

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rapamune 1 mg/ml roztwór doustny

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml zawiera 1 mg syrolimusa.

Każda butelka 60 ml zawiera 60 mg syrolimusa.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każdy ml zawiera do 25 mg etanolu, około 350 mg glikolu propylenowego (E1520) i 20 mg oleju sojowego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór doustny.

Roztwór barwy jasnożółtej lub żółtej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Rapamune jest wskazany w profilaktyce odrzucenia przeszczepu u dorosłych biorców przeszczepów nerki, obarczonych małym lub umiarkowanym ryzykiem immunologicznym. Zalecane jest stosowanie początkowo produktu Rapamune w skojarzeniu z cyklosporyną w mikroemulsji i kortykosteroidami przez okres 2 do 3 miesięcy. Rapamune można stosować w terapii podtrzymującej w skojarzeniu z kortykosteroidami tylko pod warunkiem stopniowego odstawienia cyklosporyny w mikroemulsji (patrz punkty 4.2 i 5.1).

Rapamune jest wskazany do stosowania w leczeniu sporadycznej limfangioleiomiomatozy z umiarkowaną chorobą płuc lub pogarszającą się czynnością płuc (patrz punkty 4.2 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Profilaktyka odrzucania przeszczepu

Leczenie powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez odpowiednio wykwalifikowanego lekarza transplantologa.

Leczenie początkowe (2 do 3 miesięcy po transplantacji)

W zazwyczaj stosowanym schemacie dawkowania podaje się produkt Rapamune, najwcześniej jak to tylko możliwe po przeszczepieniu, w pojedynczej dawce nasycającej 6 mg, a następnie podaje się dawkę 2 mg raz na dobę do czasu uzyskania wyników stężeń terapeutycznych produktu leczniczego (patrz *Monitorowanie stężeń terapeutycznych produktu leczniczego oraz dostosowanie dawki*). Dawkę produktu Rapamune należy dobrać indywidualnie tak, aby minimalne stężenia syrolimusa we krwi pełnej, oznaczone przed podaniem następnej dawki (ang. trough level), mieściły się w zakresie od 4 do 12 ng/ml (oznaczanie metodą chromatograficzną). Leczenie produktem Rapamune należy optymalizować, zmniejszając stopniowo dawki steroidów i cyklosporyny w mikroemulsji. Zalecane minimalne stężenia cyklosporyny w okresie pierwszych 2-3 miesięcy po przeszczepieniu wynoszą 150-400 ng/ml (oznaczanie metodą z użyciem przeciwciał monoklonalnych lub inną równoważną

metodą) (patrz punkt 4.5).

W celu zminimalizowania wahań stężeń syrolimusa, Rapamune należy podawać w takim samym odstępie czasu w stosunku do cyklosporyny, 4 godziny po podaniu cyklosporyny, konsekwentnie przestrzegając przyjmowania z pokarmem lub bez niego (patrz punkt 5.2).

Leczenie podtrzymujące

Należy stopniowo, w ciągu 4 do 8 tygodni, odstawić cyklosporynę oraz dostosować dawkę produktu Rapamune tak, aby stężenia minimalne we krwi pełnej mieściły się w zakresie od 12 do 20 ng/ml (oznaczanie metodą chromatograficzną; patrz *Monitorowanie stężeń terapeutycznych produktu leczniczego oraz dostosowanie dawki*). Rapamune należy podawać z kortykosteroidami. U pacjentów, u których odstawienie cyklosporyny jest albo nieskuteczne, albo nie może być przeprowadzone, nie należy kontynuować skojarzonego stosowania cyklosporyny i Rapamune dłużej niż 3 miesiące od transplantacji. U tych pacjentów, w przypadkach uzasadnionych klinicznie, należy przerwać stosowanie produktu Rapamune i wdrożyć alternatywny schemat leczenia immunosupresyjnego.

Monitorowanie stężeń terapeutycznych produktu leczniczego oraz dostosowanie dawki

Stężenia syrolimusa we krwi pełnej należy ściśle monitorować w następujących populacjach pacjentów:

- (1) u osób z zaburzeniami czynności wątroby;
- (2) podczas jednoczesnego stosowania induktorów lub inhibitorów CYP3A4 i (lub) glikoproteiny P (P-gp) oraz po ich odstawieniu (patrz punkt 4.5); i (lub)
- (3) jeśli dawki cyklosporyny są znacząco zmniejszane lub jest ona odstawiana, gdyż w tych populacjach pacjentów istnieje największe prawdopodobieństwo konieczności zastosowania specjalnego dawkowania.

