

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rapamune 1 mg/ml oraaliliuos.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml sisältää 1 mg sirolimuusia.

Yksi 60 ml:n pullo sisältää 60 mg sirolimuusia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi millilitra sisältää enintään 25 mg etanolia, noin 350 mg propyleeniglykolia (E1520) ja 20 mg soijaöljyä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Oraaliliuos.

Liuoksen väri vaihtelee vaaleankeltaisesta keltaiseen.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Rapamune on tarkoitettu aikuisille hylkimisen ehkäisyyn munuaissiirteen saaneilla potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen immunologinen riski. Rapamunea suositellaan käytettäväksi aluksi yhdessä siklosporiinimikroemulsion ja kortikosteroidien kanssa 2–3 kuukauden ajan. Rapamunen käyttöä voidaan jatkaa ylläpitohoitona yhdessä kortikosteroidien kanssa vain, jos siklosporiinimikroemulsion käytöstä voidaan luopua asteittain (ks. kohdat 4.2 ja 5.1).

Rapamune on tarkoitettu sporadisen lymfangioleiomyomatoosin hoitoon potilailla, joilla on keskivaikea keuhkosairaus, tai joiden keuhkojen toiminta on heikentynyt (ks. kohdat 4.2 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Hylkimisen ehkäisy

Hoito tulee aloittaa ja toteuttaa elinsiirtoihin asianmukaisesti erikoistuneen lääkärin valvonnassa.

Aloitushoito (2–3 kuukautta elinsiirron jälkeen)

Tavallisesti Rapamunea annetaan kerran kyllästysannoksena 6 mg mahdollisimman pian leikkauksen jälkeen ja sen jälkeen 2 mg kerran vuorokaudessa kunnes terapeutin lääketoiminnan seurannan tulokset ovat saatavilla (ks. *Terapeuttisen lääketoiminnan seuranta ja annoksen muuttaminen*). Sen jälkeen Rapamune-annoksia tulee säädellä yksilöllisesti siten, että minimipitoisuus veressä on 4–12 ng/ml (kromatografinen määrittäminen). Rapamune-hoito tulee optimoida yhdistämällä siihen asteittain vähenevä steroidi- ja siklosporiinimikroemulsiohoito. Suositellut siklosporiinin minimipitoisuusarvot elinsiirron jälkeisten ensimmäisten 2–3 kuukauden aikana ovat 150–400 ng/ml (monoklonaalinen vasta-ainemäärittäminen tai vastaava tekniikka) (ks. kohta 4.5).

Vaihtelevuuden minimoimiseksi Rapamune tulee ottaa aina samaan aikaan suhteessa siklosporiiniin eli 4 tuntia siklosporiiniannoksen jälkeen ja johdonmukaisesti joko ruuan kera tai ilman sitä (ks. kohta 5.2).

Ylläpitohoito

Siklosporiinihoito tulee lopettaa asteittain 4–8 viikon ajan ja Rapamune annos tulee määrittää niin, että minimipitoisuudet säilyvät välillä 12–20 ng/ml (kromatografinen määrittäminen, katso *Terapeuttisen lääkepitoisuuden seuranta ja annoksen muuttaminen*). Rapamune tulee antaa yhdessä kortikosteroidien kanssa. Potilaille, joiden kohdalla siklosporiinin lopetus ei onnistu tai sitä ei voida yrittää, siklosporiinin ja Rapamunen yhdistelmää ei pidä antaa 3 kuukautta pidempään elinsiirron jälkeen. Näiden potilaiden kohdalla, jos kliinisesti sopivaa, Rapamunen käyttö tulee lopettaa ja korvata vaihtoehdoilla immunosuppressiivisella hoidolla.

Terapeuttisen lääkepitoisuuden seuranta ja annoksen muuttaminen

Veren sirolimuusipitoisuuksia tulee seurata tarkasti seuraavissa ryhmissä:

- (1) potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta,
- (2) aina kun CYP3A4-induktoreita tai estäjiä annetaan samanaikaisesti Rapamunen kanssa tai niiden lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.5) ja/tai
- (3) jos siklosporiinin annostusta pienennetään huomattavasti tai jos hoito lopetetaan, koska näihin ryhmiin liittyy todennäköisimmin erityisiä annosvaatimuksia.

Sirolimuusihoidon muuttaminen ei saa perustua pelkästään terapeuttisen lääkepitoisuuden seurantaan. Myös kliinisiin merkkeihin/oireisiin, kudoskoepaloihin ja laboratorioparametreihin on kiinnitettävä erityistä huomiota.

Useimmilla potilailla, jotka saivat 2 mg Rapamunea 4 tuntia siklosporiinin jälkeen, sirolimuusin minimipitoisuudet veressä olivat tavoitealueella 4–12 ng/ml (ilmoitettuna kromatografisen määrittäksen arvoina). Optimaalinen hoito edellyttää terapeuttisen lääkepitoisuuden seurantaa kaikilla potilailla.

Ihannetilanteessa Rapamune-annostuksen muuttamisen tulisi perustua useampaan kuin yhteen minimipitoisuuteen, joka on mitattu >5 päivää edellisen annosmuutoksen jälkeen.

Potilaat voivat vaihtaa Rapamune oraaliliuoksen tablettimuotoon mg per mg periaatteella. On suositeltavaa, että sirolimuusipitoisuus tarkastetaan 1–2 viikon kuluttua lääkemuodon tai tablettivahvuuden vaihdosta. Tällä varmistetaan, että pitoisuus on suositellulla tavoitealueella.

Mikäli siklosporiinihoito lopetetaan, sirolimuusin minimipitoisuudeksi suositellaan 12–20 ng/ml (kromatografinen määrittäminen). Siklosporiini estää sirolimuusin metaboliaa ja tästä johtuen sirolimuusin pitoisuudet laskevat siklosporiinin käytön loputtua, ellei sirolimuusiannoksia nosteta. Keskimäärin tarvitaan neljä kertaa aiempaa suurempia sirolimuusin annoksia. Tämä johtuu farmakokineettisen yhteisvaikutuksen häviämisestä (annostarve kaksinkertaistuu) sekä siitä, että siklosporiinin lopettamisen takia immunosuppressiivinen tarve kohoaa (annostarve kaksinkertaistuu). Sirolimuusin annosta tulee nostaa samassa suhteessa kuin siklosporiinin annosta lasketaan.

Mikäli annosta pitää vielä muuttaa ylläpito-hoidon aikana (siklosporiinin lopettamisen jälkeen), useimmilla potilailla nämä muutokset voidaan tehdä yksinkertaisella yhtälöllä: uusi Rapamune annos = nykyinen annos x (tavoitepitoisuus/nykyinen pitoisuus). Uuden ylläpitoannoksen lisäksi tulee harkita kyllästysannoksen antamista, kun sirolimuusin minimipitoisuuksia on nostettava huomattavasti: Rapamune kyllästysannos = 3 x (uusi ylläpitoannos - nykyinen ylläpitoannos). Rapamunen päivittäisen enimmäisannoksen ei tule ylittää 40 mg. Jos arvioitu päiväannos ylittää 40 mg kyllästysannoksen takia, kyllästysannos tulee antaa kahden päivän aikana. Sirolimuusin minimipitoisuuksia tulee tarkkailla vähintään 3–4 päivää kyllästysannoksen/kyllästysannosten jälkeen.

Sirolimuusin suositellut minimipitoisuuden vaihteluvälit 24 tunnin aikana perustuvat kromatografisiin menetelmiin. Sirolimuusin kokoveripitoisuuden määrittämiseksi on käytetty useita menetelmiä.

Nykyään sirolimuusin kokoveripitoisuuksia määritetään käytännössä sekä kromatografisilla että immunologisilla menetelmillä. Näillä menetelmillä saadut pitoisuudet eivät ole vertailukelpoisia. Kaikki tässä valmisteyhteenvedossa ilmoitetut sirolimuusipitoisuudet on joko laskettu kromatografisilla menetelmillä tai on muutettu kromatografista menetelmää vastaaviksi arvoiksi. Tavoiteltua vaihteluväliä tulee muuttaa sirolimuusin minimipitoisuuden määrittämiseen käytetyn määrittämenetelmän mukaan. Koska tulokset ovat menetelmästä ja laboratoriosta riippuvia ja voivat muuttua ajan myötä, tarkka tieto siitä, mitä määrittämenetelmää on käytetty, on tärkeä tavoiteltavan terapeuttisen vaihteluvälin määrittämisessä.

Paikallisten laboratoriovastaavien tulee tämän takia jatkuvasti pitää lääkärit tietoisina siitä mitä menetelmää kyseisen alueen laboratoriossa käytetään sirolimuusipitoisuuden määrittämiseen.

Potilaat, joilla on sporadinen lymfangioleiomyomatoosi (S-LAM)

Hoito tulee aloittaa ja toteuttaa asianmukaisesti pätevöityneen lääkärin valvonnassa.

Rapamunen aloitusannoksen S-LAM-potilaille tulee olla 2 mg/vrk. Sirolimuusin minimipitoisuudet veressä on määritettävä 10–20 päivän kuluessa ja annostusta on muutettava, jotta pitoisuus pysyy alueella 5–15 ng/ml.

Useimmilla potilailla annosta voidaan muuttaa yksinkertaisella yhtälöllä: uusi Rapamune-annos = nykyinen annos x (tavoitepitoisuus/nykyinen pitoisuus). Rapamunen tiheät annosmuutokset sirolimuusipitoisuuden epävakaan tilan perusteella voivat johtaa liika- tai aliannosteluun sirolimuusin pitkän puoliintumisajan vuoksi. Rapamunen ylläpitoannoksen muuttamisen jälkeen potilaiden on jatkettava uudella ylläpitoannoksella vähintään 7–14 päivää, ennen kuin annostusta muutetaan uudestaan pitoisuusseurannan yhteydessä. Vakaan annoksen saavuttamisen jälkeen terapeuttista lääkepitoisuutta on seurattava vähintään 3 kuukauden välein.

Yli vuoden mittaisista S-LAM-hoidon kontrolloiduista tutkimuksista ei ole tällä hetkellä saatavissa tietoa, joten hoidosta saatava hyöty on uudelleenarvioitava pitkäaikaiskäytössä.

Erityiset potilasryhmät

Tummaihoiset potilaat

Rajalliset tiedot viittaavat siihen, että sirolimuusiannosten ja minimipitoisuuksien on oltava tummaihoisilla munuaissiirteen saajilla (lähinnä afroamerikkalaisilla) suurempia, jotta teho olisi sama kuin ei-tummaihoisilla potilailla. Teho- ja turvallisuustiedot ovat liian rajalliset, jotta tummaihoisille potilaille voitaisiin antaa omia suosituksia sirolimuusin käytölle.

Iäkkäät

Rapamune oraaliuoksella suoritetuissa kliinisissä tutkimuksissa ei ollut riittävästi yli 65-vuotiaita potilaita, jotta olisi voitu selvittää reagoivatko he eri tavalla kuin nuoremmat potilaat (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2.).

Maksan vajaatoiminta

Sirolimuusin puhdistuma saattaa olla pienentynyt, jos potilaalla on maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2). Jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta, on suositeltavaa pienentää hänen Rapamune-ylläpitoannostaan noin puoleen.

Maksan vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla on syytä seurata tarkasti sirolimuusin minimipitoisuuksia veressä (ks. *Terapeuttisen lääkepitoisuuden seuranta ja annoksen muuttaminen*). Rapamunen kyllästysannosta ei tarvitse muuttaa.

Jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta, lääkepitoisuuksia tulee seurata 5–7 päivän välein annosmuutosten tai kyllästysannoksen antamisen jälkeen, kunnes kolmella perättäisellä kerralla

mitatut minimipitoisuudet ovat osoittaneet sirolimuuspitoisuuksien vakiintuneen. Lääkkeen puoliintumisajan piteneminen hidastaa näet vakaan tilan pitoisuuksien saavuttamista.

Pediatriset potilaat

Rapamunen käytön turvallisuutta ja tehoa lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille ei ole osoitettu.

Tällä hetkellä saatavissa olevat tiedot on esitetty kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2, mutta annossuosituksia ei voida antaa.

Antotapa

Rapamune otetaan vain suun kautta.

Vaihtelevuuden minimoimiseksi Rapamune tulee ottaa johdonmukaisesti joko ruuan kera tai ilman.

Greippimehun nauttimista tulee välttää (ks. kohta 4.5).

Valmistusohjeet ennen käyttöönottoa, ks. kohta 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Rapamune oraaliliuos sisältää soijaöljyä. Potilaat, jotka ovat allergisia maapähkinöille tai soijalle eivät saa käyttää tätä lääkettä.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Rapamunea ei ole tutkittu riittävästi munuaissiirtopotilailla suuren immunologisen riskin yhteydessä. Käyttöä tässä potilasryhmässä ei tämän takia suositella (ks. kohta 5.1).

Sirolimuusi voi hidastaa munuaistoiminnan palautumista munuaissiirtopotilailla, joilla siirrännäisen toiminta on viivästynyt.

Yliherkkyysreaktiot

Yliherkkyysreaktioita, mukaan lukien anafylaktiset/anafylaktoidiset reaktiot, angioedeema, eksfoliatiivinen dermatiitti ja yliherkkyysangiitti on yhdistetty sirolimuusin käyttöön (ks. kohta 4.8).

Samanaikainen hoito

Immunosuppressiiviset aineet (ainoastaan munuaissiirtopotilaat)

Sirolimuusia on kliinisissä tutkimuksissa annettu samaan aikaan seuraavien aineiden kanssa: takrolimuusi, siklosporiini, atsatiopriini, mykofenolaattimofetiili, kortikosteroidit ja sytotoksiset vasta-aineet. Sirolimuusin käyttöä yhdessä muiden immunosuppressiivisten aineiden kanssa ei ole tutkittu laajasti.

Munuaisten toimintaa tulee tarkkailla Rapamunen ja siklosporiinin yhteiskäytön aikana. Asianmukaista immunosuppressiohoidon säätelyä tulee harkita tarpeen mukaan potilailla, joiden seerumin kreatiniinipitoisuudet ovat koholla. Varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa samanaikaisesti muita lääkkeitä, joiden tiedetään vaikuttavan haitallisesti munuaisten toimintaan.

Siklosporiinia ja Rapamunea yli 3 kuukautta saaneilla potilailla kreatiniinipitoisuudet olivat suuremmat ja glomerulaarisuodatusnopeus oli pienempi kuin siklosporiinia ja lumelääkettä tai atsatiopriiniä saaneilla verrokeilla. Potilailla, jotka olivat onnistuneesti lopettaneet siklosporiinihoidon, oli alhaisemmat kreatiniinipitoisuudet ja nopeampi glomerulaarisuodatus, kuten myös

maligniteetin pienempi esiintyvyys, kuin siklosporiinihoitoa jatkaneilla potilailla. Siklosporiinin ja Rapamunen jatkuvaa yhteiskäyttöä ylläpitohoitona ei voida suositella.

Kliinisten tutkimusten perusteella Rapamunen, mykofenolaattimofetiilin ja kortikosteroidien käyttöä ei suositella yhdessä IL-2 reseptorin vasta-aineinduktion (IL2R Ab) kanssa *de novo*-munuaissiirron yhteydessä (ks. kohta 5.1).

On suositeltavaa, että virtsaan erittyneen valkuaisaineen määrää seurataan säännöllisin väliajoin. Tutkimuksessa, jossa selvitettiin vaihtoa kalsineuriinin estäjästä Rapamuneen munuaissiirtopotilaiden ylläpito-hoidossa, virtsan valkuaisaine-erityksen havaittiin lisääntyvän yleisesti 6–24 kuukautta Rapamuneen vaihtamisen jälkeen (ks. kohta 5.1). 2 %:lla tutkimuksen potilaista puhkesi myös uusia nefrooseja (nefroottinen oireyhtymä) (ks. kohta 4.8). Kalsineuriinin estäjän, takrolimuusin, vaihtoa Rapamuneen ei suositella munuaissiirtopotilaiden ylläpito-hoidossa, sillä avoimessa satunnaistetussa tutkimuksessa vaihtoon liittyi epäsuotuisa turvallisuusprofiili ilman hyötyä tehon suhteen (ks. kohta 5.1).

Rapamunen käyttö samanaikaisesti kalsineuriinin estäjien kanssa saattaa lisätä kalsineuriinin estäjien indusoiman hemolyyttis-ureemisen oireyhtymän/tromboottisen trombosytopeenisen purppuran/tromboottisten mikroangiopatian (HUS/TTP/TMA) riskiä.

HMG-CoA-reduktaasin estäjät

Kliinisissä tutkimuksissa Rapamunen samanaikainen annostelu HMG-CoA-reduktaasinestäjän ja/tai fibraattien kanssa oli hyvin siedetty. Potilaita, joita hoidetaan Rapamunella (joko siklosporiinin kanssa tai ilman), tulee seurata kohonneiden lipidien varalta. Potilaita, jotka saavat Rapamune-hoidon aikana samanaikaisesti HMG-CoA-reduktaasinestäjää ja/tai fibraattia, tulee seurata mahdollisen rabdomyolyyysin kehittymisen ja muiden haittavaikutusten varalta. Tästä on maininta kunkin lääkkeen valmisteyhteenvedossa.

Sytokromi P450 -isoentsyymit

Sirolimuusin antamista samanaikaisesti voimakkaiden CYP3A4-estäjien (esim. ketokonatsoli, vorikonatsoli, itrakonatsoli, telitromysiini tai klaritromysiini) tai CYP3A4-induktorien (esim. rifampisiini, rifabutiini) ei suositella (ks. kohta 4.5).

Angioedeema

Rapamune-valmisteen samanaikainen käyttö angiotensiinikonvertaasientsyymin (ACE) estäjien kanssa on johtanut angioneuroottinen edeema -tyyppisiin reaktioihin. Suurentuneet sirolimuusipitoisuudet, esimerkiksi yhteisvaikutuksena vahvojen CYP3A4-estäjien kanssa (joko samanaikaisten ACE-estäjien kanssa tai ilman niitä), saattavat myös voimistaa angioedeemaa (ks. kohta 4.5). Joissakin tapauksissa angioedeema on hävinnyt, kun Rapamune-valmisteen käyttö on lopetettu tai annosta on pienennetty.

Biopsialla vahvistettuja akuutteja hylkimisreaktioita (BCAR) munuaissiirtopotilailla on havaittu esiintyneen enemmän käytettäessä samanaikaisesti sirolimuusia ja ACE-estäjiä (ks. kohta 5.1). Sirolimuusia saavia potilaita tulee seurata tarkasti, jos he ottavat samanaikaisesti ACE-estäjiä.

Rokotukset

Immunosuppressiivisilla lääkaineilla saattaa olla vaikutusta rokotteiden tehoon. Immunosuppressiivisen hoidon, mukaan lukien Rapamune-hoidon, aikana annetut rokotteet saattavat olla normaalia tehottomampia. Elävien rokotteiden käyttöä tulisi välttää Rapamune-hoidon aikana.

Maligniteetit

Immunosuppressio voi aiheuttaa infektioalttiutta ja lymfooman sekä muiden, etenkin ihon, maligniteettien kehittymistä (ks. kohta 4.8). Kuten yleensäkin potilailla, joiden ihosyöpäriski on suurentunut, auringonvalolle ja ultravioletivalolle (UV-valolle) altistumista on rajoitettava käyttämällä suojavaatetusta ja aurinkovoidetta, jolla on korkea suojakerroin.

Infektiot

Immuunijärjestelmän liiallinen heikentäminen voi myös lisätä alttiutta infektioille kuten opportunisti (bakteeri-, sieni-, virus- ja alkueläin) -infektiot, fataalit infektiot ja sepsis.

