede immunsuppressive behov på grund af manglen på ciclosporin (dobbel øgning). Dosis af sirolimus bør øges i samme takt, som ciclosporindosis nedsættes.

Hvis yderligere dosisjustering(er) er nødvendig(e) under vedligeholdelsesbehandling (efter seponering af ciclosporin), kan disse justeringer hos de fleste patienter baseres på simple forhold: ny Rapamune-dosis = nuværende dosis x (mål for koncentration/nuværende koncentration). En indledende dosis bør overvejes i tillæg til en ny vedligeholdelsesdosis, når det er nødvendigt at øge dalkoncentration af sirolimus væsentligt: Rapamune støddosis = 3 x (ny vedligeholdelsesdosis - nuværende vedligeholdelsesdosis). Den maksimale Rapamune-dosis, som gives på en hvilken som helst dag, bør ikke overstige 40 mg. Hvis en forventet daglig dosis overstiger 40 mg på grund af tilføjelse af en støddosis, så bør støddosis gives over 2 dage. Dalkoncentrationer af sirolimus bør monitoreres i mindst 3-4 dage efter støddosis/-doser.

De anbefalede 24-timers dalkoncentrationsintervaller af sirolimus er baseret på kromatografiske metoder. Adskillige prøvemethoder har været anvendt til at måle koncentrationer af sirolimus i fuldblod. I nuværende kliniske praksis bliver koncentrationen af sirolimus i fuldblod målt ved både kromatografiske og immunologiske metoder. De koncentrationer, der opnås ved disse forskellige metoder, kan ikke erstatte hinanden. Alle sirolimuskoncentrationer, der er nævnt i dette produktresumé, er enten målt ved at anvende kromatografiske metoder eller er omsat til kromatografiske metodeækvivalenter. Justeringer af målområdet bør foretages i henhold til den prøvemethode, der bliver brugt til bestemmelse af sirolimuskoncentrationen. Eftersom resultaterne er analyse- og laboratorieafhængige, og da resultaterne kan ændre sig over tid, skal tilpasningen til det tilstræbte terapeutiske niveau ske med detaljeret viden om, hvilken specifik analyse der er anvendt. Lægerne skal derfor fortsætte med løbende at blive informeret af repræsentanter for deres lokale laboratorium om udførelsen af de lokalt anvendte metoder til bestemmelse af sirolimuskoncentrationen.

Patienter med sporadisk lymphangioleiomyomatosis (LAM)

Behandling bør påbegyndes og fortsættes under ledelse af en passende kvalificeret specialist.

For patienter med S-LAM er den indledende Rapamune-dosis 2 mg/dag. Dalkoncentrationer af sirolimus i fuldblod skal måles efter 10 til 20 dage med dosisjusteringer for at bibeholde koncentrationer mellem 5 til 15 ng/ml.

Hos størstedelen af patienterne kan dosisjusteringer baseres på en simple beregning: ny Rapamune-dosis = nuværende dosis x (mål for koncentration/nuværende koncentration). Hyppige dosisjusteringer af Rapamune, som er baseret på sirolimus-koncentrationer som ikke er i steady-state, kan føre til overdosering eller underdosering, fordi sirolimus har lang halveringstid. Når vedligeholdelsesdosis af Rapamune er blevet justeret, skal patienter fortsætte med den nye vedligeholdelsesdosis i mindst 7 til 14 dage, inden der foretages yderligere dosisjustering med monitorering af koncentrationen. Når en stabil dosis er opnået, bør en terapeutisk lægemiddelmonitorering udføres mindst hver 3. måned.

Data fra kontrollerede forsøg i forbindelse med behandling af S-LAM, der varer udover et år, er endnu ikke tilgængelige. Derfor skal fordelene ved behandlingen genevalueres ved langtidsbrug.

Specielle populationer

Negroid population

Der er begrænsede oplysninger, som tyder på, at negroide nyretransplanterede patienter (hovedsageligt afro-amerikanere) har brug for højere doser og højere dalkoncentrationer af sirolimus for at opnå samme effekt som observeret hos ikke-negroide patienter. Effekt- og sikkerhedsdata er begrænset til at give specifikke anbefalinger for brugen af sirolimus til negroide patienter.

Ældre

Kliniske forsøg med Rapamune oral opløsning inkluderede ikke et tilstrækkeligt antal patienter over 65 år til at kunne afgøre, om de vil respondere anderledes end yngre patienter (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Sirolimusclearance kan være nedsat hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2). Hos patienter med svært nedsat leverfunktion anbefales det, at vedligeholdelsesdosis af Rapamune reduceres til ca. det halve.

Det anbefales, at dalkoncentrationen af sirolimus i fuldblod monitoreres omhyggeligt hos patienter med nedsat leverfunktion (se *Terapeutisk lægemiddelmonitorering og dosisjustering*). Det er ikke nødvendigt at ændre støddosis af Rapamune.

Hos patienter med svært nedsat leverfunktion bør monitorering udføres hver 5.-7. dag, indtil 3 på hinanden følgende dalkoncentrationer har vist stabile sirolimuskoncentrationer efter dosisjustering eller efter støddosis, da opnåelse af *steady state* forsinkes på grund af den forlængede halveringstid.

Pædiatrisk population

Rapamunes sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt.

Nuværende tilgængelige data beskrives i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives en dosisanbefaling.

Administration

Rapamune er udelukkende til oral indtagelse.

Biotilgængeligheden er ikke fastlagt for tabletterne, hvis de knuses, tygges eller deles, og dette kan derfor ikke anbefales.

For at mindske variabiliteten bør Rapamune tages konsekvent enten med eller uden mad.

Grapefrugtjuice bør undgås (se pkt. 4.5).

Der bør ikke tages flere 0,5 mg tabletter som erstatning for en 1 mg tablet eller andre styrker (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Rapamune er ikke blevet tilstrækkeligt undersøgt hos nyretransplanterede patienter med høj immunologisk risiko, og derfor anbefales det ikke til denne patientgruppe (se pkt. 5.1).

Hos nyretransplanterede patienter med forsinket funktion af transplantatet kan sirolimus forsinke genoprettelsen af nyrefunktionen.

Overfølsomhedsreaktioner

Overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaktiske/anafylaktoide reaktioner, angioødem, eksfoliativ dermatitis og overfølsomhedsvaskulitis, er set i forbindelse med indgivelse af sirolimus (se pkt. 4.8).

Samtidig behandling

Immunsuppressiva (kun hos nyretransplanterede patienter)

Sirolimus har i kliniske forsøg været givet sammen med følgende stoffer: tacrolimus, ciclosporin, azathioprin, mycophenolatmofetil, kortikosteroider og cytotoksiske antistoffer. Sirolimus i kombination med andre immunsuppressiva er ikke blevet grundigt undersøgt.

Nyrefunktionen bør kontrolleres ved samtidig administration af Rapamune og ciclosporin. Passende regulering af den immunsupprimerende behandling bør overvejes hos patienter med forhøjede serum-kreatininniveauer. Der bør udvises forsigtighed ved samtidig indgivelse af andre lægemidler, som er kendt for at have en skadelig virkning på nyrefunktionen.

Patienter, der blev behandlet med ciclosporin og Rapamune ud over 3 måneder, havde højere serum-kreatininniveauer og lavere beregnede glomerulære filtrationsrater end kontrolpatienter behandlet med ciclosporin og placebo eller azathioprin. Patienter, som med held ophørte med ciclosporin, havde lavere serum-kreatininniveauer og højere beregnede glomerulære filtrationsrater samt lavere hyppighed af malignitet end patienter i vedligeholdelsesbehandling med ciclosporin. Fortsat samtidig administration af ciclosporin og Rapamune som vedligeholdelsesbehandling frarådes.

Baseret på oplysninger fra efterfølgende kliniske forsøg frarådes brug af Rapamune, mycophenolatmofetil og kortikosteroider i kombination med IL-2-receptorantistof (IL2R Ab) induktion ved *de novo* nyretransplantationer (se pkt. 5.1).