Monitorowanie stężeń terapeutycznych nie powinno być jedyną podstawą modyfikowania terapii syrolimusem. Należy zwracać szczególną uwagę na objawy przedmiotowe i (lub) podmiotowe, wyniki biopsji tkankowych oraz wartości parametrów laboratoryjnych.

U większości pacjentów otrzymujących 2 mg produktu Rapamune po upływie 4 godzin od podania cyklosporyny, stężenia minimalne syrolimusa we krwi pełnej mieściły się w zakresie docelowym od 4 do 12 ng/ml (oznaczanie metodą chromatograficzną). Optymalne leczenie syrolimusem wymaga monitorowania jego stężeń terapeutycznych u każdego pacjenta.

Optymalnie, modyfikowanie dawkowania produktu Rapamune należy przeprowadzić na podstawie więcej niż jednego oznaczenia wartości stężenia minimalnego, określonego po upływie więcej niż 5 dni od poprzedniej zmiany dawkowania.

Pacjentom można zmienić Rapamune w postaci roztworu na tabletki, zawierające równoważną dawkę substancji czynnej. Jednakże zaleca się przeprowadzenie pomiaru stężenia minimalnego 1 tydzień lub 2 tygodnie po zmianie postaci leku lub mocy tabletki, w celu potwierdzenia, że stężenia minimalne mieszczą się w zalecanym przedziale.

Po odstawieniu cyklosporyny zaleca się, aby stężenia minimalne syrolimusa mieściły się w zakresie docelowym od 12 do 20 ng/ml (oznaczanie metodą chromatograficzną). Cyklosporyna hamuje metabolizm syrolimusa i dlatego po odstawieniu cyklosporyny stężenie syrolimusa ulegnie zmniejszeniu, chyba że jego dawka zostanie zwiększona. Średnio przyjmuje się, że po odstawieniu cyklosporyny konieczne jest 4-krotne zwiększenie dawki syrolimusa, wynikające zarówno z braku interakcji farmakokinetycznej (zwiększenie 2-krotne), jak również ze zwiększonego zapotrzebowania na immunosupresję wynikającą z braku cyklosporyny (zwiększenie 2-krotne). Tempo zwiększania dawki syrolimusa powinno odpowiadać szybkości eliminacji cyklosporyny.

Jeżeli konieczne jest dalsze modyfikowanie dawek podczas leczenia podtrzymującego (po odstawieniu cyklosporyny), u większości pacjentów dostosowanie dawki może być oparte na prostej proporcji: nowa dawka produktu Rapamune = obecna dawka × (docelowe stężenie / obecne stężenie). Jeżeli

konieczne jest uzyskanie znacznego zwiększenia wartości minimalnego stężenia syrolimusa, oprócz nowej dawki podtrzymującej należy rozważyć zastosowanie dawki nasycającej: dawka nasycająca produktu Rapamune = $3 \times$ (nowa dawka podtrzymująca – obecna dawka podtrzymująca). Maksymalna dawka dobową produktu Rapamune nie powinna przekraczać 40 mg. Jeżeli w wyniku dodania dawki nasycającej planowana dawka dobową przekroczy 40 mg, to dawkę nasycającą należy podać w ciągu 2 dni. Stężenia minimalne syrolimusa należy monitorować przez co najmniej 3 do 4 dni po podaniu dawki (dawek) nasycającej.

Zalecane wartości stężeń syrolimusa w ciągu 24-godzin między kolejnymi dawkami wyznaczono stosując metody chromatograficzne. Do oznaczania stężeń syrolimusa we krwi pełnej zastosowano kilka metod. Obecnie w praktyce klinicznej stężenie syrolimusa we krwi pełnej oznacza się dwiema metodami: chromatograficzną i immunologiczną. Wartości stężeń oznaczone tymi różnymi metodami nie są wzajemnie wymienne. Wszystkie stężenia syrolimusa podane w tej Charakterystyce Produktu Leczniczego zostały zmierzone metodą chromatograficzną lub były przeliczone na wartości równoważne dla tej metody. Dostosowanie do zalecanego zakresu stężeń należy przeprowadzić z wykorzystaniem metody, którą zastosowano do oznaczenia minimalnych stężeń syrolimusa. Ponieważ wyniki oznaczeń są zależne od metody i laboratorium oraz mogą się one zmieniać w czasie, dostosowywanie do docelowych stężeń terapeutycznych należy dokonać na podstawie szczegółowych informacji dotyczących metody stosowanej w danym miejscu do oznaczenia danej próbki. Odpowiedni przedstawiciele miejscowego laboratorium powinni informować lekarzy na bieżąco o stosowanych metodach oznaczania stężeń syrolimusa.

Pacjenci ze sporadyczną limfangioleiomiomatozą (S-LAM)

Leczenie powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez odpowiednio wykwalifikowanego lekarza specjalistę.