Munuaissiirtopotilailla näihin tautitiloihin lukeutuvat BK-virusinfektioon liittyvä nefropatia ja JC-virusinfektioon liittyvä progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia (PML). Kyseiset infektiot ovat usein yhteydessä korkeaan immunosuppressiiviseen kokonaiskuormitukseen ja saattavat johtaa vakaviin tai fataaleihin tiloihin. Nämä tulee lääkärin huomioida erotusdiagnoosissa niiden immunosuppressiopotilaiden osalta, joiden munuaistoiminta heikkenee tai jotka saava neurologisia oireita.

Pneumocystis carinii -keuhkokuumetta on ilmoitettu munuaissiirtopotilailla, jotka eivät ole saaneet mikrobilääkeprofylaksia. Siksi siirtoleikkauksen jälkeen on vuoden ajan annettava mikrobiprofylaksia *Pneumocystis carinii* -keuhkokuumeen varalta.

Sytomegalovirusprofylaksia (CMV) suositellaan kolme kuukautta munuaissiirtoleikkauksen jälkeen, etenkin potilailla, joilla on suurempi riski saada CMV-infektio.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla suositellaan sirolimuusin veren minimipitoisuuden tarkkaa seuranta. Jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta, on suositeltavaa pienentää hänen ylläpitoannostaan noin puoleen lääkkeen hidastuneen puhdistuman vuoksi (ks. kohdat 4.2 ja 5.2). Näillä potilailla lääkkeen puoliintumisaika on tavallista pidempi, joten lääkkeen terapeuttisia pitoisuuksia tulee seurata tavallista pidempään kyllästysannoksen antamisen tai annosmuutosten jälkeen, kunnes pitoisuudet ovat vakiintuneet (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Keuhkon- ja maksansiirtopotilaat

Rapamunen turvallisuutta ja tehokkuutta immunosuppressiivisena hoitona ei ole osoitettu maksa- tai keuhkosiirteen saajilla, joten tällaista käyttöä ei suositella.

Kahden *de novo* maksasiirteen saajilla tehdyn tutkimuksen mukaan sirolimuusin käyttö yhdessä siklosporiinin tai takrolimuusin kanssa yhdistettiin hepaattisten valtimotromboositapausten lisääntymiseen. Näistä useimmat johtivat hylkimiseen tai kuolemaan.

Eräässä kliinisessä tutkimuksessa maksansiirtopotilaat satunnaistettiin joko siirtymään kalsineuriinin estäjäpohjaisesta hoidosta sirolimuusipohjaiseen hoitoon tai jatkamaan kalsineuriinin estäjäpohjaista hoitoa 6–144 kk maksansiirron jälkeen. Tutkimuksessa ei todettu, että kumpikaan hoito olisi ollut toistaan parempi, kun tarkastelukohteena olivat lähtötilanteen suhteen vakioidut GFR-arvot 12 kk kohdalla (-4,45 ml/min sirolimuusiryhmässä ja -3,07 ml/min kalsineuriinin estäjähoitoa jatkaneessa ryhmässä). Tutkimuksessa ei myöskään todettu, että sirolimuusihoitoon siirtyneessä ryhmässä olisi saatu kalsineuriinihoitoa jatkanutta ryhmää huonompia tuloksia siirteen menetysten, elinaikatietojen puuttumisen tai kuolemantapausten yhdistetyn päätetapahtuman suhteen. Kuolemantapaukset olivat sirolimuusihoitoon siirtyneessä ryhmässä yleisempiä kuin kalsineuriinin estäjähoitoa jatkaneilla potilailla, mutta esiintymistiheyksissä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa. Tutkimuksen ennenaikaista keskeyttämistä, kaikkia haittatapahtumia (ja erityisesti infektioita) ja kudoksen vaurioitumista vahvistettuja akuutteja maksasiirteen hyljintätapahtumia esiintyi 12 kk kohdalla merkitsevästi yleisemmin sirolimuusihoitoon siirtyneessä ryhmässä kuin kalsineuriinin estäjähoitoa jatkaneilla potilailla.

De novo keuhkosiirtopotilailla on raportoitu bronkiaalisia anastomoottisia repeämätapauksia (useimmat fataaleja), kun sirolimuusia on käytetty osana immunosuppressiivista hoito-ohjelmaa.

Systemiset vaikutukset

Rapamunea saaneilla potilailla on raportoitu heikentyntä tai hidastunutta haavojen paranemista, mukaan lukien lymfoselea munuaissiirtopotilailla ja haavan avautumista. Lääketieteellisen kirjallisuuden mukaan potilailla, joiden painoindeksi (BMI) on yli 30 kg/m², haavan epänormaalin paranemisen riski saattaa olla korkeampi.

Nesteen kertymistä, kuten perifeeristä turvotusta, imunesteturvotusta, keuhkopussieffuusiota ja perikardiumeffuusiota (mukaan lukien hemodynaamisesti merkittävät effuusiot lapsilla ja aikuisilla) on raportoitu Rapamunea käyttävillä potilailla.

Rapamune-hoidon aikana on esiintynyt kohonneita seerumin kolesteroli- ja triglyseridiarvoja, jotka saattavat vaatia hoitoa. Rapamunea saavia potilaita tulee seurata mahdollisen hyperlipidemian varalta laboratoriokokein ja mikäli hyperlipidemia todetaan, ruokavaliosta, liikunnasta ja rasvoja alentavasta lääkityksestä koostuva hoito tulee aloittaa. Hyöty-haittasuhte tulee arvioida potilailla, joilla hyperlipidemia on todettu ennen Rapamunea sisältävän immunosuppressiivisen hoidon aloittamista. Samoin hyöty-haittasuhdetta tulee arvioida uudelleen potilailla, joilla on hoitoon huonosti reagoiva vaikea hyperlipidemia.

Etanoli

Rapamune oraaliliuos sisältää 3,17 tilavuusprosenttia etanolia (alkoholia). Kyllästysannos (6 mg) sisältää jopa 150 mg alkoholia, mikä vastaa 3,80 ml olutta tai 1,58 ml viiniä. Tämä annos saattaa potentiaalisesti olla haitallinen alkoholismissa ja on otettava huomioon raskaana olevilla tai imettävillä naisilla, lapsilla sekä korkean riskin ryhmissä kuten potilailla, joilla on maksasairaus tai epilepsia.

4 mg tai sitä pienemmät ylläpitoannokset sisältävät niin vähän etanolia (100 mg tai vähemmän) ettei siitä todennäköisesti ole haittaa.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Sirolimuusi metaboloituu laajalti suolen limakalvon ja maksan CYP3A4-isotsyymien vaikutuksesta. Sirolimuusi on myös ohutsuolessa sijaitsevan monilääke efflux -pumpun P-glykoproteiinin (P-gp) substraatti. Siksi näihin proteiineihin vaikuttavat lääkeaineet voivat vaikuttaa sirolimuusin imeytymiseen ja eliminaatioon. CYP3A4 -estäjät (esim. ketokonatsoli, vorikonatsoli, itrakonatsoli, telitromysiini tai klaritromysiini) hidastavat sirolimuusin metaboliaa ja nostavat sirolimuusitasoa. CYP3A4 -induktorit (esim. rifampisiini tai rifabutiini) kiihdyttävät sirolimuusin metaboliaa ja alentavat sirolimuusitasoa. Sirolimuusin antamista samanaikaisesti voimakkaiden CYP3A4 -estäjien tai CYP3A4 -induktorien kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4).

Rifampisiini (CYP3A4-induktori)

Rifampisiinin toistuva anto laski sirolimuusipitoisuutta veressä annettaessa Rapamunea 10 mg:n annos oraaliliuosta. Rifampisiini n. 5,5-kertaisti sirolimuusin puhdistuman ja laski AUC-arvoa noin 82 % ja C_{max}-arvoa noin 71 %. Sirolimuusin ja rifampisiinin samanaikainen käyttö ei ole suositeltavaa (ks. kohta 4.4).

Ketokonatsoli (CYP3A4-estäjä)

Ketokonatsolin toistuva anto vaikutti merkittävästi Rapamune-oraaliliuoksen imeytymisnopeuteen ja imeytyneeseen määrään ja sirolimuusin vaikutukseen, mikä näkyi siinä, että sirolimuusin C_{max} 4,4-kertaistui, t_{max} 1,4-kertaistui ja AUC 10,9-kertaistui. Sirolimuusin ja ketokonatsolin samanaikainen käyttö ei ole suositeltavaa (ks. kohta 4.4).

Vorikonatsoli (CYP3A4-estäjä)

Terveillä henkilöillä on raportoitu sirolimuusin C_{max} :in kasvua keskimäärin 7-kertaiseksi ja AUC :n 11-kertaiseksi käytettäessä samanaikaisesti sirolimuusia ja vorikonatsolia. Sirolimuusia annettiin 2 mg:n kerta-annoksena ja vorikonatsolia suun kautta annostuksella 400 mg joka 12. tunti yhden päivän ajan, sitten 100 mg joka 12. tunti 8 päivän ajan. Sirolimuusin ja vorikonatsolin samanaikainen käyttö ei ole suositeltavaa (ks. kohta 4.4).

Diltiatseemi (CYP3A4-estäjä)

Annettaessa samanaikaisesti 10 mg Rapamune oraaliliuosta ja 120 mg diltiatseemia, sirolimuusin hyötyosuus muuttui merkitsevästi. Sirolimuusin C_{max} 1,4-kertaistui, t_{max} 1,3-kertaistui ja AUC 1,6-kertaistui. Sirolimuusi ei vaikuttanut diltiatseemin eikä sen metaboliittien, desasetyyliidiltiatseemin ja desmetyyliidiltiatseemin, farmakokinetiikkaan. Diltiatseemia annettaessa on aiheellista seurata veren sirolimuusipitoisuutta ja tarvittaessa muuttaa annosta.

Verapamiili (CYP3A4-estäjä)

Verapamiilin toistuva anto yhdessä sirolimuusioraaliliuoksen kanssa vaikutti merkittävästi molempien lääkevalmisteiden imeytymisnopeuteen ja -määrään. Sirolimuusin C_{max} kokoveressä nousi 2,3-kertaisesti, t_{max} 1,1-kertaisesti ja AUC vastaavasti 2,2-kertaisesti. Plasman S(-) verapamiilin sekä C_{max} että AUC kasvoivat 1,5-kertaiseksi ja t_{max} lyhentyi 24 %. Sirolimuusin tasoja pitäisi monitoroida ja molempien lääkkeiden sopivaa annostuksen pienentämistä harkita.

Erytromysiini (CYP3A4-estäjä)

Erytromysiinin toistuva anto yhdessä sirolimuusi-oraaliliuoksen kanssa lisäsi merkittävästi molempien lääkevalmisteiden imeytymisnopeutta ja -määrää. Sirolimuusin C_{max} kokoveressä nousi 4,4-kertaisesti, t_{max} 1,4-kertaisesti ja AUC vastaavasti 4,2-kertaisesti. Plasman erytromysiiniemäksen C_{max} nousi 1,6-kertaisesti, t_{max} 1,3-kertaisesti ja AUC vastaavasti 1,7-kertaisesti. Sirolimuusin tasoja pitäisi monitoroida ja molempien lääkkeiden sopivaa annostuksen pienentämistä harkita.

Siklosporiini (CYP3A4-substraatti)

Siklosporiini A (CsA) kasvatti merkitsevästi sirolimuusin imeytymisnopeutta ja imeytyntä määrää. Siklosporiinin (300 mg) samanaikainen anto sirolimuusin (5 mg) kanssa nosti sirolimuusin AUC-arvoa 183 %:lla. Annettaessa sirolimuusia (5 mg) kaksi tuntia siklosporiinin jälkeen sirolimuusin AUC-arvo nousi 141 %:lla, vastaavasti annettaessa sirolimuusia (10 mg) neljä tuntia siklosporiinin jälkeen oli nousu 80 %. Siklosporiinin vaikutus näkyi myös sirolimuusin C_{max} :in kasvuna ja t_{max} :in pidentymisenä. Annettaessa sirolimuusia kaksi tuntia ennen siklosporiinia sirolimuusin C_{max} ja AUC eivät muuttuneet. Sirolimuusin kerta-annos ei vaikuttanut siklosporiini-mikroemulsion farmakokinetiikkaan terveillä vapaaehtoisilla, kun niitä annettiin samanaikaisesti tai kun antoväli oli neljä tuntia. On suositeltavaa antaa Rapamune neljä tuntia siklosporiinin (mikroemulsio) jälkeen.

Ehkäisytabletit

Kliinisesti merkitseviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei havaittu annettaessa Rapamune oraaliliuosta ja 0,3 mg norgestreeliä/0,03 mg etinyyliestradiolia. Vaikka kerta-annostuksella toteutetun ehkäisytabletin yhteisvaikutustutkimuksen tulokset eivät osoittaneet farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia, tulokset eivät sulje pois sitä mahdollisuutta, että muutokset farmakokinetiikassa saattavat vaikuttaa ehkäisytabletin tehoon Rapamunen pitkäaikaishoidossa.

Muita mahdollisia yhteisvaikutuksia

CYP3A4-estäjät saattavat heikentää sirolimuusin metaboliaa ja suurentaa sirolimuusin pitoisuuksia veressä. Tällaisia estäjiä ovat tietyt sienilääkkeet (esim. klotrimatsoli, flukonatsoli, itrakonatsoli, vorikonatsoli), tietyt antibiootit (esim. troleandomysiini, telitromysiini, klaritromysiini), tietyt

proteasiinestäjät (esim. ritonaviiri, indinaviiri, bocepreviiri, telapreviiri) nikardipiini, bromokriptiini, simetidiini ja danatsoli.

CYP3A4-induktorit saattavat lisätä sirolimuusin metaboliaa ja pienentää sirolimuusin pitoisuutta veressä (esim. mäkikuisemavalmisteet (*Hypericum perforatum*), antikonvulsantit: karbamatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini).

Vaikka sirolimuusi estää ihmismaksan mikrosomaalisia sytokromeja P₄₅₀ CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ja CYP3A4/5 *in vitro*, vaikuttavan aineen ei oleteta estävän näiden isotsyymien toimintaa *in vivo*, koska estovaikutuksen edellyttämät sirolimuusipitoisuudet ovat Rapamunea terapeuttisina annoksina saavilla potilailla havaittuja pitoisuuksia paljon suuremmat. P-gp-estäjät voivat laskea sirolimuusin ulosvirtausta suoliston soluista ja nostaa sirolimuusipitoisuuksia.

Greippimehu vaikuttaa CYP3A4-välitteiseen metaboliaan, mistä syystä sitä tulee välttää.

Farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia saatetaan havaita suoliston motiliteettia edistävien lääkkeiden, kuten sisapridin ja metoklopramidin kanssa.

Sirolimuusin ja seuraavassa mainittujen lääkeaineiden välillä ei ole todettu kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia: asikloviiri, atorvastatiini, digoksiini, glibenklamidi, metyyliprednisoloni, nifedipiini, prednisoloni ja trimetopriimi/sulfametoksatsoli.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisilla tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Tehokasta ehkäisymuotoa on käytettävä Rapamune-hoidon aikana sekä 12 viikkoa hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.5).

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja sirolimuusin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Ihmisille aiheutuvaa mahdollista riskiä ei tunneta. Rapamunea ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei se ole selvästi välttämätöntä. Tehokkaasta ehkäisystä tulee huolehtia Rapamune-hoidon aikana ja 12 viikon ajan Rapamune-hoidon päättymisen jälkeen.

Imetys

Radioaktiivisen sirolimuusin antamisen jälkeen radioaktiivisuuden erittymistä rintamaitoon havaittiin rotilla. Ei tiedetä, erittyykö sirolimuusi ihmisen rintamaitoon. Koska sirolimuusi voi aiheuttaa haittavaikutuksia rintaruokituille lapsille, rintaruokinta on lopetettava Rapamune-hoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

Sperman laadun heikentymistä on havaittu joillakin Rapamunea käyttäneillä potilailla. Tilanne on useimmissa tapauksissa palautunut ennalleen Rapamunen käytön lopettamisen jälkeen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Rapamunen ei odoteta vaikuttavan ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Munuaissiirteen hylkimisen ehkäisyn yhteydessä havaitut haittavaikutukset

Yleisimmät haittavaikutukset (esiintyi >10 % potilaista) olivat trombosytopenia, anemia, kuume, kohonnut verenpaine, hypokalemia, hypofosfatemia, virtsatietulehdus, hyperkolesterolemia, hyperglykemia, hypertriglyseridemia, vatsakipu, imukudosturvotus, raajojen turvotus, nivelkipu, akne, ripuli, kipu, ummetus, pahoinvointi, päänsärky, kreatiniinin kohoaminen, ja laktaattidehydrogenaasin (LDH) kohoaminen.

Haittavaikutusten esiintymistiheys voi lisääntyä sirolimuusin minimipitoisuuden (”trough”) kasvaessa.

Seuraava luettelo haittavaikutuksista perustuu sirolimuusilla tehtyihin kliinisiin tutkimuksiin ja markkinoille tulon jälkeiseen kokemukseen.

Haittavaikutukset on esitetty elinjärjestelmittäin ja yleisyysluokittain (potilaiden määrä, joiden odotetaan saavan reaktion) seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100 - < 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Kussakin yleisyysluokassa haittavaikutukset on lueteltu vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Useimpia potilaita hoidettiin myös toisella immunosuppressiivisella lääkkeellä Rapamunen lisäksi.

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)	Yleinen ($\geq 1/100, < 1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1000, < 1/100$)	Harvinainen ($\geq 1/10000, < 1/1000$)	Yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Infektiot	keuhkokuume, sieni-infektio, virusinfektio, bakteeri-infektio, Herpes simplex -infektio, virtsatietulehdus	sepsis, pyelonefriitti, sytomegalovirusinfektio, varicella zoster -viruksen aiheuttama Herpes zoster	<i>Clostridium difficile</i> -koliitti, mykobakteeri-infektio (mukaan lukien tuberkuloosi), Epstein-Barrin virusinfektio		
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)		ei-melanoottinen ihosyöpä*	lymfooma*, pahanlaatuinen melanooma*, elinsiirtoa seuraava lymfoproliferatiivinen häiriö		merkelinsolukarsinooma*
Veri ja imukudos	trombosytopenia, anemia, leukopenia	hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä, neutropenia	pansytopenia, tromboottinen trombosytopeeninen purppura		
Immuunijärjestelmä		yliherkkyys (mukaan lukien angioedeema, anafylaktinen reaktio ja anafylaktoidinen reaktio)			

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen (≥1/10)	Yleinen (≥1/100, <1/10)	Melko harvinainen (≥1/1000, <1/100)	Harvinainen (≥1/10000, <1/1000)	Yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	hypokalemia, hypofosfatemia, hyperlipidemia (mukaan lukien hyperkolesterelemia), hyperglykemia, hypertriglyseridemia, diabetes mellitus				
Hermosto	päänsärky				posteriorinen reversiibeli enkefalopatia-oireyhtymä
Sydän	takykardia	perikardiaalinen effuusio			
Verisuonisto	verenpaineen nousu, imukudosturvotus	laskimotromboosi (mukaan lukien syvä laskimotromboosi)	lymfedeema		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		keuhkoembolia, pneumoniitti*, keuhkopussi-effuusio, nenäverenvuoto	keuhkoverenvuoto	alveolaarinen proteinoosi	
Ruoansulatuselimistö	mahakipu, ripuli, ummetus, pahoinvointi	pankreatiitti, stomatiitti, askites			
Maksa ja sappi	maksan toimintakokeen poikkeavuus (mukaan lukien kohonnut ASAT ja kohonnut ALAT)		maksan vajaatoiminta*		
Iho ja ihonalainen kudος	ihottuma, akne		eksfoliatiivinen dermatiitti	yliherkkyysvaskuliitti	
Luusto, lihakset ja sidekudos	nivelkipu	luunekroosi			

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen (≥1/10)	Yleinen (≥1/100, <1/10)	Melko harvinainen (≥1/1000, <1/100)	Harvinainen (≥1/10000, <1/1000)	Yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Munuaiset ja virtsatiet	proteinuria		nefroottinen oireyhtymä (ks. kohta 4.4), fokaalinen segmentaalinen glomeruloskleroosi *		
Sukupuolielimet ja rinnat	kuukautishäiriö (mukaan lukien amenorrea ja menorragia)	munasarjakysta			
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	turvotus, raajojen turvotus, kuume, kipu, pitkittynyt paraneminen*				
Tutkimukset	laktaattidehydrogenaasin (LDH) kohoaminen, kreatiniinin kohoaminen				

*Katso lisätietoja alla.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Immunosuppressio lisää lymfooman ja muiden, etenkin ihon maligniteettien kehittymisalttiutta (ks. kohta 4.4).

