

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rapamune 1 mg/ml oral lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml innehåller 1 mg sirolimus.

Varje 60 ml flaska innehåller 60 mg sirolimus.

Hjälpämnen med känd effekt

Varje ml innehåller upp till 25 mg etanol, cirka 350 mg propylenglykol (E1520) och 20 mg sojaolja.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Oral lösning.

Ljusgul till gul lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Rapamune är indicerat för att förebygga transplantatavstötning efter njurtransplantation hos vuxna med låg till måttlig immunologisk riskprofil. Rapamune ska initialt användas tillsammans med ciklosporin mikroemulsion och kortikosteroider i 2-3 månader. Underhållsbehandling med Rapamune kan fortsättas tillsammans med kortikosteroider endast om ciklosporin mikroemulsion kan sättas ut successivt (se avsnitt 4.2 och 5.1).

Rapamune är indicerat för behandling av patienter med sporadisk lymfangioleiomyomatos med måttligt svår lungsjukdom eller fortlöpande försämring av lungfunktion (se avsnitt 4.2 och 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Förebyggande av transplantatavstötning

Behandlingen ska inledas och ske under ledning av en läkare med erfarenhet av transplantationsmedicin.

Initial behandling (2-3 månader efter transplantationen)

Den rekommenderade doseringen för Rapamune är en initialdos på 6 mg givet så snart som möjligt efter transplantationen följt av 2 mg dagligen tills resultat av medicinerings kan monitoreras (se avsnitt *Terapeutisk läkemedelsbestämning och dosjustering*). Dosen av Rapamune ska anpassas individuellt för att erhålla nivåer i helblod om 4-12 ng/ml (dalvärde, kromatografisk bestämning). Behandling med Rapamune ska optimeras med gradvis minskande dosering av steroider och ciklosporin mikroemulsion. Föreslagna dalvärden för ciklosporin under de första 2-3 månaderna efter transplantation är 150-400 ng/ml (monoklonal bestämning eller likvärdig teknik) (se avsnitt 4.5).

För att minska variabiliteten ska Rapamune tas vid samma tid i förhållande till ciklosporin, 4 timmar efter ciklosporindosen och konsekvent antingen med eller utan föda (se avsnitt 5.2).

Underhållsbehandling

Ciklosporin ska successivt sättas ut under 4-8 veckor och dosen av Rapamune justeras för att erhålla dalvärden om 12-20 ng/ml (kromatografisk bestämning, se *Terapeutisk läkemedelsbestämning och dosjustering*). Rapamune ska ges tillsammans med kortikosteroider. Hos patienter där utsättning av ciklosporin inte är framgångsrik eller inte kan prövas, ska kombinationen av ciklosporin och Rapamune inte bibehållas mer än 3 månader efter transplantation. Hos dessa patienter ska Rapamune sättas ut när det är kliniskt lämpligt och alternativt immunsuppressiv behandling inledas.

Terapeutisk läkemedelsbestämning och dosjustering

Sirolimusnivån i blodet ska följas noga hos följande populationer:

- (1) patienter med nedsatt leverfunktion
- (2) när inducerare eller hämmare av CYP3A4 och/eller P-glykoprotein (P-gp) administreras samtidigt och efter att de har satts ut (se avsnitt 4.5); och/eller
- (3) om dosen av ciklosporin minskas markant eller sätts ut, eftersom det är sannolikt att dessa populationer har speciella krav vad gäller dosering.

Terapeutisk läkemedelsbestämning ska inte vara den enda grunden för justering av sirolimusbehandling. Uppmärksamhet bör även iakttas beträffande kliniska tecken och symtom, vävnadsbiopsier och laboratorieparametrar.

De flesta patienter som fick 2 mg Rapamune 4 timmar efter ciklosporin hade helblodskoncentrationer av sirolimus inom målintervall 4-12 ng/ml (uttryckt som kromatografisk analysvärden). Optimal behandling kräver övervakning av den terapeutiska koncentrationen i blodet för samtliga patienter.

Optimalt ska justeringar i doseringen av Rapamune baseras på mer än en enskild bestämning av dalvärdet, gjord mer än 5 dagar efter den senaste dosjusteringen.

Patienter kan övergå från lösning till tablettberedning av Rapamune på en mg- per mg-basis. Det rekommenderas att en bestämning av dalvärdeskoncentrationen görs 1 eller 2 veckor efter bytet av beredningsform eller tablettstyrka, för att bekräfta att dalvärdeskoncentrationen ligger inom det rekommenderade terapeutiska intervallet.

Efter att behandlingen med ciklosporin har avslutats rekommenderas som mål dalvärden om 12-20 ng/ml (kromatografisk bestämning). Ciklosporin hämmar metaboliseringen av sirolimus och följaktligen kommer nivåerna av sirolimus att minska när ciklosporin sätts ut, om inte dosen av sirolimus ökas. I genomsnitt behöver dosen av sirolimus vara 4 gånger högre för att kompensera både för frånvaron av den farmakokinetiska interaktionen (tvåfaldig ökning) och det ökade behovet av immunsuppression i frånvaro av ciklosporin (tvåfaldig ökning). Dosen av sirolimus ska ökas i en takt som motsvarar eliminationen av ciklosporin.

Om ytterligare dosjustering(ar) är nödvändig under underhållsbehandlingen (efter utsättandet av ciklosporin), kan dessa justeringar hos de flesta patienter baseras på ett enkelt samband: ny Rapamune dosering = nuvarande dosering x (målkoncentration/nuvarande koncentration). En laddningsdos bör övervägas som tillägg till den nya underhållsdoseringen när det är nödvändigt att öka dalvärden för sirolimus avsevärt: Rapamune laddningsdos = 3 x (ny underhållsdos – nuvarande underhållsdos). Den maximala dagliga dosen för Rapamune bör inte överstiga 40 mg. Om den beräknade dagliga dosen överstiger 40 mg på grund av tillägg av en laddningsdos, ska laddningsdosen administreras över 2 dagar. Dalvärden för sirolimus ska följas noggrant åtminstone 3 till 4 dagar efter laddningsdosen(er).

De rekommenderade intervallen för 24-timmars dalvärden för sirolimus baseras på kromatografiska metoder. Flera analysmetoder har använts för att bestämma helblodskoncentrationer för sirolimus. För närvarande används i klinisk praxis både kromatografiska och immunologiska metoder. De koncentrationsvärden som uppnås med dessa olika metoder är inte utbytbara. Alla sirolimus koncentrationer rapporterade i denna produktresumé bestämdes antingen genom att använda kromatografiska metoder eller har blivit omvandlade till motsvarande värden för kromatografisk metod. Anpassning till målintervall ska göras med hänsyn tagen till vilken bestämningsmetod som

används för att bestämma dalvärden av sirolimus. Eftersom resultaten är beroende av bestämningsmetod och laboratium, och kan variera över tid, måste justeringar för målintervall göras med en detaljerad kunskap om den specifika metod som används. Behandlande läkare bör därför kontinuerligt hålla sig informerade av laboratoriet om den lokalt använda metoden för bestämning av sirolimuskoncentration.

Patienter med sporadisk lymfangioleiomyomatos (S-LAM)

Behandlingen ska inledas och ske under ledning av en läkare med erfarenhet av transplantationsmedicin.

Till patienter med S-LAM ska den initiala dosen av Rapamune vara 2 mg/dag. Dalkoncentrationen av sirolimus i helblod ska mätas efter 10 till 20 dagar och dosen justeras så att en koncentration på mellan 5 och 15 ng/ml upprätthålles.

Hos de flesta patienter kan dosjusteringarna baseras på enkel proportion: ny Rapamune-dos = nuvarande dos x (målkoncentration/nuvarande koncentration). Frekventa justeringar av Rapamune-dosen baserat på sirolimuskoncentrationer vid icke-steady-state kan leda till över- eller underdosering eftersom sirolimus har lång halveringstid. När Rapamune-dosen ändrats ska patienten stå på den nya underhållsdosen i minst 7 till 14 dagar innan några ytterligare dosjusteringar görs och koncentrationen kontrolleras. När en stabil dos uppnåtts ska kontroll av läkemedlets terapeutiska effekt ske minst var tredje månad.

Det finns inga data från kontrollerade studier av S-LAM som varat under längre tid än ett år, varför nyttan med behandlingen ska bedömas på nytt vid långtidsanvändning.

Speciella populationer

Svart population

Det finns begränsad information som indikerar att njurtransplanterade svarta (framför allt afroamerikaner) kräver högre doser och dalvärden av sirolimus för att uppnå samma effekt som hos patienter som inte är svarta. Uppgifter beträffande effekt och säkerhet är alltför begränsade för att kunna ge specifika rekommendationer för användning av sirolimus hos svarta transplantatmottagare.

Äldre

I kliniska studier med Rapamune oral lösning är antalet patienter över 65 år inte tillräckligt för att bedöma om de svarar annorlunda än yngre patienter (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen justering av dosen är nödvändig (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Utsöndringen av sirolimus kan vara sänkt hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2). Hos patienter med allvarlig nedsättning av leverfunktionen rekommenderas en halvering av underhållsdosen.

Det rekommenderas att dalvärdet av sirolimus i helblod följs noga hos patienter med nedsatt leverfunktion (se *Terapeutisk läkemedelsbestämning och dosjustering*). Initialdosen av Rapamune behöver inte ändras.

Patienter med allvarlig nedsättning av leverfunktionen bör följas noggrant var 5-7:e dag efter dosjustering eller efter laddningsdos tills 3 på varandra följande dalvärden har visat stabila koncentrationer av sirolimus. Detta med anledning av fördröjningen att uppnå steady state på grund av förlängd halveringstid.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Rapamune för barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2. men ingen dosrekommendation kan fastställas.

Administreringsätt

Rapamune är endast avsett för oral användning.

För att minska variabiliteten ska Rapamune konsekvent tas antingen med eller utan mat.

Grapefruktjuice ska undvikas (se avsnitt 4.5)

För anvisning om spädning av läkemedlet före administration, se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Rapamune oral lösning innehåller sojaolja. Patienter som är allergiska mot jordnötter eller soja ska inte ta detta läkemedel.

4.4 Varningar och försiktighet

Rapamune har inte studerats tillräckligt hos njurtransplanterade patienter med hög immunologisk riskprofil och kan därför inte rekommenderas till dessa patienter (se avsnitt 5.1).

Hos njurtransplanterade patienter med fördröjd transplantatfunktion kan sirolimus fördröja återhämtningen av njurens funktion.

Överkänslighetsreaktioner

Överkänslighetsreaktioner, inklusive anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner, angioödem, exfoliativ dermatit och överkänslighetsvaskulit, har förknippats med administrering av sirolimus (se avsnitt 4.8).

Samtidig behandling med andra läkemedel:

Immunsuppressiva läkemedel (gäller endast njurtransplanterade patienter)

I kliniska studier har Rapamune givits samtidigt med följande medel: takrolimus, ciklosporin, azatioprin, mykofenolatmofetil, kortikosteroider och cytotoxiska antikroppar. Kombinationen av Rapamune och andra immunsuppressiva medel har inte studerats.

Njurfunktionen ska monitoreras vid samtidig behandling med Rapamune och ciklosporin. Lämplig justering av den immunsuppressiva behandlingen ska övervägas hos patienter med förhöjda serumkreatininnivåer. Försiktighet ska iakttas vid samtidig administrering av andra medel vilka är kända för att ha en skadlig effekt på njurfunktionen.

Patienter som behandlats med ciklosporin och Rapamune längre än 3 månader hade högre serumkreatininnivåer och lägre beräknad glomerulär filtrationshastighet jämfört med patienter i kontrollgrupp som behandlats med ciklosporin och placebo eller azatioprin. Patienter där ciklosporinbehandling hade kunnat utsättas hade lägre serumkreatininnivåer och högre glomerulär filtrationshastighet, liksom en lägre incidens av maligniteter jämfört med patienter som kvarstod på ciklosporin. Fortsatt samtidig administrering av ciklosporin och Rapamune i form av underhållsbehandling kan inte rekommenderas.

Baserat på information från efterföljande kliniska prövningar, är användning av Rapamune, mykofenolatmofetil och kortikosteroider i kombination med IL-2 receptor antikropsinduktion (IL2R

Ab), inte rekommenderat som behandlingsregim hos *de novo* njurtransplanterade patienter (se avsnitt 5.1).

Regelbunden kvantitativ övervakning av protein utsöndrat i urin rekommenderas. I en studie som utvärderar övergång från kalcineurinhämmare till Rapamune hos underhållsbehandlade njurtransplanterade patienter, observerades ökad proteinutsöndring i urinen oftast 6 till 24 månader efter övergången till Rapamune (se avsnitt 5.1). Nydebuterad nefros (nefrotiskt syndrom) rapporterades också hos 2 % av patienterna i studien (se avsnitt 4.8). I en öppen randomiserad studie, förknippades övergång från kalcineurinhämmaren takrolimus till Rapamune hos underhållsbehandlade njurtransplanterade patienter med en ogynnsam säkerhetsprofil utan nyttoeffekt och kan därför inte rekommenderas (se avsnitt 5.1).

Samtidig användning av Rapamune och en kalcineurinhämmare kan öka risken för kalcineurinhämmare-inducerad hemolytiskt uremi-syndrom/trombotisk trombocytopen purpura/trombotisk mikroangiopati (HUS/TTP/TMA).

HMG-CoA reductashämmare

I kliniska prövningar tolererades samtidig användning av Rapamune och HMG-CoA reductashämmare och/eller fibrater väl. Under behandling med Rapamune med eller utan ciklosporin A bör patienter monitoreras för ökade blodfetter, och patienter som får en HMG-CoA reductashämmare och/eller en fibrat bör monitoreras för eventuell utveckling av rhabdomyolysis och andra biverkningar som beskrivs i respektive produktresumé för dessa medel.

Cytokrom P450 isoenzymer och P-glykoprotein

Samtidig administrering av sirolimus och starka hämmare av CYP3A4 och/eller P-glykoprotein (P-gp) (t.ex. ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, telitromycin eller klaritromycin) kan öka nivåerna av sirolimus i blodet och rekommenderas inte.

Samtidig administrering med starka inducerare av CYP3A4 och/eller P-gp (t.ex. rifampin, rifabutin) rekommenderas inte.

Om samtidig administrering av inducerare eller hämmare av CYP3A4 och/eller P-gp inte kan undvikas rekommenderas det att dalkoncentrationerna av sirolimus i helblod och patientens kliniska tillstånd övervakas under samtidig administrering med sirolimus och efter att de har satts ut. Sirolimusdosen kan behöva justeras (se avsnitt 4.2 och 4.5).

Angioödem

Samtidig behandling av Rapamune och ACE hämmare har resulterat i angioneurotiskt ödem-liknande reaktioner. Förhöjda nivåer av sirolimus, bland annat på grund av interaktion med starka CYP3A4-hämmare (med eller utan samtidig behandling med ACE-hämmare), kan också förstärka angioödem (se avsnitt 4.5). I vissa fall har angioödemet gått tillbaka vid utsättning eller dosreduktion av Rapamune.

Ökade frekvenser av biopsibekräftad akut avstötning (BCAR) hos njurtransplanterade patienter har observerats vid samtidig användning av sirolimus och ACE-hämmare (se avsnitt 5.1). Patienter som behandlas med sirolimus ska övervakas noga om de samtidigt tar ACE-hämmare.

Vaccinering

Immunsuppressiva medel kan påverka effekten av vaccination. Under behandling med immunsuppressiva medel, inkluderande Rapamune, kan vaccination vara mindre effektiv. Användning av levande vacciner ska undvikas under behandling med Rapamune.

Maligniteter

Immunsuppression kan resultera i ökad känslighet för infektioner och eventuell utveckling av lymfom och andra maligniteter, framför allt gällande huden (se avsnitt 4.8). Patienter med ökad risk för

hudcancer ska som vanligt begränsa sin exponering för solljus och ultraviolett strålning (UV-ljus) genom att bära kläder som skydd och använda solskyddsmedel med hög solskyddsfaktor.