U pacjentów z S-LAM dawka początkowa produktu Rapamune powinna wynosić 2 mg/dobę. Po upływie od 10 do 20 dni należy oznaczyć minimalne stężenie syrolimusa w pełnej krwi i, zależnie od wyniku, dostosować dawkę w taki sposób, aby stężenie to utrzymywało się między 5 a 15 ng/ml.

U większości pacjentów dawkę można modyfikować w oparciu o następujący wzór: nowa dawka produktu Rapamune = obecna dawka $\times$ (docelowe stężenie/obecne stężenie). Częste modyfikowanie dawki produktu Rapamune na podstawie stężenia syrolimusa przed osiągnięciem stanu stacjonarnego może prowadzić do przedawkowania albo stosowania za małej dawki, gdyż syrolimus ma długi okres półtrwania. Po każdorazowym dostosowaniu dawki podtrzymującej produktu Rapamune nową dawkę podtrzymującą pacjenci powinni przyjmować przez co najmniej 7 do 14 dni, zanim zostanie ona po raz kolejny zmodyfikowana na podstawie oznaczenia stężenia. Po osiągnięciu stabilnej dawki stężenie leku należy oznaczać w odstępach co najmniej 3 miesięcy.

Aktualnie nie są dostępne dane z badań kontrolowanych dotyczących leczenia S-LAM trwającego dłużej niż rok, dlatego korzyści wynikające z leczenia należy ponownie ocenić w przypadku długotrwałego stosowania.

Specjalne grupy pacjentów

Rasa czarna

Istnieją ograniczone dane wskazujące, że u czarnych biorców przeszczepów nerek (głównie pochodzenia afroamerykańskiego) konieczne było stosowanie większych dawek oraz utrzymywanie większych stężeń minimalnych syrolimusa w celu uzyskania takiej samej skuteczności terapeutycznej, jaką obserwowano u pacjentów nienależących do rasy czarnej. Dostępne dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu są jednak zbyt ograniczone, aby na ich podstawie można było wprowadzić odrębne zalecenia dotyczące stosowania syrolimusa u biorców rasy czarnej.

Osoby w podeszłym wieku

Liczba pacjentów w wieku powyżej 65 lat włączonych do badań klinicznych produktu Rapamune w postaci roztworu doustnego jest niewystarczająca do stwierdzenia, czy odpowiedź w tej grupie

wiekowej będzie różniła się od odpowiedzi obserwowanej u pacjentów młodszych (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności modyfikacji dawki (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby klirens syrolimusa może być zmniejszony (patrz punkt 5.2). U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby zaleca się zmniejszenie dawki podtrzymującej produktu Rapamune o około połowę.

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby zaleca się ściśle monitorowanie minimalnych stężeń syrolimusa we krwi pełnej (patrz *Monitorowanie stężeń terapeutycznych produktu leczniczego oraz dostosowanie dawki*). Nie ma konieczności modyfikowania dawki nasycającej produktu Rapamune.

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, po modyfikacji dawki lub po podaniu dawki nasycającej, należy monitorować stężenie syrolimusa co 5-7 dni do momentu, aż w 3 kolejnych oznaczeniach przed podaniem następnej dawki uzyska się stabilne stężenie syrolimusa, ponieważ w związku z wydłużonym okresem półtrwania stan stacjonarny osiągany jest z opóźnieniem.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Rapamune u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Aktualne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Rapamune przeznaczony jest wyłącznie do podawania doustnego.

W celu zminimalizowania wahań stężenia syrolimusa, Rapamune należy przyjmować konsekwentnie z pokarmem lub bez niego.

Należy unikać spożywania soku grejpfrutowego (patrz punkt 4.5).

Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Roztwór doustny Rapamune zawiera olej sojowy. Jeśli u pacjenta występuje uczulenie na orzeszki ziemne lub soję, nie należy stosować tego produktu.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie prowadzono odpowiednich badań produktu Rapamune u pacjentów po przeszczepieniu nerki z dużym ryzykiem immunologicznym i dlatego nie zaleca się stosowania w tej grupie pacjentów (patrz punkt 5.1).

U pacjentów po przeszczepieniu nerki z opóźnioną czynnością przeszczepu syrolimus może opóźniać przywrócenie czynności nerek.

Reakcje nadwrażliwości

Stosowanie syrolimusa związane jest z wystąpieniem reakcji nadwrażliwości, w tym reakcji anafilaktycznych i (lub) rzekomoanafilaktycznych, obrzęku naczynioruchowego, złuszczonego

zapalenia skóry i alergicznego zapalenia naczyń (patrz punkt 4.8).