BK-virukseen liittyneitä nefropatioita sekä JC-virukseen liittyneitä progressiivisia multifokaalisia leukoenkefalopatia (PML) -tapauksia on ilmoitettu esiintyneen immunosuppressiivista hoitoa saavilla potilailla, myös Rapamunea käytettäessä.

Hepatotoksisuutta on havaittu, riski saattaa kohota sirolimuusin minimipitoisuuden ("trough") kasvaessa. Harvinaisia fataaleja maksanekroositapauksia on raportoitu korkeiden sirolimuusin minimipitoisuuksien yhteydessä.

Immunosuppressiivista hoitoa saavilla potilailla, myös sirolimuusia käytettäessä, on esiintynyt interstitiaalista keuhkosairautta (mukaan lukien pneumoniitti ja harvinaisissa tapauksissa keuhkokudoksen arpeutumista aiheuttavaa tukkeavaa bronkioliittia [BOOP] ja keuhkofibroosia), joille ei ole todettu infektiosta syytä. Jotkut tapauksista ovat johtaneet kuolemaan. Joissakin tapauksissa interstitiaalinen keuhkosairaus on parantunut sirolimuusihoidon lopettamisen tai annoksen pienentämisen jälkeen. Riski saattaa kohota sirolimuusipitoisuuksien suuretessa.

Siirrännäisleikkauksen jälkeen on raportoitu paranemishäiriöitä, mukaan lukien faskiaalinen aukeama, arpityrä ja anastomoottinen repeämä (esim. haava, suoni, ilmatie, virtsatie, sappi).

Sperman laadun heikentymistä on havaittu joillakin Rapamunea käyttäneillä potilailla. Tilanne on useimmissa tapauksissa palautunut ennalleen Rapamunen käytön lopettamisen jälkeen (ks. kohta 5.3).

Sirolimuusi voi hidastaa munuaistoiminnan palautumista potilailla, joilla siirrännäisen toiminta on viivästynyt.

Sirolimuusin käyttö samanaikaisesti kalsineuriinin estäjien kanssa saattaa lisätä kalsineuriini estäjien indusoiman HUS/TTP/TMA:n riskiä.

Fokaalista segmentaalista glomeruloskleroosia on raportoitu.

Nesteen kertymistä, kuten perifeeristä turvotusta, imunesteturvotusta, keuhkopussieffuusiota ja perikardiumeffuusiota (mukaan lukien hemodynaamisesti merkittävät effuusiot lapsilla ja aikuisilla) on raportoitu Rapamunea käyttävillä potilailla.

Tutkimuksessa selvitettiin tehoa ja turvallisuutta vaihdettaessa kalsineuriinin estäjä sirolimuusiin (tavoitepitoisuus 12–20 ng/ml) munuaissiirtopotilaiden ylläpito-hoidossa. Potilaiden mukaanotto lopetettiin alaryhmässä (n=90), jossa alkutilanteen glomerulusten suodattumisnopeus (GFR) oli alle 40 ml/min (ks. kohta 5.1). Sirolimuusilla hoidetussa ryhmässä (n=60, mediaaniaika siirrosta 36 kuukautta) oli enemmän vakavia haittataapahtumia mukaan lukien keuhkokuume, akuutti hylkimisreaktio, siirrännäisen menetys ja kuolema.

Munasarjakystia ja kuukautishäiriöitä (mukaan lukien amenorrea ja menorragia) on raportoitu. Potilaat, joilla on oireilevia munasarjakystia, tulisi lähettää jatkotutkimuksiin. Munasarjakystien esiintyvyys voi olla suurempi premenopausaalisilla naisilla verrattuna postmenopausaalsiin naisiin. Joissakin tapauksissa munasarjakystat ja kuukautishäiriöt ovat hävinneet, kun Rapamunen käyttö on lopetettu.

Pediatriset potilaat

Lapsilla tai nuorilla (ikä < 18 vuotta) ei ole tehty kontrolloituja kliinisiä tutkimuksia, joissa käytetyt annokset olisivat verrattavissa Rapamunen tämänhetkisen käyttöaiheen mukaiseen käyttöön aikuisilla.

Turvallisuutta arvioitiin kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, johon otetuilla alle 18-vuotiailla munuaissiirtopotilailla katsottiin olevan suuri immunologinen riski (määritelmä: anamneesissa vähintään yksi akuutti hyljintäepisodi ja/tai siirteestä otetussa koepalassa kroonista siirrännäis nefropatiaa; ks. kohta 5.1). Rapamunen, kalsineuriinin estäjien ja kortikosteroidien yhdistelmän käytön yhteydessä munuaistoiminnan huononemisen, seerumin rasva-arvojen poikkeavuuksien (esim. seerumin kohonneiden triglyseridi- ja kolesteroliarvojen) ja virtsatieinfektioiden riski oli tavallista suurempi. Tutkimuksessa käytetty hoito (Rapamunen jatkuva käyttö yhdessä kalsineuriinin estäjän kanssa) ei ole käyttöaiheen mukaista aikuisilla eikä lapsipotilailla (ks. kohta 4.1).

Toisessa tutkimuksessa, johon otettiin enintään 20-vuotiaita munuaissiirtopotilaita, pyrittiin arvioimaan kortikosteroidihoidon vähittäisen lopettamisen turvallisuutta (6 kk kuluttua elinsiirrosta alkaen), kun potilas oli aloittanut elinsiirron yhteydessä immunosuppressiivisen hoidon, jossa käytettiin sekä Rapamunea että kalsineuriinin estäjää täysimääräisinä immunosuppressiivisinä annoksina yhdessä basiliksimabi-induktion kanssa. Tutkimukseen otettiin 274 potilasta, ja heistä 19:lle (6,9 %) ilmoitettiin kehittyneen elinsiirron jälkeinen lymfoproliferatiivinen tauti (PTLD). 89 potilaan tiedettiin olleen seronegatiivisia Epstein–Barrin viruksen (EBV:n) suhteen ennen elinsiirtoa, ja 13:lle heistä (15,6 %) ilmoitettiin kehittyneen PTLD. Kaikki PTLD-tautiin sairastuneet olivat alle 18-vuotiaita.

Rapamunen käytöstä on niin vähän kokemusta, että sitä ei voida suositella lapsille eikä nuorille (ks. kohta 4.2).

S-LAM-potilailla havaitut haittavaikutukset

Turvallisuutta arvioitiin kontrolloidussa 89 LAM-potilaan tutkimuksessa, johon osallistuneista S-LAM-potilaita oli 81, joista 42 sai Rapamune-hoitoa (ks. kohta 5.1). S-LAM-potilailla havaitut haittavaikutukset olivat yhdenmukaisia turvallisuusprofiilin kanssa, joka valmisteella tunnetaan munuaissiirteiden hylkimisen ehkäisyn käyttöaiheessa. Näiden haittojen lisäksi todettiin painonlaskua, jonka ilmoitettu ilmaantuvuus tässä tutkimuksessa oli Rapamunella suurempi kuin lumelääkkeellä havaittu (yleinen 9,5 % vs. yleinen 2,6 %).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannoksesta on vielä vähän kokemusta. Yhdelle potilaalle tuli eteisvärinäkohtaus hänen otettuaan 150 mg Rapamunea. Yliannostuksen aiheuttamat haittavaikutukset ovat yleensä samanlaiset kuin kohdassa 4.8 on esitetty. Yleinen tukihoito tulee aloittaa kaikissa yliannostapauksissa. Huonon vesiliukoisuuden ja suuren erytrosyytteihin ja plasmaproteiineihin sitoutuvuuden vuoksi on todennäköistä, että Rapamune ei ole merkittävässä määrin poistettavissa dialyysillä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunosuppressantit, selektiiviset immunosuppressantit, ATC-koodi: L04A A10.

Sirolimuusi estää useimpien ärsykkeiden aiheuttaman T-solujen aktivaation salpaamalla kalsiumista riippuvaa ja kalsiumista riippumatonta solunsisäistä viestintää. Tutkimusten mukaan sen vaikutukset välittyvät mekanismilla, joka eroaa siklosporiinin, takrolimuusin ja muiden immunosuppressiivisten aineiden mekanismista. Kokeellinen näyttö viittaa siihen, että sirolimuusi sitoutuu spesifiseen soluliman proteiiniin FKPB 12:een ja että FKPB 12 -sirolimuusikompleksi estää nisäkkään rapamysiinin kohteen aktivoitumista (mammalian Target Of Rapamycin, mTOR), joka on solusyklin etenemisen kannalta kriittinen kinaasi. Tämä mTOR-esto saa aikaan useiden spesifisten transduktioreittien salpauksen. Nettovaikutuksena on lymfosyyttiaktivaation estyminen, minkä seurauksena on immunosuppressio.

Eläimillä sirolimuusi vaikuttaa suoraan T- ja B-solujen aktivaatioon, mikä vaimentaa immuunivälitteisiä reaktioita kuten siirteiden hylkimistä.

LAM:ssa keuhkokudokseen infiltroituu sileälihaksen kaltaisia soluja, joissa on tuberoosiskleroosikompleksin (TSC) geeniä inaktivoivia mutaatioita (LAM-soluja). TSC-geenin heikentynyt toiminta aktivoi mTOR-signaalireittiä, mikä johtaa solujen lisääntymiseen ja lymfangiogeneettisten kasvutekijöiden vapautumiseen. Sirolimuusi estää aktivoitunutta mTOR-reittiä ja siten LAM-solujen lisääntymistä.

Kliiniset tutkimukset

Elinsiirrännäisen hylkimisen ehkäisy

Potilaita, joilla oli vähäinen tai kohtalainen immunologinen riski, tutkittiin faasi 3 tutkimuksessa, jossa siklosporiinihoito lopetettiin Rapamune-hoidon jatkuessa. Mukana olleet potilaat saivat munuaissiirrännäisen joko kuolleelta tai elävältä luovuttajalta. Lisäksi, mukaan otettiin jo aiemmin elinsiirrännäisen saaneita potilaita, joiden aiempi siirre toimi vähintään 6 kuukauden ajan elinsiirron jälkeen. Siklosporiinihoitoa ei lopetettu potilailla, joilla esiintyi Banff Grade 3 akuutteja hylkimisjaksoja, olivat dialyysiriippuvaisia, joiden seerumin kreatiniinipitoisuus oli > 400 µmol/l tai joiden munuaistoiminta oli riittämätöntä tukeakseen siklosporiinin lopettamista. Potilaita, joilla oli korkea immunologinen riski siirteen hylkimisille, ei ollut riittävästi mukana kyseisessä siklosporiinin lopettamista ja Rapamunen ylläpitohoitoa käsitelleissä tutkimuksissa. Siksi kyseiselle potilasryhmälle Rapamune-hoitoa ei suositella.

12, 24 ja 36 kuukauden kohdalla siirteen ja potilaan henkiinjääminen olivat vastaavat molemmilla ryhmillä. 48 kuukauden kohdalla siirteen henkiinjääminen oli tilastollisesti merkittävästi parempi ryhmällä, jolla siklosporiinihoito lopetettiin Rapamune hoidon jatkuessa, verrattuna ryhmään, jolla siklosporiinihoito jatkui Rapamune-hoidon rinnalla (sekä mukaan luettuna että poissuljettuna seurannasta pois pudonneet). Ryhmällä, jolla siklosporiinihoito lopetettiin, oli merkittävästi suurempi määrä hylkimisreaktioita (osoitettuna biopsialla) 12 kuukauden aikana tutkimuksen aloittamisesta (9,8 %) verrattuna ryhmään, joilla siklosporiinihoitoa jatkettiin (4,2 %). Sen jälkeen ero kahden ryhmän välillä ei ollut merkittävä.

Glomerulusten suodattumisnopeuden (GFR) keskiarvo 12, 24, 36, 48 ja 60 kuukauden kohdalla oli merkittävästi korkeampi potilailla, joilla siklosporiinihoito lopetettiin, kuin niillä, joilla siklosporiinihoitoa jatkettiin Rapamune-hoidon kanssa. 36 kuukauden ja sen jälkeen saatujen tulosten perusteella tutkimukset päätettiin lopettaa ryhmälle, jolla siklosporiinihoitoa jatkettiin Rapamune-hoidon kanssa. Tulokset osoittivat eron siirteen henkiinjäämisessä ja munuaisten toiminnassa suurenevan ja verenpaineen olevan merkittävästi alhaisempi ryhmällä, jolla siklosporiinihoito lopetettiin. 60 kuukauden kohdalla muiden kuin ihon pahanlaatuisten kasvainten esiintyvyys oli huomattavasti korkeampi kohortilla, jolla siklosporiinihoitoa jatkettiin (8,4 %), kuin kohortilla, jolla siklosporiinihoito lopetettiin (3,8 %). Ensimmäisen ihosyövän esiintyminen viivästy merkittävästi.

Tehoa ja turvallisuutta vaihdettaessa kalsineuriinin estäjä Rapamuneen munuaissiirtopotilailla ylläpito-hoidossa (6–120 kuukautta siirron jälkeen) tutkittiin satunnaistetussa, monikeskus-kontrolloidussa tutkimuksessa, stratifioituna alkutilanteen glomerulusten suodattumisnopeudella (GFR, 20–40 ml/min tai yli 40 ml/min). Samanaikaisia immunosuppressiivisia aineita olivat mykofenolaattimofetiili, atsatiopriini ja kortikosteroidit. Potilasryhmän, joilla alkutilanteen GFR oli alle 40 ml/min, mukaanotto keskeytettiin turvallisuustapausten vuoksi (ks. kohta 4.8).

Potilasryhmällä, jolla alkutilanteen GFR oli yli 40 ml/min, munuaisten toiminta ei yleisesti parantunut. Akuutin hylkimisreaktion, siirrännäisen menetyksen ja kuoleman esiintyvyys olivat yhtä suuret yhden ja kahden vuoden kohdalla. Hoidon äkillisiä haittavaikutuksia esiintyi enemmän kuuden ensimmäisen kuukauden aikana Rapamuneen vaihtamisen jälkeen. 24 kuukauden kohdalla potilasryhmällä, jolla alkutilanteen GFR oli yli 40 ml/min, virtsan valkuaisaineen osuuden keskiarvo ja mediaani kreatiniinista olivat merkittävästi suuremmat Rapamuneen vaihtaneella ryhmällä, kuin niillä, jotka jatkoivat kalsineuriinin estäjä -hoitoa (ks. kohta 4.4). Uusia nefrooseja (nefroottinen oireyhtymä) raportoitiin myös (ks. kohta 4.8).

Kahden vuoden kohdalla muiden pahanlaatuisten ihokasvainten kuin melanooman esiintyvyys oli merkittävästi vähäisempää Rapamuneen vaihtaneella ryhmällä (1,8 %) kuin kalsineuriinin estäjä -hoitoa jatkaneella ryhmällä (6,9 %). Tutkimuspotilaiden alaryhmässä, joilla alkutilanteen GFR oli yli 40 ml/min ja virtsan erityis normaali, GFR oli korkeampi yhden ja kahden vuoden kohdalla Rapamuneen vaihtaneilla potilailla kuin vastaavilla kalsineuriinin estäjä -hoitoa jatkaneilla potilailla. Akuutteja hylkimisreaktioita, siirrännäisen menetyksiä ja kuolemia esiintyi saman verran, mutta virtsan valkuaisaineen erityis oli noussut Rapamuneen vaihtaneella potilasryhmällä.

Avoimessa, satunnaistetussa, vertailevassa monikeskustutkimuksessa, jossa munuaissiirtopotilaat joko vaihdettiin takrolimuusista sirolimuusiin 3–5 kuukautta munuaissiirron jälkeen tai he pysyivät takrolimuusihoidossa, munuaisten toiminnassa ei ollut merkitsevää eroa 2 vuoden kohdalla. Ryhmässä, joka vaihtoi sirolimuusiin, oli enemmän haittatahtumia (99,2 % vs. 91,1 %, $p=0,002^*$) ja hoitoja keskeytettiin enemmän haittatahtumien vuoksi (26,7 % vs. 4,1 %, $p>0,001^*$) takrolimuusiryhmään verrattuna. Biopsialla vahvistetun akuutin hyljinnän ilmaantuvuus oli korkeampi ($p=0,020^*$) sirolimuusiryhmän potilailla (11, 8,4 %) kuin takrolimuusiryhmässä (2, 1,6 %) 2 vuoden aikana; sirolimuusiryhmässä useimmat hylkimisreaktiot olivat vakavuudeltaan lieviä (8/9 [89 %] T-solu BCAR, 2/4 [50 %] vasta-ainevälitteinen BCAR). Potilaat, joilla todettiin sekä vasta-ainevälitteinen hyljintä että T-soluvälitteinen hyljintä samassa biopsiassa, laskettiin kerran kussakin kategoriassa. Useammalle sirolimuusiin vaihtaneelle potilaalle puhkesi diabetes mellitus. Uudeksi taudiksi määriteltiin minkä tahansa diabeteslääkkeen joko vähintään 30 vuorokauden ajan jatkunut käyttö tai satunnaistamisen jälkeen käyttö yhtämittaisesti (ilman taukoa) vähintään 25 vuorokauden ajan, verengluukoosin paastoarvo ≥ 126 mg/dl tai verengluukoosin ei-paastoarvo ≥ 200 mg/dl satunnaistamisen jälkeen (18,3 % vs. 5,6 %, $p=0,025^*$). Sirolimuusiryhmässä havaittiin pienempi ihon levyepiteelikarsinooman ilmaantuvuus (0 % vs. 4,9 %). * Huom: p-arvoissa ei ole huomioitu toistetun testauksen vaikutusta.

Kahdessa kliinisessä monikeskus-tutkimuksessa *de novo* munuaissiirteen saajilla, joita hoidettiin sirolimuusilla, mykofenolaattimofetiililla (MMF), kortikosteroideilla ja IL-2 reseptorin antagonisteilla, esiintyi huomattavasti enemmän akuutteja hylkimisreaktioita ja lukumääräisesti enemmän kuolemia kuin potilailla, joita hoidettiin kalsineuriinin estäjällä, MMF:lla, kortikosteroideilla ja IL-2 reseptorin antagonisteilla (ks. kohta 4.4). Munuaisten toiminta ei ollut parempi *de novo* munuaissiirteen saajilla, jotka saivat sirolimuusihoidoa ilman kalsineuriinin estäjää. Toisessa tutkimuksessa käytettiin daklitsumabin lyhennettyä annostelua.

Satunnaistetussa tutkimuksessa vertailtiin ramipriilia ja lumelääkettä proteiurian ehkäisyssä kalsineuriinin estäjistä sirolimuusiin vaihtaneilla munuaissiirtopotilailla. 52 viikon seurannassa havaittiin ero biopsialla vahvistetun akuutin hylkimisreaktion saaneiden potilaiden määrässä seuraavasti: ramipriililla 13 (9,5 %) ja lumelääkkeellä 5 (3,2 %); $p = 0,073$. Potilailla, joille aloitettiin 10 mg:n ramipriilihoito, biopsialla vahvistettuja akuutteja hylkimisreaktioita esiintyi enemmän (15 %) verrattuna potilaisiin, joille aloitettiin 5 mg:n ramipriilihoito (5 %). Useimmat hylkimisreaktiot esiintyivät ensimmäisten kuuden kuukauden kuluessa hoidon vaihtamisesta ja olivat vaikeusasteeltaan lieviä; siirteiden menetyksiä ei raportoitu tutkimuksen aikana (ks. kohta 4.4).