Infektioner

För kraftig immunsuppression kan också öka känsligheten för infektioner inkluderande opportunistiska infektioner (bakterie-, svamp-, virus- och protozoainfektioner), infektioner med dödlig utgång, samt sepsis.

Bland dessa tillstånd finns, när det gäller njurtransplanterade patienter, BK-virus associerad nefropati och JC-virus associerad progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). Dessa infektioner är ofta relaterade till en hög total immunsuppressiv belastning och kan leda till allvarliga eller livshotande tillstånd. Detta bör läkare ta hänsyn till vid differentialdiagnostik hos immunsupprimerade patienter med försämrad njurfunktion eller neurologiska symtom.

Fall av lunginflammation orsakad av *Pneumocystis carinii* har rapporterats hos njurtransplanterade patienter som inte fått profylaktisk antimikrobiell behandling. Antimikrobiell profylax mot infektion med *Pneumocystis carinii* bör därför administreras under de första 12 månaderna efter transplantationen.

Cytomegalovirus (CMV) profylax rekommenderas i 3 månader efter njurtransplantation, speciellt till patienter med ökad risk för CMV sjukdom.

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med nedsatt leverfunktion, rekommenderas det att dalvärdet av sirolimus i helblod följs noga. Hos patienter med allvarlig nedsättning av leverfunktionen, rekommenderas en halvering av underhållsdosen baserad på nedsatt utsöndring (se avsnitt 4.2 och 5.2). Då halveringstiden är förlängd hos dessa patienter bör en noggrann koncentrationsbestämning ske efter initialdosen eller dosändring tills stabila koncentrationer uppnås (se avsnitt 4.2 och 5.2)

Lung- och levertransplanterade patienter

Säkerhet och effekt av Rapamune som immunsuppressiv behandling har inte fastställts hos lever- eller lungtransplanterade patienter, och sådan användning rekommenderas därför inte.

I två kliniska studier på *de novo* levertransplanterade patienter sågs en ökad frekvens av leverartärtrombos vid användning av sirolimus plus ciklosporin eller takrolimus, vilket i de flesta fall ledde till transplantatförlust eller död.

En klinisk studie på levertransplanterade patienter som randomiserades till byte från initial kalcineurinhämmer-regim till antingen sirolimus eller fortsatt kalcineurinhämmer-behandling 6-144 månader efter levertransplantation visade ingen överlägsenhet avseende GFR vid 12 månader (-4,45 ml/min respektive -3,07 ml/min). Studien kunde inte heller visa minskat antal organförluster, förlängd överlevnad eller minskat antal dödsfall för sirolimusgruppen jämfört med den grupp som fick fortsatt behandling med kalcineurinhämmer. Frekvensen av dödsfall i sirolimusgruppen var högre än i den grupp som fick fortsatt behandling med kalcineurinhämmer, även om det inte var någon signifikant skillnad mellan frekvenserna. Andelen patienter som avslutade studien i förtid, eller som fick biverkningar (speciellt infektioner) och biopsibekräftad akut levertransplantat-avstötning vid 12 månader var signifikant högre i sirolimusgruppen jämfört med den grupp som fick fortsatt behandling med kalcineurinhämmer.

Fall av bronkial anastomosruptur, varav de flesta med dödlig utgång, har rapporterats hos *de novo* lungtransplanterade patienter där sirolimus har använts som del av den immunsuppressiva behandlingsregimen.

Systematiska effekter

Det har rapporterats försämrad eller fördröjd sårhäkning hos patienter som har fått Rapamune, inklusive lymfocele hos njurtransplanterade patienter och försämrad sårhäkning. Patienter med BMI högre än 30 kg/m² kan ha ökad risk för försämrad sårhäkning baserat på data från medicinsk litteratur.

Det har också rapporterats om vätskeretention, inklusive perifert ödem, lymfödem, pleural vätskeutgjutning och perikardiell vätska (inklusive hemodynamiskt signifikanta vätskeansamlingar hos barn och vuxna) hos patienter som har fått Rapamune.

Användning av Rapamune var associerad med förhöjda serumnivåer av kolesterol och triglycerider, vilket kan kräva behandling. Lipidnivåerna ska följas hos patienter som får Rapamune och om hyperlipidemi detekteras ska behandling sättas såsom diet, motion och lipidsänkande medel. Hos patienter med etablerad hyperlipidemi ska hänsyn tas till risk/nytta före start av immunsuppressiv behandling inkluderande Rapamune. Likaledes ska risken jämfört med nyttan av fortsatt Rapamunebehandling övervägas hos patienter med allvarlig refraktär hyperlipidemi.

Etanol

Rapamune oral lösning innehåller upp till 3,17 volymprocent etanol (alkohol). En 6 mg laddningsdos innehåller upp till 150 mg alkohol vilket är ekvivalent med 3,80 ml öl eller 1,58 ml vin. Denna dos kan potentiellt vara skadlig för dem som lider av alkoholism. Det bör också beaktas hos gravida eller ammande kvinnor, barn och högriskgrupper, såsom patienter med leversjukdom eller epilepsi.

Underhållsdoser på 4 mg eller mindre innehåller små mängder etanol (100 mg eller mindre) vilket troligen är mindre än skadlig mängd.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Sirolimus metaboliseras i hög grad av CYP3A4 isoenzym i tarmväggen och i levern. Sirolimus är också ett substrat för "multidrug efflux pump", P-glykoprotein (P-gp) lokaliserat i tunntarmen. Absorption och efterföljande elimination av sirolimus kan därför påverkas av substanser som påverkar dessa proteiner. Hämmare av CYP3A4 (t.ex. ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, telitromycin eller klaritromycin) minskar metabolismen av sirolimus och ökar nivåerna av sirolimus. Inducerare av CYP3A4 (t.ex. rifampin eller rifabutin) ökar metabolismen av sirolimus och minskar nivåerna av sirolimus. Samtidig administrering av sirolimus och starka hämmare av CYP3A4 eller inducerare av CYP3A4 rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).

Rifampicin (CYP3A4 inducerare)

Upprepad dosering av rifampicin sänkte blodkoncentrationen av sirolimus efter en engångsdos av 10 mg Rapamune oral lösning. Rifampicin ökade utsöndringen av sirolimus med en faktor omkring 5,5, och sänkte AUC och C_{max} med omkring 82% respektive 71%. Samtidig administrering av sirolimus och rifampicin rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).

Ketokonazol (CYP3A4 hämmare)

Multipla doser av ketokonazol påverkade signifikant absorptionshastighet och grad av absorption och exponering för Rapamune oral lösning. Detta avspeglar sig i ökning av C_{max}, t_{max} och AUC för sirolimus med en faktor 4,4, 1,4 respektive 10,9. Samtidig administrering av sirolimus och ketokonazol rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).

Vorikonazol (CYP3A4 hämmare)

Samtidig administrering av sirolimus (2 mg engångsdos) och upprepad dosering av oralt vorikonazol (400 mg var 12:e timme under 1 dag, därefter 100 mg var 12:e timme under 8 dagar) hos friska

frivilliga har rapporterat öka C_{max} och AUC av sirolimus med i medeltal 7 respektive 11 gånger. Samtidig administrering av sirolimus och vorikonazol rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).

Diltiazem (CYP3A4 hämmare)

Samtidig peroral tillförsel av 10 mg Rapamune oral lösning och 120 mg diltiazem medförde en signifikant förändring av biotillgängligheten av sirolimus. C_{max} , t_{max} och AUC för sirolimus ökade med en faktor 1,4, 1,3 respektive 1,6. Sirolimus påverkade inte farmakokinetiken för vare sig diltiazem eller dess metaboliter desacetyldiltiazem och desmetyldiltiazem. Om diltiazem administreras bör sirolimuskoncentrationen i blodet följas och eventuell dosjustering kan bli nödvändig.

Verapamil (CYP3A4 hämmare)

Upprepad dosering av verapamil och sirolimus oral lösning påverkade signifikant hastigheten och graden av absorption av båda läkemedlen. Helblodsirolimus C_{max} , t_{max} och AUC ökade med en faktor 2,3, 1,1 respektive 2,2. Plasma S-(-) verapamil C_{max} och AUC ökade båda med 1,5 gånger och t_{max} minskade med 24 %. Sirolimus nivåer bör monitoreras och lämpliga dosreduceringar av båda medicinerna bör övervägas.

Erytromycin (CYP3A4 hämmare)

Upprepad dosering av erytromycin och sirolimus oral lösning ökade signifikant hastigheten och graden av absorption av båda läkemedlen. Helblodsirolimus C_{max} , t_{max} och AUC ökade med en faktor 4,4, 1,4 respektive 4,2. C_{max} , t_{max} och AUC för plasma erytromycin ökade med en faktor 1,6, 1,3 respektive 1,7. Sirolimus nivåer bör monitoreras och lämpliga dosreduceringar av båda medicinerna bör övervägas.

Ciklosporin (CYP3A4 substrat)

Hastigheten och graden av absorption av sirolimus ökades signifikant av ciklosporin A. Samtidig administrering av Sirolimus (5 mg), administrering 2 timmar (5 mg) och 4 timmar (10 mg) efter ciklosporin (300 mg) resulterade i en ökning av sirolimus AUC med ungefär 183%, 141% respektive 80%. Effekten av ciklosporin avspeglades också i ökning av sirolimus C_{max} och t_{max} . Sirolimus C_{max} och AUC påverkades inte då sirolimus administrerades 2 timmar före ciklosporin. Engångsdos sirolimus påverkade inte farmakokinetiken hos ciklosporin (mikroemulsion) hos friska frivilliga då det gavs samtidigt eller med 4 timmars mellanrum. Administration av Rapamune rekommenderas 4 timmar efter ciklosporin (mikroemulsion).

Cannabidiol (P-gp-hämmare)

Förhöjda nivåer av sirolimus i blodet har rapporterats vid samtidig användning med cannabidiol. Samtidig administrering av cannabidiol och en annan oralt administrerad mTOR-hämmare i en studie med friska frivilliga ledde till att exponeringen för mTOR-hämmaren ökade cirka 2,5 gånger för både C_{max} och AUC, på grund av cannabidiols hämning av utflödet av intestinalt P-gp. Samtidig administrering av cannabidiol med Rapamune ska utföras med försiktighet, med noggrann övervakning av biverkningar. Övervaka nivåerna av sirolimus i blodet och justera dosen efter behov (se avsnitt 4.2 och 4.4).

P-piller

Ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk interaktion observerades mellan Rapamune oral lösning och 0,3 mg norgestrel/0,03 mg etinylestradiol. Även om resultaten av en singel-dos interaktionsstudie med ett p-piller inte visar på någon farmakokinetisk interaktion kan resultaten inte utesluta möjligheten av förändringar i farmakokinetiken som kan påverka effekten av p-piller under långtidsbehandling med Rapamune.

Andra möjliga interaktioner

Hämmare av CYP3A4 kan minska metabolismen av sirolimus och öka nivåerna av sirolimus i blod. Sådana hämmare inkluderar vissa antimykotika (t.ex. klotrimazol, flukonazol, itraconazol, vorikonazol), vissa antibiotika (t.ex. troleandomycin, telitromycin, klaritromycin), vissa proteashämmare (t.ex. ritonavir, indinavir, boceprevir, telaprevir), nikardipin, bromokriptin, cimetidin, danazol och letermovir.

Inducerare av CYP3A4 kan öka metabolismen av sirolimus och minska nivåerna av sirolimus i blod (t.ex. johannesört (*Hypericum perforatum*), *antiepileptika*: karbamazepin, fenobarbital, fenytoin).

Fastän sirolimus hämmar humana mikrosomala cytokrom P₄₅₀ CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 och CYP3A4/5 från levern *in vitro* förväntas den inte hämma aktiviteten av dessa isoenzym *in vivo* eftersom de koncentrationer av sirolimus som behövs för att åstadkomma hämning är mycket högre än de som ses hos patienter som får terapeutiska doser av Rapamune. Hämmare av P-gp kan minska uttransporten av sirolimus från intestinala celler och öka sirolimusnivån.

Grapefruktjuice påverkar CYP3A4 medierad metabolism och ska därför undvikas.

Farmakokinetiska interaktioner kan förekomma tillsammans med motilitetsstimulerande medel, t.ex. cisaprid och metoklopramid.

Ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk interaktion observerades mellan sirolimus och någon av följande substanser: aciklovir, atorvastatin, digoxin, glibenklamid, metylprednisolon, nifedipin, prednisolon och trimetoprim/sulfametoxazol.

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Effektiv preventivmetod ska användas under och upp till 12 veckor efter avslutad behandling med Rapamune (se avsnitt 4.5).

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användning av sirolimus hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Den eventuella risken för människa är inte känd. Rapamune ska inte användas under graviditet om det inte är absolut nödvändigt. Effektiv preventivmetod ska användas under och upp till 12 veckor efter avslutad behandling med Rapamune.

Amning

Efter administrering av radioaktivt märkt sirolimus utsöndras radioaktivitet i mjölken hos digivande råttor. Det är okänt om sirolimus utsöndras i bröstmjölk. På grund av den potentiella risken för negativa effekter av sirolimus på det ammade barnet ska amningen avbrytas under behandling med Rapamune.

Fertilitet

Spermiefunktionen hos patienter behandlade med Rapamune har i några fall visat sig vara försämrade. Detta har varit reversibelt i de flesta fall när behandling med Rapamune avbrutits (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Rapamune har ingen känd påverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Inga studier på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts.

4.8 Biverkningar

Biverkningar rapporterade vid förebyggande av transplantatavstötning efter njurtransplantation

De vanligaste rapporterade biverkningar (som förekommer hos >10 % av patienter) är trombocytopeni, anemi, feber, hypertoni, hypokalemi, hypofosfatem, urinvägsinfektion, hyperkolesterolemi, hyperglykemi, hypertriglyceridemi, buksmärta, lymfocele, perifert ödem, artralgi, akne, diarré, smärta, förstoppning, illamående, huvudvärk, kreatininstegring i blodet och ökat laktatdehydrogenas (LDH) i blodet.

Biverkningsincidensen kan öka med ökande dalvärden av sirolimus.

Följande biverkningar är baserade på resultat från kliniska prövningar och rapportering efter marknadsföring.

Inom organsystemklasserna, listas biverkningar under frekvensrubriker (antal patienter som förväntas att uppleva biverkningen), enligt följande kategorier: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Merparten av patienterna stod på immunsuppressiv behandling som inkluderade Rapamune i kombination med andra immunsuppressiva medel.

Klassificering av organsystem	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer	Pneumoni Svampinfektion Virusinfektion Bakteriell infektion Herpes simplex-infektion Urinvägsinfektion	Sepsis Pyelonefrit Cytomegalovirusinfektion Herpes zoster orsakad av varicella zoster-virus	<i>Clostridium difficile</i> kolit Mykobakteriell infektion (inklusive tuberkulos) Epstein-Barr-virusinfektion		

Klassificering av organsystem	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10,000, <1/1000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)		Hudcancer av typen icke-melanom*	Lymfom* Malignt melanom* Lymfoproliferat iv sjukdom efter transplantation		Neuroendokrint karcinom i huden*
Blodet och lymfsystemet	Trombocytopeni Anemi Leukopeni	Hemolytiskt uremi-syndrom Neutropeni	Pancytopeni Trombotisk trombocytopen purpura		
Immunsystemet		Överkänslighet (inklusive angioödem, anafylaktisk reaktion och anafylaktoid reaktion)			
Metabolism och nutrition	Hypokalemi Hypofosfatemi Hyperlipidemi (inklusive hyperkolesterolemi) Hyperglykemi Hypertriglyceridemi Diabetes mellitus				
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk				Posteriort reversibelt encefalopati-syndrom
Hjärtat	Takykardi	Perikardiell vätska			
Blodkärl	Lymfocele Hypertoni	Ventrombos (inklusive djup ventrombos)	Lymfödem		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Lungemboli Pneumonit* Pleural vätskeutgjutning Epistaxis	Lungblödning	Alveolär proteininlagring	
Magtarmkanalen	Buksmärta Diarré Förstoppning Illamående	Pankreatit Stomatit Ascites			
Lever och gallvägar	Onormala levervärden (inklusive förhöjda halter av ALAT och		Leversvikt*		

Klassificering av organsystem	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10,000, <1/1000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
	förhöjda halter av ASAT)				
Hud och subkutan vävnad	Utslag Akne		Exfoliativ dermatit	Överkänslighets vaskulit	
Muskulo-skeletala systemet och bindväv	Artralgi	Osteonekros			
Njurar och urinvägar	Proteinuri		Nefrotiskt syndrom (se avsnitt 4.4) Fokal segmentell glomeruloskleros*		
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Menstruationsrubbingar (inklusive amenorré och menorrhagi)	Ovarialcystor			
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrering sstället	Ödem Perifert ödem Feber Smärta Försämrad läkning*				
Undersökningar	Ökat laktatdehydrogenas (LDH) i blodet Kreatininstegring i blodet				

*Se avsnitt nedan.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Immunsuppression ökar känsligheten för utveckling av lymfom och andra maligniteter, framför allt vad gäller huden (se avsnitt 4.4).