Periodisk, kvantitativ kontrol af udskillelse af urinprotein anbefales. I et forsøg, hvor skift fra calcineurinhæmmere til Rapamune blev undersøgt hos nyretransplanterede patienter i vedligeholdelsesbehandling, blev øget udskillelse af urinprotein almindeligvis set 6-24 måneder efter skiftet til Rapamune (se pkt. 5.1). Nyt frembrud af nyresygdom (nefrotisk syndrom) blev rapporteret hos 2% af patienterne i forsøget (se pkt. 4.8). I et åbent, randomiseret forsøg blev tidligt skift fra calcineurinhæmmer-tacrolimus til Rapamune hos nyretransplanterede patienter forbundet med en højere forekomst af afstødning og seponeringer som følge af bivirkninger, en lavere forekomst af pladecellekarcinom og sammenlignelig nyrefunktion (se pkt. 5.1).

Samtidig brug af Rapamune og calcineurinhæmmere øger muligvis risikoen for calcineurinhæmmerinduceret hæmolytisk uræmisk syndrom/trombotisk trombocytopenisk purpura/trombotisk mikroangiopati (HUS/TTP/TMA).

HMG-CoA-reduktasehæmmere

I kliniske forsøg er samtidig administration af Rapamune og HMG-CoA reduktasehæmmere og/eller fibrater veltolereret. Under behandling med Rapamune med eller uden ciclosporin (CsA) bør patienter kontrolleres for forhøjede niveauer af lipider, og patienter, der får HMG-CoA-reduktasehæmmer og/eller fibrat, bør kontrolleres for mulig udvikling af rabdomyolyse eller andre bivirkninger, som er beskrevet i de respektive produktresuméer for disse stoffer.

CYP-isoenzymer

Samtidig administration af sirolimus og stærke CYP3A4-hæmmere (f.eks. ketoconazol, voriconazol, itraconazol, telithromycin eller clarithromycin) eller CYP3A4-induktorer (f.eks. rifampin, rifabutin) frarådes (se pkt. 4.5).

Angioødem

Samtidig administration af Rapamune og ACE-hæmmere har medført angioødemlignende reaktioner. Forhøjet sirolimusniveau, fx på grund af interaktion med potente CYP3A4-hæmmere (med/uden samtidige ACE-hæmmere) kan også potentiere angioødem (se pkt. 4.5). I nogle tilfælde er angioødemet forsvundet igen efter seponering eller dosisnedsættelse af Rapamune.

Der har været observeret en højere hyppighed af biopsiverificeret akut afstødning (BCAR) hos nyretransplanterede patienter ved samtidig brug af sirolimus og ACE-hæmmere (se pkt. 5.1). Patienter, der får sirolimus, skal monitoreres nøje, hvis de samtidig behandles med ACE-hæmmere.

Vaccination

Immunsuppressiva kan påvirke responsen ved vaccination. Under behandling med immunsuppressiva, herunder Rapamune, kan vaccinationen være mindre effektiv. Brugen af levende vacciner bør undgås under behandling med Rapamune.

Malignitet

Øget modtagelighed for infektion og mulig udvikling af lymfom og andre maligniteter, specielt i huden, kan være et resultat af immunsuppression (se pkt. 4.8). Som normalt for patienter med øget risiko for hudkræft bør udsættelse for sollys og ultraviolet (UV-) lys begrænses ved at bære beskyttende tøj og bruge solcreme med høj beskyttelsesfaktor.

Infektioner

Oversuppression af immunsystemet kan også øge modtageligheden for infektion, herunder opportunistiske infektioner (bakteriel, svamp, viral og protozoal), livstruende infektioner og sepsis.

BK-virusassocieret nephropati og JC-virusassocieret progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) er blandt disse infektioner hos nyretransplanterede patienter. Disse infektioner er ofte relateret til en høj, total immunsuppressiv belastning og kan føre til alvorlige eller livstruende tilstande, som læger bør overveje ved en differentialdiagnose hos immunsuppressive patienter med forringet nyrefunktion eller neurologiske symptomer.

Tilfælde af *Pneumocystis jiroveci* pneumoni er rapporteret hos nyretransplanterede patienter, der ikke fik antimikrobiel profylakse. Antimikrobiel profylakse mod *Pneumocystis jiroveci* pneumoni bør derfor gives i de første 12 måneder efter transplantationen.

Profylakse mod cytomegalovirus (CMV) anbefales i 3 måneder efter nyretransplantation, specielt til patienter med forhøjet risiko for CMV-sygdom.

Nedsat leverfunktion

Hos patienter med nedsat leverfunktion anbefales det, at sirolimus-dalkoncentrationen i fuldblod monitoreres omhyggeligt. Hos patienter med svært nedsat leverfunktion anbefales reduktion af vedligeholdelsesdosis til halv dosis på grund af den nedsatte clearance (se pkt. 4.2 og 5.2). Eftersom halveringstiden er forlænget hos disse patienter, bør der efter en støddosis eller dosisændring udføres terapeutisk lægemiddelmonitorering over en længere periode, indtil stabile koncentrationer er opnået (se pkt. 4.2 og 5.2).

Lunge- og levertransplanterede populationer

Sikkerhed og effekt af Rapamune som immunsuppressiv behandling er ikke dokumenteret hos lever- og lungetransplanterede patienter, og derfor frarådes denne brug.

I 2 kliniske forsøg med *de novo* levertransplanterede patienter blev brugen af sirolimus plus ciclosporin eller tacrolimus forbundet med en stigning i hepatisk arterietrombose, oftest førende til implantattab eller død.

Et klinisk forsøg med levertransplanterede patienter randomiseret til skift fra en calcineurinhæmmer (CNI)-baseret behandling til en sirolimusbaseret behandling versus fortsat CNI-baseret behandling 6-144 måneder efter levertransplantation kunne ikke dokumentere en forbedring i *baseline*-justeret GFR efter 12 måneder (henholdsvis -4,45 ml/min. og -3,07 ml/min.). Forsøget viste heller ikke non-inferioritet af frekvensen af samlet implantattab, manglende overlevelsedata eller død hos gruppen, der skiftede til sirolimusbehandling, end i gruppen, der fortsatte med CNI-behandling. Dødeligheden var højere i gruppen, der skiftede til sirolimus, end i gruppen, der fortsatte med CNI-behandling, men forskellen var ikke signifikant. Frekvensen af for tidlig forsøgsafbrydelse, samlede antal bivirkninger (og specielt infektioner) og biopsidokumenteret akut afstødning af levertransplantatet efter 12 måneder var alle signifikant større i gruppen, der skiftede til sirolimus, end i gruppen, der fortsatte med CNI-behandling.

Tilfælde af bronkieanastomoseruptur, oftest dødelige, er rapporteret hos *de novo* lungetransplanterede patienter, hvor sirolimus er brugt som del af den immunsuppressive behandling.

Systemiske virkninger

Der har været rapporter om forringet eller forsinket sårheling hos patienter i behandling med Rapamune, herunder lymfocele hos nyretransplanterede patienter og sårruptur. Baseret på data fra den medicinske litteratur kan patienter med et *body mass index* (BMI) på mere end 30 kg/m² have øget risiko for unormal sårheling.

Der har også været rapporter om væskeansamlinger, herunder perifere ødemer, lymfødeme, pleuraeffusion og perikardie-effusion (herunder hæmodynamisk signifikant effusion hos børn og voksne) hos patienter i behandling med Rapamune.

Anvendelse af Rapamune var forbundet med forhøjet serum-kolesterol og -triglycerider, som kan kræve behandling. Patienter, der får Rapamune, bør kontrolleres for hyperlipidæmi med laboratorieundersøgelser, og hvis hyperlipidæmi opdages, bør efterfølgende interventioner som f.eks. diæt, motion og lipid-sænkende lægemidler iværksættes. Fordele og ulemper ved behandling af patienter med fastslået hyperlipidæmi bør overvejes, før immunsupprimerende behandling herunder Rapamune påbegyndes. Ligeledes bør fordele og ulemper ved fortsat behandling med Rapamune revurderes ved alvorlig refraktær hyperlipidæmi.