Sporadinen lymphangioliomyomatoosi (S-LAM) –potilaat

Rapamunen turvallisuutta ja tehoa S-LAM:n hoidossa on arvioitu satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, kontrolloidussa monikeskustutkimuksessa. Tässä tutkimuksessa verrattiin Rapamunea (annos muutettu vastaamaan pitoisuutta 5–15 ng/ml) lumelääkkeeseen 12 kuukauden hoitajakson ajan, minkä jälkeen seurasi 12 kuukauden havainnointijakso. Kolmeentoista tutkimuskeskukseen Yhdysvalloissa, Kanadassa ja Japanissa otettiin 89 TSC-LAM- (tuberoosiskleroosikompleksi-LAM) ja S-LAM-potilasta, joista S-LAM oli 81 potilaalla. S-LAM-potilaista 39 satunnaistettiin saamaan lumelääkettä ja 42 potilasta Rapamunea. Tärkein mukaanottokriteeri oli bronkodilataation jälkeinen uloshengityksen sekuntikapasiteetti (FEV_1), jonka piti lähtökäynnillä olla ≤ 70 % ennusteesta. Mukaan otetuilla S-LAM-potilailla oli kohtalaisen pitkälle edennyt keuhkosairaus ja FEV_1 oli lähtötilanteessa $49,2 \pm 13,6$ % (keskiarvo \pm keskihajonta) ennustearvosta. Ensisijainen päätapahtuma oli ryhmien välinen ero FEV_1 -arvon muutosnopeudessa (arvon pieneneminen). Hoitajakson aikana FEV_1 -arvon pienenemän keskiarvo \pm keskihajonta S-LAM-potilailla oli -12 ± 2 ml kuukautta kohti lumelääkeryhmässä ja $0,3 \pm 2$ ml kuukautta kohti Rapamuneryhmässä ($p < 0,001$). Ryhmien välinen absoluuttinen ero FEV_1 -arvon keskimääräisessä muutoksessa hoitajakson aikana oli 152 ml tai noin 11 % keskimääräisestä FEV_1 -arvosta tutkimukseen ottohetkellä.

Lumelääkeryhmään verrattuna seuraavat mittarit paranivat sirolimuusiryhmässä lähtötilanteesta kuukauteen 12 mennessä S-LAM-potilailla: nopea vitaalikapasiteetti (-12 ± 3 vs. 7 ± 3 ml kuukautta kohti, $p < 0,001$), seerumin endoteelikasvutekijä D (VEGF-D; $-8,6 \pm 15,2$ vs. $-85,3 \pm 14,2$ pg/ml

kuukautta kohti, $p < 0,001$) ja elämänlaatu (elämänlaatua mittaavan VAS-janan [Visual Analogue Scale – Quality of Life, VAS-QOL] pistemäärä: $-0,3 \pm 0,2$ vs. $0,4 \pm 0,2$ kuukautta kohti, $p = 0,022$) ja toimintakyky ($-0,009 \pm 0,005$ vs. $0,004 \pm 0,004$ kuukautta kohti, $p = 0,044$). Ryhmien välillä ei ollut merkitsevää eroa tällä ajanjaksolla toiminnallisen jäännöstilavuuden, 6 minuutin kävelyetäisyyden, keuhkojen hiilimonoksidin diffuusiokapasiteetin tai yleisten hyvinvointia kuvaavien pisteiden muutoksissa S-LAM-potilailla.

Pediatriset potilaat

Rapamunea arvioitiin 36 kk pituisessa kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, johon otetuilla alle 18-vuotiailla munuaissiirtopotilailla katsottiin olevan suuri immunologinen riski (määritelmä: anamneesissa vähintään yksi akuutti hyljintäepisodi ja/tai siirteestä otetussa koepalassa kroonista siirännäis nefropatiaa). Tutkimushenkilöiden tuli käyttää joko Rapamunea (sirolimuusipitoisuuksien tavoitealue 5–15 ng/ml) yhdessä kalsineuriinin estäjän ja kortikosteroidien kanssa tai kalsineuriinin estäjäpohjaista immunosuppressiivista hoitoa ilman Rapamunea. Rapamune-ryhmä ei osoittautunut verrokkiryhmää paremmaksi, kun arvioinnissa tarkasteltiin ensimmäistä biopsialla vahvistettua akuuttia hylkimisreaktiota, siirteen menetystä tai kuolemaa. Kummassakin ryhmässä esiintyi yksi kuolemantapaus. Rapamunen, kalsineuriinin estäjien ja kortikosteroidien yhdistelmän käytön yhteydessä munuaistoiminnan huononemisen, seerumin rasva-arvojen poikkeavuuksien (esim. seerumin kohonneiden triglyseridi- ja kokonaiskolesteroliarvojen) ja virtsatieinfektioiden riski oli tavallista suurempi (ks. kohta 4.8).

Lapsilla tehdyssä kliinisessä elinsiirtotutkimuksessa todettiin, että PTLD-tapausten esiintymistiheys oli sietämättömän suuri, kun lapsille ja nuorille annettiin täysimääräisiä annoksia Rapamunea yhdessä täysimääräisten kalsineuriinin estäjäannosten, basiliksimabin ja kortikosteroidien kanssa (ks. kohta 4.8).

Potilailla, jotka saivat myeloablatiivisen kantasolusiirteen syklofosfamidia ja kokokehosädetyistä käyttäen, tutkittiin maksan veno-okklusiivista tautia (VOD) taannehtivasti. Rapamune-hoitoa saaneilla potilailla todettiin maksan veno-okklusiivisen taudin esiintymistiheyden nousua, erityisesti kun Rapamunea annosteltiin yhdistelmähoitona metotreksaatin kanssa.

5.2 Farmakokinetiikka

Oraaliliuos

Rapamune-oraaliliuoksen annon jälkeen sirolimuusi imeytyy nopeasti ja huippupitoisuuden saavuttamiseen kuluu terveillä vapaaehtoisilla 1 tunti yhden annoksen jälkeen ja 2 tuntia potilailla, joilla on vakaasti toimiva munuaissiirre ja jotka saavat toistuvasti sirolimuusia. Sirolimuusin systeeminen hyötyosuus annettaessa sitä samanaikaisesti siklosporiinin (Sandimmun) kanssa on noin 14 %. Toistuvassa annostelussa sirolimuusin keskimääräinen pitoisuus veressä on noin kolminkertainen. Eliminaation puoliintumisaika oli toistuvien oraalisten annosten jälkeen vakailla munuaissiirtopotilailla 62 ± 16 h, ja keskimääräiset vakaan tilan pitoisuudet saavutettiin 5–7 päivän kuluttua. Veri/plasma-suhde (B/P) on 36, mikä osoittaa, että sirolimuusi jakautuu laajalti verisoluihin.

Sirolimuusi on sekä sytokromi P450 IIIA4:n (CYP3A4) että P-glykoproteiinin substraatti. Sirolimuusi metaboloituu laajalti O-demetylaation ja/tai hydroksylaation kautta. Seitsemän päämetaboliittia, mm. hydroksyyli, demetyyli ja hydroksidemetyyli, voidaan todeta kokoverestä. Sirolimuusi on pääkomponentti ihmisen veressä ja vaikuttaa yli 90 % immunosuppressioon. Annettaessa kerta-annoksena ^{14}C -merkittyä sirolimuusia terveille vapaaehtoisille, suurin osa (91,1 %) radioaktiivisuudesta tavattiin ulosteesta ja vain vähäinen määrä (2,2 %) erittyi virtsaan.

Rapamunella suoritetuissa kliinisissä tutkimuksissa ei ollut riittävästi yli 65-vuotiaita potilaita, jotta olisi voitu selvittää reagoivatko he eri tavalla kuin nuoremmat potilaat. Sirolimuusin pienimmät pitoisuudet 35:llä yli 65-vuotiaalla munuaissiirtopotilaalla olivat samat kuin 18–65-vuotiaalla aikuisilla ($n=822$).

Dialyysihoidossa olevilla lapsipotilailla (30–50 %:n väheneminen glomerulussuodatusnopeudessa), joiden ikä oli 5–11 vuotta ja 12–18 vuotta keskimääräinen painon suhteen normalisoitu CL/F oli suurempi nuoremmilla lapsipotilailla (580 ml/h/kg) kuin vanhemmilla lapsipotilailla (450 ml/h/kg) verrattuna aikuisiin (287 ml/h/kg). Ikäryhmissä eri yksilöiden välillä oli suurta vaihtelevuutta.

Sirolimuusipitoisuuksia mitattiin pitoisuuden suhteen kontrolloiduissa tutkimuksissa, joihin osallistuneet munuaissirteeseen saaneet lapsipotilaat käyttivät myös siklosporiinia ja kortikosteroideja. Pienimpien pitoisuuksien tavoitealue oli 10–20 ng/ml. Vakaassa tilassa 8 lasta, joiden ikä oli 6–11 vuotta, sai $1,75 \pm 0,71$ mg/vrk annoksia (keskiarvo \pm keskihajonta; $0,064 \pm 0,018$ mg/kg, $1,65 \pm 0,43$ mg/m²). 14 nuorta, joiden ikä oli 12–18 vuotta, sai $2,79 \pm 1,25$ mg/vrk annoksia (keskiarvo \pm keskihajonta; $0,053 \pm 0,0150$ mg/kg, $1,86 \pm 0,61$ mg/m²). Lasten ryhmässä painon suhteen vakioitu Cl/F oli suurempi (214 ml/h/kg) kuin nuorilla (136 ml/h/kg). Nämä tiedot viittaavat siihen, että lapsilla tarvitaan samankaltaisten tavoitepitoisuuksien saavuttamiseksi suurempia annoksia suhteessa painoon kuin nuorilla tai aikuisilla. Lapsia koskevia erityisiä annostussuosituksia ei kuitenkaan voida vahvistaa ennen kuin aiheesta saadaan lisää tietoja.

Lievässä tai kohtalaisessa maksan vajaatoiminnassa (Child-Pugh A tai B) sirolimuusin AUC nousi 61 % ja $t_{1/2}$ 43 % ja CL/F pieneni 33 % verrattuna normaaleihin terveisiin koehenkilöihin. Potilailla, joilla oli vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka C), sirolimuusin AUC-keskiarvot suurensivat 210 %, lääkkeen keskimääräinen $t_{1/2}$ piteni 170 % ja CL/F pieneni 67 % verrattuna terveisiin henkilöihin. Maksan vajaatoimintapotilailla lääkkeen puoliintumisaika on tavanomaista pidempi, joten vakaan tilan pitoisuudet saavutetaan hitaammin.

Farmakokinetiikan/farmakodynamiikan yhteys

Sirolimuusin farmakokinetiikka on hyvin samanlaista ryhmässä, joiden munuaistoiminta vaihtelee normaalista toimimattomiin munuaisiin (dialyysipotilaat).

Lymphangiroleiomyomatoosi (LAM)

LAM-potilaita koskeneessa kliinisessä tutkimuksessa, jossa sirolimuusitablettiannos oli 2 mg/vrk, veren pienimmän sirolimuusipitoisuuden mediaani oli 3 hoitoviikon jälkeen 6,8 ng/ml (kvartiiliväli 4,6–9,0 ng/ml; n = 37). Pitoisuusseurannassa (tavoitepitoisuus 5–15 ng/ml) sirolimuusipitoisuuden mediaani oli 12 kuukauden hoidon lopussa 6,8 ng/ml (kvartiiliväli 5,9–8,9 ng/ml; n = 37).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Haittavaikutuksia, joita ei havaittu kliinisissä tutkimuksissa, mutta joita on esiintynyt eläimillä samalla altistustasolla kuin kliinisessä käytössä ja joilla saattaa olla merkitystä kliinisessä käytössä ovat: haimasaarekesolujen vakuuloituminen, kivesten tubulaaridegeneraatio, maha-suolikanavan haavaumat, luunmurtumat ja kallukset, maksan hematopoiesi ja keuhkojen fosfolipidoosi.

Sirolimuusi ei ollut mutageeninen bakteerien käänteismutaatiokokeessa, kiinanhamsterin munasarjan kromosomipoikkeavuuskokeessa, hiiren lymfoomasolun mutaatiotutkimuksessa *in vitro* eikä hiiren mikronukleustestissä *in vivo*.

Hiirillä ja rotilla tehdyissä karsinogeenisuus-tutkimuksissa lymfoomien määrä (uros ja naaras hiiret), maksasoluadenooman ja -karsinooman määrä (uros hiiret) sekä granulosityttisen leukemian määrä (naaras hiiret) lisääntyivät. Immunosuppressiivisten aineiden kroonisen käytön tiedetään voivan aiheuttaa maligniteetteja (lymfooma), ja niitä on ilmoitettu esiintyneen potilailla harvinaisissa tapauksissa. Tutkimuksessa havaittujen kroonisten ulseratiivisten ihomuutosten lisääntyminen hiirillä on saattanut liittyä krooniseen immunosuppressioon. Rottatutkimuksessa havaitut kivesten välisoladenoomat olivat todennäköisesti osoitus lajikohtaisesta vasteesta luteinisoivan hormonin pitoisuuksiin, ja niiden kliinistä merkitystä pidetään yleensä vähäisenä.

Lisääntymiskyvyn muutoksia mitanneissa tutkimuksissa havaittiin urosrottien hedelmällisyyden heikkenemistä. Siittiöiden määrä väheni rotilla, osin korjautuvasti, 13 viikkoa kestäneessä

tutkimuksessa. Kivesten painon vähentymistä ja/tai histologisia vaurioita (esim. tubulusatrofiaa ja tubulusten jättisoluja) todettiin rotilla ja yhdessä apinatutkimuksessa. Rotilla sirolimuusi aiheutti alkio- ja sikiötoksisuutta, mikä ilmeni kuolevuutena ja sikiöiden alhaisempana painona (ja siihen liittyvänä luuston luutumisen viivästymisenä) (ks. kohta 4.6).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Polysorbaatti 80 (E433)

Phosal 50 PG (fosfatidyylikoliini, propyleeniglykoli [E1520], mono- ja diglyseridit, etanoli, soijarasvahapot ja askorbylipalmitaatti).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Rapamunea ei saa laimentaa greippimehuun tai muuhun nesteeseen. Rapamunen laimentamiseen sopii ainoastaan vesi tai appelsiinimehu. (ks. kohta 6.6).

Rapamune oraaliliuos sisältää polysorbaatti 80:tä, jonka tiedetään lisäävän di-(2-etyyliheksyyli)ftalaatin (DEHP) erottumista polyvinyylidikloridista (PVC). Kun Rapamune oraaliliuoksen laimennukseen ja/tai annosteluun käytetään muoviasiaa, on tärkeää noudattaa ohjeita ja juoda oraaliliuos heti (katso kohta 6.6).

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

Avattu pullo 30 päivää.

Mittaruiskussa 24 tuntia (huoneenlämmössä, mutta alle 25 °C).

Valmiste on käytettävä välittömästi laimentamisen jälkeen (ks. kohta 6.6).

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C).

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Tarvittaessa potilas voi säilyttää pullosta huoneenlämmössä alle 25 °C:ssa lyhyen aikaa (24 tuntia).

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Yksi pakkaus sisältää: yksi ruskea lasipullo, joka sisältää 60 ml Rapamune liuosta, yksi ruiskuadapteri, 30 annosruiskua (ruskea, polypropyleenia) ja yksi ruiskulle tarkoitettu kuljetuskotelo.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Käyttö- ja käsittelyohjeet:

Rapamune –annos vedetään mittaruiskulla pullosta ja oikea määrä Rapamunea tyhjenetään lasi- tai muoviasiaan, jossa on vähintään 60 ml vettä tai appelsiinimehua. Muita nesteitä ei voi käyttää

laimennukseen, ei myöskään greippimehua. Sekoitetaan voimakkaasti ja juodaan heti. Astia täytetään vielä vedellä tai appelsiinimehulla (vähintään 120 ml), sekoitetaan voimakkaasti ja juodaan heti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/01/171/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 13. maaliskuuta 2001
Viimeisin uudistamispäivämäärä: 13. maaliskuuta 2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

17.6.2019

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rapamune 0,5 mg tabletti, päällystetty
Rapamune 1 mg tabletti, päällystetty
Rapamune 2 mg tabletti, päällystetty

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Rapamune 0,5 mg tabletti, päällystetty
Yksi päällystetty tabletti sisältää 0,5 mg sirolimuusia.

Rapamune 1 mg tabletti, päällystetty
Yksi päällystetty tabletti sisältää 1 mg sirolimuusia.

Rapamune 2 mg tabletti, päällystetty
Yksi päällystetty tabletti sisältää 2 mg sirolimuusia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Rapamune 0,5 mg tabletti, päällystetty
Jokainen tabletti sisältää 86,4 mg laktoosimonohydraattia ja 215,7 mg sakkaroosia.

Rapamune 1 mg tabletti, päällystetty
Jokainen tabletti sisältää 86,4 mg laktoosimonohydraattia ja 215,8 mg sakkaroosia.

Rapamune 2 mg tabletti, päällystetty
Jokainen tabletti sisältää 86,4 mg laktoosimonohydraattia ja 214,4 mg sakkaroosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, päällystetty.

Rapamune 0,5 mg tabletti, päällystetty
Kellanuskea, kolmion muotoinen päällystetty tabletti, jonka toisella puolella merkintä ”RAPAMUNE 0,5 mg”.

Rapamune 1 mg tabletti, päällystetty
Valkoinen, kolmion muotoinen päällystetty tabletti, jonka toisella puolella merkintä ”RAPAMUNE 1 mg”.

Rapamune 2 mg tabletti, päällystetty
Keltaisen tai beigen värinen, kolmion muotoinen päällystetty tabletti, jonka toisella puolella merkintä ”RAPAMUNE 2 mg”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Rapamune on tarkoitettu aikuisille hylkimisen ehkäisyyn munuaissiirteen saaneilla potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen immunologinen riski. Rapamunea suositellaan käytettäväksi aluksi yhdessä siklosporiinimikroemulsion ja kortikosteroidien kanssa 2–3 kuukauden ajan. Rapamunen käyttöä

voidaan jatkaa ylläpitohoitona yhdessä kortikosteroidien kanssa vain, jos siklosporiinimikroemulsion käytöstä voidaan luopua asteittain (ks. kohdat 4.2 ja 5.1).

Rapamune on tarkoitettu sporadisen lymfangiioleiomatoosin hoitoon potilailla, joilla on keskivaikea keuhkosairaus, tai joiden keuhkojen toiminta on heikentynyt (ks. kohdat 4.2 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Hylkimisen ehkäisy

Hoito tulee aloittaa ja toteuttaa elinsiirtoihin asianmukaisesti erikoistuneen lääkärin valvonnassa.

Aloitushoito (2–3 kuukautta elinsiirron jälkeen)

Tavallisesti Rapamunea annetaan kerran kyllästysannoksena 6 mg mahdollisimman pian leikkauksen jälkeen ja sen jälkeen 2 mg kerran vuorokaudessa kunnes terapeuttisen lääkepitoisuuden seurannan tulokset ovat saatavilla (ks. *Terapeuttisen lääkepitoisuuden seuranta ja annoksen muuttaminen*). Sen jälkeen Rapamune-annoksia tulee säädellä yksilöllisesti siten, että minimipitoisuus veressä on 4–12 ng/ml (kromatografinen määrittäminen). Rapamune-hoito tulee optimoida yhdistämällä siihen asteittain vähenevä steroidi- ja siklosporiinimikroemulsiohoito. Suositellut siklosporiinin minimipitoisuusarvot elinsiirron jälkeisten ensimmäisten 2–3 kuukauden aikana ovat 150–400 ng/ml (monoklonaalinen vasta-ainemäärittäminen tai vastaava tekniikka) (ks. kohta 4.5).