Fall av BK-virus associerad nefropati, liksom fall av JC-virus associerad progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), har rapporterats hos patienter som behandlas med immunsuppressiva medel, inklusive Rapamune.

Levertoxicitet har rapporterats och risken kan öka med ökande dalvärden av sirolimus. Sällsynta fall av hepatisk nekros med dödlig utgång har rapporterats i samband med förhöjda dalvärden av sirolimus.

Fall av interstitiell lungsjukdom (inkluderande pneumonit och i sällsynta fall bronchiolitis obliterans organiserade pneumoni (BOOP) och pulmonell fibros), vissa med dödlig utgång, utan identifierad infektiös etiologi har förekommit hos patienter som står på immunsuppressiv behandling inkluderande Rapamune. I vissa fall har den interstitiella lungsjukdomen läkt ut då behandlingen med Rapamune avbrutits eller dosen minskats. Risken kan öka med ökande dalvärden av sirolimus.

Försämrad läkning efter transplantationskirurgi har rapporterats, inkluderande ärrbräck, fascia- och anastomosruptur (t.ex. sår, kärl, luftvägar, uretär, biliär).

Spermiefunktionen hos patienter behandlade med Rapamune har i några fall visat sig vara försämrad. Detta har varit reversibelt i de flesta fall när behandling med Rapamune avbrutits (se avsnitt 5.3).

Hos patienter med fördröjd transplantatfunktion kan sirolimus fördröja återhämtningen av njurens funktion.

Samtidig användning av sirolimus och en kalcineurinhämmare kan öka risken för kalcineurinhämmande inducerad HUS/TTP/TMA.

Fokal segmentell glomeruloskleros har rapporterats.

Det har rapporterats om vätskeansamling, inklusive perifera ödem, lymfödem, pleurautgjutning och perikardiell utgjutning (inklusive hemodynamiskt betydande utgjutningar hos barn och vuxna) hos patienter som får Rapamune.

I en studie som utvärderar säkerheten och effekten av övergång från kalcineurininhibitorer till sirolimus (målnivå 12-20 ng/ml) hos underhållsbehandlade njurtransplanterade patienter, stoppades inklusion för undergruppen av patienter (n=90) med en glomerulär filtration på mindre än 40 mL/min vid studiestart (se avsnitt 5.1). En högre frekvens av allvarliga biverkningar inkl. pneumoni, akut avstötning, transplantatavstötning och död sågs i gruppen behandlade med sirolimus (n=60, mediantid efter transplantation 36 månader).

Ovarialcystor och menstruationsrubbningar (inklusive amenorré och menorrhagi) har rapporterats. Patienter med symtomgivande ovarialcystor bör remitteras för vidare utvärdering. Förekomsten av ovarialcystor kan vara högre hos premenopausala kvinnor jämfört med postmenopausala kvinnor. I vissa fall har ovarialcystor och menstruationsrubbningar varit övergående vid utsättning av Rapamune.

Pediatrisk population

Det har inte utförts några kontrollerade kliniska prövningar på barn och ungdomar under 18 år med en dosering jämförbar med den som används för Rapamune hos vuxna.

Säkerhet har utvärderats i en kontrollerad klinisk prövning där njurtransplanterade patienter under 18 år med hög immunologisk riskprofil inkluderades, definierad som en eller flera tidigare akuta avstöttningsreaktioner och/eller förekomst av biopsibekräftad kronisk nefropati i transplantatet (se avsnitt 5.1). Användning av Rapamune i kombination med kalcineurinhämmare och kortikosteroider har förknippats med en ökad risk för försämrad njurfunktion, lipidavvikelser i serum (inklusive men inte begränsat till ökade serumnivåer av triglycerider och kolesterol) och urinvägsinfektioner. Behandlingsstrategin som studerades (fortsatt användning av Rapamune i kombination med kalcineurinhämmare) är inte indicerad för vare sig vuxna eller barn (se avsnitt 4.1)

I en annan studie som inkluderade njurtransplanterade patienter ≤ 20 år och var avsedd att utvärdera säkerheten vid successiv utsättning av kortikosteroider (med start 6 månader efter transplantation) vid immunsuppressiv behandling. Behandlingen inleddes vid transplantation med fulldos immunsuppression inkluderande både Rapamune och kalcineurinhämmare i kombination med basiliximab. Av de 274 patienterna som ingick i studien utvecklade 19 (6,9 %) ”post-transplant lymphoproliferative disorder” (PTLD). Bland de 89 patienter som var kända för att vara Epstein-Barr-

virus (EBV) seronegativa innan transplantationen, rapporterades 13 (15,6 %) ha utvecklat PTLD. Alla patienter som utvecklade PTLD var under 18 år.

Det finns otillräckligt med erfarenhet för att rekommendera användning av Rapamune hos barn och ungdomar (se avsnitt 4.2).

Biverkningar observerade hos patienter med S-LAM

Säkerheten har utvärderats i en kontrollerad studie som omfattade 89 patienter med LAM, varav 81 patienter hade S-LAM och 42 behandlades med Rapamune (se avsnitt 5.1). De läkemedelsbiverkningar som observerades hos patienterna med S-LAM överensstämde med produktens kända säkerhetsprofil för indikationen förebyggande av transplantatavstötning efter njurtransplantation, med tillägg av viktminskning som i studien rapporterades med högre incidens med Rapamune än med placebo (vanliga, 9,5 % jämfört med vanliga, 2,6 %).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

För närvarande finns liten erfarenhet från överdosering. En patient fick ett anfall med förmaksflimmer efter intag av 150 mg Rapamune. De biverkningar som ses vid överdosering stämmer vanligen överens med de som anges i avsnitt 4.8. Vid all överdosering bör allmän stödjande behandling insättas. Baserat på den låga lösligheten i vatten och höga bindningsförmågan till erythrocyter och plasmaproteiner kan man förvänta sig att det inte går att dialysera bort Rapamune i någon större utsträckning.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunsuppressiva, ATC-kod: L04AH01.

Sirolimus hämmar T-cellsaktivering inducerad av de flesta stimuli, genom att blockera både kalciumberoende och kalciumoberoende intracellulär signaltransduktion. Studier visar att effekterna förmedlas av en mekanism som skiljer sig från mekanismen bakom effekten av ciklosporin, takrolimus och andra immunsuppressiva medel. Försöksresultat indikerar att sirolimus binder till det specifika cytosolproteinet FKPB-12, och att komplexet sirolimus/FKPB 12 hämmar aktivering av det så kallade mammalian Target of Rapamycin (mTOR), som är ett kinas med avgörande betydelse för cellcykelns förlopp. Hämmningen av mTOR leder till blockering av flera specifika transduktionsmekanismer. Nettoresultatet är en hämning av aktiveringen av lymfocyterna, vilket leder till immunsuppression.

Hos djur har sirolimus en direkt inverkan på aktivering av T- och B-celler, så att immunförsvarsreaktioner undertrycks, exempelvis allograftavstötning.

Vid LAM föreligger lungvävnadsinfiltrat bestående av celler som liknar glatta muskelceller och innehåller inaktiverande mutationer av genen för tuberös skleroskomplexet (TSC) (s.k. LAM-celler). Vid förlust av TSC-genens funktion aktiveras mTOR-signalvägen, vilket leder till cellproliferation och frisättning av lymfangiogen tillväxtfaktorer. Sirolimus hämmar den aktiverade mTOR-signalvägen och därmed proliferation av LAM-celler.

Kliniska studier

Förebyggande av transplantatavstötning

Patienter med låg till måttlig immunologisk riskprofil har studerats i fas III-prövning rörande ciklosporin elimination tillsammans med fortsatt underhållsbehandling med Rapamune. Prövningen inkluderade patienter som fått allogent njurtransplantat från avliden eller levande donator. Dessutom inkluderades patienter efter retransplantation vars tidigare transplantat överlevde i minst 6 månader efter transplantation. Ciklosporin sattes inte ut hos de patienter som fick akuta avstötningsreaktioner av Banff grad 3, var dialysberoende, hade serumkreatinin >400 µmol/l, eller hade otillräcklig njurfunktion för att klara av utsättning av ciklosporin. Patienter med stor immunologisk risk för transplantatförlust studerades inte i tillräckligt stort antal i prövningar rörande ciklosporin elimination tillsammans med fortsatt underhållsbehandling med Rapamune och rekommenderas inte för sådan behandling.

Vid 12, 24 och 36 månader var transplantat och patientöverlevnad likartad i båda grupperna. Vid 48 månader, sågs en statistiskt signifikant skillnad i transplantatöverlevnad till fördel för den Rapamune-grupp där ciklosporin eliminerades jämfört med den grupp som fick Rapamune och ciklosporin (inklusive och exklusive patienter som inte fullföljde studien). En signifikant högre frekvens av biopsibekräftad avstötning sågs i ciklosporin eliminationsgruppen jämfört med gruppen som blev underhållsbehandlade med ciklosporin efter randomisering till 12 månader (9,8% mot respektive 4,2%). Därefter var det ingen signifikant skillnad mellan de två grupperna.

Det beräknade medelvärdet för den glomerulära filtrationshastigheten (GFR) vid 12, 24, 36, 48 och 60 månader var signifikant högre hos patienter som behandlades med Rapamune efter eliminationen av ciklosporin än de som ingick i gruppen med Rapamune och ciklosporin. Analysen av data från 36 månader och senare, visade en ökande skillnad i transplantatöverlevnad och njurfunktion liksom signifikant lägre blodtryck hos gruppen som eliminerade ciklosporin. Utifrån detta beslutades det att avbryta försökspersoner i gruppen med Rapamune och ciklosporin. Vid 60 månader var incidensen av icke-hud maligniteter signifikant högre i kohorten som fortsatte med ciklosporin jämfört med kohorten där ciklosporin eliminerades (8,4% mot respektive 3,8%). Mediantiden att utveckla hudcancer var signifikant längre för ciklosporin elimineringsgruppen.

I en randomiserad, kontrollerad, multicenter klinisk prövning, utvärderades säkerhet och effekt av övergång från kalcineurinhämmare till Rapamune hos underhållsbehandlade njurtransplanterade patienter (6-120 månader efter transplantation). Patienterna stratifierades genom beräknat GFR (20-40 ml/min mot >40 ml/min) vid studiestart. Samtidig behandling med immunsuppressiva läkemedel inkluderade mykofenolatmofetil, azatioprin och kortikosteroider. Inklusion av patienter till gruppen med beräknat GFR <40 ml/min vid studiestart, avbröts på grund av en obalans i händelser rörande säkerheten.

Hos patienter med beräknat GFR >40 ml/min vid studiestart, sågs ingen generell förbättring av njurfunktionen i gruppen. Frekvensen av akut avstötning, transplantatförlust och död var likartad vid 1 och 2 år. Efter övergång till Rapamune förekom biverkningar mer frekvent under de första 6 månader som en följd av behandlingen. I gruppen med beräknat GFR >40 ml/min vid studiestart, var medel- och medianvärdet av kvoten mellan urin protein och kreatinin signifikant högre i gruppen som övergick till Rapamune jämfört med gruppen som fortsatte med kalcineurinhämmare vid 24 månader (se avsnitt 4.4). Nydebuterad nefros (nefrotiskt syndrom) rapporterades också (se avsnitt 4.8).

Vid 2 år var frekvensen av icke-melanoma hudmaligniteter signifikant lägre i gruppen som övergick till Rapamune i jämförelse med gruppen som fortsatte med kalcineurinhämmare (1,8% och 6,9%). I en

undergrupp av patienter med GFR >40 ml/min vid studiestart och normal proteinuri, var beräknat GFR, vid 1 och 2 år, högre hos patienter som övergick till Rapamune än för den motsvarande undergruppen av patienter med kalcineurinhämmare. Frekvensen av akut avstötning, transplantatavstötning och död var likartad, men protein utsöndring i urinen ökade i undergruppen behandlade med Rapamune.

I en öppen, randomiserad, jämförande multicenterstudie där njurtransplanterade patienter antingen övergick från takrolimus till sirolimus 3 till 5 månader efter transplantation eller kvarstod på takrolimus, förekom ingen signifikant skillnad i njurfunktion efter 2 år. Det förekom fler biverkningar (99,2 % vs 91,1 %, $p=0,002^*$) och fler fall av behandlingsutsättning på grund av biverkningar (26,7 % vs 4,1 %, $p<0,001^*$) i gruppen som övergick till sirolimus jämfört med takrolimusgruppen. Incidensen av akut avstötning bekräftad genom biopsi var signifikant högre ($p = 0,020^*$) för patienter i sirolimusgruppen (11; 8,4 %) jämfört med takrolimusgruppen (2; 1,6 %) under 2 år. De flesta avstötningarna var lindriga i svårighetsgrad (8 av 9 [89 %] T-cellsmedierad BCAR, 2 av 4 [50 %] antikroppsmedierad BCAR) i sirolimusgruppen. Patienter som hade både antikroppsmedierad och T-cellsmedierad avstötning i samma biopsi räknades en gång i varje kategori. Fler patienter som övergick till sirolimus utvecklade nydebuterad diabetes mellitus, definierad som 30 dagar eller längre med kontinuerlig eller minst 25 dagar med oavbruten (utan avbrott) användning av diabetesbehandling efter randomisering, ett fasteglukosvärde på ≥ 126 mg/dl eller icke-fasteglukosvärde på ≥ 200 mg/dl efter randomisering (18,3 % vs 5,6 %, $p=0,025^*$). En lägre incidens av skivepitelcellskarcinom i hud observerades i sirolimusgruppen (0 % vs 4,9 %). * OBS: p-värden kontrolleras inte för multipel testning.

I två multicenter studier var akut avstötningens frekvens signifikant högre och antalet dödsfall numeriskt större för *de novo* njurtransplanterade patienter som behandlades med sirolimus, mykofenolatmofetil (MMF), kortikosteroider och en IL-2 receptor antagonist, jämfört med patienter som behandlades med kalcineurinhämmare, MMF, kortikosteroider och en IL-2 receptor antagonist (se avsnitt 4.4). Njurfunktionen förbättrades inte hos *de novo* patienterna som behandlades med sirolimus utan kalcineurinhämmare. Ett förkortat doseringschema med daclizumab användes i en av studierna.

I en randomiserad, jämförande utvärdering av ramipril jämfört med placebo för att förebygga proteinuri hos njurtransplanterade patienter som övergått från kalcineurinhämmare till sirolimus observerades en skillnad i antalet patienter med BCAR under 52 veckor [13 (9,5 %) respektive 5 (3,2 %); $p = 0,073$]. Patienter som börjat med ramipril 10 mg hade en högre frekvens av BCAR (15 %) jämfört med patienter som börjat med ramipril 5 mg (5 %). De flesta avstötningarna inträffade under de första sex månaderna efter övergången och var lindriga; inga graftförluster rapporterades under studien (se avsnitt 4.4).