Saccharose og lactose

Saccharose

Bør ikke anvendes til patienter med arvelig fructoseintolerans, glucose/galactosemalabsorption og sucrase-isomaltasemangel.

Lactose

Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form for arvelig lactasemangel (*Lapp Lactase deficiency*) eller glucose/galactosemalabsorption.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Sirolimus metaboliseres i vid udstrækning af CYP3A4-isozym i tarmvæggen og leveren. Sirolimus er også substrat for multistof-efflux-pumpen, P-glykoprotein (P-gp) i tyndtarmen. Derfor kan absorption og

efterfølgende elimination af sirolimus påvirkes af stoffer, som påvirker disse proteiner. CYP3A4-hæmmere (som f.eks. ketoconazol, voriconazol, itraconazol, telithromycin eller clarithromycin) nedsætter metaboliseringen af sirolimus og øger sirolimusniveauet. CYP3A4-induktorer (som f.eks. rifampin eller rifabutin) øger metaboliseringen af sirolimus og nedsætter sirolimusniveauet. Samtidig administration af sirolimus og stærke CYP3A4-hæmmere eller -induktorer frarådes (se pkt. 4.4.).

Rifampicin (CYP3A4-induktor)

Administration af flere doser rifampicin nedsætter koncentrationen af sirolimus i fuldblod efter en enkelt dosis på 10 mg Rapamune oral opløsning. Rifampicin øger sirolimus-clearance med ca. 5,5 gange, og nedsætter AUC med ca. 82% og $C_{\max}$ med ca. 71%. Samtidig administration af sirolimus og rifampicin frarådes (se pkt. 4.4.).

Ketoconazol (CYP3A4-hæmmer)

Indgivelse af flere doser ketoconazol påvirker signifikant absorptionshastigheden og -graden samt sirolimus-eksponeringen fra Rapamune oral opløsning, hvilket afspejledes i en stigning i sirolimus $C_{\max}$ på 4,4 gange, $t_{\max}$ på 1,4 gange og AUC på 10,9 gange. Samtidig administration af sirolimus og ketoconazol frarådes (se pkt. 4.4.).

Voriconazol (CYP3A4-hæmmer)

Samtidig administration af sirolimus (2 mg enkeltdosis) og flerdosisadministration af oral voriconazol (400 mg hver 12. time i 1 dag, og derefter 100 mg hver 12. time i 8 dage) til raske personer er rapporteret at øge sirolimus $C_{\max}$ med gennemsnitligt 7 gange og AUC med gennemsnitligt 11 gange. Samtidig administration af sirolimus og voriconazol frarådes (se pkt. 4.4.).

Diltiazem (CYP3A4-hæmmer)

Samtidig oral indgivelse af 10 mg Rapamune oral opløsning og 120 mg diltiazem har en signifikant virkning på biotilgængeligheden af sirolimus. Sirolimus $C_{\max}$, $t_{\max}$ og AUC steg henholdsvis 1,4 gange, 1,3 gange og 1,6 gange. Sirolimus påvirker ikke farmakokinetikken for hverken diltiazem eller dennes metabolitter desacetyldiltiazem og desmetyldiltiazem. Hvis der gives diltiazem, bør niveauet af sirolimus i blodet kontrolleres, og det kan være nødvendigt at justere dosis.

Verapamil (CYP3A4-hæmmer)

Flerdosisadministration af verapamil og sirolimus oral opløsning påvirker signifikant hastigheden og graden af absorptionen af begge lægemidler. Sirolimus- $C_{\max}$, $t_{\max}$ og -AUC i fuldblod øges henholdsvis 2,3 gange, 1,1 gang og 2,2 gange. Plasma-S(-) verapamil $C_{\max}$ og AUC stiger begge 1,5 gange, og $t_{\max}$ falder 24%. Sirolimusniveauet skal monitoreres, og passende dosisreduktion af begge lægemidler bør overvejes.

Erythromycin (CYP3A4-hæmmer)

Flerdosisadministration af erythromycin og sirolimus oral opløsning påvirker signifikant hastigheden og graden af absorptionen af begge lægemidler. Sirolimus- $C_{\max}$, $t_{\max}$ og -AUC i fuldblod øges henholdsvis 4,4 gange, 1,4 gange og 4,2 gange. $C_{\max}$, $t_{\max}$ og AUC for plasma-erythromycinbasis stiger henholdsvis 1,6 gange, 1,3 gange og 1,7 gange. Sirolimusniveauet skal monitoreres, og passende dosisreduktion af begge lægemidler bør overvejes.

Ciclosporin (CYP3A4-substrat)

Absorptionshastighed og –grad af sirolimus øges signifikant af ciclosporin (CsA). Sirolimus administreret samtidigt (5 mg), og 2 timer (5 mg) og 4 timer (10 mg) efter CsA (300 mg) øger sirolimus-AUC med henholdsvis ca. 183%, 141% og 80%. Effekten af CsA afspejles også i øget sirolimus- C_{max} og - t_{max} . Indgift 2 timer før administration af CsA påvirker ikke sirolimus- C_{max} og -AUC. En enkelt dosis sirolimus påvirker ikke farmakokinetikken af ciclosporin (mikroemulsion) hos raske, frivillige personer ved samtidig indgivelse eller indgift med 4 timers mellemrum. Det anbefales, at Rapamune indgives 4 timer efter ciclosporin (mikroemulsion).

Orale kontraceptiva

Der ses ingen klinisk signifikant, farmakokinetisk interaktion mellem Rapamune oral opløsning og 0,3 mg norgestrel/0,03 mg ethinylestradiol. Skønt resultaterne af interaktionsforsøg med en enkelt dosis af et oralt antikonceptiva ikke tyder på farmakokinetisk interaktion, kan resultaterne ikke udelukke ændringer i farmakokinetikken, som kan påvirke effekten af orale antikonceptiva ved langtidsbehandling med Rapamune.

Andre mulige interaktioner

CYP3A4-hæmmere kan nedsætte metaboliseringen af sirolimus og øge sirolimusniveauet i blodet. Sådanne hæmmere omfatter visse antimykotika (f.eks. clotrimazol, fluconazol, itraconazol, voriconazol), visse antibiotika (f.eks. troleandomycin, telithromycin, clarithromycin), visse proteasehæmmere (f.eks. ritonavir, indinavir, boceprevir, telaprevir), nicardipin, bromocriptin, cimetidin, danazol og letermovir.

CYP3A4-induktorer kan øge metaboliseringen af sirolimus og nedsætte sirolimusniveauet i blodet (f.eks. perikon (*Hyperikum perforatum*), antiepileptika: carbamazepin, phenobarbital, phenytoin).

Skønt sirolimus hæmmer det humane levermikrosomale cytokrom P₄₅₀, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP3A4/5 *in vitro*, forventes det aktive indholdsstof ikke at hæmme aktiviteten af disse isozymmer *in vivo*, eftersom de sirolimuskoncentrationer, som er nødvendige for hæmningen er meget højere end koncentrationerne set hos patienter, der får terapeutiske doser af Rapamune. P-gp-hæmmere kan nedsætte udstrømningen af sirolimus fra tarmcellerne og øge sirolimusniveauet.

Grapefrugtjuice påvirker CYP3A4-medieret metabolisering og bør derfor undgås.

Farmakokinetiske interaktioner kan muligvis ses ved gastrointestinale prokinetiske midler som f.eks. cisaprid og metoclopramid.

Der ses ingen klinisk signifikant farmakokinetisk interaktion mellem sirolimus og følgende stoffer: aciclovir, atorvastatin, digoxin, glibenclamid, methylprednisolon, nifedipin, prednisolon og trimethoprim/sulfamethoxazol.

Pædiatrisk population

Interaktionsforsøg er kun udført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen med Rapamune og i 12 uger efter afslutning af behandlingen med Rapamune (se pkt. 4.5).

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data for anvendelse af sirolimus til gravide kvinder. Dyreforsøg har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. Rapamune bør kun anvendes på tvingende indikation til gravide. Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen med Rapamune og indtil 12 uger efter afslutning af behandlingen med Rapamune.