Vaihtelevuuden minimoimiseksi Rapamune tulee ottaa aina samaan aikaan suhteessa siklosporiiniin eli 4 tuntia siklosporiiniannoksen jälkeen ja johdonmukaisesti joko ruuan kera tai ilman sitä (ks. kohta 5.2).

Ylläpitohoito

Siklosporiinihoito tulee lopettaa asteittain 4–8 viikon ajan ja Rapamune annos tulee määrittää niin, että minimipitoisuudet säilyvät välillä 12–20 ng/ml (kromatografinen määrittäminen, katso *Terapeuttisen lääkepitoisuuden seuranta ja annoksen muuttaminen*). Rapamune tulee antaa yhdessä kortikosteroidien kanssa. Potilaille, joiden kohdalla siklosporiinin lopetus ei onnistu tai sitä ei voida yrittää, siklosporiinin ja Rapamunen yhdistelmää ei pidä antaa 3 kuukautta pidempään elinsiirron jälkeen. Näiden potilaiden kohdalla, jos kliinisesti sopivaa, Rapamunen käyttö tulee lopettaa ja korvata vaihtoehtoisella immunosuppressiivisella hoidolla.

Terapeuttisen lääkepitoisuuden seuranta ja annoksen muuttaminen

Kokoveren sirolimuuspitoisuuksia on seurattava tarkoin seuraavilla potilasryhmillä:

- (1) potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta
- (2) annettaessa samanaikaisesti CYP3A4:n induktoreita tai estäjiä ja näiden käytön loputtua (ks. kohta 4.5) ja/tai
- (3) jos siklosporiinin annostusta pienennetään merkittävästi tai sen käyttö lopetetaan, koska näillä potilailla on todennäköisimmin erityisiä vaatimuksia annostuksen suhteen.

Sirolimuusihoidon muuttaminen ei saa perustua pelkästään terapeuttisen lääkepitoisuuden seurantaan. Myös kliinisiin merkkeihin/oireisiin, kuduskoepaloihin ja laboratorioparametreihin on kiinnitettävä erityistä huomiota.

Useimmilla potilailla, jotka saivat 2 mg Rapamunea 4 tuntia siklosporiinin jälkeen, sirolimuusin minimipitoisuudet veressä olivat tavoitealueella 4–12 ng/ml (ilmoitettuna kromatografisen määrittämyksen arvoina). Optimaalinen hoito edellyttää terapeuttisen lääkepitoisuuden seuranta kaikkilla potilailla.

Ihannetilanteessa Rapamune-annostuksen muuttamisen tulisi perustua useampaan kuin yhteen minimipitoisuuteen, joka on mitattu >5 päivää edellisen annosmuutoksen jälkeen.

Potilaat voivat vaihtaa Rapamune oraaliliuoksen tablettimuotoon mg per mg periaatteella. On suositeltavaa, että sirolimuusipitoisuus tarkastetaan 1–2 viikon kuluttua lääkemuodon tai tablettivahvuuden vaihdosta. Tällä varmistetaan, että pitoisuus on suositellulla tavoitealueella.

Mikäli siklosporiinihoito lopetetaan, sirolimuusin minimipitoisuudeksi suositellaan 12–20 ng/ml (kromatografinen määrittäminen). Siklosporiini estää sirolimuusin metaboliaa ja tästä johtuen sirolimuusin pitoisuudet laskevat siklosporiinin käytön loputtua, ellei sirolimuusiannoksia nosteta. Keskimäärin tarvitaan neljä kertaa aiempaa suurempia sirolimuusin annoksia. Tämä johtuu farmakokineettisen yhteisvaikutuksen häviämisestä (annostarve kaksinkertaistuu) sekä siitä, että siklosporiinin lopettamisen takia immunosuppressiivinen tarve kohoaa (annostarve kaksinkertaistuu). Sirolimuusin annosta tulee nostaa samassa suhteessa kuin siklosporiinin annosta lasketaan.

Mikäli annosta pitää vielä muuttaa ylläpitohoidon aikana (siklosporiinin lopettamisen jälkeen), useimmilla potilailla nämä muutokset voidaan tehdä yksinkertaisella yhtälöllä: uusi Rapamune annos = nykyinen annos x (tavoitepitoisuus/nykyinen pitoisuus). Uuden ylläpitoannoksen lisäksi tulee harkita kyllästysannoksen antamista, kun sirolimuusin minimipitoisuuksia on nostettava huomattavasti: Rapamune kyllästysannos = 3 x (uusi ylläpitoannos - nykyinen ylläpitoannos). Rapamunen päivittäisen enimmäisannoksen ei tule ylittää 40 mg. Jos arvioitu päiväannos ylittää 40 mg kyllästysannoksen takia, kyllästysannos tulee antaa kahden päivän aikana. Sirolimuusin minimipitoisuuksia tulee tarkkailla vähintään 3–4 päivää kyllästysannoksen/kyllästysannosten jälkeen.

Sirolimuusin suositellut minimipitoisuuden vaihteluvälit 24 tunnin aikana perustuvat kromatografisiin menetelmiin. Sirolimuusin kokoveripitoisuuden määrittämiseksi on käytetty useita menetelmiä. Nykyään sirolimuusin kokoveripitoisuuksia määritetään käytännössä sekä kromatografisilla että immunologisilla menetelmillä. Näillä menetelmillä saadut pitoisuudet eivät ole vertailukelpoisia. Kaikki tässä valmisteyhteenvedossa ilmoitetut sirolimuusipitoisuudet on joko laskettu kromatografisilla menetelmillä tai on muutettu kromatografista menetelmää vastaaviksi arvoiksi. Tavoiteltua vaihteluväliä tulee muuttaa sirolimuusin minimipitoisuuden määrittämiseen käytetyn määrittämenetelmän mukaan. Koska tulokset ovat menetelmästä ja laboratoriosta riippuvaisia ja voivat muuttua ajan myötä, tarkka tieto siitä, mitä määrittämenetelmää on käytetty, on tärkeä tavoiteltavan terapeuttisen vaihteluvälin määrittämisessä.

Paikallisten laboratoriovastaavien tulee tämän takia jatkuvasti pitää lääkärit tietoisina siitä mitä menetelmää kyseisen alueen laboratoriossa käytetään sirolimuusipitoisuuden määrittämiseen.

Potilaat, joilla on sporadinen lymfangioleiomyomatoosi (S-LAM)

Hoito tulee aloittaa ja toteuttaa elinsiirtoihin asianmukaisesti pätevöityneen lääkärin valvonnassa.

Rapamunen aloitusannoksen S-LAM-potilaille tulee olla 2 mg/vrk. Sirolimuusin minimipitoisuudet veressä on määritettävä 10–20 päivän kuluessa ja annostusta on muutettava, jotta pitoisuus pysyy alueella 5–15 ng/ml.

Useimmilla potilailla annosta voidaan muuttaa yksinkertaisella yhtälöllä: uusi Rapamune-annos = nykyinen annos x (tavoitepitoisuus/nykyinen pitoisuus). Rapamunen tiheät annosmuutokset sirolimuusipitoisuuden epävakaa tilan perusteella voivat johtaa liika- tai aliannosteluun sirolimuusin pitkän puoliintumisajan vuoksi. Rapamune-ylläpitoannoksen muuttamisen jälkeen potilaiden on jatkettava uudella ylläpitoannoksella vähintään 7–14 päivää, ennen kuin annostusta muutetaan uudestaan pitoisuusseurannan yhteydessä. Vakaa annoksen saavuttamisen jälkeen terapeuttista lääkepitoisuutta on seurattava vähintään 3 kuukauden välein.

Yli vuoden mittaisista S-LAM-hoidon kontrolloiduista tutkimuksista ei ole tällä hetkellä saatavissa tietoa, joten hoidosta saatava hyöty on uudelleenarvioitava pitkäaikaikäikäytössä.

Erityiset potilasryhmät

Tummaihoiset potilaat

Rajalliset tiedot viittaavat siihen, että sirolimuusiannosten ja minimipitoisuuksien on oltava tummaihoisilla munuaissiirteen saajilla (lähinnä afroamerikkalaisilla) suurempia, jotta teho olisi sama kuin ei-tummaihoisilla potilailla. Teho- ja turvallisuustiedot ovat liian rajalliset, jotta tummaihoisille potilaille voitaisiin antaa omia suosituksia sirolimuusin käytölle.

Iäkkäät

Rapamune oraaliliuksella suoritetuissa kliinisissä tutkimuksissa ei ollut riittävästi yli 65-vuotiaita potilaita, jotta olisi voitu selvittää reagoivatko he eri tavalla kuin nuoremmat potilaat (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2.).

Maksan vajaatoiminta

Sirolimuusin puhdistuma saattaa olla pienentynyt, jos potilaalla on maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2). Jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta, on suositeltavaa pienentää hänen Rapamuneylläpitoannostaan noin puoleen.

Maksan vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla on syytä seurata tarkasti sirolimuusin minimipitoisuuksia veressä (ks. *Terapeuttisen lääkepitoisuuden seuranta ja annoksen muuttaminen*). Rapamunen kyllästysannosta ei tarvitse muuttaa.

Jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta, lääkepitoisuuksia tulee seurata 5–7 päivän välein annosmuutosten tai kyllästysannoksen antamisen jälkeen, kunnes kolmella perättäisellä kerralla mitatut minimipitoisuudet ovat osoittaneet sirolimuusipitoisuuksien vakiintuneen. Lääkkeen puoliintumisajan piteneminen hidastaa näet vakaan tilan pitoisuuksien saavuttamista.

Pediatriset potilaat

Rapamunen käytön turvallisuutta ja tehoa lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille ei ole osoitettu.

Tällä hetkellä saatavissa olevat tiedot on esitetty kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2, mutta annossuosituksia ei voida antaa.

Antotapa

Rapamune otetaan vain suun kautta.

Murskattujen, pureskeltujen tai puolitettyjen tablettien biologista hyötyosuutta ei ole määritetty, eikä tällaista näin ollen suositella.

Hyötyosuuden vaihtelun minimoimiseksi Rapamune tulee ottaa johdonmukaisesti joko ruoan kanssa tai ilman.

Greippimehun nauttimista tulee välttää (ks. kohta 4.5).

Useita 0,5 mg:n tabletteja ei pidä käyttää korvaamaan 1 mg:n tabletteja tai muita vahvuuksia (ks. kohta 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Rapamunea ei ole tutkittu riittävästi munuaissiirtopotilailla suuren immunologisen riskin yhteydessä.

Käyttöä tässä potilasryhmässä ei tämän takia suositella (ks. kohta 5.1).

Sirolimuusi voi hidastaa munuaistoiminnan palautumista munuaisiirtopotilailla, joilla siirännäisen toiminta on viivästynyt.

Yliherkkyysoireet

Yliherkkyysoireita, mukaan lukien anafylaktiset/anafylaktoidiset reaktiot, angioedeema, eksfoliatiivinen dermatiitti ja yliherkkyysoireet on yhdistetty sirolimuusin käyttöön (ks. kohta 4.8).

Samanaikainen hoito

Immunosuppressiiviset aineet (ainoastaan munuaissiirtopotilaat)

Sirolimuusia on kliinisissä tutkimuksissa annettu samaan aikaan seuraavien aineiden kanssa: takrolimuusi, siklosporiini, atsatiopriini, mykofenolaattimofetiili, kortikosteroidit ja sytotoksiset vasta-aineet. Sirolimuusin käyttöä yhdessä muiden immunosuppressiivisten aineiden kanssa ei ole tutkittu laajasti.

Munuaisten toimintaa tulee tarkkailla Rapamunen ja siklosporiinin yhteiskäytön aikana. Asianmukaista immunosuppressioidon säätelyä tulee harkita tarpeen mukaan potilailla, joiden seerumin kreatiniinipitoisuudet ovat koholla. Varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa samanaikaisesti muita lääkkeitä, joiden tiedetään vaikuttavan haitallisesti munuaisten toimintaan.

Siklosporiinia ja Rapamunea yli 3 kuukautta saaneilla potilailla kreatiniinipitoisuudet olivat suuremmat ja glomerulaarisuodatusnopeus oli pienempi kuin siklosporiinia ja lumelääkettä tai atsatiopriinia saaneilla verrokeilla. Potilailla, jotka olivat onnistuneesti lopettaneet siklosporiinihoidon, oli alhaisemmat kreatiniinipitoisuudet ja nopeampi glomerulaarisuodatus, kuten myös maligniteetin pienempi esiintyvyys, kuin siklosporiinihoitoa jatkaneilla potilailla. Siklosporiinin ja Rapamunen jatkuvaa yhteiskäyttöä ylläpitohoitona ei voida suositella.

Kliinisten tutkimusten perusteella Rapamunen, mykofenolaattimofetiilin ja kortikosteroidien käyttöä ei suositella yhdessä IL-2 reseptorin vasta-aineinduktion (IL2R Ab) kanssa *de novo*-munuaissiirron yhteydessä (ks. kohta 5.1).

On suositeltavaa, että virtsaan erittyneen valkuaisaineen määrää seurataan säännöllisin väliajoin. Tutkimuksessa, jossa selvitettiin vaihtoa kalsineuriinin estäjästä Rapamuneen munuaissiirtopotilaiden ylläpito-hoidossa, virtsan valkuaisaine-erityksen havaittiin lisääntyvän yleisesti 6–24 kuukautta Rapamuneen vaihtamisen jälkeen (ks. kohta 5.1). 2 %:lla tutkimuksen potilaista puhkesi myös uusia nefrooseja (nefroottinen oireyhtymä) (ks. kohta 4.8). Kalsineuriinin estäjän, takrolimuusin, vaihtoa Rapamuneen ei suositella munuaissiirtopotilaiden ylläpito-hoidossa, sillä avoimessa satunnaistetussa tutkimuksessa vaihtoon liittyi epäsuotuisa turvallisuusprofiili ilman hyötyä tehon suhteen (ks. kohta 5.1).

Rapamunen käyttö samanaikaisesti kalsineuriinin estäjien kanssa saattaa lisätä kalsineuriinin estäjien indusoiman hemolyyttis-ureemisen oireyhtymän/tromboottisen trombosytopeenisen purppuran/tromboottisten mikroangiopatian (HUS/TTP/TMA) riskiä.

HMG-CoA-reduktaasin estäjät

Kliinisissä tutkimuksissa Rapamunen samanaikainen annostelu HMG-CoA-reduktaasinestäjän ja/tai fibraattien kanssa oli hyvin siedetty. Potilaita, joita hoidetaan Rapamunella (joko siklosporiinin kanssa tai ilman), tulee seurata kohonneiden lipidien varalta. Potilaita, jotka saavat Rapamune-hoidon aikana samanaikaisesti HMG-CoA-reduktaasinestäjää ja/tai fibraattia, tulee seurata mahdollisen raskasmetabolian kehittymisen ja muiden haittavaikutusten varalta. Tästä on maininta kunkin lääkkeen valmisteyhteenvetossa.

Sytokromi P450 -isoentsyymit

Sirolimuusin antamista samanaikaisesti voimakkaiden CYP3A4-estäjien (esim. ketokonatsoli, vorikonatsoli, itrakonatsoli, telitromysiini tai klaritromysiini) tai CYP3A4-induktorien (esim. rifampisiini, rifabutiini) ei suositella (ks. kohta 4.5).

Angioedeema

Rapamune-valmisteen samanaikainen käyttö angiotensiinikonvertaasientsyymien (ACE) estäjien kanssa on johtanut angioneuroottinen edeema -tyyppisiin reaktioihin. Suurentuneet sirolimuusipitoisuudet, esimerkiksi yhteisvaikutuksena vahvojen CYP3A4-estäjien kanssa (joko samanaikaisten ACE-estäjien kanssa tai ilman niitä), saattavat myös voimistaa angioedeemaa (ks. kohta 4.5). Joissakin tapauksissa angioedeema on hävinnyt, kun Rapamune-valmisteen käyttö on lopetettu tai annosta on pienennetty.

Biopsialla vahvistettuja akuutteja hylkimisreaktioita (BCAR) on havaittu esiintyneen munuaissiirtopotilailla enemmän käytettäessä samanaikaisesti sirolimuusia ja ACE-estäjiä (ks. kohta 5.1). Sirolimuusia saavia potilaita tulee seurata tarkasti, jos he ottavat samanaikaisesti ACE-estäjiä.

Rokotukset

Immunosuppressiivisilla lääkeaineilla saattaa olla vaikutusta rokotteiden tehoon. Immunosuppressiivisen hoidon, mukaan lukien Rapamune-hoidon, aikana annetut rokotteet saattavat olla normaalia tehottomampia. Elävien rokotteiden käyttöä tulisi välttää Rapamune-hoidon aikana.

Maligniteetit

Immunosuppressio voi aiheuttaa infektioalttiutta ja lymfooman sekä muiden, etenkin ihon, maligniteettien kehittymistä (ks. kohta 4.8). Kuten yleensäkin potilailla, joiden ihosyöpäriski on suurentunut, auringonvalolle ja ultraviolettivalolle (UV-valolle) altistumista on rajoitettava käyttämällä suojavaatetusta ja aurinkovoidetta, jolla on korkea suojakerroin.

Infektiot

Immuunijärjestelmän liiallinen heikentäminen voi myös lisätä alttiutta infektioille kuten opportunisti (bakteeri-, sieni-, virus- ja alkueläin) -infektiot, fataalit infektiot ja sepsis.

Munuaissiirtopotilailla näihin tautitiloihin lukeutuvat BK-virusinfektioon liittyvä nefropatia ja JC-virusinfektioon liittyvä progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia (PML). Kyseiset infektiot ovat usein yhteydessä korkeaan immunosuppressiiviseen kokonaiskuormitukseen ja saattavat johtaa vakaviin tai fataaleihin tiloihin. Nämä tulee lääkärin huomioida erotusdiagnoosissa niiden immunosuppressiopotilaiden osalta, joiden munuaistoiminta heikkenee tai jotka saava neurologisia oireita.

Pneumocystis carinii -keuhkokuumetta on ilmoitettu munuaissiirtopotilailla, jotka eivät ole saaneet mikrobilääkeprofylaksia. Siksi siirtoleikkauksen jälkeen on vuoden ajan annettava mikrobiprofylaksia *Pneumocystis carinii* -keuhkokuumeen varalta.

Sytomegalovirusprofylaksia (CMV) suositellaan kolme kuukautta munuaissiirtoleikkauksen jälkeen, etenkin potilailla, joilla on suurempi riski saada CMV-infektio.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla suositellaan sirolimuusin veren minimipitoisuuden tarkkaa seuranta. Jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta, on suositeltavaa pienentää hänen ylläpitoannostaan noin puoleen lääkkeen hidastuneen puhdistuman vuoksi (ks. kohdat 4.2 ja 5.2). Näillä potilailla lääkkeen puoliintumisaika on tavallista pidempi, joten lääkkeen terapeuttisia pitoisuuksia tulee seurata tavallista pidempään kyllästysannoksen antamisen tai annosmuutosten jälkeen, kunnes pitoisuudet ovat vakiintuneet (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Keuhkon- ja maksansiirtopotilaat

Rapamunen turvallisuutta ja tehokkuutta immunosuppressiivisena hoitona ei ole osoitettu maksa- tai keuhkosiirteen saajilla, joten tällaista käyttöä ei suositella.

Kahden *de novo* maksasiirteen saajilla tehdyn tutkimuksen mukaan sirolimuusin käyttö yhdessä siklosporiinin tai takrolimuusin kanssa yhdistettiin hepaattisten valtimotromboositapausten lisääntymiseen. Näistä useimmat johtivat hylkimiseen tai kuolemaan.