Patienter med sporadisk lymfangioleiomyomatos (S-LAM)

Säkerhet och effekt för Rapamune vid behandling av S-LAM har utvärderats i en randomiserad, dubbelblind, kontrollerad multicenterprövning. I denna studie jämfördes Rapamune (dosjusterad till 5–15 ng/ml) med placebo under en 12-månaders behandlingsperiod med efterföljande 12-månaders observationsperiod hos patienter med TSC-LAM eller S-LAM. Åttionio (89) patienter rekryterades vid 13 studiekliniker i USA, Kanada och Japan; av vilka 81 patienter hade S-LAM. Av patienterna med S-LAM randomiserades 39 till att få placebo och 42 patienter till att få Rapamune.

Huvudinklusionskriteriet var forcerad utandningsvolym efter bronkvidgare under 1 sekund (FEV1) som var ≤ 70 % av förväntat värde vid baslinjebesöket. De rekryterade patienterna med S-LAM hade en måttligt framskriden lungsjukdom med FEV1 vid baslinjen på $49,2 \pm 13,6$ % (medelvärde \pm SD) av det förväntade värdet. Primärt effektmått var skillnaden mellan grupperna vad gällde FEV1-förändringens hastighet (lutning). Under behandlingsperioden hos patienterna med S-LAM var genomsnittlig \pm SE FEV1-lutning -12 ± 2 ml per månad i placebogruppen och $0,3 \pm 2$ ml per månad i Rapamunegruppen ($p<0,001$). Den absoluta skillnaden mellan grupperna för genomsnittlig förändring av FEV1 under behandlingsperioden var 152 ml, eller cirka 11 % av genomsnittligt FEV1 vid rekryteringen.

I jämförelse med placebogrupperna fick sirolimusgruppen en förbättring från baslinjen till 12 månader av forcerad vitalkapacitet (-12 ± 3 vs 7 ± 3 ml per månad, $p < 0,001$), vaskulär endotelcellstillväxtfaktor D i serum (VEGF-D; $-8,6 \pm 15,2$ vs $-85,3 \pm 14,2$ pg/ml per månad, $p < 0,001$) och livskvalitet (poäng på visuell analog skala – livskvalitet [VAS-QOL]: $-0,3 \pm 0,2$ vs $0,4 \pm 0,2$ per månad, $p = 0,022$) och funktionsförmåga ($-0,009 \pm 0,005$ vs $0,004 \pm 0,004$ per månad, $p = 0,044$). Det var ingen signifikant skillnad mellan grupperna i detta intervall avseende förändring av funktionell residualkapacitet, 6-minuters gångtest, lungdiffusionskapacitet för kolmonoxid eller för allmänt välbefinnande hos patienterna med S-LAM.

Pediatrik population

Rapamune har utvärderats i en kontrollerad klinisk prövning som pågick under 36 månader där njurtransplanterade patienter under 18 år med en hög immunologisk riskprofil, definierad som en eller flera akuta avstöttningsreaktioner och/eller förekomst av biopsibekräftad kronisk nefropati i transplantatet. Försökspersonerna fick antingen Rapamune (målkoncentration sirolimus 5 till 15 ng/ml) i kombination med kalcineurinhämmare och kortikosteroider eller kalcineurinhämmerbaserad immunsuppression utan Rapamune. Rapamun-gruppen kunde inte uppvisa någon fördel mot kontrollgruppen med avseende på första förekomst av biopsibekräftad akut avstötning, transplantatförlust eller död. Ett dödsfall inträffade i varje behandlingsgrupp. Användning av Rapamune i kombination med kalcineurinhämmer och kortikosteroider var förknippat med en ökad risk för försämrad njurfunktion, lipidavvikelse i serum (inklusive men inte begränsat till ökade serumnivåer av triglycerider och kolesterol) och urinvägsinfektion (se avsnitt 4.8).

En oacceptabelt hög frekvens av "post-transplant lymphoproliferative disorder" (PTLD) sågs i en klinisk transplantationsstudie där barn och ungdomar fick fulldos Rapamune som tillägg till fulldos kalcineurinhämmer tillsammans med basiliximab och kortikosteroider (se avsnitt 4.8).

I en retrospektiv genomgång av venös ocklusiv leversjukdom hos patienter som genomgått myeloablativ stamcellstransplantation med cyklofosamid och helkroppsbestrålning sågs en ökad incidens av venös ocklusiv leversjukdom hos patienter behandlade med Rapamune, särskilt vid samtidig användning av metotrexat.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Oral lösning

Efter intag av Rapamune oral lösning absorberas sirolimus snabbt, med toppkoncentrationsvärdet infallande efter 1 timme hos friska försökspersoner som fått engångsdos, och 2 timmar hos patienter med stabila njurtransplantat som fått multipla doser. Den systemiska biotillgängligheten för sirolimus i kombination med samtidigt administrerat ciklosporin (Sandimmun) är ca 14%. Vid upprepad tillförelse ökade den genomsnittliga halten av sirolimus i blodet med omkring en faktor 3. Terminal halveringstid hos stabila njurtransplanterade patienter efter upprepad peroral dosering var 62 ± 16 timmar. Den effektiva halveringstiden är dock kortare och steady state-koncentrationer uppnåddes efter 5-7 dagar. Kvoten blod:plasma (B/P) är 36, vilket indikerar att sirolimus i hög grad är fördelat till formerade blodpartiklar.

Sirolimus är substrat för både cytokrom P450 IIIA4 (CYP3A4) och P-glykoprotein. Sirolimus metaboliseras i stor utsträckning genom O-demetylering och/eller hydroxylering. Sju huvudmetaboliter inkluderande hydroxi, demetyl och hydroxidemetyl, kan identifieras i helblod. Sirolimus är huvudkomponenten i humant helblod och bidrar till mer än 90% av den immunsuppressiva aktiviteten. Efter en engångsdos av [14 C]sirolimus hos friska försökspersoner återvanns huvuddelen av radioaktiviteten (91,1%) i feces, och bara en mindre del (2,2%) utsöndrades i urinen.

I kliniska studier med Rapamune är antalet patienter över 65 år inte tillräckligt för att bedöma om de svarar annorlunda än yngre patienter. Dalvärden för sirolimushalten hos 35 njurtransplanterade patienter över 65 år var jämförbara med dem i den vuxna populationen (n=822) från 18 till 65 år.

Hos barn i dialysbehandling (30-50% sänkt glomerulär filtrationshastighet) i åldrarna 5 till 11 år respektive 12 till 18 år, var medelvärdet på kroppsviktsnormaliserat CL/F högre för yngre barn (580 ml/tim/kg) än för äldre barn (450 ml/tim/kg) jämfört med vuxna (287 ml/tim/kg). Det var stor variation mellan individer inom åldersgrupperna.

Sirolimuskoncentrationer mättes i koncentrationskontrollerade studier på njurtransplanterade barn som samtidigt fick ciklosporin och kortikosteroider. Målet för dalvärdes-koncentrationen var 10-20ng/mL. Vid steady state fick 8 barn i åldrarna 6-11 år en medeldos (\pm SD) på $1,75 \pm 0,71$ mg/dag ($0,064 \pm 0,018$ mg/kg, $1,65 \pm 0,43$ mg/m²) medan 14 ungdomar i åldrarna 12-18 år gavs medeldoser (\pm SD) på $2,79 \pm 1,25$ mg/dag ($0,053 \pm 0,0150$ mg/kg, $1,86 \pm 0,61$ mg/m²). De yngre barnen hade en högre vikt-normaliserad Cl/F (214 ml/h/kg) jämfört med ungdomarna (136 ml/h/kg). Dessa data indikerar att yngre barn kan kräva högre doser med hänsyn taget till kroppsvikt än ungdomar och vuxna för att uppnå samma målkoncentration. Men utvecklingen av sådana särskilda dosrekommendationer för barn kräver mer data för att definitivt bekräftas.

Hos patienter med mild till måttlig nedsättning av leverfunktionen (klass A eller B enligt Child-Pugh) ökade medelvärdet för sirolimus AUC och $t_{1/2}$ med 61 % respektive 43%, och CL/F minskade med 33%, jämfört med normala friska personer. Hos patienter med allvarlig nedsättning av leverfunktionen (Child-Pugh klassificering C) ökade medelvärdet för sirolimus AUC och $t_{1/2}$ med 210% respektive 170%, och CL/F minskade med 67%, jämfört med normala friska personer. De längre halveringstiderna som observerades hos patienter med nedsatt leverfunktion förlänger tiden till steady state uppnås.

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

De farmakokinetiska egenskaperna hos sirolimus var likartade hos olika populationer med njurkapacitet från normal till obefintlig (dialyspatienter).

Lymfangioleiomyomatos (LAM)

I en klinisk prövning på patienter med LAM var dalkoncentrationen för sirolimus i helblod efter tre veckor med sirolimustabletter i dosen 2 mg/dag i median 6,8 ng/ml (interkvartil intervall 4,6 till 9,0 ng/ml, n=37). Med kontroller av koncentrationen (målkoncentration 5–15 ng/ml) var sirolimuskoncentrationen efter 12 månaders behandling i median 6,8 ng/ml (interkvartil intervall 5,9 till 8,9 ng/ml, n=37).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Biverkningar som inte observerats i kliniska studier men har setts hos djur vid exponeringsnivåer liknande kliniska exponeringsnivåer och med möjlig relevans för klinisk användning var följande: vakuolering av pancreascellöar, degeneration av testikelgångar, gastrointestinala sår, benfrakturer och kalluser, leverhematopoes och lungfosfolipidos.

Sirolimus uppvisade ingen mutagenicitet i *in vitro* bakteriella återmutationstester, i kromosomaberrationstester på ovarieceller från kinesisk hamster, i framåtmutationstestet på lymfoceller från mus eller i musmikrokärntest *in vivo*.

Karcinogenicitetsstudier som har utförts på mus och råttor visade en ökad incidens av lymfom (honn- och hanmöss), hepatocellulärt adenom och carcinom (hanmöss) samt granulocytisk leukemi (honnmöss). Det är känt att maligniteter (lymfom) sekundärt till kronisk behandling med immunsuppressiva medel kan förekomma och har rapporterats hos patienter i sällsynta fall. Kroniska ulcerösa hudlesionser ökade hos möss. Förändringarna kan sättas i samband med kronisk immunsuppression. Hos råttor indikerade interstitiella celladenom i testiklarna förmodligen ett artspecifikt svar på nivåer av luteiniseringshormon, och betraktas vanligtvis ha begränsad klinisk relevans.

I reproduktionstoxikologiska studier observerades minskad fertilitet hos hanrättor Delvis reversibla minskningar i spermieantal rapporterades från en 13 veckor lång studie på råtta. Minskning av testikelvikten och/eller histologiska lesioner (t.ex. tubulär atrofi och tubulära jätteceller) observerades hos rättor och i en studie med apor. Hos råtta orsakade sirolimus embryo- och fetal toxicitet som manifesterades som dödfödslar och minskade födelsevikter (med tillhörande förseningar av skelettets ossifikation) (se avsnitt 4.6.).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Polysorbat 80 (E433)

Phosal 50 PG (fosfatidylkolin, propylenglykol (E1520), mono-och di-glycerider, etanol, sojafettsyror och askorbylpalmitat).

6.2 Inkompatibiliteter

Rapamune ska inte spädas i grapefruktjuice eller någon annan vätska än vatten eller apelsinjuice (se avsnitt 6.6).

Rapamune oral lösning innehåller polysorbat 80, som är känt för att öka extraktionshastigheten av di-(2-etylhexyl)ftalat (DEHP) från polyvinylklorid (PVC). När ett plastkärl används för spädning och/eller administrering är det viktigt att följa anvisningarna om att dricka Rapamune oral lösning omedelbart (se avsnitt 6.6).

6.3 Hållbarhet

2 år.

30 dagar för öppnad flaska.

24 timmar i doseringssprutan (vid rumstemperatur men inte över 25°C).

Efter spädning (se avsnitt 6.6) ska beredningen användas omedelbart.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C). Förvaras i originalflaskan. Ljuskänsligt.

Om nödvändigt, kan patienten förvara flaskorna i rumstemperatur upp till 25°C för en kortare period (24 timmar).

För förvaringsanvisningar efter spädning av produkt, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Varje förpackning innehåller: en flaska (mörkfärgat glas) med barnskyddande lock av polypropen innehållande 60 ml lösning, en sprutadapter, 30 doseringssprutor (amberpolypropylen) och ett etui för sprutan.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Anvisningar för användning och hantering:

Doserings sprutan bör användas för att dra upp den föreskrivna mängden Rapamune ur flaskan. Töm den rätta mängden Rapamune ur sprutan i ett glas- eller plastkärl som innehåller minst 60 ml vatten eller apelsinjuice. Inga andra vätskor, inklusive grapefruktjuice, får användas vid spädning. Rör om kraftigt och drick omedelbart. Fyll på en ytterligare volym (minst 120 ml) vatten eller apelsinjuice i kärlet, rör om kraftigt och drick omedelbart.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/01/171/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 13 mars 2001

Datum för den senaste förnyelsen: 13 mars 2011

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

3.6.2026

Ytterligare information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Rapamune 0,5 mg dragerade tabletter
Varje dragerad tablett innehåller 0,5 mg sirolimus.

Rapamune 1 mg dragerade tabletter
Varje dragerad tablett innehåller 1 mg sirolimus.

Rapamune 2 mg dragerade tabletter
Varje dragerad tablett innehåller 2 mg sirolimus.

Hjälpämnen med känd effekt

Rapamune 0,5 mg dragerade tabletter
Varje tablett innehåller 86,4 mg laktosmonohydrat och 215,7 mg sackaros.

Rapamune 1 mg dragerade tabletter
Varje tablett innehåller 86,4 mg laktosmonohydrat och 215,8 mg sackaros.

Rapamune 2 mg dragerade tabletter
Varje tablett innehåller 86,4 mg laktosmonohydrat och 214,4 mg sackaros.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Dragerad tablett.

Rapamune 0,5 mg dragerade tabletter
Ljusbrunfärgad, triangulär, dragerad tablett märkt "RAPAMUNE 0,5 mg" på ena sidan.

Rapamune 1 mg dragerade tabletter
Vit, triangulär, dragerad tablett märkt "RAPAMUNE 1 mg" på ena sidan.

Rapamune 2 mg dragerade tabletter
Gul till beigefärgad, triangulär, dragerad tablett märkt "RAPAMUNE 2 mg" på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Rapamune är indicerat för att förebygga transplantatavstötning efter njurtransplantation hos vuxna med låg till måttlig immunologisk riskprofil. Rapamune ska initialt användas tillsammans med ciklosporin mikroemulsion och kortikosteroider i 2-3 månader. Underhållsbehandling med Rapamune kan fortsättas tillsammans med kortikosteroider endast om ciklosporin mikroemulsion kan sättas ut successivt (se avsnitt 4.2 och 5.1).

Rapamune är indicerat för behandling av patienter med sporadisk lymfangioleiomyomatos med måttligt svår lungsjukdom eller fortlöpande försämring av lungfunktion (se avsnitt 4.2 och 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Förebyggande av transplantatavstötning

Behandlingen ska inledas och ske under ledning av en läkare med erfarenhet av transplantationsmedicin.

Initial behandling (2-3 månader efter transplantationen)

Den rekommenderade doseringen för Rapamune är en initialdos på 6 mg givet så snart som möjligt efter transplantationen följt av 2 mg dagligen tills resultat av medicinering kan monitoreras (se avsnitt *Terapeutisk läkemedelsbestämning och dosjustering*). Dosen av Rapamune ska anpassas individuellt för att erhålla nivåer i helblod om 4-12 ng/ml (dalvärde, kromatografisk bestämning). Behandling med Rapamune ska optimeras med gradvis minskande dosering av steroider och ciklosporin mikroemulsion. Föreslagna dalvärden för ciklosporin under de första 2-3 månaderna efter transplantation är 150-400 ng/ml (monoklonal bestämning eller likvärdig teknik) (se avsnitt 4.5).