Amning

Efter indgivelse af radioaktivt mærket sirolimus udskilles radioaktivitet i mælk fra diegivende rotter. Det vides ikke, om sirolimus udskilles i modermælken hos mennesker. På grund af risikoen for uønskede virkninger af sirolimus hos det ammede barn, bør amning ophøre under behandling med Rapamune.

Fertilitet

Der har været observeret forringede spermparametre hos nogle patienter behandlet med Rapamune. I de fleste tilfælde har denne virkning været reversibel efter ophør med Rapamune (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Rapamune har ingen kendt virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger observeret ved forebyggelse af organafstødning ved nyretransplantation

De hyppigst rapporterede bivirkninger (forekommer hos > 10% af patienterne) er trombocytopeni, anæmi, pyreksi, hypertension, hypokaliæmi, hypofosfatæmi, urinvejsinfektion, hyperkolesterolæmi, hyperglykæmi, hypertriglyceridæmi, abdominalsmerter, lymfocele, perifert ødem, artralgi, akne, diarré, smerte, forstoppelse, kvalme, hovedpine, øget kreatinin i blodet og øget laktatdehydrogenase (LDH).

Hyppigheden af alle bivirkninger kan øges, når dalniveauet af sirolimus stiger.

Nedenstående liste over bivirkninger er baseret på erfaringer fra kliniske forsøg og erfaringer efter markedsføringen.

Bivirkningerne er opført efter systemorganklasse og hyppighed (antal patienter, som forventes at opleve en bivirkning) ved brug af følgende kategorier: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

De fleste patienter var i immunsuppressiv behandling, der inkluderede Rapamune i kombination med andre immunsuppressive lægemidler.

Systemorgan klasse	Meget almindelig (≥1/10)	Almindelig (≥1/100 til <1/10)	Ikke almindelig (≥1/1000 til <1/100)	Sjælden (≥1/10.000 til <1/1000)	Hyppighed ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndsenværende data)
Infektioner og parasitære sygdomme	Pneumoni, svampeinfektion, viral infektion, bakteriel infektion, herpes simplexinfektion, urinvejsinfektion	Sepsis, pyelonephritis, cytomegalovirus-infektion, herpes zosterforårsaget af varicella zoster-virus	<i>Clostridium difficile</i> colitis, mykobakteriel infektion (herunder tuberkulose), Epstein-Barr virusinfektion		
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)		Non-melanom hudkræft*	Lymfom*, malignt melanom*, lymfoproliferative sygdomme efter transplantation		Neuroendokrint karcinom i huden*
Blod og lymfesystem	Trombocytopeni, anæmi, leukopeni	Hæmolytisk uræmisk syndrom, neutropeni	Pancytopeni, trombotisk trombocytopenisk purpura		
Immunsystemet		Overfølsomhed (herunder angioødem, anafylaktisk reaktion og anafylaktoid reaktion)			
Metabolisme og ernæring	Hypokaliæmi, hypofosfatæmi, hyperlipidæmi (herunder hyperkolesterolemie), hyperglykæmi, hypertriglyceridæmi, diabetes mellitus				
Nervesystemet	Hovedpine				Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom

Systemorgan klasse	Meget almindelig (≥1/10)	Almindelig (≥1/100 til <1/10)	Ikke almindelig (≥1/1000 til <1/100)	Sjælden (≥1/10.000 til <1/1000)	Hyppighed ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndsenværende data)
Hjerte	Takykardi	Perikardieffusion			
Vaskulære sygdomme	Hypertension, lymfocele	Venetrombose (herunder dyb venetrombose)	Lymfødem		
Luftveje, thorax og mediastinum		Lungeemboli, pneumonitis*, pleuraeffusion, epistaxis	Lungeblødning	Alveolær proteinose	
Mave-tarmkanalen	Abdominal-smerter, diarré, obstruktion, kvalme	Pankreatitis, stomatitis, ascites			
Lever og galdeveje	Unormale leverfunktionsprøver (herunder forhøjet alanin-aminotransferase og forhøjet aspartataminotransferase)		Leversvigt*		
Hud og subkutane væv	Udslæt, akne		Eksfoliativ dermatitis	Overfølsomhedsvaskulitis	
Knogler, led, muskler og bindevæv	Artralgi	Knoglenekrose			
Nyrer og urinveje	Proteinuri		Nefrotisk syndrom (se pkt. 4.4), fokal segmental glomerulosklerose*		
Det reproduktive system og mammae	Menstruationsforstyrrelser (inklusive amenorré og menoragi)	Ovariecyster			
Almene symptomer og reaktioner på	Ødem, perifer ødem, pyreksi, smer-				

Systemorgan klasse	Meget almindelig ($\geq 1/10$)	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Ikke almindelig ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)	Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1000$)	Hyppighed ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndsenværende data)
administrationsstedet	te, nedsat heling*				
Undersøgelser	Forhøjet laktatdehydrogenase, forhøjet kreatinin i blodet				

* Se afsnit nedenfor.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Immunsuppression øger modtageligheden for udvikling af lymfom og andre maligniteter, især på huden (se pkt. 4.4).

Hos patienter behandlet med immunsuppressiva, herunder Rapamune, er der rapporteret tilfælde af både BK-virusassocieret nefropati og JC-virusassocieret progressiv multifokal leukoencefalopati (PML).

Levertoksicitet er rapporteret. Risikoen kan øges, når dalkoncentration af sirolimus stiger. Sjældne tilfælde af dødelig hepatisk nekrose er rapporteret, når dalkoncentrationen af sirolimus stiger.

Tilfælde af interstitiel lungesygdom (herunder pneumonit og sjældent *bronchiolitis obliterans organising pneumonia* (BOOP) og lungefibrose), nogle dødelige, uden identificeret infektiøs ætiologi er opstået hos patienter, som fik immunsuppressiv behandling, herunder Rapamune. I nogle tilfælde er den interstitielle lungesygdom svundet ved ophør med eller dosisreduktion af Rapamune. Risikoen kan være forhøjet, når dalkoncentrationen af sirolimus stiger.

Der er rapporteret om nedsat heling efter transplantation, herunder omfattende sårruptur i ansigtet, ventralhernie og anastomotisk sprængning (f.eks. sår, kar, luftveje, urinveje, galdeveje).

Der har været observeret forringede spermparametre hos nogle patienter behandlet med Rapamune. I de fleste tilfælde har denne virkning været reversibel efter ophør med Rapamune (se pkt. 5.3).

Hos patienter med forsinket funktion af transplantatet, kan sirolimus forsinke genoprettelsen af nyrefunktionen.

Samtidig brug af sirolimus og en calcineurinhæmmer kan øge risikoen for calcineurinhæmmer-induceret HUS/TTP/TMA.

Der er set indberetninger af fokal segmentær glomerulosklerose.

Der har også været rapporter om væskeansamlinger, herunder perifert ødem, lymfødem, pleuraeffusion og perikardie-effusion (herunder hæmodynamisk signifikant effusion hos børn og voksne) hos patienter i behandling med Rapamune.

I et forsøg til vurdering af sikkerhed og virkning af skift fra calcineurinhæmmer til sirolimus (målniveau på 12-20 ng/ml) hos nyretransplanterede patienter i vedligeholdelsesbehandling blev inklusionen stoppet i undergruppen af patienter (n=90) med glomerulær filtrationshastighed på mindre end 40 ml/min. ved *baseline* (se pkt. 5.1). Der var en højere frekvens af alvorlige bivirkninger herunder pneumoni, akut afstødning, transplantattab og død i gruppen behandlet med sirolimus (n=60, median tid efter transplantation 36 måneder).

Ovariecyster og menstruationsforstyrrelser (inklusive amenorré og menoragi) er rapporteret. Patienter med symptomatiske ovariecyster bør henvises til yderligere udredning. Incidensen af ovariecyster kan være højere hos præmenopausale end hos postmenopausale kvinder. Ovariecyster og disse menstruationsforstyrrelser er i nogle tilfælde opstået efter seponering af Rapamune.