Eräässä kliinisessä tutkimuksessa maksansiirtopotilaat satunnaistettiin joko siirtymään kalsineuriinin estäjäpohjaisesta hoidosta sirolimuusipohjaiseen hoitoon tai jatkamaan kalsineuriinin estäjäpohjaista hoitoa 6–144 kk maksansiirron jälkeen. Tutkimuksessa ei todettu, että kumpikaan hoito olisi ollut toistaan parempi, kun tarkastelukohteena olivat lähtötilanteen suhteen vakioidut GFR-arvot 12 kk kohdalla (-4,45 ml/min sirolimuusiryhmässä ja -3,07 ml/min kalsineuriinin estäjähoitoa jatkaneessa ryhmässä). Tutkimuksessa ei myöskään todettu, että sirolimuusihoidon siirtyneessä ryhmässä olisi saatu kalsineuriinihoitoa jatkanutta ryhmää huonompia tuloksia siirteen menetysten, elinaikatietojen puuttumisen tai kuolemantapausten yhdistetyn päätetapahtuman suhteen. Kuolemantapaukset olivat sirolimuusihoidon siirtyneessä ryhmässä yleisempiä kuin kalsineuriinin estäjähoitoa jatkaneilla potilailla, mutta esiintymistiheyksissä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa. Tutkimuksen ennen aikaista keskeyttämistä, kaikkia haittatapahtumia (ja erityisesti infektoita) ja kudoksen avulla vahvistettuja akuutteja maksasiirteen hyljintätapahtumia esiintyi 12 kk kohdalla merkitsevästi yleisemmin sirolimuusihoidon siirtyneessä ryhmässä kuin kalsineuriinin estäjähoitoa jatkaneilla potilailla.

De novo keuhkosiirtopotilailla on raportoitu bronkiaalisia anastomoottisia repeämätapauksia (useimmat fataaleja), kun sirolimuusia on käytetty osana immunosuppressiivista hoito-ohjelmaa.

Systeemiset vaikutukset

Rapamunea saaneilla potilailla on raportoitu heikentynyttä tai hidastunutta haavojen paranemista, mukaan lukien lymfoselea munuaissiirtopotilailla ja haavan avautumista. Lääketieteellisen kirjallisuuden mukaan potilailla, joiden painoindeksi (BMI) on yli 30 kg/m², haavan epänormaalien paranemisen riski saattaa olla korkeampi.

Nesteen kertymistä, kuten perifeeristä turvotusta, imunesteturvotusta, keuhkopussieffuusiota ja perikardiumeffuusiota (mukaan lukien hemodynaamisesti merkittävät effuusiot lapsilla ja aikuisilla) on raportoitu Rapamunea käyttävillä potilailla.

Rapamune-hoidon aikana on esiintynyt kohonneita seerumin kolesteroli- ja triglyseridiarvoja, jotka saattavat vaatia hoitoa. Rapamunea saavia potilaita tulee seurata mahdollisen hyperlipidemian varalta laboratoriotuloksilla ja mikäli hyperlipidemia todetaan, ruokavaliosta, liikunnasta ja rasvoja alentavasta lääkityksestä koostuva hoito tulee aloittaa. Hyöty-haittasuhde tulee arvioida potilailla, joilla hyperlipidemia on todettu ennen Rapamunea sisältävän immunosuppressiivisen hoidon aloittamista. Samoin hyöty-haittasuhdetta tulee arvioida uudelleen potilailla, joilla on hoitoon huonosti reagoiva vaikea hyperlipidemia.

Sakkarosi ja laktoosi

Sakkarosi

Potilaiden, joilla on perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö tai sukraasi-isomaltasiin puute, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Laktoosi

Potilaiden, joilla on perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, synnynnäinen laktaasin puutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Sirolimuusi metaboloituu laajalti suolen limakalvon ja maksan CYP3A4-isotsyymien vaikutuksesta. Sirolimuusi on myös ohutsuolessa sijaitsevan monilääke efflux -pumpun P-glykoproteiinin (P-gp) substraatti. Siksi näihin proteiineihin vaikuttavat lääkeaineet voivat vaikuttaa sirolimuusin imeytymiseen ja eliminaatioon. CYP3A4-estäjät (esim. ketokonatsoli, vorikonatsoli, itrakonatsoli, telitromysiini tai klaritromysiini) hidastavat sirolimuusin metaboliaa ja nostavat sirolimuusitasoa. CYP3A4-induktorit (esim. rifampisiini tai rifabutiini) kiihdyttävät sirolimuusin metaboliaa ja alentavat sirolimuusitasoa. Sirolimuusin antamista samanaikaisesti voimakkaiden CYP3A4-estäjien tai CYP3A4-induktorien kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4).

Rifampisiini (CYP3A4-induktori)

Rifampisiinin toistuva anto laskee sirolimuusipitoisuutta veressä annettaessa Rapamunea 10 mg:n annos oraaliliuosta. Rifampisiini n. 5,5-kertaasti sirolimuusin puhdistuman ja laskee AUC-arvoa noin 82 % ja C_{max} -arvoa noin 71 %. Sirolimuusin ja rifampisiinin samanaikainen käyttö ei ole suositeltavaa (ks. kohta 4.4).

Ketokonatsoli (CYP3A4-estäjä)

Ketokonatsolin toistuva anto vaikutti merkittävästi imeytymisnopeuteen ja imeytyneeseen määrään ja sirolimuusin vaikutukseen Rapamune oraali-annoksesta, mikä näkyi siinä, että sirolimuusin C_{max} 4,4-kertaistui, t_{max} 1,4-kertaistui ja AUC 10,9-kertaistui. Sirolimuusin ja ketokonatsolin samanaikainen käyttö ei ole suositeltavaa (ks. kohta 4.4).

Vorikonatsoli (CYP3A4-estäjä)

Terveillä henkilöillä on raportoitu sirolimuusin C_{max} :in kasvua keskimäärin 7-kertaiseksi ja AUC :n 11-kertaiseksi käytettäessä samanaikaisesti sirolimuusia ja vorikonatsolia. Sirolimuusia annettiin 2 mg:n kerta-annoksena ja vorikonatsolia suun kautta annostuksella 400 mg joka 12. tunti yhden päivän ajan, sitten 100 mg joka 12. tunti 8 päivän ajan. Sirolimuusin ja vorikonatsolin samanaikainen käyttö ei ole suositeltavaa (ks. kohta 4.4).

Diltiatseemi (CYP3A4-estäjä)

Annattaessa samanaikaisesti 10 mg Rapamune oraali-annoksesta ja 120 mg diltiatseemia, sirolimuusin hyötyosuus muuttui merkittävästi. Sirolimuusin C_{max} 1,4-kertaistui, t_{max} 1,3-kertaistui ja AUC 1,6-kertaistui. Sirolimuusi ei vaikuttanut diltiatseemin eikä sen metaboliittien, desasetyyliidiltiatseemin ja desmetyyliidiltiatseemin, farmakokinetiikkaan. Diltiatseemia annattaessa on aiheellista seurata veren sirolimuusipitoisuutta ja tarvittaessa muuttaa annosta.

Verapamiili (CYP3A4-estäjä)

Verapamiilin toistuva anto yhdessä sirolimuusioraaliliuoksen kanssa vaikutti merkittävästi molempien lääkevalmisteiden imeytymisnopeuteen ja -määrään. Sirolimuusin C_{max} kokoveressä nousi 2,3-kertaisesti, t_{max} 1,1-kertaisesti ja AUC vastaavasti 2,2-kertaisesti. Plasman S(-) verapamiilin sekä C_{max} että AUC kasvoivat 1,5-kertaiseksi ja t_{max} lyhenyi 24 %. Sirolimuusin tasoja pitäisi monitoroida ja molempien lääkkeiden sopivaa annostuksen pienentämistä harkita.

Erytromysiini (CYP3A4-estäjä)

Erytromysiinin toistuva anto yhdessä sirolimuusi-oraali-annoksesta lisäsi merkittävästi molempien lääkevalmisteiden imeytymisnopeutta ja -määrää. Sirolimuusin C_{max} kokoveressä nousi 4,4-kertaisesti, t_{max} 1,4-kertaisesti ja AUC vastaavasti 4,2-kertaisesti. Plasman erytromysiiniemäksen C_{max} nousi 1,6-kertaisesti, t_{max} 1,3-kertaisesti ja AUC vastaavasti 1,7-kertaisesti. Sirolimuusin tasoja pitäisi monitoroida ja molempien lääkkeiden sopivaa annostuksen pienentämistä harkita.

Siklosporiini (CYP3A4-substraatti)

Siklosporiini A (CsA) kasvatti merkittävästi sirolimuusin imeytymisnopeutta ja imeytynyttä määrää. Siklosporiinin (300 mg) samanaikainen anto sirolimuusin (5 mg) kanssa nosti sirolimuusin AUC-arvoa 183 %:lla. Annettaessa sirolimuusia (5 mg) kaksi tuntia siklosporiinin jälkeen sirolimuusin AUC-arvo nousi 141 %:lla, vastaavasti annettaessa sirolimuusia (10 mg) neljä tuntia siklosporiinin jälkeen oli nousu 80 %. Siklosporiinin vaikutus näkyi myös sirolimuusin C_{max} :in kasvuna ja t_{max} :in pidentymisenä. Annettaessa sirolimuusia kaksi tuntia ennen siklosporiinia sirolimuusin C_{max} ja AUC eivät muuttuneet. Sirolimuusin kerta-annos ei vaikuttanut siklosporiini-mikroemulsion farmakokineetiikkaan terveillä vapaaehtoisilla, kun niitä annettiin samanaikaisesti tai kun antoväli oli neljä tuntia. On suositeltavaa antaa Rapamune neljä tuntia siklosporiinin (mikroemulsio) jälkeen.

Ehkäisytabletit

Kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei havaittu annettaessa Rapamune oraaliliuosta ja 0,3 mg norgestrelä/0,03 mg etinyliestradiolia. Vaikka kerta-annostuksella toteutetun ehkäisytabletin yhteisvaikutustutkimuksen tulokset eivät osoittaneet farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia, tulokset eivät sulje pois sitä mahdollisuutta, että muutokset farmakokineetiikassa saattavat vaikuttaa ehkäisytabletin tehoon Rapamunen pitkäaikaishoidossa.

Muita mahdollisia yhteisvaikutuksia

CYP3A4-estäjät saattavat heikentää sirolimuusin metaboliaa ja suurentaa sirolimuusin pitoisuuksia veressä. Tällaisia estäjiä ovat tietyt sienilääkkeet (esim. klotrimatsoli, flukonatsoli, itrakonatsoli, vorikonatsoli), tietyt antibiootit (esim. troleandomysiini, telitromysiini, klaritromysiini), tietyt proteaasinestäjät (esim. ritonaviiri, indinaviiri, bocepreviiri, telapreviiri) nikardipiini, bromokriptiini, simetidiini ja danatsoli.

CYP3A4-induktorit saattavat lisätä sirolimuusin metaboliaa ja pienentää sirolimuusin pitoisuutta veressä (esim. mäkikuisma-valmisteet (*Hypericum perforatum*), antikonvulsantit: karbamatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini).

Vaikka sirolimuusi estää ihmismaksan mikrosomaalisia sytokromeja P₄₅₀ CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ja CYP3A4/5 *in vitro*, vaikuttavan aineen ei oleteta estävän näiden isotsyymien toimintaa *in vivo*, koska estovaikutuksen edellyttämät sirolimuusipitoisuudet ovat Rapamunea terapeuttisina annoksina saavilla potilailla havaittuja pitoisuuksia paljon suuremmat. P-gp-estäjät voivat laskea sirolimuusin ulosvirtausta suoliston soluista ja nostaa sirolimuusipitoisuuksia.

Greippimehu vaikuttaa CYP3A4-välitteiseen metaboliaan, mistä syystä sitä tulee välttää.

Farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia saatetaan havaita suoliston motiliteettia edistävien lääkkeiden, kuten sisapridin ja metoklopramidin kanssa.

Sirolimuusin ja seuraavassa mainittujen lääkeaineiden välillä ei ole todettu kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia: asikloviiri, atorvastatiini, digoksiini, glibenklamidi, metyyliprednisoloni, nifedipiini, prednisoloni ja trimetopriimi/ sulfametoksatsoli.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisilla tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Tehokasta ehkäisyä on käytettävä Rapamune-hoidon aikana sekä 12 viikkoa hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.5).

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja sirolimuusin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Ihmisille aiheutuvaa mahdollista riskiä ei tunneta. Rapamunea ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei se ole selvästi välttämätöntä. Tehokkaasta ehkäisystä tulee huolehtia Rapamune-hoidon aikana ja 12 viikon ajan Rapamune-hoidon päättymisen jälkeen.

Imetys

Radioaktiivisen sirolimuusin antamisen jälkeen radioaktiivisuuden erittymistä rintamaitoon havaittiin rotilla. Ei tiedetä, erittyykö sirolimuusi ihmisen rintamaitoon. Koska sirolimuusi voi aiheuttaa haittavaikutuksia rintaruokituille lapsille, rintaruokinta on lopetettava Rapamune-hoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

Sperman laadun heikentymistä on havaittu joillakin Rapamunea käyttäneillä potilailla. Tilanne on useimmissa tapauksissa palautunut ennalleen Rapamunen käytön lopettamisen jälkeen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Rapamunen ei odoteta vaikuttavan ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Munuaissiirteiden hylkimisen ehkäisyn yhteydessä havaitut haittavaikutukset

Yleisimmät haittavaikutukset (esiintyi >10 % potilaista) olivat trombosytopenia, anemia, kuume, verenpaineen nousu, hypokalemia, hypofosfatemia, virtsatietulehdus, hyperkolesterolemia, hyperglykemia, hypertriglyseridemia, vatsakipu, imukudosturvotus, raajojen turvotus, nivelkipu, akne, ripuli, kipu, ummetus, pahoinvointi, päänsärky, kreatiniinin kohoaminen ja laktaattidehydrogenaasin (LDH) kohoaminen.

Haittavaikutusten esiintymistiheys voi lisääntyä sirolimuusin minimipitoisuuden ("trough") kasvaessa.

Seuraava luettelo haittavaikutuksista perustuu sirolimuusilla tehtyihin kliinisiin tutkimuksiin ja markkinoille tulon jälkeiseen kokemukseen.

Haittavaikutukset on esitetty elinjärjestelmittäin ja yleisyysluokittain (potilaiden määrä, joiden odotetaan saavan reaktion) seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100 < 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000 < 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000 < 1/1\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Kussakin yleisyysluokassa haittavaikutukset on lueteltu vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Useimpia potilaita hoidettiin myös toisella immunosuppressiivisella lääkkeellä Rapamunen lisäksi.

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen (≥1/10)	Yleinen (≥1/100, <1/10)	Melko harvinainen (≥1/1000, <1/100)	Harvinainen (≥1/10000, <1/1000)	Yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Infektiot	keuhkokuume, sieni-infektio, virusinfektio, bakteri-infektio, Herpes simplex -infektio, virtsatie-tulehdus	sepsis, pyelonefriitti, sytomegalovirus-infektio, varicella zoster -viruksen aiheuttama Herpes zoster	<i>Clostridium difficile</i> -koliitti, mykobakteeri-infektio (mukaan lukien tuberkuloosi), Epstein–Barrin virusinfektio		
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)		ei-melanootin ihosyöpä*	lymfooma*, pahanlaatuinen melanooma*, elinsiirtoa seuraava lymfoproliferatiivinen häiriö		merkelinsolukarsinooma*
Veri ja imukudos	trombosytopenia, anemia, leukopenia	hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä, neutropenia	pansytopenia, tromboottinen trombosytopeeninen purppura		
Immuunijärjestelmä		yliherkkyys (mukaan lukien angioedeema, anafylaktinen reaktio ja anafylaktoidinen reaktio)			
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	hypokalemia, hypofosfatemia, hyperlipidemia (mukaan lukien hyperkolesterelemia), hyperglykemia, hypertriglyseridemia, diabetes mellitus				
Hermosto	päänsärky				posteriorinen reversiibeli enkefalopatia-oireyhtymä
Sydän	takykardia	perikardiaalinen effuusio			
Verisuonisto	verenpaineen nousu, imukudosturvotus	laskimotromboosi (mukaan lukien syvä laskimotromboosi)	lymfedeema		

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen (≥1/10)	Yleinen (≥1/100, <1/10)	Melko harvinainen (≥1/1000, <1/100)	Harvinainen (≥1/10000, <1/1000)	Yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		keuhkoembolia, pneumoniitti*, keuhkopussi-effuusio, nenäverenvuoto	keuhkoverenvuoto	alveolaarinen proteinoosi	
Ruoansulatuselimistö	mahakipu, ripuli, ummetus, pahoinvointi	pankreatiitti, stomatiitti, askites			
Maksa ja sappi	maksan toimintakokeen poikkeavuus (mukaan lukien kohonnut ASAT ja kohonnut ALAT)		maksan vajaatoiminta*		
Iho ja ihonalainen kudος	ihottuma, akne		eksfoliatiivinen dermatiitti	yliherkkyys-vaskuliitti	
Luusto, lihakset ja sidekudos	nivelkipu	luunekroosi			
Munuaiset ja virtsatiet	proteinuria		nefroottinen oireyhtymä (ks. kohta 4.4), fokaalinen segmentaalinen glomeruloskleroosi*		
Sukupuolielimet ja rinnat	kuukautishäiriö (mukaan lukien amenorrea ja menorragia)	munasarjakysta			
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	turvotus, raajojen turvotus, kuume, kipu, pitkittynyt paraneminen*				
Tutkimukset	laktaattidehydrogenaasin (LDH) kohoaminen, kreatiniinin kohoaminen				

*Katso lisätietoja alla.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Immunosuppressio lisää lymfooman ja muiden, etenkin ihon maligniteettien kehittymisalttiutta (ks. kohta 4.4).

BK-virukseen liittyneitä nefropatioita sekä JC-virukseen liittyneitä progressiivisia multifokaalisia leukoenkefalopatia (PML) -tapauksia on ilmoitettu esiintyneen immunosuppressiivista hoitoa saavilla potilailla, myös Rapamunea käytettäessä.

Hepatotoksisuutta on havaittu, riski saattaa kohota sirolimuusin minimipitoisuuden ("trough") kasvaessa. Harvinaisia fataaleja maksanekroositapauksia on raportoitu korkeiden sirolimuusin minimipitoisuuksien yhteydessä.

Immunosuppressiivista hoitoa saavilla potilailla, myös sirolimuusia käytettäessä, on esiintynyt interstitiaalista keuhkosairautta (mukaan lukien pneumoniitti ja harvinaisissa tapauksissa keuhkokudoksen arpeutumista aiheuttavaa tukkeavaa bronkioliittia [BOOP] ja keuhkofibroosia), joille ei ole todettu infektiosta syytä. Jotkut tapauksista ovat johtaneet kuolemaan. Joissakin tapauksissa interstitiaalinen keuhkosairaus on parantunut sirolimuusihoidon lopettamisen tai annoksen pienentämisen jälkeen. Riski saattaa kohota sirolimuusipitoisuuksien suuretessa.

Siirrännäisleikkauksen jälkeen on raportoitu paranemishäiriöitä, mukaan lukien faskiaalinen aukeama, arpityrä ja anastomoottinen repeämä (esim. haava, suoni, ilmatie, virtsatie, sappi).

Sperman laadun heikentymistä on havaittu joillakin Rapamunea käyttäneillä potilailla. Tilanne on useimmissa tapauksissa palautunut ennalleen Rapamunen käytön lopettamisen jälkeen (ks. kohta 5.3).

Sirolimuusi voi hidastaa munuaistoiminnan palautumista potilailla, joilla siirrännäisen toiminta on viivästynyt.

Sirolimuusin käyttö samanaikaisesti kalsineuriini estäjien kanssa saattaa lisätä kalsineuriini estäjien indusoiman HUS/TTP/TMA:n riskiä.