För att minska variabiliteten ska Rapamune tas vid samma tid i förhållande till ciklosporin, 4 timmar efter ciklosporindosen och konsekvent antingen med eller utan föda (se avsnitt 5.2).

Underhållsbehandling

Ciklosporin ska successivt sättas ut under 4-8 veckor och dosen av Rapamune justeras för att erhålla dalvärden om 12-20 ng/ml (kromatografisk bestämning, se *Terapeutisk läkemedelsbestämning och dosjustering*). Rapamune ska ges tillsammans med kortikosteroider. Hos patienter där utsättning av ciklosporin inte är framgångsrik eller inte kan prövas, ska kombinationen av ciklosporin och Rapamune inte bibehållas mer än 3 månader efter transplantation. Hos dessa patienter ska Rapamune sättas ut när det är kliniskt lämpligt och alternativ immunsuppressiv behandling inledas.

Terapeutisk läkemedelsbestämning och dosjustering

Sirolimusnivån i blodet ska följas noga hos följande populationer:

- (1) patienter med nedsatt leverfunktion
- (2) när inducerare eller hämmare av CYP3A4 och/eller P-glykoprotein (P-gp) administreras samtidigt och efter att de har satts ut (se avsnitt 4.5); och/eller
- (3) om dosen av ciklosporin minskas markant eller sätts ut, eftersom det är sannolikt att dessa populationer har speciella krav vad gäller dosering.

Terapeutisk läkemedelsbestämning ska inte vara den enda grunden för justering av sirolimusbehandling. Uppmärksamhet bör även iakttagas beträffande kliniska tecken och symtom, vävnadsbiopsier och laboratorieparametrar.

De flesta patienter som fick 2 mg Rapamune 4 timmar efter ciklosporin hade helblodskoncentrationer av sirolimus inom målintervallet 4-12 ng/ml (uttryckt som kromatografisk analysvärden). Optimal behandling kräver övervakning av den terapeutiska koncentrationen i blodet för samtliga patienter.

Optimalt ska justeringar i doseringen av Rapamune baseras på mer än en enstaka bestämning av dalvärdet, gjord mer än 5 dagar efter den senaste dosjusteringen.

Patienter kan övergå från lösning till tablettberedning av Rapamune på en mg- per mg-basis. Det rekommenderas att en bestämning av dalvärdeskoncentrationen görs 1 eller 2 veckor efter bytet av beredningsform eller tablettstyrka, för att bekräfta att dalvärdeskoncentrationen ligger inom det rekommenderade terapeutiska intervallet.

Efter att behandlingen med ciklosporin har avslutats rekommenderas som mål dalvärden om 12-20 ng/ml (kromatografisk bestämning). Ciklosporin hämmar metabolismen av sirolimus och följaktligen kommer nivåerna av sirolimus att minska när ciklosporin sätts ut, om inte dosen av sirolimus ökas. I genomsnitt behöver dosen av sirolimus vara 4 gånger högre för att kompensera både för frånvaron av den farmakokinetiska interaktionen (tvåfaldig ökning) och det ökade behovet av immunsuppression i frånvaro av ciklosporin (tvåfaldig ökning). Dosen av sirolimus ska ökas i en takt som motsvarar eliminationen av ciklosporin.

Om ytterligare dosjustering(ar) är nödvändig under underhållsbehandlingen (efter utsättandet av ciklosporin), kan dessa justeringar hos de flesta patienter baseras på ett enkelt samband: ny Rapamune dosering = nuvarande dosering x (målkoncentration/nuvarande koncentration). En laddningsdos bör övervägas som tillägg till den nya underhållsdoseringen när det är nödvändigt att öka dalvärden för sirolimus avsevärt: Rapamune laddningsdos = 3 x (ny underhållsdos – nuvarande underhållsdos). Den maximala dagliga dosen för Rapamune bör inte överstiga 40 mg. Om den beräknade dagliga dosen överstiger 40 mg på grund av tillägg av en laddningsdos, ska laddningsdosen administreras över 2 dagar. Dalvärden för sirolimus ska följas noggrant åtminstone 3 till 4 dagar efter laddningsdosen(er).

De rekommenderade intervallen för 24-timmars dalvärden för sirolimus baseras på kromatografiska metoder. Flera analysmetoder har använts för att bestämma helblodskoncentrationer för sirolimus. För närvarande används i klinisk praxis både kromatografiska och immunologiska metoder. De koncentrationsvärden som uppnås med dessa olika metoder är inte utbytbara. Alla sirolimus koncentrationer rapporterade i denna produktresumé bestämdes antingen genom att använda kromatografiska metoder eller har blivit omvandlade till motsvarande värden för kromatografisk metod. Anpassning till målintervallet ska göras med hänsyn tagen till vilken bestämningsmetod som används för att bestämma dalvärden av sirolimus. Eftersom resultaten är beroende av bestämningsmetod och laboratium, och kan variera över tid, måste justeringar för målintervallet göras med en detaljerad kunskap om den specifika metod som används. Behandlande läkare bör därför kontinuerligt hålla sig informerade av laboratoriet om den lokalt använda metoden för bestämning av sirolimuskoncentration.

Patienter med sporadisk lymfangioleiomyomatos (S-LAM)

Behandlingen ska inledas och ske under ledning av en läkare med erfarenhet av transplantationsmedicin.

Till patienter med S-LAM ska den initiala dosen av Rapamune vara 2 mg/dag. Dalkoncentrationen av sirolimus i helblod ska mätas efter 10 till 20 dagar och dosen justeras så att en koncentration på mellan 5 och 15 ng/ml upprätthålles.

Hos de flesta patienter kan dosjusteringarna baseras på enkel proportion: ny Rapamune-dos = nuvarande dos x (målkoncentration/nuvarande koncentration). Frekventa justeringar av Rapamune-dosen baserat på sirolimuskoncentrationer vid icke-steady-state kan leda till över- eller underdosering eftersom sirolimus har lång halveringstid. När Rapamune-dosen ändrats ska patienten stå på den nya underhållsdosen i minst 7 till 14 dagar innan några ytterligare dosjusteringar görs och koncentrationen kontrolleras. När en stabil dos uppnåtts ska kontroll av läkemedlets terapeutiska effekt ske minst var tredje månad.

Det finns inga data från kontrollerade studier av S-LAM som varat under längre tid än ett år, varför nyttan med behandlingen ska bedömas på nytt vid långtidsanvändning.

Speciella populationer

Svart population

Det finns begränsad information som indikerar att njurtransplanterade svarta (framför allt afroamerikaner) kräver högre doser och dalvärden av sirolimus för att uppnå samma effekt som hos patienter som inte är svarta. Uppgifter beträffande effekt och säkerhet är alltför begränsade för att kunna ge specifik rekommendationer för användning av sirolimus hos svarta transplantatmottagare.

Äldre

I kliniska studier med Rapamune oral lösning är antalet patienter över 65 år inte tillräckligt för att bedöma om de svarar annorlunda än yngre patienter (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen justering av dosen är nödvändig (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Utsöndringen av sirolimus kan vara sänkt hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2). Hos patienter med allvarlig nedsättning av leverfunktionen rekommenderas en halvering av underhållsdosen.

Det rekommenderas att dalvärdet av sirolimus i helblod följs noga hos patienter med nedsatt leverfunktion (se *Terapeutisk läkemedelsbestämning och dosjustering*). Initialdosen av Rapamune behöver inte ändras.

Patienter med allvarlig nedsättning av leverfunktionen bör följas noggrant var 5-7:e dag efter dosjustering eller efter laddningsdos tills 3 på varandra följande dalvärden har visat stabila koncentrationer av sirolimus. Detta med anledning av fördröjningen att uppnå steady state på grund av förlängd halveringstid.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Rapamune för barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2. men ingen dosrekommendation kan fastställas.

Administreringssätt

Rapamune är endast avsett för oral användning.

Biotillgängligheten har inte fastställts för tabletter som har blivit krossade, tuggade eller delade och detta kan därför inte rekommenderas.

För att minska variabiliteten ska Rapamune konsekvent tas med eller utan mat.

Grapefruktjuice ska undvikas (se avsnitt 4.5)

Flera 0,5 mg tabletter ska inte användas som ett substitut för 1mg tabletter eller andra styrkor (se avsnitt 5.5).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Rapamune har inte studerats tillräckligt hos njurtransplanterade patienter med hög immunologisk riskprofil och kan därför inte rekommenderas till dessa patienter (se avsnitt 5.1).

Hos njurtransplanterade patienter med fördröjd transplantatfunktion kan sirolimus fördröja återhämtningen av njurens funktion.

Överkänslighetsreaktioner

Överkänslighetsreaktioner, inklusive anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner, angioödem, exfoliativ dermatit och överkänslighetsvaskulit, har förknippats med administrering av sirolimus (se avsnitt 4.8).

Samtidig användning med andra läkemedel

Immunsuppressiva läkemedel (gäller endast njurtransplanterade patienter)

I kliniska studier har Rapamune givits samtidigt med följande medel: takrolimus, ciklosporin, azatioprin, mykofenolatmofetil, kortikosteroider och cytotoxiska antikroppar. Kombinationen av Rapamune och andra immunsuppressiva medel har inte studerats.

Njurfunktionen ska monitoreras vid samtidig behandling med Rapamune och ciklosporin. Lämplig justering av den immunsuppressiva behandlingen ska övervägas hos patienter med förhöjda serumkreatininnivåer. Försiktighet ska iakttas vid samtidig administrering av andra medel vilka är kända för att ha en skadlig effekt på njurfunktionen.

Patienter som behandlats med ciklosporin och Rapamune längre än 3 månader hade högre serumkreatininnivåer och lägre beräknad glomerulär filtrationshastighet jämfört med patienter i kontrollgrupp som behandlats med ciklosporin och placebo eller azatioprin. Patienter där ciklosporinbehandling hade kunnat utsättas hade lägre serumkreatininnivåer och högre glomerulär filtrationshastighet, liksom en lägre incidens av maligniteter jämfört med patienter som kvarstod på ciklosporin. Fortsatt samtidig administrering av ciklosporin och Rapamune i form av underhållsbehandling kan inte rekommenderas.

Baserat på information från efterföljande kliniska prövningar, är användning av Rapamune, mykofenolatmofetil och kortikosteroider i kombination med IL-2 receptor antikroppsinduktion (IL2R Ab), inte rekommenderat som behandlingsregim hos *de novo* njurtransplanterade patienter (se avsnitt 5.1).

Regelbunden kvantitativ övervakning av protein utsöndrat i urin rekommenderas. I en studie som utvärderar övergång från kalcineurinhämmare till Rapamune hos underhållsbehandlade njurtransplanterade patienter, observerades ökad proteinutsöndring i urinen oftast 6 till 24 månader efter övergången till Rapamune (se avsnitt 5.1). Nydebuterad nefros (nefrotiskt syndrom) rapporterades också hos 2 % av patienterna i studien (se avsnitt 4.8). I en öppen randomiserad studie, förknippades övergång från kalcineurinhämmaren takrolimus till Rapamune hos underhållsbehandlade njurtransplanterade patienter med en ogynnsam säkerhetsprofil utan nyttoeffekt och kan därför inte rekommenderas (se avsnitt 5.1).

Samtidig användning av Rapamune och en kalcineurinhämmare kan öka risken för kalcineurinhämmare-inducerad hemolytiskt uremi-syndrom/trombotisk trombocytopen purpura/trombotisk mikroangiopati (HUS/TTP/TMA).

HMG-CoA reductashämmare

I kliniska prövningar tolererades samtidig användning av Rapamune och HMG-CoA reductashämmare och/eller fibrater väl. Under behandling med Rapamune med eller utan ciklosporin A bör patienter monitoreras för ökade blodfetter, och patienter som får en HMG-CoA reductashämmare och/eller en fibrat bör monitoreras för eventuell utveckling av rhabdomyolysis och andra biverkningar som beskrivs i respektive produktresumé för dessa medel.

Cytokrom P450 isoenzymer och P-glykoprotein

Samtidig administrering av sirolimus och starka hämmare av CYP3A4 och/eller P-glykoprotein (P-gp) (t.ex. ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, telitromycin eller klaritromycin) kan öka nivåerna av sirolimus i blodet och rekommenderas inte.

Samtidig administrering med starka inducerare av CYP3A4 och/eller P-gp (t.ex. rifampin, rifabutin) rekommenderas inte.

Om samtidig administrering av inducerare eller hämmare av CYP3A4 och/eller P-gp inte kan undvikas rekommenderas det att dalkoncentrationerna av sirolimus i helblod och patientens kliniska tillstånd övervakas under samtidig administrering med sirolimus och efter att de har satts ut. Sirolimusdosen kan behöva justeras (se avsnitt 4.2 och 4.5).

Angioödem

Samtidig behandling av Rapamune och ACE hämmare har resulterat i angioneurotiskt ödem-liknande reaktioner. Förhöjda nivåer av sirolimus, bland annat på grund av interaktion med starka CYP3A4-hämmare (med eller utan samtidig behandling med ACE-hämmare), kan också förstärka angioödem (se avsnitt 4.5). I vissa fall har angioödemet gått tillbaka vid utsättning eller dosreduktion av Rapamune.

Ökade frekvenser av biopsibekräftad akut avstötning (BCAR) hos njurtransplanterade patienter har observerats vid samtidig användning av sirolimus och ACE-hämmare (se avsnitt 5.1). Patienter som behandlas med sirolimus ska övervakas noga om de samtidigt tar ACE-hämmare.

Vaccinering

Immunsuppressiva medel kan påverka effekten av vaccination. Under behandling med immunsuppressiva medel, inkluderande Rapamune, kan vaccination vara mindre effektiv. Användning av levande vacciner ska undvikas under behandling med Rapamune.

Maligniteter

Immunsuppression kan resultera i ökad känslighet för infektioner och eventuell utveckling av lymfom och andra maligniteter, framför allt gällande huden (se avsnitt 4.8). Patienter med ökad risk för hudcancer ska som vanligt begränsa sin exponering för solljus och ultraviolett strålning (UV-ljus) genom att bära kläder som skydd och använda solskyddsmedel med hög solskyddsfaktor.

Infektioner

För kraftig immunsuppression kan också öka känsligheten för infektioner inkluderande opportunistiska infektioner (bakterie-, svamp-, virus- och protozoainfektioner), infektioner med dödlig utgång, samt sepsis.

Bland dessa tillstånd finns, när det gäller njurtransplanterade patienter, BK-virus associerad nefropati och JC-virus associerad progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). Dessa infektioner är ofta relaterade till en hög total immunsuppressiv belastning och kan leda till allvarliga eller livshotande tillstånd. Detta bör läkare ta hänsyn till vid differentialdiagnostik hos immunsupprimerade patienter med försämrad njurfunktion eller neurologiska symtom.

Fall av lunginflammation orsakad av *Pneumocystis carinii* har rapporterats hos njurtransplanterade patienter som inte fått profylaktisk antimikrobiell behandling. Antimikrobiell profylax mot infektion med *Pneumocystis carinii* bör därför administreras under de första 12 månaderna efter transplantationen.

Cytomegalovirus (CMV) profylax rekommenderas i 3 månader efter njurtransplantation, speciellt till patienter med ökad risk för CMV sjukdom.

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med nedsatt leverfunktion, rekommenderas det att dalvärdet av sirolimus i helblod följs noga. Hos patienter med allvarlig nedsättning av leverfunktionen, rekommenderas en halvering av underhållsdosen baserad på nedsatt utsöndring (se avsnitt 4.2 och 5.2). Då halveringstiden är förlängd hos dessa patienter bör en noggrann koncentrationsbestämning ske efter initialdosen eller dosändring tills stabila koncentrationer uppnås (se avsnitt 4.2 och 5.2)

Lung- och levertransplanterade patienter

Säkerhet och effekt av Rapamune som immunsuppressiv behandling har inte fastställts hos lever- eller lungtransplanterade patienter, och sådan användning rekommenderas därför inte.