Pædiatrisk population

Der er ikke udført kontrollerede kliniske forsøg med børn og unge (under 18 år) med en dosering, der svarer til den, der på nuværende tidspunkt er godkendt for Rapamune til brug hos voksne.

Sikkerheden blev vurderet i et kontrolleret klinisk forsøg, hvor der var inkluderet nyretransplanterede patienter på under 18 år, som ansås for at have en høj immunologisk risiko, defineret som havende én eller flere akutte episoder med afstødning af homologt transplantat i anamnesen og/eller med tilstedeværelsen af kronisk afstødning af nyretransplantat bekræftet ved nyrebiopsi (se afsnit 5.1). Brugen af Rapamune i kombination med calcineurinhæmmere og kortikosteroider blev forbundet med en øget risiko for svækkelse af nyrefunktionen, abnorme niveauer af serum-lipider (herunder, men ikke begrænset til, forhøjede niveauer af serum-triglycerider og serum-kolesterol) samt urinvejsinfektioner. Det undersøgte behandlingsregime (kontinuerlig brug af Rapamune i kombination med en calcineurinhæmmer) er ikke indiceret til voksne eller børn (se afsnit 4.1).

I et andet forsøg, der inkluderede nyretransplanterede patienter i alderen 20 år og derunder, hvor hensigten var at vurdere sikkerheden ved en gradvis seponering af kortikosteroider (begyndende 6 måneder efter transplantationen) fra et immunsuppressivt regime, som blev initieret ved transplantationen og indeholdt fuld dosis immunsuppression med både Rapamune og en calcineurinhæmmer i kombination med basiliximab-induktion, blev det observeret, at 19 (6,9%) af de 274 inkluderede patienter udviklede lymfoproliferativ sygdom efter transplantationen (PTLD). Af de 89 patienter, der var konstateret Epstein-Barr virus (EBV-) seronegative inden transplantationen, udviklede 13 (15,6%) PTLD. Alle patienter, som udviklede PTLD, var under 18 år.

Der er ikke tilstrækkelig erfaring til at anbefale brugen af Rapamune til børn og unge (se afsnit 4.2).

Bivirkninger observeret hos patienter med S-LAM

Sikkerheden blev vurderet i et kontrolleret forsøg, der involverede 89 patienter med LAM, hvoraf 81 patienter af disse havde S-LAM, og af hvilke 42 blev behandlet med Rapamune (se pkt. 5.1). Bivirkningerne, som blev observeret hos patienterne med S-LAM, var sammenlignelige med den kendte sikkerhedsprofil af produktet til indikationen forebyggelse af organafstødning ved nyretransplantation med tilføjelse af vægttab, hvilket blev rapporteret i forsøget med en højere incidens for Rapamune sammenlignet med incidensen, der blev observeret for placebo (almindelig; 9,5 % vs. almindelig; 2,6 %).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Der er på nuværende tidspunkt minimal erfaring med overdosering. En patient oplevede et tilfælde af atrieflimren efter indtagelse af 150 mg Rapamune. Generelt er bivirkningerne ved overdosering de samme som dem, der er beskrevet i pkt. 4.8. Der bør iværksættes generel understøttende behandling ved alle tilfælde af overdosering. På grund af Rapamunes ringe vandopløselighed og høje erythrocyt- og plasmaproteinbinding forventes Rapamune ikke at kunne fjernes ved dialyse i signifikant grad.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunsuppressiva, selektive immunsuppressiva, ATC-kode: L04AA10.

Sirolimus hæmmer T-celleaktivering fremkaldt af de fleste stimuli, idet calciumafhængige og calcium-uafhængige intracellulære signaltransduktioner blokeres. Forsøg viser, at virkningen formidles af en mekanisme, der adskiller sig fra ciclosporins, tacrolimus og andre immunosupprimerende stoffers mekanisme. Forsøgsresultater tyder på, at sirolimus bindes til det specifikke cytosoliske protein FKP-12, og at FKP-12-sirolimuskompleks hæmmer aktiveringen af det mammale mål for Rapamycin (mTOR), en kritisk kinase for cellecyklusprogression. Hæmning af mTOR resulterer i blokering af flere specifikke signaltransduktionsbaner. Nettoresultatet er hæmning af lymfocytaktiveringen, hvilket fører til immunhæmning.

Hos dyr har sirolimus en direkte virkning på T- og B-celleraktiveringen, idet der sker hæmning af immunmedierende reaktioner som f.eks. afstødning af homologt transplantat.

LAM involverer infiltration af lungevæv med glatte, muskellignende celler, som indeholder inaktiverende mutationer i genet for tuberøst sklerosekompleks (TSC) (LAM celler). Tab af TSC-genfunktionen aktiverer mTOR-signalvejen, hvilket resulterer i celleproliferation og frigivelse af lymfangiogene vækstfaktorer. Sirolimus hæmmer den aktiverede mTOR-signaleringsvej og dermed proliferationen af LAM-celler.

Kliniske forsøg

Forebyggelse af organafstødning

Patienter med lav til moderat immunologisk risiko blev undersøgt i et fase 3 ciclosporin eliminations-Rapamune-vedligeholdelsesforsøg, som inkluderede patienter, der fik en nyre transplanteret fra en afdød eller levende donor. Yderligere blev gen-transplanterede patienter, hvis tidligere donororgan havde overlevet mindst 6 måneder efter transplantation, inkluderet. Ciclosporin blev ikke seponeret hos patienter, som oplevede Banff Grade 3 akutte afstødningsepisoder, som var dialyseafhængige, som havde serum-kreatinin over 400 µmol/l, eller som havde utilstrækkelig nyrefunktion til at støtte seponering af ciclosporin. Patienter med stor immunologisk risiko for transplantattab blev ikke undersøgt i tilstrækkeligt antal i ciclosporin-eliminations-Rapamune-vedligeholdelsesforsøgene, og dette behandlingsregime frarådes.

I måned 12, 24 og 36 var transplantat- og patientoverlevelsen den samme for begge grupper. I måned 48 var der en statistisk signifikant forskel på implantatoverlevelsen til fordel for den gruppe, som fik Rapamune efter ciclosporin-elimination, sammenlignet med den behandlingsgruppe, som fik Rapamune med ciclosporin

(med og uden de patienter, som var tabt for opfølgning). Der er en signifikant højere hyppighed af biopsiverificerede førstegangs-afstødninger i gruppen med ciclosporin-elimination end i ciclosporin-vedligeholdelsesgruppen i perioden efter randomisering og op til 12 måneder (henholdsvis 9,8% vs. 4,2%). Derefter er forskellen mellem de to grupper ikke signifikant.

Den gennemsnitlige beregnede glomerulære filtrationshastighed (GFR) i måned 12, 24, 36, 48 og 60 er signifikant højere hos de patienter, som fik Rapamune efter ciclosporin-elimination end hos den behandlingsgruppe, som fik Rapamune med ciclosporin. Det blev besluttet at seponere behandlingen med Rapamune hos forsøgspersonerne i den gruppe, som også fik ciclosporin, på baggrund af analysen af data fra måned 36 og frem, som viste en større og større forskel mellem transplantatoverlevelse og nyrefunktion samt et signifikant lavere blodtryk hos gruppen med ciclosporin-elimination. Efter 60 måneder er forekomsten af andre kræftformer end hudkræft signifikant højere i den patientgruppe, som fortsatte med at tage ciclosporin, end i den patientgruppe, hvor ciclosporin blev seponeret (henholdsvis 8,4% vs. 3,8%). I forbindelse med hudcarcinom er den gennemsnitlige tid til første forekomst signifikant forlænget.

Sikkerheden ved og effekten af skift fra calcineurinhæmmere til vedligeholdelsesbehandling med Rapamune hos nyretransplanterede patienter (6-120 måneder efter transplantation) blev vurderet i et randomiseret, kontrolleret multicenterforsøg, som blev stratificeret efter beregning af den glomerulære filtrationshastighed ved *baseline* (20-40 ml/min. vs. over 40 ml/min.). Samtidige immunsuppressiva omfattede mycophenolatmofetil, azathioprin og kortikosteroider. Inklusion af patienter i gruppen med en beregnet *baseline*-GFR på under 40 ml/min. blev stoppet på grund af ubalance i hændelser vedrørende sikkerhed (se pkt. 4.8).