Fokaalista segmentaalista glomeroluskleroosia on raportoitu.

Nesteen kertymistä, kuten perifeeristä turvotusta, imunesteturvotusta, keuhkopussieffuusiota ja perikardiumeffuusiota (mukaan lukien hemodynaamisesti merkittävät effuusiot lapsilla ja aikuisilla) on raportoitu Rapamunea käyttävillä potilailla.

Tutkimuksessa selvitettiin tehoa ja turvallisuutta vaihdettaessa kalsineuriinin estäjä sirolimuusiin (tavoitepitoisuus 12–20 ng/ml) munuaissiirtopotilaiden ylläpito-hoidossa. Potilaiden mukaanotto lopetettiin alaryhmässä (n=90), jossa alkutilanteen glomerulusten suodattumisnopeus (GFR) oli alle 40 ml/min (ks. kohta 5.1). Sirolimuusilla hoidetussa ryhmässä (n= 60, mediaaniaika siirrosta 36 kuukautta) oli enemmän vakavia haittatapahtumia mukaan lukien keuhkokuume, akuutti hylkimisreaktio, siirrännäisen menetys ja kuolema.

Munasarjakystia ja kuukautishäiriöitä (mukaan lukien amenorrea ja menorragia) on raportoitu. Potilaat, joilla on oireilevia munasarjakystia, tulisi lähettää jatkotutkimuksiin. Munasarjakystien esiintyvyys voi olla suurempi premenopausaalisilla naisilla verrattuna postmenopausaalsiin naisiin. Joissakin tapauksissa munasarjakystat ja kuukautishäiriöt ovat hävinneet, kun Rapamunen käyttö on lopetettu.

Pediatriset potilaat

Lapsilla tai nuorilla (ikä <18 vuotta) ei ole tehty kontrolloituja kliinisiä tutkimuksia, joissa käytetyt annokset olisivat verrattavissa Rapamunen tämänhetkisen käyttöaiheen mukaiseen käyttöön aikuisilla.

Turvallisuutta arvioitiin kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, johon otetuilla alle 18-vuotiailla munuaissiirtopotilailla katsottiin olevan suuri immunologinen riski (määritelmä: anamneesissa vähintään yksi akuutti hyljintäepISODE ja/tai siirteestä otetussa koepalassa kroonista siirännäis nefropatiaa; ks. kohta 5.1). Rapamunen, kalsineuriinin estäjien ja kortikosteroidien yhdistelmän käytön yhteydessä munuaistoiminnan huononemisen, seerumin rasva-arvojen poikkeavuuksien (esim. seerumin kohonneiden triglyseridi- ja kolesteroliarvojen) ja virtsatieinfektioiden riski oli tavallista suurempi. Tutkimuksessa käytetty hoito (Rapamunen jatkuva käyttö yhdessä kalsineuriinin estäjän kanssa) ei ole käyttöaiheen mukaista aikuisilla eikä lapsipotilailla (ks. kohta 4.1).

Toisessa tutkimuksessa, johon otettiin enintään 20-vuotiaita munuaissiirtopotilaita, pyrittiin arvioimaan kortikosteroidihoidon vähittäisen lopettamisen turvallisuutta (6 kk kuluttua elinsiirrosta alkaen), kun potilas oli aloittanut elinsiirron yhteydessä immunosuppressiivisen hoidon, jossa käytettiin sekä Rapamunea että kalsineuriinin estäjää täysimääräisinä immunosuppressiivisina annoksina yhdessä basiliksimabi-induktion kanssa. Tutkimukseen otettiin 274 potilasta, ja heistä 19:lle (6,9 %) ilmoitettiin kehittyneen elinsiirron jälkeinen lymfoproliferatiivinen tauti (PTLD). 89 potilaan tiedettiin olleen seronegatiivisia Epstein–Barrin viruksen (EBV:n) suhteen ennen elinsiirtoa, ja 13:lle heistä (15,6 %) ilmoitettiin kehittyneen PTLD. Kaikki PTLD-tautiin sairastuneet olivat alle 18-vuotiaita.

Rapamunen käytöstä on niin vähän kokemusta, että sitä ei voida suositella lapsille eikä nuorille (ks. kohta 4.2).

S-LAM-potilailla havaitut haittavaikutukset

Turvallisuutta arvioitiin kontrolloidussa 89 LAM-potilaan tutkimuksessa, johon osallistuneista S-LAM-potilaita oli 81, joista 42 sai Rapamune-hoitoa (ks. kohta 5.1). S-LAM-potilailla havaitut haittavaikutukset olivat yhdenmukaisia turvallisuusprofiilin kanssa, joka valmisteella tunnetaan munuaissiirteiden hylkimisen ehkäisyn käyttöaiheessa. Näiden haittojen lisäksi todettiin painonlaskua, jonka ilmoitettu ilmaantuvuus tässä tutkimuksessa oli Rapamunella suurempi kuin lumelääkkeellä havaittu (yleinen 9,5 % vs. yleinen 2,6 %).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannoksesta on vielä vähän kokemusta. Yhdelle potilaalle tuli eteisvärinäkohtaus hänen otettuaan 150 mg Rapamunea. Yliannostuksen aiheuttamat haittavaikutukset ovat yleensä samanlaiset kuin kohdassa 4.8 on esitetty. Yleinen tukihoito tulee aloittaa kaikissa yliannostapauksissa. Huonon vesiliukoisuuden ja suuren erytrosyytteihin ja plasmaproteiineihin sitoutuvuuden vuoksi on todennäköistä, että Rapamune ei ole merkittävässä määrin poistettavissa dialyysillä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunosuppressantit, selektiiviset immunosuppressantit, ATC-koodi: L04A A10.

Sirolimuusi estää useimpien ärsykkeiden aiheuttaman T-solujen aktivaation salpaamalla kalsiumista riippuvaa ja kalsiumista riippumatonta solunsisäistä viestintää. Tutkimusten mukaan sen vaikutukset välittyvät mekanismilla, joka eroaa siklosporiinin, takrolimuusin ja muiden immunosuppressiivisten aineiden mekanismista. Kokeellinen näyttö viittaa siihen, että sirolimuusi sitoutuu spesifiseen soluliman proteiiniin FKPB 12:een ja että FKPB 12 -sirolimuusikompleksi estää nisäkkään rapamysiinin kohteen aktivoitumista (mammalian Target Of Rapamycin, mTOR), joka on solusyklin etenemisen kannalta kriittinen kinaasi. Tämä mTOR-esto saa aikaan useiden spesifisten transduktioreittien salpauksen. Nettovaikutuksena on lymfosyyttiaktivaation estyminen, minkä seurauksena on immunosuppressio.

Eläimillä sirolimuusi vaikuttaa suoraan T- ja B-solujen aktivaatioon mikä vaimentaa immuunivälitteisiä reaktioita kuten siirteen hylkimistä.

LAM:ssa keuhkokudokseen infiltroituu sileälihaksen kaltaisia soluja, joissa on tuberoosiskleroosikompleksin (TSC) geenin inaktivoivia mutaatioita (LAM-soluja). TSC-geenin heikentynyt toiminta aktivoi mTOR-signaalireittiä, mikä johtaa solujen lisääntymiseen ja lymfangiogeneettisten kasvutekijöiden vapautumiseen. Sirolimuusi estää aktivoitunutta mTOR-reittiä ja siten LAM-solujen lisääntymistä.

Kliiniset tutkimukset

Elinsiirännäisen hylkimisen ehkäisy

Potilaita, joilla oli vähäinen tai kohtalainen immunologinen riski, tutkittiin faasi 3-tutkimuksessa, jossa siklosporiinihoito lopetettiin Rapamune-hoidon jatkuessa. Mukana olleet potilaat saivat munuaissiirännäisen joko kuolleelta tai elävältä luovuttajalta. Lisäksi, mukaan otettiin jo aiemmin elinsiirännäisen saaneita potilaita, joiden aiempi siirre toimi vähintään 6 kuukauden ajan elinsiirron jälkeen. Siklosporiinihoitoa ei lopetettu potilailla, joilla esiintyi Banff Grade 3 akuutteja hylkimisjaksoja, olivat dialyysiriippuvaisia, joiden seerumin kreatiniinipitoisuus oli > 400 µmol/l tai joiden munuaistoiminta oli riittämätöntä tukeakseen siklosporiinin lopettamista. Potilaita, joilla oli korkea immunologinen riski siirteen hylkimisille, ei ollut riittävästi mukana kyseisessä siklosporiinin lopettamista ja Rapamunen ylläpitohoitoa käsitelleissä tutkimuksissa. Siksi kyseiselle potilasryhmälle Rapamune-hoitoa ei suositella.

12, 24 ja 36 kuukauden kohdalla siirteen ja potilaan henkiinjääminen olivat vastaavat molemmilla ryhmillä. 48 kuukauden kohdalla siirteen henkiinjääminen oli tilastollisesti merkittävästi parempi ryhmällä, jolla siklosporiinihoito lopetettiin Rapamune hoidon jatkuessa, verrattuna ryhmään, jolla siklosporiinihoito jatkui Rapamune-hoidon rinnalla (sekä mukaan luettuna että poissuljettuna seurannasta pois pudonneet). Ryhmällä, jolla siklosporiinihoito lopetettiin, oli merkittävästi suurempi määrä hylkimisreaktioita (osoitettuna biopsialla) 12 kuukauden aikana tutkimuksen aloittamisesta

(9,8 %) verrattuna ryhmään, joilla siklosporiinihoitoa jatkettiin (4,2 %). Sen jälkeen ero kahden ryhmän välillä ei ollut merkittävä.

Glomerulusten suodattumisnopeuden (GFR) keskiarvo 12, 24, 36, 48 ja 60 kuukauden kohdalla oli merkittävästi korkeampi potilailla, joilla siklosporiinihoito lopetettiin, kuin niillä, joilla siklosporiinihoitoa jatkettiin Rapamune-hoidon kanssa. 36 kuukauden ja sen jälkeen saatujen tulosten perusteella tutkimukset päätettiin lopettaa ryhmälle, jolla siklosporiinihoitoa jatkettiin Rapamune-hoidon kanssa. Tulokset osoittivat eron siirteen henkiinjäämisessä ja munuaisten toiminnassa suurenevan ja verenpaineen olevan merkittävästi alhaisempi ryhmällä, jolla siklosporiinihoito lopetettiin. 60 kuukauden kohdalla muiden kuin ihon pahanlaatuisten kasvainten esiintyvyys oli huomattavasti korkeampi kohortilla, jolla siklosporiinihoitoa jatkettiin (8,4 %), kuin kohortilla, jolla siklosporiinihoito lopetettiin (3,8 %). Ensimmäisen ihosyövän esiintyminen viivästy merkittävästi.

Tehoa ja turvallisuutta vaihdettaessa kalsineuriinin estäjä Rapamuneen munuaissiirtopotilailla ylläpito-hoidossa (6–120 kuukautta siirron jälkeen) tutkittiin satunnaistetussa, monikeskus-kontrolloidussa tutkimuksessa, stratifioituna alkutilanteen glomerulusten suodattumisnopeudella (GFR, 20–40 ml/min tai yli 40 ml/min). Samanaikaisia immunosuppressiivisia aineita olivat mykofenolaattimofetiili, atsatiopriini ja kortikosteroidit. Potilasryhmän, joilla alkutilanteen GFR oli alle 40 ml/min, mukaanotto keskeytettiin turvallisuustapausten vuoksi (ks. kohta 4.8).

Potilasryhmällä, jolla alkutilanteen GFR oli yli 40 ml/min, munuaisten toiminta ei yleisesti parantunut. Akuutin hylkimisreaktion, siirrännäisen menetyksen ja kuoleman esiintyvyys olivat yhtä suuret yhden ja kahden vuoden kohdalla. Hoidon äkillisiä haittavaikutuksia esiintyi enemmän kuuden ensimmäisen kuukauden aikana Rapamuneen vaihtamisen jälkeen. 24 kuukauden kohdalla potilasryhmällä, jolla alkutilanteen GFR oli yli 40 ml/min, virtsan valkuaisaineen osuuden keskiarvo ja mediaani kreatiniinista olivat merkittävästi suuremmat Rapamuneen vaihtaneella ryhmällä, kuin niillä, jotka jatkoivat kalsineuriinin estäjä -hoitoa (ks. kohta 4.4). Uusia nefrooseja (nefroottinen oireyhtymä) raportoitiin myös (ks. kohta 4.8).

Kahden vuoden kohdalla muiden pahanlaatuisten ihokasvainten kuin melanooman esiintyvyys oli merkittävästi vähäisempää Rapamuneen vaihtaneella ryhmällä (1,8 %) kuin kalsineuriinin estäjä -hoitoa jatkaneella ryhmällä (6,9 %). Tutkimuspotilaiden alaryhmässä, joilla alkutilanteen GFR oli yli 40 ml/min ja virtsan erityisnormaali, GFR oli korkeampi yhden ja kahden vuoden kohdalla Rapamuneen vaihtaneilla potilailla kuin vastaavilla kalsineuriinin estäjä-hoitoa jatkaneilla potilailla. Akuutteja hylkimisreaktioita, siirrännäisen menetyksiä ja kuolemia esiintyi saman verran, mutta virtsan valkuaisaineen erityisnormaali nousi Rapamuneen vaihtaneella potilasryhmällä.

Avoimessa, satunnaistetussa, vertailevassa monikeskustutkimuksessa, jossa munuaissiirtopotilaat joko vaihdettiin takrolimuusista sirolimuusiin 3–5 kuukautta munuaissiirron jälkeen tai he pysyivät takrolimuusihoidossa, munuaisten toiminnassa ei ollut merkitsevää eroa 2 vuoden kohdalla. Ryhmässä, joka vaihtoi sirolimuusiin, oli enemmän haittatapahtumia (99,2 % vs. 91,1 %, $p=0,002^*$) ja hoitoja keskeytettiin enemmän haittatapahtumien vuoksi (26,7 % vs. 4,1 %, $p>0,001^*$) takrolimuusiryhmään verrattuna. Biopsialla vahvistetun akuutin hyljinnän ilmaantuvuus oli korkeampi ($p=0,020^*$) sirolimuusiryhmän potilailla (11, 8,4 %) kuin takrolimuusiryhmässä (2, 1,6 %) 2 vuoden aikana; sirolimuusiryhmässä useimmat hylkimisreaktiot olivat vakavuudeltaan lieviä (8/9 [89 %] T-solu BCAR, 2/4 [50 %] vasta-ainevälitteinen BCAR). Potilaat, joilla todettiin sekä vasta-ainevälitteinen hyljintä että T-soluvälitteinen hyljintä samassa biopsiassa, laskettiin kerran kussakin kategoriassa. Useammalle sirolimuusiin vaihtaneelle potilaalle puhkesi diabetes mellitus. Uudeksi taudiksi määriteltiin minkä tahansa diabeteslääkkeen joko vähintään 30 vuorokauden ajan jatkunut käyttö tai satunnaistamisen jälkeen käyttö yhtämittaisesti (ilman taukoa) vähintään 25 vuorokauden ajan, verengluukoosin paastoarvo ≥ 126 mg/dl tai verengluukoosin ei-paastoarvo ≥ 200 mg/dl satunnaistamisen jälkeen (18,3 % vs. 5,6 %, $p=0,025^*$). Sirolimuusiryhmässä havaittiin pienempi ihon levyepiteelikarsinooman ilmaantuvuus (0 % vs. 4,9 %). * Huom: p-arvoissa ei ole huomioitu toistetun testauksen vaikutusta.

Kahdessa kliinisessä monikeskus-tutkimuksessa *de novo* munuaissiirteen saajilla, joita hoidettiin Rapamunella, mykofenolaattimofetiililla (MMF), kortikosteroideilla ja IL-2 reseptorin antagonistilla,

esiintyi huomattavasti enemmän akuutteja hylkimisreaktioita ja lukumääräisesti enemmän kuolemia kuin potilailla, joita hoidettiin kalsineuriinin estäjällä, MMF:lla, kortikosteroideilla ja IL-2 reseptorin antagonisteilla (ks. kohta 4.4). Munuaisten toiminta ei ollut parempi *de novo* munuaissiirteeseen saajilla, jotka saivat Rapamune-hoitoa ilman kalsineuriinin estäjää. Toisessa tutkimuksessa käytettiin daklitsumabin lyhennettyä annostelua.

Satunnaistetussa tutkimuksessa vertailtiin ramipriilia ja lumelääkettä proteinurian ehkäisyssä kalsineuriinin estäjistä sirolimuusiin vaihtaneilla munuaissiirteepotilailla. 52 viikon seurannassa havaittiin ero biopsialla vahvistetun akuutin hylkimisreaktion saaneiden potilaiden määrässä seuraavasti: ramipriililla 13 (9,5 %) ja lumelääkkeellä 5 (3,2 %); $p = 0,073$. Potilailla, joille aloitettiin 10 mg:n ramipriilihoito, biopsialla vahvistettuja akuutteja hylkimisreaktioita esiintyi enemmän (15 %) verrattuna potilaisiin, joille aloitettiin 5 mg:n ramipriilihoito (5 %). Useimmat hylkimisreaktiot esiintyivät ensimmäisten kuuden kuukauden kuluessa hoidon vaihtamisesta ja olivat vaikeusasteeltaan lieviä; siirteiden menetyksiä ei raportoitu tutkimuksen aikana (ks. kohta 4.4).

Sporadinen lymphangioliomyomatoosi (S-LAM) –potilaat

Rapamunen turvallisuutta ja tehoa S-LAM:n hoidossa on arvioitu satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, kontrolloidussa monikeskustutkimuksessa. Tässä tutkimuksessa verrattiin Rapamunea (annos muutettu vastaamaan pitoisuutta 5–15 ng/ml) lumelääkkeeseen 12 kuukauden hoitajakson ajan, minkä jälkeen seurasi 12 kuukauden havainnointijakso. Kolmeentoista tutkimuskeskukseen Yhdysvalloissa, Kanadassa ja Japanissa otettiin 89 TSC-LAM- (tuberoosiskleroosikompleksi-LAM) ja S-LAM-potilasta, joista S-LAM oli 81 potilaalla. S-LAM-potilaista 39 satunnaistettiin saamaan lumelääkettä ja 42 potilasta Rapamunea. Tärkein mukaanottokriteeri oli bronkodilataation jälkeinen uloshengityksen sekuntikapasiteetti (FEV_1), jonka piti lähtökäynnillä olla ≤ 70 % ennusteesta. Mukaan otetuilla S-LAM-potilailla oli kohtalaisen pitkälle edennyt keuhkosairaus ja FEV_1 oli lähtötilanteessa $49,2 \pm 13,6$ % (keskiarvo \pm keskihajonta) ennustearvosta. Ensisijainen päätetapahtuma oli ryhmien välinen ero FEV_1 -arvon muutosnopeudessa (arvon pieneneminen). Hoitajakson aikana FEV_1 -arvon pienenemän keskiarvo \pm keskihajonta S-LAM-potilailla oli -12 ± 2 ml kuukautta kohti lumelääkeryhmässä ja $0,3 \pm 2$ ml kuukautta kohti Rapamuneryhmässä ($p < 0,001$). Ryhmien välinen absoluuttinen ero FEV_1 -arvon keskimääräisessä muutoksessa hoitajakson aikana oli 152 ml tai noin 11 % keskimääräisestä FEV_1 -arvosta tutkimukseen ottohetkellä.