I två kliniska studier på *de novo* levertransplanterade patienter sågs en ökad frekvens av leverartärtrombos vid användning av sirolimus plus ciklosporin eller takrolimus, vilket i de flesta fall ledde till transplantatförlust eller död.

En klinisk studie på levertransplanterade patienter som randomiserades till byte från initial kalcineurinhämmar-regim till antingen sirolimus eller fortsatt kalcineurinhämmar-behandling 6-144 månader efter levertransplantation visade ingen överlägsenhet avseende GFR vid 12 månader (-4,45 ml/min respektive -3,07 ml/min). Studien kunde inte heller visa minskat antal organförluster, förlängd överlevnad eller minskat antal dödsfall för sirolimusgruppen jämfört med den grupp som fick fortsatt behandling med kalcineurinhämmare. Frekvensen av dödsfall i sirolimusgruppen var högre än i den grupp som fick fortsatt behandling med kalcineurinhämmare, även om det inte var någon signifikant skillnad mellan frekvenserna. Andelen patienter som avslutade studien i förtid, eller som fick biverkningar (speciellt infektioner) och biopsibekräftad akut levertransplantat-avstötning vid 12 månader var signifikant högre i sirolimusgruppen jämfört med den grupp som fick fortsatt behandling med kalcineurinhämmare.

Fall av bronkial anastomosruptur, varav de flesta med dödlig utgång, har rapporterats hos *de novo* lungtransplanterade patienter där sirolimus har använts som del av den immunsuppressiva behandlingsregimen.

Systematiska effekter

Det har rapporterats försämrad eller fördröjd sårhäkning hos patienter som har fått Rapamune, inklusive lymfocele hos njurtransplanterade patienter och försämrad sårhäkning. Patienter med BMI högre än 30 kg/m² kan ha ökad risk för försämrad sårhäkning baserat på data från medicinsk litteratur.

Det har också rapporterats om vätskeretention, inklusive perifert ödem, lymfödem, pleural vätskeutgjutning och perikardiell vätska (inklusive hemodynamiskt signifikanta vätskeansamlingar hos barn och vuxna) hos patienter som har fått Rapamune.

Användning av Rapamune var associerad med förhöjda serumnivåer av kolesterol och triglycerider, vilket kan kräva behandling. Lipidnivåerna ska följas hos patienter som får Rapamune och om hyperlipidemi detekteras ska behandling insättas såsom diet, motion och lipidsänkande medel. Hos patienter med etablerad hyperlipidemi ska hänsyn tas till risk/nytta före start av immunsuppressiv behandling inkluderande Rapamune. Likaledes skal risken jämfört med nyttan av fortsatt Rapamunebehandling övervägas hos patienter med allvarlig refraktär hyperlipidemi.

Sackaros och laktos

Sackaros

Patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltas-brist.

Laktos

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Sirolimus metaboliseras i hög grad av CYP3A4 isoenzym i tarmväggen och i levern. Sirolimus är också ett substrat för "multidrug efflux pump", P-glykoprotein (P-gp) lokaliserat i tunntarmen. Absorption och efterföljande elimination av sirolimus kan därför påverkas av substanser som påverkar dessa proteiner. Hämmare av CYP3A4 (t.ex. ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, telitromycin eller klaritromycin) minskar metabolismen av sirolimus och ökar nivåerna av sirolimus. Inducerare av CYP3A4 (t.ex. rifampin eller rifabutin) ökar metabolismen av sirolimus och minskar nivåerna av sirolimus. Samtidig administrering av sirolimus och starka hämmare av CYP3A4 eller inducerare av CYP3A4 rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).

Rifampicin (CYP3A4 inducerare)

Upprepad dosering av rifampicin sänkte blodkoncentrationen av sirolimus efter en engångsdos av 10 mg Rapamune oral lösning. Rifampicin ökade utsöndringen av sirolimus med en faktor omkring 5,5, och sänkte AUC och C_{\max} med omkring 82% respektive 71%. Samtidig administrering av sirolimus och rifampicin rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).

Ketokonazol (CYP3A4 hämmare)

Multipla doser av ketokonazol påverkade signifikant absorptionshastighet och grad av absorption och exponering för Rapamune oral lösning. Detta avspeglar sig i ökning av C_{\max} , t_{\max} och AUC för sirolimus med en faktor 4,4, 1,4 respektive 10,9. Samtidig administrering av sirolimus och ketokonazol rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).

Vorikonazol (CYP3A4 hämmare)

Samtidig administrering av sirolimus (2 mg engångsdos) och upprepad dosering av oralt vorikonazol (400 mg var 12:e timme under 1 dag, därefter 100 mg var 12:e timme under 8 dagar) hos friska frivilliga har rapporterats öka C_{\max} och AUC av sirolimus med i medeltal 7 respektive 11 gånger. Samtidig administrering av sirolimus och vorikonazol rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).

Diltiazem (CYP3A4 hämmare)

Samtidig peroral tillförsel av 10 mg Rapamune oral lösning och 120 mg diltiazem medförde en signifikant förändring av biotillgängligheten av sirolimus. C_{\max} , t_{\max} och AUC för sirolimus ökade med en faktor 1,4, 1,3 respektive 1,6. Sirolimus påverkade inte farmakokinetiken för vare sig diltiazem eller dess metaboliter desacetyldiltiazem och desmetyldiltiazem. Om diltiazem administreras bör sirolimuskoncentrationen i blodet följas och eventuell dosjustering kan bli nödvändig.

Verapamil (CYP3A4 hämmare)

Upprepad dosering av verapamil och sirolimus oral lösning påverkade signifikant hastigheten och graden av absorption av båda läkemedlen. Helblodsirolimus C_{\max} , t_{\max} och AUC ökade med en faktor 2,3, 1,1 respektive 2,2. Plasma S(-) verapamil C_{\max} och AUC ökade båda med 1,5 gånger och t_{\max} minskade med 24%. Sirolimus nivåer bör monitoreras och lämpliga dosreduceringar av båda medicinerna bör övervägas.

Erytromycin (CYP3A4 hämmare)

Upprepad dosering av erytromycin och sirolimus oral lösning ökade signifikant hastigheten och graden av absorption av båda läkemedlen. Helblodsirolimus C_{\max} , t_{\max} och AUC ökade med en faktor 4,4, 1,4 respektive 4,2. C_{\max} , t_{\max} och AUC för plasma erytromycin ökade med en faktor 1,6, 1,3 respektive 1,7. Sirolimus nivåer bör monitoreras och lämpliga dosreduceringar av båda medicinerna bör övervägas.

Ciklosporin (CYP3A4 substrat)

Hastigheten och graden av absorption av sirolimus ökades signifikant av ciklosporin A. Samtidig administrering av Sirolimus (5 mg), administrering 2 timmar (5 mg) och 4 timmar (10 mg) efter ciklosporin (300 mg) resulterade i en ökning av sirolimus AUC med ungefär 183%, 141% respektive 80%. Effekten av ciklosporin avspeglades också i ökning av sirolimus C_{\max} och t_{\max} . Sirolimus C_{\max} och AUC påverkades inte då sirolimus administrerades 2 timmar före ciklosporin. Engångsdos sirolimus påverkade inte farmakokinetiken hos ciklosporin (mikroemulsion) hos friska frivilliga då det gavs samtidigt eller med 4 timmars mellanrum. Administration av Rapamune rekommenderas 4 timmar efter ciklosporin (mikroemulsion).

Cannabidiol (P-gp-hämmare)

Förhöjda nivåer av sirolimus i blodet har rapporterats vid samtidig användning med cannabidiol. Samtidig administrering av cannabidiol och en annan oralt administrerad mTOR-hämmare i en studie med friska frivilliga ledde till att exponeringen för mTOR-hämmaren ökade cirka 2,5 gånger för både C_{max} och AUC, på grund av cannabidiols hämning av utflödet av intestinalt P-gp. Samtidig administrering av cannabidiol med Rapamune ska utföras med försiktighet, med noggrann övervakning av biverkningar. Övervaka nivåerna av sirolimus i blodet och justera dosen efter behov (se avsnitt 4.2 och 4.4).

P-piller

Ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk interaktion observerades mellan Rapamune oral lösning och 0,3 mg norgestrel/0,03 mg etinylestradiol. Även om resultaten av en single-dos interaktionsstudie med ett p-piller inte visar på någon farmakokinetisk interaktion kan resultaten inte utesluta möjligheten av förändringar i farmakokinetiken som kan påverka effekten av p-piller under långtidsbehandling med Rapamune.

Andra möjliga interaktioner

Hämmare av CYP3A4 kan minska metabolismen av sirolimus och öka nivåerna av sirolimus i blod. Sådana hämmare inkluderar vissa antimykotika (t.ex. klotrimazol, flukonazol, itraconazol, vorikonazol), vissa antibiotika (t.ex. troleandomycin, telitromycin, klaritromycin), vissa proteashämmare (t.ex. ritonavir, indinavir, boceprevir, telaprevir), nikardipin, bromokriptin, cimetidin, danazol och letermovir.

Inducerare av CYP3A4 kan öka metabolismen av sirolimus och minska nivåerna av sirolimus i blod (t.ex. johannesört (*Hypericum perforatum*), *antiepileptika*: karbamazepin, fenobarbital, fenytoin).

Fastän sirolimus hämmar humana mikrosomala cytokrom P₄₅₀ CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 och CYP3A4/5 från levern *in vitro* förväntas den inte hämma aktiviteten av dessa isoenzym *in vivo* eftersom de koncentrationer av sirolimus som behövs för att åstadkomma hämning är mycket högre än de som ses hos patienter som får terapeutiska doser av Rapamune. Hämmare av P-gp kan minska uttransporten av sirolimus från intestinala celler och öka sirolimusnivån.

Grapefruktjuice påverkar CYP3A4 medierad metabolism och ska därför undvikas.

Farmakokinetiska interaktioner kan förekomma tillsammans med motilitetsstimulerande medel, t ex cisaprid och metoklopramid.

Ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk interaktion observerades mellan sirolimus och någon av följande substanser: aciklovir, atorvastatin, digoxin, glibenklamid, metylprednisolon, nifedipin, prednisolon och trimetoprim/sulfametoxazol.

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Effektiv preventivmetod ska användas under och upp till 12 veckor efter avslutad behandling med Rapamune. (se avsnitt 4.5).

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användning av sirolimus hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Den eventuella risken för människa är inte känd. Rapamune ska inte användas under graviditet om det inte är absolut nödvändigt. Effektiv preventivmetod ska användas under och upp till 12 veckor efter avslutad behandling med Rapamune.

Amning

Efter administrering av radioaktivt märkt sirolimus utsöndras radioaktivitet i mjölken hos digivande råttor. Det är okänt om sirolimus utsöndras i bröstmjölk. På grund av den potentiella risken för negativa effekter av sirolimus på det ammade barnet ska amningen avbrytas under behandling med Rapamune.

Fertilitet

Spermiefunktionen hos patienter behandlade med Rapamune har i några fall visat sig vara försämrad. Detta har varit reversibelt i de flesta fall när behandling med Rapamune avbrutits (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Rapamune har ingen känd påverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Inga studier på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts.

4.8. Biverkningar

Biverkningar rapporterade vid förebyggande av transplantatavstötning efter njurtransplantation

De vanligaste rapporterade biverkningar (som förekommer hos >10% av patienter) är trombocytopeni, anemi, feber, hypertoni, hypokalemi, hypofosfateremi, urinvägsinfektion, hyperkolesterolemi, hyperglykemi, hypertriglyceridemi, buksmärta, lymfocele, perifert ödem, artralgi, akne, diarré, smärta, förstoppning, illamående, huvudvärk, kreatininstegring i blodet och ökat laktatdehydrogenas (LDH) i blodet.

Biverkningsincidensen kan öka med ökande dalvärden av sirolimus.

Följande biverkningar är baserade på resultat från kliniska prövningar och rapportering efter marknadsföring.

Inom organsystemklasserna, listas biverkningar under frekvensrubriker (antal patienter som förväntas att uppleva biverkningen), enligt följande kategorier: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Merparten av patienterna stod på immunsuppressiv behandling som inkluderade Rapamune i kombination med andra immunsuppressiva medel.

Klassificering av organsystem	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10,000, <1/1000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer	Pneumoni Svampinfektion Virusinfektion Bakteriell infektion Herpes simplex-infektion Urinvägsinfektion	Sepsis Pyelonefrit Cytomegalovirusinfektion Herpes zoster orsakad av varicella zoster-virus	<i>Clostridium difficile</i> kolit Mykobakteriell infektion (inklusive tuberkulos) Epstein-Barr-virusinfektion		
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)		Hudcancer av typen icke-melanom*	Lymfom* Malignt melanom* Lymfo - proliferativ sjukdom efter transplantation		Neuroendokrint karcinom i huden*
Blodet och lymfsystemet	Trombocytopeni Anemi Leukopeni	Hemolytiskt uremi-syndrom Neutropeni	Pancytopeni Trombotisk trombocytopen purpura		
Immunsystemet		Överkänslighet (inklusive angioödem, anafylaktisk reaktion och anafylaktoid reaktion)			
Metabolism och nutrition	Hypokalemi Hypofosfatemi Hyperlipidemi (inklusive hyperkolesterolemi) Hyperglykemi Hypertriglyceridemi Diabetes mellitus				
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk				Posteriort reversibelt encefalopati-syndrom
Hjärtat	Takykardi	Perikardiell vätska			
Blodkärl	Hypertoni Lymfocele	Ventrombos (inklusive djup ventrombos)	Lymfödem		

Klassificering av organsystem	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10,000, <1/1000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Lungemboli Pneumonit* Pleural vätskeutgjutning Epistaxis	Lungblödning	Alveolär proteininlagring	
Magtarmkanalen	Buksmärta Diarré Förstoppning Illamående	Pankreatit Stomatit Ascites			
Lever och gallvägar	Onormala levervärden (inklusive förhöjda halter av ALAT och ASAT)		Leversvikt*		
Hud och subkutan vävnad	Utslag Akne		Exfoliativ dermatit	Överkänslighetsvaskulit	
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Artralgi	Osteonekros			
Njurar och urinvägar	Proteinuri		Nefrotiskt syndrom (se avsnitt 4.4) Fokal segmentell glomeruloskleros*		
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Menstruationsrubbningsar (inklusive amenorré och menorrhagi)	Ovarialcystor			
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrering sstället	Ödem Perifert ödem Feber Smärta Försämrad läkning*				
Undersökningar	Ökat laktatdehydrogenas (LDH) i blodet Kreatininstegeing i blodet				

*Se avsnitt nedan.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Immunsuppression ökar känsligheten för utveckling av lymfom och andra maligniteter, framför allt vad gäller huden (se avsnitt 4.4).

Fall av BK-virus associerad nefropati, liksom fall av JC-virus associerad progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), har rapporterats hos patienter som behandlas med immunsuppressiva medel, inklusive Rapamune.

Levertotoxicitet har rapporterats, och risken kan öka med ökande dalvärden av sirolimus. Sällsynta fall av hepatisk nekros med dödlig utgång har rapporterats i samband med förhöjda dalvärden av sirolimus.

Fall av interstitiell lungsjukdom (inkluderande pneumonit och i sällsynta fall bronchiolitis obliterans organiserade pneumoni (BOOP) och pulmonell fibros), vissa med dödlig utgång, utan identifierad infektiös etiologi har förekommit hos patienter som står på immunsuppressiv behandling inkluderande Rapamune. I vissa fall har den interstitiella lungsjukdomen läkt ut då behandlingen med Rapamune avbrutits eller dosen minskats. Risken kan öka med ökande dalvärden av sirolimus.