I patientgruppen med en beregnet *baseline*-GFR på over 40 ml/min. er der ikke tale om en generel forbedring af nyrefunktionen. Hyppigheden af akut afstødning, transplantattab og død er den samme efter 1 og 2 år. Bivirkninger opstået under behandling opstår hyppigere i de første 6 måneder efter skift til Rapamune. I gruppen med en beregnet *baseline*-GFR på over 40 ml/min. er forholdet mellem gennemsnitlig og median urinprotein og kreatinin efter 24 måneder signifikant højere i den gruppe, der var skiftet til Rapamune, end i den gruppe, hvor behandlingen med calcineurinhæmmere fortsatte (se pkt. 4.4). Der blev også indberettet et nyt tilfælde af nefrose (nefrotisk syndrom) (se pkt. 4.8).

Efter 2 år er hyppigheden af non-melanomhudcancer signifikant lavere i den gruppe, som er skiftet til Rapamune, end i den gruppe, hvor behandlingen med calcineurinhæmmere fortsatte (1,8% og 6,9%). I en undergruppe med de forsøgspatienter med en *baseline*-GFR på over 40 ml/min. og normal udskillelse af urinprotein er den beregnede GFR højere efter 1 og 2 år hos de patienter, som er skiftet til Rapamune, end hos den tilsvarende patientundergruppe, hvor behandlingen med calcineurinhæmmere fortsatte. Hyppigheden af akut afstødning, transplantattab og død er den samme, men udskillelsen af urinprotein er forøget i Rapamune-armen i denne patientundergruppe.

I et åbent, randomiseret, komparativt multicenterforsøg, hvor nyretransplanterede patienter enten blev skiftet fra tacrolimus til sirolimus 3 til 5 måneder efter transplantation eller forblev på tacrolimus, var der ingen signifikant forskel i nyrefunktion efter 2 år. Der var signifikant flere bivirkninger (99,2 % vs. 91,1 %) og flere behandlingsseponeringer på grund af bivirkninger (26,7 % vs. 4,1 %) i den gruppe, som skiftede til sirolimus sammenlignet med tacrolimus-gruppen. Samlet set var der ingen signifikant forskel i alvorlige bivirkninger. Forekomsten af biopsiverificeret akut afstødning var signifikant højere ($p = 0,020$) for patienter i sirolimus-gruppen (11, 8,4 %) sammenlignet med tacrolimus-gruppen (2, 1,6 %) i løbet af 2 år. De fleste afstødninger var af mild grad (8 af 9 [89 %] T-celle BCAR, 2 af 4 [50 %] antistofmedieret BCAR) i sirolimus-gruppen. Patienter, som havde både antistofmedieret afstødning og T-cellemedieret afstødning på den samme biopsi, blev talt én gang for hver kategori. Flere patienter, som skiftede til sirolimus, udviklede nyopstået diabetes mellitus, defineret som brug af enhver diabetesbehandling efter randomisering kontinuerligt i 30 dage eller længere eller i mindst 25 dage non-stop (uden afbrydelse), fastende glukose ≥ 126 mg/dl eller ikke-fastende glukose ≥ 200 mg/dl efter randomisering (18,3 % vs 5,6 %). Der blev observeret en lavere forekomst af pladecellecarcinom i sirolimus-gruppen (0 % vs. 4,9 %).

I 2 kliniske multicenterforsøg havde *de novo* nyretransplanterede patienter, som blev behandlet med sirolimus, mycophenolatmofetil, kortikosteroider og en IL-2-receptorantagonist, en signifikant højere akut afstødningsfrekvens og en numerisk højere dødsfrekvens end de patienter, som blev behandlet med en calcineurinhæmmer, mycophenolatmofetil, kortikosteroider og en IL-2-receptorantagonist (se pkt. 4.4). Nyrefunktionen er ikke bedre i behandlingsarmene med *de novo* sirolimus uden en calcineurinhæmmer. Der blev anvendt en kortere doseringsplan for daclizumab i et af forsøgene.

I en randomiseret komparativ evaluering af ramipril vs. placebo til forebyggelse af proteinuri hos nyretransplanterede patienter, som var skiftet fra calcineurinhæmmere til sirolimus, blev der observeret en forskel i antallet af patienter med BCAR igennem 52 uger [henholdsvis 13 (9,5%) vs. 5 (3,2%); $p = 0,073$]. Patienter, som initialt fik ramipril 10 mg, havde en højere hyppighed af BCAR (15%) sammenlignet med patienter, som initialt fik Ramipril 5 mg (5%). De fleste afstødninger forekom inden for de første 6 måneder efter skiftet og var af let grad. Der blev ikke rapporteret transplantattab under forsøget (se pkt. 4.4).

Patienter med sporadisk lymphangioliomyomatosis (S-LAM)

Sikkerheden og effekten af Rapamune i behandlingen af S-LAM blev undersøgt i et randomiseret, dobbeltblindet, kontrolleret multicenterforsøg. Dette forsøg sammenlignede Rapamune (dosis justeret til 5-15 ng/ml) med placebo i en behandlingsperiode på 12 måneder, efterfulgt af en observationsperiode på 12 måneder, hos patienter med TSC-LAM eller S-LAM. Niogfirs (89) patienter blev inkluderet ved 13 forsøgscentre i USA, Canada og Japan hvoraf 81 patienter havde S-LAM; 39 patienter blev randomiseret til at modtage placebo, og 42 patienter blev randomiseret til at modtage Rapamune. Det centrale inklusionskriterie var forceret eksspiratorisk volumen (FEV1) efter bronkiedilatation i 1 sekund på ≤ 70 % af det forventede ved baseline-besøget. Hos patienterne med S-LAM havde de inkluderede patienter moderat fremskreden lungesygdom med FEV1 på $49,2 \pm 13,6\%$ (gennemsnit $\pm$ SD) af den forventede værdi. Det primære endepunkt var forskellen i ændringsraten (hældning) i FEV1 mellem grupperne. I løbet af behandlingsperioden, hos patienterne med S-LAM, var den gennemsnitlige $\pm$ SE hældning af FEV1 -12 ± 2 ml pr. måned i placebogruppen og $0,3 \pm 2$ ml pr. måned i Rapamune-gruppen ($p < 0,001$). Den absolutte forskel i den gennemsnitlige ændring af FEV1 mellem grupperne i behandlingsperioden var 152 ml eller ca. 11 % af den gennemsnitlige FEV1 på inklusionstidspunktet.

Sirolimusgruppen udviste en forbedring efter 12 måneder i forhold til baseline i målingerne af forceret vitalkapacitet (henholdsvis -12 ± 3 vs. 7 ± 3 ml pr. måned, $p < 0,001$), vaskulær endotelial vækstfaktor D i serum (VEGF-D, henholdsvis $-8,6 \pm 15,2$ vs. $-85,3 \pm 14,2$ pg/ml pr. måned, $p < 0,001$) og livskvalitet (visuel analog skala – Quality of Life [VAS-QOL]-score, henholdsvis $-0,3 \pm 0,2$ vs. $0,4 \pm 0,2$ pr. måned, $p = 0,022$) og funktionel præstation (henholdsvis $-0,009 \pm 0,005$ vs. $0,004 \pm 0,004$ pr. måned, $p = 0,044$) hos patienter med S-LAM. Der var ingen signifikant forskel mellem grupperne i dette interval i ændringen i funktionel residualkapacitet, en 6-minutters gangtest, lungernes diffusionskapacitet for karbonmonoxid eller scoren for generelt velbefindende hos patienterne med S-LAM.