Lumelääkeryhmään verrattuna seuraavat mittarit paranivat sirolimuusiryhmässä lähtötilanteesta kuukauteen 12 mennessä S-LAM-potilailla: nopea vitaalikapasiteetti (-12 ± 3 vs. 7 ± 3 ml kuukautta kohti, $p < 0,001$), seerumin endoteelikasvutekijä D (VEGF-D; $-8,6 \pm 15,2$ vs. $-85,3 \pm 14,2$ pg/ml kuukautta kohti, $p < 0,001$) ja elämänlaatu (elämänlaatu mittavaan VAS-janan [Visual Analogue Scale – Quality of Life, VAS-QOL] pistemäärä: $-0,3 \pm 0,2$ vs. $0,4 \pm 0,2$ kuukautta kohti, $p = 0,022$) ja toimintakyky ($-0,009 \pm 0,005$ vs. $0,004 \pm 0,004$ kuukautta kohti, $p = 0,044$). Ryhmien välillä ei ollut merkitsevää eroa tällä ajanjaksolla toiminnallisen jäännöstilavuuden, 6 minuutin kävelyetäisyyden, keuhkojen hiilimonoksidin diffuusiokapasiteetin tai yleisten hyvinvointia kuvaavien pisteiden muutoksissa S-LAM-potilailla.

Pediatriset potilaat

Rapamunea arvioitiin 36 kk pituisessa kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, johon otetuilla alle 18-vuotiailla munuaissiirtopotilailla katsottiin olevan suuri immunologinen riski (määritelmä: anamneesissa vähintään yksi akuutti hyljintäepisodi ja/tai siirteestä otetussa koepalassa kroonista siirrännäis nefropatiaa). Tutkimushenkilöiden tuli käyttää joko Rapamunea (sirolimuusipitoisuuksien tavoitealue 5–15 ng/ml) yhdessä kalsineuriinin estäjän ja kortikosteroidien kanssa tai kalsineuriinin estäjäpohjaista immunosuppressiivista hoitoa ilman Rapamunea. Rapamune-ryhmä ei osoittautunut verokkiryhmää paremmaksi, kun arvioinnissa tarkasteltiin ensimmäistä biopsialla vahvistettua akuuttia hylkimisreaktiota, siirteen menetystä tai kuolemaa. Kummassakin ryhmässä esiintyi yksi kuolemantapaus. Rapamunen, kalsineuriinin estäjien ja kortikosteroidien yhdistelmän käytön yhteydessä munuaistoiminnan huononemisen, seerumin rasva-arvojen poikkeavuuksien (esim. seerumin kohonneiden triglyseridi- ja kokonaiskolesteroliarvojen) ja virtsatieinfektioiden riski oli tavallista suurempi (ks. kohta 4.8).

Lapsilla tehdyssä kliinisessä elinsiirtotutkimuksessa todettiin, että PTLD-tapausten esiintymistiheys oli sietämättömän suuri, kun lapsille ja nuorille annettiin täysimääräisiä annoksia Rapamunea yhdessä täysimääräisten kalsineuriinin estäjäannosten, basiliksiabin ja kortikosteroidien kanssa (ks. kohta 4.8).

Potilailla, jotka saivat myeloablatiivisen kantasolusiirteen syklofosfamidia ja kokokehosädetyistä käyttäen, tutkittiin maksan veno-okklusiivista tautia (VOD) taannehtivasti. Rapamune-hoitoa saaneilla potilailla todettiin maksan veno-okklusiivisen taudin esiintymistiheyden nousua, erityisesti kun Rapamunea annosteltiin yhdistelmähoitona metotreksaatin kanssa.

5.2 Farmakokinetiikka

Suuri osa yleisestä farmakokineettisestä tiedosta on kerätty Rapamune oraaliliuosta käyttämällä, nämä tulokset esitetään ensin. Suoraan tablettimuotoon liittyvä tieto on esitetty erikseen *Oraalinen tabletti* osiossa.

Oraaliliuos

Rapamune oraaliliuoksen annon jälkeen sirolimuusi imeytyy nopeasti ja huippupitoisuuden saavuttamiseen kuluu terveillä vapaaehtoisilla 1 tunti yhden annoksen jälkeen ja 2 tuntia potilailla, joilla on vakaasti toimiva munuaissiirre ja jotka saavat toistuvasti sirolimuusia. Sirolimuusin systeeminen hyötyosuus annettaessa sitä samanaikaisesti siklosporiinin (Sandimmun) kanssa on noin 14 %. Toistuvassa annostelussa sirolimuusin keskimääräinen pitoisuus veressä on noin kolminkertainen. Eliminointi puolintumisaika oli toistuvien oraalisten annosten jälkeen vakailta munuaissiirtopotilailla 62 ± 16 h, ja keskimääräiset vakaan tilan pitoisuudet saavutettiin 5–7 päivän kuluttua. Veri/plasma-suhde (B/P) on 36, mikä osoittaa, että sirolimuusi jakautuu laajalti verisoluihin.

Sirolimuusi on sekä sytokromi P450 IIIA4:n (CYP3A4) että P-glykoproteiinin substraatti. Sirolimuusi metaboloituu laajalti O-demetylaation ja/tai hydroksylaation kautta. Seitsemän päämetaboliittia, mm. hydroksyyli, demetyyli ja hydroksidemetyyli, voidaan todeta kokoverestä. Sirolimuusi on pääkomponentti ihmisen veressä ja vaikuttaa yli 90 % immunosuppressioon. Annettaessa kerta-annoksena ^{14}C -merkittyä sirolimuusia terveille vapaaehtoisille, suurin osa (91,1 %) radioaktiivisuudesta tavattiin ulosteesta ja vain vähäinen määrä (2,2 %) erittyi virtsaan.

Rapamunella suoritetuissa kliinisissä tutkimuksissa ei ollut riittävästi yli 65-vuotiaita potilaita, jotta olisi voitu selvittää reagoivatko he eri tavalla kuin nuoremmat potilaat. Sirolimuusin pienimmät pitoisuudet 35:llä yli 65-vuotiaalla munuaissiirtopotilaalla olivat samat kuin 18–65-vuotiailla aikuisilla (n=822).

Dialyysihoidossa olevilla lapsipotilailla (30–50 %:n väheneminen glomerulussuodatusnopeudessa), joiden ikä oli 5–11 vuotta ja 12–18 vuotta keskimääräinen painon suhteen normalisoitu CL/F oli

suurempi nuoremmilla lapsipotilailla (580 ml/h/kg) kuin vanhemmilla lapsipotilailla (450 ml/h/kg) verrattuna aikuisiin (287 ml/h/kg). Ikäryhmissä eri yksilöiden välillä oli suurta vaihtelevuutta.

Sirolimuusipitoisuuksia mitattiin pitoisuuden suhteen kontrolloiduissa tutkimuksissa, joihin osallistuneet munuaissiirteeseen saaneet lapsipotilaat käyttivät myös siklosporiinia ja kortikosteroideja. Pienimpien pitoisuuksien tavoitealue oli 10–20 ng/ml. Vakaassa tilassa 8 lasta, joiden ikä oli 6–11 vuotta, sai $1,75 \pm 0,71$ mg/vrk annoksia (keskiarvo \pm keskihajonta; $0,064 \pm 0,018$ mg/kg, $1,65 \pm 0,43$ mg/m²). 14 nuorta, joiden ikä oli 12–18 vuotta, sai $2,79 \pm 1,25$ mg/vrk annoksia (keskiarvo \pm keskihajonta; $0,053 \pm 0,0150$ mg/kg, $1,86 \pm 0,61$ mg/m²). Lasten ryhmässä painon suhteen vakioitu Cl/F oli suurempi (214 ml/h/kg) kuin nuorilla (136 ml/h/kg). Nämä tiedot viittaavat siihen, että lapsilla tarvitaan samankaltaisten tavoitepitoisuuksien saavuttamiseksi suurempia annoksia suhteessa painoon kuin nuorilla tai aikuisilla. Lapsia koskevia erityisiä annostussuosituksia ei kuitenkaan voida vahvistaa ennen kuin aiheesta saadaan lisää tietoja.

Lievässä tai kohtalaisessa maksan vajaatoiminnassa (Child-Pugh A tai B) sirolimuusin AUC nousi 61 % ja $t_{1/2}$ 43 % ja Cl/F pieneni 33 % verrattuna normaaleihin terveisiin koehenkilöihin. Potilailla, joilla oli vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka C), sirolimuusin AUC-keskiarvot suurensivat 210 %, lääkkeen keskimääräinen $t_{1/2}$ piteni 170 % ja Cl/F pieneni 67 % verrattuna terveisiin henkilöihin. Maksan vajaatoimintapotilailla lääkkeen puoliintumisaika on tavanomaista pidempi, joten vakaan tilan pitoisuudet saavutetaan hitaammin.

Farmakokinetiikan/farmakodynamiikan yhteys

Sirolimuusin farmakokinetiikka on hyvin samanlaista ryhmissä, joiden munuaistoiminta vaihtelee normaalista toimimattomiin munuaisiin (dialyysipotilaat).

Oraalinen tabletti

0,5 mg:n tabletti ei ole täysin bioekvivalentti 1, 2 tai 5 mg:n tablettien kanssa C_{max} :in suhteen. Siksi 0,5 mg:n tabletteja ei pidä käyttää korvaamaan muita vahvuuksia.

Terveillä vapaaehtoisilla sirolimuusin keskimääräinen biologinen hyötyosuus kerta-annoksen jälkeen oli tablettimuodolla 27 % korkeampi kuin oraaliliuoksella. C_{max} -keskiarvo alentui 35 % ja t_{max} -keskiarvo kasvoi 82 %. Ero hyötyosuudessa oli pienempi munuaissiirteeseen saaneilla potilailla steady-state annostelun aikana. Terapeuttinen samanarvoisuus on osoitettu satunnaistetussa tutkimuksessa, johon osallistui 477 potilasta. Potilaiden vaihtaessa oraaliliuoksesta tablettimuotoon tai päinvastoin, on suositeltavaa jatkaa samalla annoksella ja määrittää sirolimuusipitoisuus 1–2 viikon kuluttua vaihdosta. Tällä varmistetaan, että pitoisuus on suositellulla tavoitealueella. On suositeltavaa, että sirolimuusin minimipitoisuus määritellään myös vaihtaessa toisesta tablettivahvuudesta toiseen.

Rapamune tabletteja saaneilla 24:llä terveellä vapaaehtoisella runsasrasvainen ruoka nosti sirolimuusin C_{max} -arvoa 65 %, t_{max} -arvoa 32 % ja AUC-arvoa 23 %. Vaihtelevuuden minimoimiseksi Rapamune tabletit tulee ottaa yhdenmukaisesti joko ruoan kanssa tai ilman. Greippimehu vaikuttaa CYP3A4-välitteiseen metaboliaan, joten sitä tulee välttää.

Rapamune tablettien (5 mg) kerta-annoksen jälkeen sirolimuusin pitoisuudet ovat terveillä henkilöillä verrannolliset annokseen, annosvälillä 5–40 mg.

Rapamunen kliinisiin tutkimuksiin ei osallistunut riittävästi yli 65-vuotiaita potilaita, jotta voitaisiin päätellä onko iäkkäiden potilaiden vaste erilainen verrattuna nuorempiin potilaisiin. Annettaessa Rapamune-tabletteja 12:lle yli 65-vuotiaalle munuaissiirtopotilaalle tulokset olivat samanlaisia kuin 18–65-vuotiailla aikuisipotilailla (n=167).

Aloitushoito (2–3 kuukautta elinsiirron jälkeen): Useinmilla potilailla, jotka saivat Rapamune tabletteja kyllästysannoksena 6 mg ja sen jälkeen aloittivat 2 mg ylläpitoannoksen, koko veren sirolimuusipitoisuudet saavuttivat nopeasti suositellun tavoiteminimipitoisuustason (4–12 ng/ml, kromatografinen määrittäminen). Päivittäisten 2 mg:n Rapamune tablettiannosten jälkeen sirolimuusin

farmakokineettiset parametrit olivat siklosporiini-mikroemulsiota (4 tuntia ennen Rapamune tabletteja) ja kortikosteroideja saaneilla 13 munuaissiirtopotilaalla 1 ja 3 kuukauden kuluttua elinsiirrosta kerättyjen tietojen perusteella seuraavat: $C_{\min,ss}$ $7,39 \pm 2,18$ ng/ml; $C_{\max,ss}$ $15,0 \pm 4,9$ ng/ml; $t_{\max,ss}$ $3,46 \pm 2,40$ tuntia; $AUC_{\tau,ss}$ 230 ± 67 ng.h/ml; CL/F/WT 139 ± 63 ml/h/kg (parametrit laskettu LC/MS/MS-menetelmällä saaduista tuloksista). Samassa kliinisessä tutkimuksessa olivat vastaavat tulokset oraaliliuoksella seuraavat: $C_{\min,ss}$ $5,40 \pm 2,50$ ng/ml, $C_{\max,ss}$ $14,4 \pm 5,3$ ng/ml, $t_{\max,ss}$ $2,12 \pm 0,84$ tuntia, $AUC_{\tau,ss}$ 194 ± 78 ng.h/ml, CL/F/W 173 ± 50 ml/h/kg. Koko veren sirolimuusipitoisuudet määritettynä LC/MS/MS-menetelmällä olivat merkitsevässä korrelaatioissa ($r^2 = 0,85$) $AUC_{\tau,ss}$:n kanssa.

Kaikkien siklosporiinia samanaikaisesti käyttäneiden potilaiden seurantaan perustuen sirolimuusin keskipitoisuudet veressä olivat $8,6 \pm 3,0$ ng/ml ($5,0$ – 13 ng/ml) (ilmoitettuna kromatografisen määrittelyn arvoina) vuorokausiannosten ollessa vastaavasti $2,1 \pm 0,70$ mg ($1,5$ – $2,7$ mg) (ks. kohta 4.2).

Ylläpitohoito: Siklosporiinin lopettamisen jälkeisten 3–12 kuukauden aikana sirolimuusin keskipitoisuudet veressä olivat $19 \pm 4,1$ ng/ml (14 – 24 ng/ml) (ilmoitettuna kromatografisen määrittelyn arvoina) vuorokausiannosten ollessa vastaavasti $8,2 \pm 4,2$ mg ($3,6$ – $13,6$ mg) (ks. kohta 4.2). Näin ollen, sirolimuusiannoksen tuli olla noin 4-kertainen, jotta se vastasi tarvetta, joka aiheutui farmakokineettisen yhteisvaikutuksen häviämisestä (annostarve kaksinkertaistui) sekä siitä, että siklosporiinin lopettamisen takia immunosuppressiivinen tarve kohoaa (annostarve kaksinkertaistuu).

Lymphangioleiomyomatoosi (LAM)

LAM-potilaita koskeneessa kliinisessä tutkimuksessa, jossa sirolimuusitablettiannos oli 2 mg/vrk, veren pienimmän sirolimuusipitoisuuden mediaani oli 3 hoitoviikon jälkeen 6,8 ng/ml (kvartiiliväli 4,6–9,0 ng/ml; $n = 37$). Pitoisuusseurannassa (tavoitepitoisuus 5–15 ng/ml) sirolimuusipitoisuuden mediaani oli 12 kuukauden hoidon lopussa 6,8 ng/ml (kvartiiliväli 5,9–8,9 ng/ml; $n = 37$).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Haittavaikutuksia, joita ei havaittu kliinisissä tutkimuksissa, mutta joita on esiintynyt eläimillä samalla altistustasolla kuin kliinisessä käytössä ja joilla saattaa olla merkitystä kliinisessä käytössä ovat: haimasaarekesolujen vakuolisoituminen, kivesten tubulaaridegeneraatio, maha-suolikanavan haavaumat, luunmurtumat ja kallukset, maksan hematopoiesi ja keuhkojen fosfolipidoosi.

Sirolimuusi ei ollut mutageeninen bakteerien käänteismutaatiokokeessa, kiinanhamsterin munasarjan kromosomipoikkeavuuskokeessa, hiiren lymfoomasolun mutaatiotutkimuksessa *in vitro* eikä hiiren mikronukleustestissä *in vivo*.

Hiirillä ja rotilla tehdyissä karsinogeenisuus-tutkimuksissa lymfoomien määrä (uros ja naaras hiiret), maksasoluadenooman ja -karsinooman määrä (uros hiiret) sekä granulosityttisen leukemian määrä (naaras hiiret) lisääntyivät. Immunosuppressiivisten aineiden kroonisen käytön tiedetään voivan aiheuttaa maligniteetteja (lymfooma), ja niitä on ilmoitettu esiintyneen potilailla harvinaisissa tapauksissa. Tutkimuksessa havaittujen kroonisten ulseratiivisten ihomuutosten lisääntyminen hiirillä on saattanut liittyä krooniseen immunosuppressioon. Rottatutkimuksessa havaitut kivesten välisoluadenoomat olivat todennäköisesti osoitus lajikohtaisesta vasteesta luteinisoivan hormonin pitoisuuksiin, ja niiden kliinistä merkitystä pidetään yleensä vähäisenä.

Lisääntymiskyvyn muutoksia mitanneissa tutkimuksissa havaittiin urosrottien hedelmällisyyden heikkenemistä. Siittiöiden määrä väheni rotilla, osin korjautuvasti, 13 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa. Kivesten painon vähentymistä ja/tai histologisia vaurioita (esim. tubulusatrofiaa ja tubulusten jättisoluja) todettiin rotilla ja yhdessä apinatutkimuksessa. Rotilla sirolimuusi aiheutti alkio- ja sikiötoksisuutta, mikä ilmeni kuolevuutena ja sikiöiden alhaisempana painona (ja siihen liittyvänä luuston luutumisen viivästyminenä). (ks. kohta 4.6).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Laktoosimonohydraatti
Makrogoli
Magnesiumstearaatti
Talkki

Tabletin päällyste:

Rapamune 0,5 mg tabletti, päällystetty

Makrogoli
Glyserolimono-oleaatti
Kelmunmuodostaja (shellakka)
Kalsiumsulfaatti
Mikrokiteinen selluloosa
Sakkarooosi
Titaanidioksidi
Keltainen rautaoksidi (E172)
Ruskea rautaoksidi (E172)
Poloksameeri 188
Alfatokoferoli
Povidoni
Karnaubavaha
Painomuste (shellakka, punainen rautaoksidi, propyleeniglykoli [E1520], väkevä ammoniakki , simetikoni)

Rapamune 1 mg tabletti, päällystetty

Makrogoli
Glyserolimono-oleaatti
Kelmunmuodostaja (shellakka)
Kalsiumsulfaatti
Mikrokiteinen selluloosa
Sakkarooosi
Titaanidioksidi
Poloksameeri 188
Alfatokoferoli
Povidoni
Karnaubavaha
Painomuste (shellakka, punainen rautaoksidi, propyleeniglykoli [E1520], väkevä ammoniakki , simetikoni)

Rapamune 2 mg tabletti, päällystetty

Makrogoli
Glyserolimono-oleaatti
Kelmunmuodostaja (shellakka)
Kalsiumsulfaatti
Mikrokiteinen selluloosa
Sakkarooosi
Titaanidioksidi
Keltainen rautaoksidi (E172)
Ruskea rautaoksidi (E172)
Poloksameeri 188
Alfatokoferoli

Povidoni
Karnaubavaha
Painomuste (shellakka, punainen rautaoksidi, propyleeniglykoli [E1520], väkevä ammoniakki ,
simetikoni)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

Rapamune 0,5 mg tabletti, päällystetty
2 vuotta.

Rapamune 1 mg tabletti, päällystetty
3 vuotta.

Rapamune 2 mg tabletti, päällystetty
3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Pidä läpipainopakkaus ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Kirkas polyvinylikloridi (PVC)/polyetyleni (PE)/polyklorotrifluoroetyleni (Aclar) -alumiini
läpipainopakkaus. 30 ja 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

Rapamune 0,5 mg tabletti, päällystetty
EU/1/01/171/013-014

Rapamune 1 mg tabletti, päällystetty
EU/1/01/171/007-008

Rapamune 2 mg tabletti, päällystetty
EU/1/01/171/009-010

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 13. maaliskuuta 2001

Viimeisin uudistamispäivämäärä: 13. maaliskuuta 2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

17.6.2019

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta

<http://www.ema.europa.eu/>