Försämrad läkning efter transplantationskirurgi har rapporterats, inkluderande ärrbräck, fascia- och anastomosruptur (t.ex. sår, kärl, luftvägar, uretär, biliär).

Spermiefunktionen hos patienter behandlade med Rapamune har i några fall visat sig vara försämrad. Detta har varit reversibelt i de flesta fall när behandling med Rapamune avbrutits (se avsnitt 5.3).

Hos patienter med fördröjd transplantatfunktion kan sirolimus fördröja återhämtningen av njurens funktion.

Samtidig användning av sirolimus och en kalcineurinhämmare kan öka risken för kalcineurinhämmande inducerad HUS/TTP/TMA.

Fokal segmentell glomeruloskleros har rapporterats.

Det har rapporterats om vätskeansamling, inklusive perifera ödem, lymfödem, pleurautgjutning och perikardiell utgjutning (inklusive hemodynamiskt betydande utgjutningar hos barn och vuxna) hos patienter som får Rapamune.

I en studie som utvärderar säkerheten och effekten av övergång från kalcineurininhibitorer till sirolimus (målnivå 12-20 ng/ml) hos underhållsbehandlade njurtransplanterade patienter, stoppades inklusion för undergruppen av patienter (n=90) med en glomerulär filtration på mindre än 40 ml/min vid studiestart (se avsnitt 5.1). En högre frekvens av allvarliga biverkningar inkl. pneumoni, akut avstötning, transplantatavstötning och död sågs i gruppen behandlade med sirolimus (n=60, mediantid efter transplantation 36 månader).

Ovarialcystor och menstruationsrubbningar (inklusive amenorré och menorrhagi) har rapporterats. Patienter med symtomgivande ovarialcystor bör remitteras för vidare utvärdering. Förekomsten av ovarialcystor kan vara högre hos premenopausala kvinnor jämfört med postmenopausala kvinnor. I vissa fall har ovarialcystor och menstruationsrubbningar varit övergående vid utsättning av Rapamune.

Pediatrik population

Det har inte utförts några kontrollerade kliniska prövningar på barn och ungdomar under 18 år med en dosering jämförbar med den som används för Rapamune hos vuxna.

Säkerhet har utvärderats i en kontrollerad klinisk prövning där njurtransplanterade patienter under 18 år med hög immunologisk riskprofil inkluderades, definierad som en eller flera tidigare akuta

avstöttningsreaktioner och/eller förekomst av biopsibekräftad kronisk nefropati i transplantatet (se avsnitt 5.1). Användning av Rapamune i kombination med kalcineurinhämmare och kortikosteroider har förknippats med en ökad risk för försämrad njurfunktion, lipidavvikelse i serum (inklusive men inte begränsat till ökade serumnivåer av triglycerider och kolesterol) och urinvägsinfektioner. Behandlingsstrategin som studerades (fortsatt användning av Rapamune i kombination med kalcineurinhämmare) är inte indicerad för vare sig vuxna eller barn (se avsnitt 4.1)

I en annan studie som inkluderade njurtransplanterade patienter ≤ 20 år och var avsedd att utvärdera säkerheten vid successiv utsättning av kortikosteroider (med start 6 månader efter transplantation) vid immunsuppressiv behandling. Behandlingen inleddes vid transplantation med fulldos immunsuppression inkluderande både Rapamune och kalcineurinhämmare i kombination med basiliximab. Av de 274 patienterna som ingick i studien utvecklade 19 (6,9 %) ”post-transplant lymphoproliferative disorder” (PTLD). Bland de 89 patienter som var kända för att vara Epstein-Barr-virus (EBV) seronegativa innan transplantationen, rapporterades 13 (15,6 %) ha utvecklat PTLD. Alla patienter som utvecklade PTLD var under 18 år.

Det finns otillräckligt med erfarenhet för att rekommendera användning av Rapamune hos barn och ungdomar (se avsnitt 4.2).

Biverkningar observerade hos patienter med S-LAM

Säkerheten har utvärderats i en kontrollerad studie som omfattade 89 patienter med LAM, varav 81 hade S-LAM och 42 behandlades med Rapamune (se avsnitt 5.1). De läkemedelsbiverkningar som observerades hos patienterna med S-LAM överensstämde med produktens kända säkerhetsprofil för indikationen förebyggande av transplantatavstötning efter njurtransplantation, med tillägg av viktminskning som i studien rapporterades med högre incidens med Rapamune än med placebo (vanliga, 9,5 % jämfört med vanliga, 2,6 %).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning **det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).**

4.9. Överdoser

För närvarande finns liten erfarenhet från överdosering. En patient fick ett anfall med förmaksflimmer efter intag av 150 mg Rapamune. De biverkningar som ses vid överdosering stämmer vanligen överens med de som anges i avsnitt 4.8. Vid all överdosering bör allmän stödjande behandling insättas. Baserat på den låga lösligheten i vatten och höga bindningsförmågan till erythrocyter och plasmaproteiner kan man förvänta sig att det inte går att dialysera bort Rapamune i någon större utsträckning.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunsuppressiva, ATC-kod: L04AH01.

Sirolimus hämmar T-cellsaktivering inducerad av de flesta stimuli, genom att blockera både kalciumberoende och kalciumoberoende intracellulär signaltransduktion. Studier visar att effekterna förmedlas av en mekanism som skiljer sig från mekanismen bakom effekten av ciklosporin, takrolimus och andra immunsuppressiva medel. Försöksresultat indikerar att sirolimus binder till det specifika cytosolproteinet FKPB-12, och att komplexet sirolimus/FKPB 12 hämmar aktivering av det så kallade mammalian Target of Rapamycin (mTOR), som är ett kinas med avgörande betydelse för cellcykelns

förlopp. Hämmningen av mTOR leder till blockering av flera specifika transduktionsmekanismer. Nettoresultatet är en hämning av aktiveringen av lymfocyterna, vilket leder till immunsuppression.

Hos djur har sirolimus en direkt inverkan på aktivering av T- och B-celler, så att immunförsvarsreaktioner undertrycks, exempelvis allograftavstötning.

Vid LAM föreligger lungvävnadsinfiltrat bestående av celler som liknar glatta muskelceller och innehåller inaktiverande mutationer av genen för tuberös skleroskomplexet (TSC) (s.k. LAM-celler). Vid förlust av TSC-genens funktion aktiveras mTOR-signalvägen, vilket leder till cellproliferation och frisättning av lymfangiogen tillväxtfaktorer. Sirolimus hämmar den aktiverade mTOR-signalvägen och därmed proliferation av LAM-celler.

Kliniska studier

Förebyggande av transplantatavstötning

Patienter med låg till måttlig immunologisk riskprofil har studerats i fas III-prövning rörande ciklosporin elimination tillsammans med fortsatt underhållsbehandling med Rapamune. Prövningen inkluderade patienter som fått allogent njurtransplantat från avliden eller levande donator. Dessutom inkluderades patienter efter retransplantation vars tidigare transplantat överlevde i minst 6 månader efter transplantation. Ciklosporin sattes inte ut hos de patienter som fick akuta avstötningsreaktioner av Banff grad 3, var dialysberoende, hade serumkreatinin >400 µmol/l, eller hade otillräcklig njurfunktion för att klara av utsättning av ciklosporin. Patienter med stor immunologisk risk för transplantatförlust studerades inte i tillräckligt stort antal i prövningar rörande ciklosporin elimination tillsammans med fortsatt underhållsbehandling med Rapamune och rekommenderas inte för sådan behandling.

Vid 12, 24 och 36 månader var transplantat och patientöverlevnad likartad i båda grupperna. Vid 48 månader, sågs en statistiskt signifikant skillnad i transplantatöverlevnad till fördel för den Rapamune-grupp där ciklosporin eliminerades jämfört med den grupp som fick Rapamune och ciklosporin (inklusive och exklusive patienter som inte fullföljde studien). En signifikant högre frekvens av biopsi-bekräftad avstötning sågs i ciklosporin eliminationsgruppen jämfört med gruppen som blev underhållsbehandlade med ciklosporin efter randomisering till 12 månader (9,8% mot respektive 4,2%). Därefter var det ingen signifikant skillnad mellan de två grupperna.

Det beräknade medelvärdet för den glomerulära filtrationshastigheten (GFR) vid 12, 24, 36, 48 och 60 månader var signifikant högre hos patienter som behandlades med Rapamune efter eliminationen av ciklosporin än de som ingick i gruppen med Rapamune och ciklosporin. Analysen av data från 36 månader och senare, visade en ökande skillnad i transplantatöverlevnad och njurfunktion liksom signifikant lägre blodtryck hos gruppen som eliminerade ciklosporin. Utifrån detta beslutades det att avbryta försökspersoner i gruppen med Rapamune och ciklosporin. Vid 60 månader var incidensen av icke-hud maligniteter signifikant högre i kohorten som fortsatte med ciklosporin jämfört med kohorten där ciklosporin eliminerades (8,4% mot respektive 3,8%). Mediantiden att utveckla hudcancer var signifikant längre för ciklosporin elimineringsgruppen.

I en randomiserad, kontrollerad, multicenter klinisk prövning, utvärderades säkerhet och effekt av övergång från kalcineurinhämmare till Rapamune hos underhållsbehandlade njutransplanterade patienter (6-120 månader efter transplantation). Patienterna stratifierades genom beräknat GFR (20-40 ml/min mot >40 ml/min) vid studiestart. Samtidig behandling med immunsuppressiva läkemedel inkluderade mykofenolatmofetil, azatioprin och kortikosteroider. Inklusion av patienter till gruppen med beräknat GFR <40 ml/min vid studiestart, avbröts på grund av en obalans i händelser rörande säkerheten.

Hos patienter med beräknat GFR >40 ml/min vid studiestart, sågs ingen generell förbättring av njurfunktionen i gruppen. Frekvensen av akut avstötning, transplantatförlust och död var likartad vid 1 och 2 år. Efter övergång till Rapamune förekom biverkningar mer frekvent under de första 6 månader som en följd av behandlingen. I gruppen med beräknat GFR >40 ml/min vid studiestart, var medel-

och medianvärdet av kvoten mellan urin protein och kreatinin signifikant högre i gruppen som övergick till Rapamune jämfört med gruppen som fortsatte med kalcineurinhämmare vid 24 månader (se avsnitt 4.4). Nydebuterad nefros (nefrotiskt syndrom) rapporterades också (se avsnitt 4.8).

Vid 2 år var frekvensen av icke-melanoma hudmaliginiteter signifikant lägre i gruppen som övergick till Rapamune i jämförelse med gruppen som fortsatte med kalcineurinhämmare (1,8% och 6,9%). I en undergrupp av patienter med GFR >40 ml/min vid studiestart och normal proteinuri, var beräknat GFR, vid 1 och 2 år, högre hos patienter som övergick till Rapamune än för den motsvarande undergruppen av patienter med kalcineurinhämmare. Frekvensen av akut avstötning, transplantatavstötning och död var likartad, men proteinutsöndring i urinen ökade i undergruppen behandlade med Rapamune.

I en öppen, randomiserad, jämförande multicenterstudie där njurtransplanterade patienter antingen övergick från takrolimus till sirolimus 3 till 5 månader efter transplantation eller kvarstod på takrolimus förekom ingen signifikant skillnad i njurfunktion efter 2 år. Det förekom fler biverkningar (99,2 % vs 91,1 %, $p=0,002^*$) och fler fall av behandlingsutsättning på grund av biverkningar (26,7 % vs 4,1 %, $p<0,001^*$) i gruppen som övergick till sirolimus jämfört med takrolimusgruppen. Incidensen av akut avstötning bekräftad genom biopsi var signifikant högre ($p = 0,020^*$) för patienter i sirolimusgruppen (11; 8,4 %) jämfört med takrolimusgruppen (2; 1,6 %) under 2 år. De flesta avstötningarna var lindriga i svårighetsgrad (8 av 9 [89 %] T-cellsmedierad BCAR, 2 av 4 [50 %] antikroppsmedierad BCAR) i sirolimusgruppen. Patienter som hade både antikroppsmedierad och T-cellsmedierad avstötning i samma biopsi räknades en gång i varje kategori. Fler patienter som övergick till sirolimus utvecklade nydebuterad diabetes mellitus, definierad som 30 dagar eller längre med kontinuerlig eller minst 25 dagar med oavbruten (utan avbrott) användning av diabetes behandling efter randomisering, ett fastglukosvärde på ≥ 126 mg/dl eller icke-fastglukosvärde på ≥ 200 mg/dl efter randomisering (18,3 % vs 5,6 %, $p=0,025^*$). En lägre incidens av skivepitelcellskarcinom i hud observerades i sirolimusgruppen (0 % vs 4,9 %). * OBS: p-värden kontrolleras inte för multipel testning.

I två multicenter studier var akut avstötningens frekvens signifikant högre och antalet dödsfall numeriskt större för *de novo* njurtransplanterade patienter som behandlades med sirolimus, mykofenolatmofetil (MMF), kortikosteroider och en IL-2 receptor antagonist, jämfört med patienter som behandlades med kalcineurinhämmare, MMF, kortikosteroider och en IL-2 receptor antagonist (se avsnitt 4.4). Njurfunktionen förbättrades inte hos *de novo* patienterna som behandlades med sirolimus utan kalcineurinhämmare. Ett förkortat doseringschema med daclizumab användes i en av studierna.

I en randomiserad, jämförande utvärdering av ramipril jämfört med placebo för att förebygga proteinuri hos njurtransplanterade patienter som övergått från kalcineurinhämmare till sirolimus observerades en skillnad i antalet patienter med BCAR under 52 veckor [13 (9,5 %) respektive 5 (3,2 %); $p = 0,073$]. Patienter som börjat med ramipril 10 mg hade en högre frekvens av BCAR (15 %) jämfört med patienter som börjat med ramipril 5 mg (5 %). De flesta avstötningarna inträffade under de första sex månaderna efter övergången och var lindriga; inga graftförluster rapporterades under studien (se avsnitt 4.4).

Patienter med sporadisk lymfangioleiomyomatos (S-LAM)

Säkerhet och effekt för Rapamune vid behandling av S-LAM har utvärderats i en randomiserad, dubbelblind, kontrollerad multicenterprövning. I denna studie jämfördes Rapamune (dosjusterad till 5–15 ng/ml) med placebo under en 12-månaders behandlingsperiod med efterföljande 12-månaders observationsperiod hos patienter med TSC-LAM eller S-LAM. Åttionio (89) patienter rekryterades vid 13 studiekliniker i USA, Kanada och Japan; av vilka 81 patienter hade S-LAM. Av patienterna med S-LAM randomiserades 39 till att få placebo och 42 patienter till att få Rapamune.

Huvudinklusionskriteriet var forcerad utandningsvolym efter bronkvidgare under 1 sekund (FEV1) som var ≤ 70 % av förväntat värde vid baslinjebesöket. De rekryterade patienterna med S-LAM hade en måttligt framskriden lungsjukdom med FEV1 vid baslinjen på $49,2 \pm 13,6$ % (medelvärde \pm SD) av det förväntade värdet. Primärt effektmått var skillnaden mellan grupperna vad gällde FEV1-förändringens hastighet (lutning). Under behandlingsperioden hos patienterna med S-LAM var

genomsnittlig \pm SE FEV1-lutning -12 ± 2 ml per månad i placebogruppen och $0,3\pm 2$ ml per månad i Rapamunegruppen ($p<0,001$). Den absoluta skillnaden mellan grupperna för genomsnittlig förändring av FEV1 under behandlingsperioden var 152 ml, eller cirka 11 % av genomsnittligt FEV1 vid rekryteringen.