Pædiatrisk population

Rapamune blev vurderet i et kontrolleret klinisk forsøg af 36 måneders varighed, hvor der er inkluderet nyretransplanterede patienter i alderen under 18 år, som anses for at have en høj immunologisk risiko, defineret som havende én eller flere akutte episoder med afstødning af homologt transplantat i anamnesen og/eller med tilstedeværelse af kronisk afstødning af nyretransplantat bekræftet ved nyrebiopsi. Forsøgspersonerne fik Rapamune (med målkoncentrationer af sirolimus på 5-15 ng/ml) i kombination med en calcineurinhæmmer og kortikosteroider, eller de fik calcineurinhæmmerbaseret immunsuppression uden Rapamune. Det kunne ikke påvises, at behandlingen med Rapamune var bedre end den behandling, som kontrolgruppen fik, når de blev vurderet ud fra den første forekomst af biopsibekræftet akut afstødning, transplantattab eller død. Der skete ét dødsfald i hver gruppe. Brugen af Rapamune i kombination med calcineurinhæmmere og kortikosteroider blev forbundet med en øget risiko for svækkelse af nyrefunktionen,

abnorme niveauer af serum-lipider (herunder, men ikke begrænset til, forhøjede niveauer af serum-triglycerider og serum-kolesterol) samt urinvejsinfektioner (se afsnit 4.8).

Der blev set en uacceptabel høj frekvens af PTLD i et pædiatrisk klinisk transplantationsforsøg, når den fulde dosis Rapamune blev administreret til børn og unge som supplement til den fulde dosis af calcineurinhæmmere samt basiliximab og kortikosteroider (se afsnit 4.8).

I en retrospektiv gennemgang af venookklusiv sygdom (VOD) i leveren hos patienter, som gennemgik myeloablative stamcelletransplantation med brug af cyclophosphamid og helkrops-strålebehandling, blev der observeret en øget hyppighed af VOD i leveren hos patienter i behandling med Rapamune, særligt ved samtidig brug af methotrexat.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Mange af de generelle farmakokinetiske oplysninger blev fremskaffet ved brug af Rapamune oral opløsning, hvilket resumeres først. Oplysninger, der er direkte relateret til tabletformuleringen, resumeres specifikt i afsnittet om oral tabletter.

Oral opløsning

Efter indgift af Rapamune oral opløsning absorberes sirolimus hurtigt med en maksimal koncentration efter 1 time hos raske frivillige personer, der fik enkelt-doser, og 2 timer hos patienter med stabile nyretransplantater, der fik flere doser. Den systemiske tilgængelighed af sirolimus i kombination med samtidig administration af ciclosporin (Sandimmun) er ca. 14%. Ved gentaget indgift øges den gennemsnitlige koncentration af sirolimus i blodet ca. 3 gange. Eliminationshalveringstiden hos stabile nyretransplanterede patienter efter indgift af flere orale doser er 62 ± 16 timer. Den biologiske halveringstid er dog kortere og gennemsnitlig *steady-state*-koncentration nås efter 5-7 dage. Blod-plasma-ratio (B/P) på 36 tyder på, at sirolimus i meget høj grad opdeles i formede blodelementer.

Sirolimus er et substrat for både cytokrom P450 IIIA4 (CYP3A4) og P-glykoprotein. Sirolimus metaboliseres i vid udstrækning af O-demetylering og/eller hydroxylering. 7 hovedmetabolitter, herunder hydroxyl, demethyl og hydroxydemethyl kan identificeres i fuldblod. Sirolimus er hovedkomponenten i humant fuldblod og bidrager til mere end 90% af den immunsupprimerende aktivitet. Efter en enkelt dosis [^{14}C] sirolimus til raske frivillige personer blev størstedelen (91,1%) af radioaktiviteten genfundet i fæces, og kun en mindre del (2,2%) blev udskilt i urinen.

Kliniske forsøg med Rapamune omfatter ikke et tilstrækkeligt antal patienter over 65 år til at kunne afgøre, om de vil respondere anderledes end yngre patienter. Data på sirolimus-dalkoncentration fra 35 nyretransplanterede patienter over 65 år er de samme som fra en voksenpopulation ($n = 822$) i alderen 18-65 år.

Hos pædiatriske patienter i dialyse (fald på 30-50% i det glomerulære filtreringsforhold) inden for aldersgruppen 5-11 år og 12-18 år er den gennemsnitlige vægtnormaliserede CL/F større hos yngre pædiatriske patienter (580 ml/time/kg) end hos ældre pædiatriske patienter (450 ml/time/kg) sammenlignet med voksne (287 ml/time/kg). Der er stor individuel variation inden for aldersgrupperne.

Koncentrationerne af sirolimus blev målt i koncentrationskontrollerede forsøg hos pædiatriske nyretransplanterede patienter, der også fik ciclosporin og kortikosteroider. Målet for dalkoncentrationerne var 10-20 ng/ml. Ved *steady-state* fik 8 børn i alderen 6-11 år gennemsnitlige $\pm$ SD-doser på $1,75 \pm 0,71$ mg/dag ($0,064 \pm 0,018$ mg/kg, $1,65 \pm 0,43$ mg/m²), mens 14 unge i alderen 12-18 år fik gennemsnitlige $\pm$ SD-doser på $2,79 \pm 1,25$ mg/dag ($0,053 \pm 0,0150$ mg/kg, $1,86 \pm 0,61$ mg/m²). De yngre børn havde en højere vægtnormaliseret CL/F (214 ml/time/kg) end de unge (136 ml/time/kg). Disse data tyder på, at yngre børn

muligvis kræver højere legemsvægtsjusterede doser end unge og voksne for at opnå målkoncentrationer af tilsvarende størrelse. Sådanne særlige anbefalinger om dosering til børn kræver imidlertid flere data for at blive udviklet og endeligt bekræftet.

Hos patienter med mild og moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh klassifikation A eller B) steg gennemsnitsværdierne for sirolimus AUC og $t_{1/2}$ med hhv. 61% og 43%, og CL/F faldt med 33% sammenlignet med normale raske individer. Hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klassifikation C) var gennemsnitsværdierne for sirolimus AUC og $t_{1/2}$ øget med henholdsvis 210% og 170%, og CL/F var nedsat med 67% sammenlignet med normale raske frivillige personer. Den længere halveringstid hos patienter med nedsat leverfunktion forsinker opnåelse af *steady-state*.

Farkakokinetiske/farmakodynamiske forhold

De farmakokinetiske egenskaber for sirolimus er de samme hos forskellige grupper med en nyrefunktion, der strækker sig fra normal til manglende (dialysepatienter).

Oral tablet

0,5 mg tabletten er ikke fuldt bioækvivalent til 1 mg, 2 mg og 5 mg tabletterne ved sammenligning af C_{max} . Der bør derfor ikke tages flere 0,5 mg tabletter som erstatning for andre tabletstyrker.

Hos raske frivillige personer er biotilgængeligheden af sirolimus efter en enkelt dosis af tabletformuleringen ca. 27% højere end den orale opløsning. Gennemsnitlig C_{max} faldt med 35% og gennemsnitlig t_{max} steg med 82%. Forskellen i biotilgængeligheden er mindre tydelig ved *steady-state*-indgivelse til nyretransplanterede patienter, og terapeutisk ækvivalens er påvist i et randomiseret forsøg af 477 patienter. Ved skift af patienter fra oral opløsning til tabletformulering anbefales det at give samme dosis og verificere dalkoncentration af sirolimus 1-2 uger efter, for at sikre at koncentrationen er inden for de anbefalede målområder. Ved skift mellem forskellige tabletstyrker anbefales også kontrol af dalkoncentrationer.

Hos 24 raske frivillige personer, som fik Rapamune tabletter og et måltid med højt fedtindhold, viste C_{max} , t_{max} og AUC stigninger på henholdsvis 65%, 32% og 23%. For at mindske variationen bør Rapamune tabletter tages konsekvent med eller uden mad. Grapefrugtjuice påvirker den CYP3A4-formidlede metabolisme og skal derfor undgås.

Koncentrationerne af sirolimus efter indgivelse af Rapamune tabletter (5 mg) som enkeltdosis til raske personer er dosisproportional mellem 5 og 40 mg.

Kliniske forsøg med Rapamune omfatter ikke et tilstrækkeligt antal patienter over 65 år til at kunne afgøre, om de vil respondere anderledes end yngre patienter. Resultaterne for Rapamune tabletter indgivet til 12 nyretransplanterede patienter over 65 år var de samme som hos voksne patienter ($n = 167$) i alderen 18-65 år.

Initial behandling (2-3 måneder efter transplantation): Hos de fleste patienter, som får Rapamune tabletter i en støddosis på 6 mg efterfulgt af en initial vedligeholdelsesdosis på 2 mg, når dalkoncentrationer af sirolimus i fuldblod hurtigt *steady-state*-koncentrationer inden for det anbefalede målområde (4-12 ng/ml, kromatografisk analyse). De farmakokinetiske parametre for sirolimus efter daglige doser på 2 mg Rapamune tabletter indgivet i kombination med ciclosporin mikroemulsion (4 timer før Rapamune tabletter) og kortikosteroider hos 13 nyretransplanterede patienter, baseret på data indsamlet 1 og 3 måneder efter transplantation, er: $C_{min,ss}$, $7,39 \pm 2,18$ ng/ml; $C_{max,ss}$, $15,0 \pm 4,9$ ng/ml; $t_{max,ss}$, $3,46 \pm 2,40$ timer; $AUC_{\tau,ss}$, 230 ± 67 ng.time/ml; CL/F/WT, 139 ± 63 ml/time/kg (parametre beregnet ud fra LC-MS/MS testresultater). De tilsvarende resultater for den orale opløsning i samme kliniske forsøg er $C_{min,ss}$, $5,40 \pm 2,50$ ng/ml; $C_{max,ss}$, $14,4 \pm 5,3$ ng/ml; $t_{max,ss}$, $2,12 \pm 0,84$ timer; $AUC_{\tau,ss}$, 194 ± 78 ng.time/ml; CL/F/WT, $173 \pm$

50 ml/time/kg. Dalkoncentrationer af sirolimus i fuldblod målt ved LC-MS/MS er signifikant korreleret ($r^2 = 0,85$) til AUC_{0-12h} .

Baseret på monitorering af alle patienter, i perioden med samtidig behandling med ciclosporin, er gennemsnit af dalkoncentrationer (10., 90. percentil) (udtrykt ved kromatografiske testværdier) og daglige doser henholdsvis $8,6 \pm 3,0$ ng/ml (5,0-13 ng/ml) og $2,1 \pm 0,70$ mg (1,5-2,7 mg) (se pkt. 4.2).

Vedligeholdelsesbehandling: Fra måned 3 til måned 12, efter seponering af ciclosporin, er gennemsnit af dalkoncentrationer (10., 90. percentil) (udtrykt ved kromatografiske testværdier) og daglige doser henholdsvis $19 \pm 4,1$ ng/ml (14-24 ng/ml) og $8,2 \pm 4,2$ mg (3,6-13,6 mg) (se pkt. 4.2). Sirolimus-dosis er derfor ca. 4 gange så høj for at tage højde for både den manglende farmakokinetiske interaktion med ciclosporin (dobbelst stigning) og det forøgede immunsuppressive behov i mangel af ciclosporin (dobbelst stigning).

Lymphangioliomyomatosis (LAM)

I et klinisk forsøg med patienter med LAM var medianen for dalkoncentrationen af sirolimus i fuldblod 6,8 ng/ml efter 3 uger med indtagelse af sirolimustabletter i en dosis på 2 mg/dag (interkvartilområde 4,6 til 9,0 ng/ml; n=37). Med koncentration-kontrol (målkoncentrationer 5 til 15 ng/ml) var den mediane sirolimus-koncentration 6,8 ng/ml efter 12 måneders behandling (interkvartilområde 5,9 til 8,9 ng/ml; n=37).

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Følgende bivirkninger er set i dyreforsøg ved eksponering, der svarer til human-terapeutiske doser: øcellevakuolisering i pancreas, tubulær testikeldegeneration, gastrointestinal ulceration, knoglefrakturer og -callus, hepatisk hæmatopoiese og pulmonal fosfolipidose. Disse bivirkninger er ikke set i de kliniske forsøg, men de anses for at være relevante for den kliniske anvendelse.

Sirolimus er ikke mutagen i *in vitro* bakteriel omvendt mutationsbestemmelse, kromosomafvigelsesbestemmelse i en kinesisk hamsters ovariecelle, fremadrettet mutationsbestemmelse i muselymfecelle eller *in vivo* mikronuklear bestemmelse i mus.

Carcinogenicitetsforsøg udført på mus og rotter viser øget hyppighed af lymfomer (han- og hunmus), hepatocellulært adenom og carcinom (hanmus) og granulocytisk leukæmi (hunmus). Det er kendt, at maligne sygdomme (lymfom) sekundært til kronisk anvendelse af immunsuppressiva, kan forekomme og er rapporteret hos patienter i sjældne tilfælde. Hos mus øges kroniske ulcerøse hudskader. Ændringerne kan hænge sammen med kronisk immunsuppression. Hos rotter er testikulær interstitiel celleadenom sandsynligvis tegn på en artsafhængig respons over for luteiniseringshormon-niveauer og betragtes normalt som værende af begrænset klinisk relevans.

I reproduktionstoksicitetsforsøg er der set nedsat fertilitet hos hanrotter. Delvist reversible reduktioner i sædtal er rapporteret i et 13 uger langt rotteforsøg. Fald i testikelvægt og/eller histologiske skader (f.eks. tubulær atrofi og tubulære gigantceller) er set hos rotter og i et forsøg med aber. Hos rotter forårsager sirolimus embryo-/føtotoksicitet, som manifesterer sig ved død og nedsat fødselsvægt (med tilhørende forsinkelse af knogledannelsen) (se pkt. 4.6).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Tabletterne:

Lactosemonohydrat
Macrogol
Magnesiumstearat
Talcum

Tabletovertræk:

Rapamune 0,5 mg overtrukne tabletter

Macrogol
Glycerolmonooleat
Shellac
Calciumsulfat
Mikrokrystallinsk cellulose
Saccharose
Titandioxid
Gul jernoxid (E172)
Brun jernoxid (E172)
Poloxamer 188
 α -tocopherol
Povidon
Carnaubavoks
Prægeblæk (shellac, rød jernoxid, propylenglycol [E1520], koncentreret ammoniakopløsning , simeticon)

Rapamune 1 mg overtrukne tabletter

Macrogol
Glycerolmonooleat
Shellac
Calciumsulfat
Mikrokrystallinsk cellulose
Saccharose
Titandioxid
Poloxamer 188
 α -tocopherol
Povidon
Carnaubavoks
Prægeblæk (shellac, rød jernoxid, propylenglycol [E1520], koncentreret ammoniakopløsning, simeticon)

Rapamune 2 mg overtrukne tabletter

Macrogol

Glycerolmonooleat

Shellac

Calciumsulfat

Mikrokrystallinsk cellulose

Saccharose

Titandioxid

Gul jernoxid (E172)

Brun jernoxid (E172)

Poloxamer 188

α -tocopherol

Povidon

Carnaubavoks

Prægeblæk (shellac, rød jernoxid, propylenglycol [E1520], koncentreret ammoniakopløsning, simeticon)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

Rapamune 0,5 mg overtrukne tabletter

2 år.

Rapamune 1 mg overtrukne tabletter

3 år.

Rapamune 2 mg overtrukne tabletter

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25°C.

Opbevar blisterkortet i den ydre karton for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Klar polyvinylchlorid (PVC)/polyethylen (PE)/polychlorotrifluoethylen (Aclar) aluminium blisterpakninger med 30 og 100 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

Rapamune 0,5 mg overtrukne tabletter
EU/1/01/171/013-14

Rapamune 1 mg overtrukne tabletter
EU/1/01/171/007-8

Rapamune 2 mg overtrukne tabletter
EU/1/01/171/009-010

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første tilladelse: 13. marts 2001
Dato for seneste fornyelse: 13. marts 2011

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

16. juli 2021

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.