I jämförelse med placebogruppen fick sirolimusgruppen en förbättring från baslinjen till 12 månader av forcerad vitalkapacitet (-12 ± 3 vs 7 ± 3 ml per månad, $p<0,001$), vaskulär endotelcellstillväxtfaktor D i serum (VEGF-D; $-8,6\pm 15,2$ vs $-85,3\pm 14,2$ pg/ml per månad, $p<0,001$) och livskvalitet (poäng på visuell analog skala – livskvalitet [VAS-QOL]: $-0,3\pm 0,2$ vs $0,4\pm 0,2$ per månad, $p=0,022$) och funktionsförmåga ($-0,009\pm 0,005$ vs $0,004\pm 0,004$ per månad, $p=0,044$). Det var ingen signifikant skillnad mellan grupperna i detta intervall avseende förändring av funktionell residualkapacitet, 6-minuters gångtest, lungdiffusionskapacitet för kolmonoxid eller för allmänt välbefinnande hos patienterna med S-LAM.

Pediatrik population

Rapamune har utvärderats i en kontrollerad klinisk prövning som pågick under 36 månader där njurtransplanterade patienter under 18 år med en hög immunologisk riskprofil, definierad som en eller flera akuta avstöttningsreaktioner och/eller förekomst av biopsibekräftad kronisk nefropati i transplantatet. Försökspersonerna fick antingen Rapamune (målkoncentration sirolimus 5 till 15 ng/ml) i kombination med kalcineurinhämmare och kortikosteroider eller kalcineurinhämmerbaserad immunsuppression utan Rapamune. Rapamun-gruppen kunde inte uppvisa någon fördel mot kontrollgruppen med avseende på första förekomst av biopsibekräftad akut avstötning, transplantatförlust eller död. Ett dödsfall inträffade i varje behandlingsgrupp. Användning av Rapamune i kombination med kalcineurinhämmer och kortikosteroider var förknippat med en ökad risk för försämrad njurfunktion, lipidavvikelse i serum (inklusive men inte begränsat till ökade serumnivåer av triglycerider och kolesterol) och urinvägsinfektion (se avsnitt 4.8).

En oacceptabelt hög frekvens av ”post-transplant lymphoproliferative disorder” (PTLD) sågs i en klinisk transplantationsstudie där barn och ungdomar fick fulldos Rapamune som tillägg till fulldos kalcineurinhämmer tillsammans med basiliximab och kortikosteroider (se avsnitt 4.8).

I en retrospektiv genomgång av venös ocklusiv leversjukdom hos patienter som genomgått myeloablativ stamcellstransplantation med cyklofosamid och helkroppsbestrålning sågs en ökad incidens av venös ocklusiv leversjukdom hos patienter behandlade med Rapamune, särskilt vid samtidig användning av metotrexat.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Mycket av den allmänna farmakokinetiska informationen härrör från den orala lösningen, och summeras först. Information som är direkt relaterad till tablettberedningen sammanfattas specifikt i avsnittet ”Tabletter”.

Oral lösning

Efter intag av Rapamune oral lösning absorberas sirolimus snabbt, med toppkoncentrationsvärdet infallande efter 1 timme hos friska försökspersoner som fått engångsdos, och 2 timmar hos patienter med stabila njurtransplantat som fått multipla doser. Den systemiska biotillgängligheten för sirolimus i kombination med samtidigt administrerat ciklosporin (Sandimmun) är ca 14%. Vid upprepad tillförsel ökade den genomsnittliga halten av sirolimus i blodet med omkring en faktor 3. Terminal halveringstid hos stabila njurtransplanterade patienter efter upprepad peroral dosering var 62 ± 16 timmar. Den effektiva halveringstiden är dock kortare och steady state-koncentrationer uppnåddes efter 5-7 dagar. Kvoten blod:plasma (B/P) är 36, vilket indikerar att sirolimus i hög grad är fördelat till formerade blodpartiklar.

Sirolimus är substrat för både cytokrom P450 IIIA4 (CYP3A4) och P-glykoprotein. Sirolimus metaboliseras i stor utsträckning genom O-demetylering och/eller hydroxylering. Sju

huvudmetaboliter inkluderande hydroxi, demetyl och hydroxidemetyl, kan identifieras i helblod. Sirolimus är huvudkomponenten i humant helblod och bidrar till mer än 90% av den immunsuppressiva aktiviteten. Efter en engångsdos av [¹⁴C]sirolimus hos friska försökspersoner återvanns huvuddelen av radioaktiviteten (91,1%) i feces, och bara en mindre del (2,2%) utsöndrades i urinen.

I kliniska studier med Rapamune är antalet patienter över 65 år inte tillräckligt för att bedöma om de svarar annorlunda än yngre patienter. Dalvärden för sirolimushalten hos 35 njurtransplanterade patienter över 65 år var jämförbara med dem i den vuxna populationen (n=822) från 18 till 65 år.

Hos barn i dialysbehandling (30-50% sänkt glomerulär filtrationshastighet) i åldrarna 5 till 11 år respektive 12 till 18 år, var medelvärdet på kroppsviktsnormaliserat CL/F högre för yngre barn (580 ml/tim/kg) än för äldre barn (450 ml/tim/kg) jämfört med vuxna (287 ml/tim/kg). Det var stor variation mellan individer inom åldersgrupperna.

Sirolimuskoncentrationer mättes i koncentrationskontrollerade studier på njurtransplanterade barn som samtidigt fick ciklosporin och kortikosteroider. Målet för dalvärdes-koncentrationen var 10-20 ng/ml. Vid steady state fick 8 barn i åldrarna 6-11 år en medeldos (\pm SD) på $1,75 \pm 0,71$ mg/dag ($0,064 \pm 0,018$ mg/kg, $1,65 \pm 0,43$ mg/m²) medan 14 ungdomar i åldrarna 12-18 år gavs medeldoser (\pm SD) på $2,79 \pm 1,25$ mg/dag ($0,053 \pm 0,0150$ mg/kg, $1,86 \pm 0,61$ mg/m²). De yngre barnen hade en högre vikt-normaliserad Cl/F (214 ml/h/kg) jämfört med ungdomarna (136 ml/h/kg). Dessa data indikerar att yngre barn kan kräva högre doser med hänsyn taget till kroppsvikt än ungdomar och vuxna för att uppnå samma målkoncentration. Men utvecklingen av sådana särskilda dosrekommendationer för barn kräver mer data för att definitivt bekräftas.

Hos patienter med mild till måttlig nedsättning av leverfunktionen (klass A eller B enligt Child-Pugh) ökade medelvärdet för sirolimus AUC och $t_{1/2}$ med 61% respektive 43%, och CL/F minskade med 33%, jämfört med normala friska personer. Hos patienter med allvarlig nedsättning av leverfunktionen (Child-Pugh klassificering C) ökade medelvärdet för sirolimus AUC och $t_{1/2}$ med 210% respektive 170%, och CL/F minskade med 67%, jämfört med normala friska personer. De längre halveringstiderna som observerades hos patienter med nedsatt leverfunktion förlänger tiden till steady state uppnås.

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

De farmakokinetiska egenskaperna hos sirolimus var likartade hos olika populationer med njurkapacitet från normal till obefintlig (dialyspatienter).

Tabletter

Styrkan 0,5 mg är inte helt bioekvivalent med 1 mg, 2 mg och 5 tabletter vid jämförelse av C_{max} . Flera 0,5 mg tabletter bör därför inte användas som ersättning för andra tablettstyrkor.

Hos friska frivilliga var biotillgängligheten av sirolimus efter en engångsdos av tablettberedningen i genomsnitt 27% högre än för den orala lösningen. Genomsnittligt C_{max} minskade med 35% och genomsnittligt t_{max} ökade med 82%. Skillnaden i biotillgänglighet var mindre uttalad vid steady state-administrering till njurtransplanterade och terapeutisk ekvivalens har visats i en randomiserad klinisk studie på 477 patienter. När patienter övergår från oral lösning till tabletter eller vice versa rekommenderas det att samma dos ges och att dalvärdet av sirolimus verifieras 1 till 2 veckor senare för att kontrollera att det förblir inom det rekommenderade terapeutiska intervallet. Kontroll av dalvärdet rekommenderas även vid byte mellan olika tablettstyrkor.

Hos 24 friska frivilliga som fick Rapamune tabletter tillsammans med en måltid med högt fetthinnehåll, ökade C_{max} , t_{max} och AUC med 65%, 32% respektive 23%. För att minimera variabiliteten bör Rapamune tabletter tas konsekvent antingen med eller utan mat. Grapefruktjuice påverkar CYP 3A4-medierad metabolism och ska därför undvikas.

Efter administrering av Rapamune tabletter (5 mg) som engångsdos till friska frivilliga är sirolimuskoncentrationerna dosproportionella mellan 5 och 40 mg.

I kliniska studier med Rapamune är antalet patienter över 65 år inte tillräckligt för att bedöma om de svarar annorlunda än yngre patienter. Rapamune tabletter administrerade till 12 njurtransplanterade patienter över 65 år gav resultat som var jämförbara med dem i den vuxna populationen (n=167) från 18 till 65 år.

Initial behandling (2-3 månader efter transplantation): Hos de flesta patienter som får Rapamune tabletter som en initialdos om 6 mg följd av en initial underhållsdos om 2 mg, når sirolimuskoncentrationerna i helblod snabbt steady state-koncentrationer inom det rekommenderade målintervall (4-12 ng/ml, kromatografisk bestämning). Baserat på uppgifter insamlade 1 och 3 månader efter transplantation erhöles följande farmakokinetiska parametrar för sirolimus från 13 njurtransplanterade patienter som fått ciklosporin mikroemulsion (4 timmar före Rapamune tabletter) och kortikosteroider, efter dagliga doser av Rapamune tabletter om 2 mg: $C_{\min,ss}$ $7,39 \pm 2,18$ ng/ml, $C_{\max,ss}$ $15,0 \pm 4,9$ mg/ml, $t_{\max,ss}$ $3,46 \pm 2,40$ timmar, $AUC_{\tau,ss}$ 230 ± 67 ng.tim/ml, $CL/F/WT$ 139 ± 63 ml/tim/kg (värden beräknade med LC-MS/MS). Motsvarande resultat för den orala lösningen i samma kliniska studie var: $C_{\min,ss}$ $5,40 \pm 2,50$ ng/ml, $C_{\max,ss}$ $14,4 \pm 5,3$ ng/ml, $t_{\max,ss}$ $2,12 \pm 0,84$ timmar, $AUC_{\tau,ss}$ 194 ± 78 ng.tim/ml, $CL/F/W$ 173 ± 50 ml/tim/kg. Helblodskoncentrationer av sirolimus vid dalnivå, uppmätta med LC/MS/MS, korrelerade signifikant ($r^2=0,85$) med $AUC_{\tau,ss}$.

Baserat på mätningar hos samtliga patienter under perioden med samtidig behandling med ciklosporin var de genomsnittliga dalvärdena (10:e, 90:e percentilerna) (uttryckt som kromatografisk analysvärden) och dygnsdoserna $8,6 \pm 3,0$ ng/ml (5,0 till 13 ng/ml) respektive $2,1 \pm 0,70$ mg (1,5 till 2,7 mg), (se avsnitt 4.2).

Underhållsbehandling: Från månad 3 till månad 12, efter utsättning av ciklosporin, var de genomsnittliga dalvärdena (10:e, 90:e percentilerna) (uttryckt som kromatografisk analysvärden) och dygnsdoserna $19 \pm 4,1$ ng/ml (14 till 24 ng/ml) respektive $8,2 \pm 4,2$ mg (3,6 till 13,6 mg), (se avsnitt 4.2). Dosen av sirolimus var därför cirka 4 gånger högre för att kompensera både för frånvaron av den farmakokinetiska interaktionen med ciklosporin (tvåfaldig ökning) och det ökade behovet av immunsuppression i frånvaro av ciklosporin (tvåfaldig ökning).

Lymfangioleiomyomatos (LAM)

I en klinisk prövning på patienter med LAM var dalkoncentrationen för sirolimus i helblod efter tre veckor med sirolimustabletter i dosen 2 mg/dag i median $6,8$ ng/ml (interkvartil intervall $4,6$ till $9,0$ ng/ml, n=37). Med kontroller av koncentrationen (målkoncentration $5-15$ ng/ml) var sirolimuskoncentrationen efter 12 månaders behandling i median $6,8$ ng/ml (interkvartil intervall $5,9$ till $8,9$ ng/ml, n=37).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Biverkningar som inte observerats i kliniska studier men har setts hos djur vid exponeringsnivåer liknande kliniska exponeringsnivåer och med möjlig relevans för klinisk användning var följande: vakuolering av pancreascellöar, degeneration av testikelgångar, gastrointestinala sår, benfrakturer och kalluser, leverhematopoes och lungfosfolipidos.

Sirolimus uppvisade ingen mutagenitet i *in vitro* bakteriella återmutationstester, i kromosomaberrationstester på ovarieceller från kinesisk hamster, i framåtmutationstestet på lymfoceller från mus eller i musmikrokärntest *in vivo*.

Karcinogenicitetsstudier som har utförts på mus och råttor visade en ökad incidens av lymfom (honn och hanmöss), hepatocellulärt adenom och carcinom (hanmöss) samt granulocytisk leukemi (honnmöss). Det är känt att maligniteter (lymfom) sekundärt till kronisk behandling med immunsuppressiva medel kan förekomma och har rapporterats hos patienter i sällsynta fall. Kroniska

ulcerösa hudlesioner ökade hos möss. Förändringarna kan sättas i samband med kronisk immunsuppression. Hos råtta indikerade interstitiella celladenom i testiklarna förmodligen ett artspecifikt svar på nivåer av luteiniseringshormon, och betraktas vanligtvis ha begränsad klinisk relevans.

I reproduktionstoxikologiska studier observerades minskad fertilitet hos hanråttor. Delvis reversibla minskningar i spermieantal rapporterades från en 13 veckor lång studie på råtta. Minskning av testikelvikten och/eller histologiska lesioner (t.ex. tubulär atrofi och tubulära jätteceller) observerades hos råttor och i en studie med apor. Hos råtta orsakade sirolimus embryo- och fetal toxicitet som manifesterades som dödfödselar och minskade födelsevikter (med tillhörande förseningar av skelettets ossifikation) (se avsnitt 4.6.).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Laktosmonohydrat
Makrogol
Magnesiumstearat
Talk

Tablettdragering:

Rapamune 0,5 mg dragerade tabletter

Makrogol
Glycerylmonooleat
Shellack (farmaceutisk glasering)
Kalciumsulfat
Mikrokristallin cellulosa
Sackaros
Titandioxid
Gul järnoxid (E172)
Brun järnoxid (E172)
Poloxamer 188
 α -tokoferol
Povidon
Karnaubavax
Trycksvärta (shellack, röd järnoxid, propylenglykol (E1520), koncentrerad ammoniaklösning, simetikon)

Rapamune 1 mg dragerade tabletter

Makrogol
Glycerylmonooleat
Shellack (farmaceutisk glasering)
Kalciumsulfat
Mikrokristallin cellulosa
Sackaros
Titandioxid
Poloxamer 188
 α -tokoferol
Povidon
Karnaubavax
Trycksvärta (shellack, röd järnoxid, propylenglykol (E1520), koncentrerad ammoniaklösning, simetikon)

Rapamune 2 mg dragerade tabletter

Makrogol

Glycerylmonooleat

Shellack (farmaceutisk glasering)

Kalciumsulfat

Mikrokristallin cellulosa

Sackaros

Titandioxid

Gul järnoxid (E172)

Brun järnoxid (E172)

Poloxamer 188

α -tokoferol

Povidon

Karnaubavax

Trycksvärta (shellack, röd järnoxid, propylenglykol (E1520), koncentrerad ammoniaklösning, simetikon)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Rapamune 0,5 mg dragerade tabletter

3 år.

Rapamune 1 mg dragerade tabletter

3 år.

Rapamune 2 mg dragerade tabletter

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C.

Förvaras i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Klar polyvinylklorid (PVC)/polyetylen (PE)/polytrifluoroetylen (Aclar) aluminiumblisterförpackningar med 30 och 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Rapamune 0,5 mg dragerade tabletter
EU/1/01/171/13-14

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

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 13 mars 2001

Datum för den senaste förnyelsen: 13 mars 2011

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.