Terapia skojarzona

Produkty immunosupresyjne (dotyczy wyłącznie pacjentów po przeszczepieniu nerki)

W badaniach klinicznych syrolimus był podawany jednocześnie z następującymi substancjami: takrolimusem, cyklosporyną, azatiopryną, mykofenolanem mofetylu, kortykosteroidami oraz przeciwciałami cytotoksycznymi. Nie prowadzono szerokich badań dotyczących stosowania syrolimusa z innymi produktami immunosupresyjnymi.

Podczas jednoczesnego stosowania Rapamune i cyklosporyny należy monitorować czynność nerek. U pacjentów ze zwiększonym stężeniem kreatyniny w surowicy należy rozważyć odpowiednie dostosowanie schematu leczenia immunosupresyjnego. Należy zachować ostrożność podczas równoczesnego podawania innych substancji o znanym, szkodliwym wpływie na czynność nerek.

U pacjentów leczonych cyklosporyną w skojarzeniu z Rapamune dłużej niż 3 miesiące występowało zwiększone stężenie kreatyniny w surowicy oraz zmniejszony współczynnik przesączania kłębuszkowego niż u pacjentów z grupy kontrolnej otrzymujących cyklosporynę oraz placebo lub azatioprynę. U pacjentów, u których odstawiono cyklosporynę, występowało zmniejszone stężenie kreatyniny w surowicy i zwiększony współczynnik przesączania kłębuszkowego, jak również zmniejszona częstość występowania guzów złośliwych niż u pacjentów nadal stosujących cyklosporynę. Nie zaleca się kontynuowania jednoczesnego podawania cyklosporyny z Rapamune w leczeniu podtrzymującym.

Na podstawie informacji z kolejnych badań klinicznych, nie zaleca się stosowania produktu Rapamune, mykofenolanu mofetylu i kortykosteroidów w połączeniu z indukcją przeciwciał przeciw receptorowi dla IL-2 (IL2R Ab) u chorych po przeszczepieniu nerki *de novo* (patrz punkt 5.1).

Zaleca się okresową kontrolę ilości białka wydalanego w moczu. W badaniu, w którym oceniano zmianę z inhibitorów kalcyneuryny na Rapamune w leczeniu podtrzymującym biorców przeszczepu nerki, często obserwowano zwiększone wydalanie białka w moczu w okresie 6 do 24 miesięcy po zmianie na Rapamune (patrz punkt 5.1). U 2% pacjentów w tym badaniu odnotowano także nowe przypadki nerczycy (zespół nerczycowy) (patrz punkt 4.8). Na podstawie informacji z otwartego, randomizowanego badania, zmiana z inhibitora kalcyneuryny takrolimusa na Rapamune w leczeniu podtrzymującym biorców przeszczepu nerki wiązała się z niekorzystnym profilem bezpieczeństwa bez korzyści dla skuteczności leczenia i w związku z tym nie może być zalecana (patrz punkt 5.1).

Równoczesne stosowanie Rapamune i inhibitora kalcyneuryny może zwiększać ryzyko wywołanego działaniem inhibitora kalcyneuryny zespołu hemolityczno-mocznicowego, zakrzepowej płamicy małopłytkowej lub mikroangiopatii zakrzepowej.

Inhibitory reduktazy HMG-CoA

W badaniach klinicznych jednoczesne podawanie Rapamune i inhibitorów reduktazy HMG-CoA i (lub) fibratów było dobrze tolerowane. W trakcie stosowania u pacjenta produktu Rapamune, zarówno z cyklosporyną, jak i bez cyklosporyny, należy kontrolować, czy nie występuje zwiększone stężenie lipidów. Pacjentów przyjmujących inhibitory reduktazy HMG-CoA i (lub) fibraty należy kontrolować ze względu na ryzyko rabdomiolizy i innych działań niepożądanych, opisanych w odpowiedniej Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Izoenzymy cytochromu P450 i glikoproteina P

Jednoczesne podawanie syrolimusa z silnymi inhibitorami CYP3A4 i (lub) wielolekową pompą glikoproteiny P (P-gp) (np. z ketokonazolem, worykonazolem, itrakonazolem, telitromycyną lub klarytromycyną) może zwiększać stężenie syrolimusa we krwi i nie jest zalecane.

Nie zaleca się jednoczesnego podawania z silnymi induktorami CYP3A4 i (lub) P-gp (np. ryfampicyną, ryfabutyłą).

Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania z induktorami lub inhibitorami CYP3A4 i (lub) P-gp, zaleca się kontrolowanie minimalnego stężenia syrolimusa we krwi pełnej oraz stanu klinicznego pacjenta podczas ich jednoczesnego podawania z syrolimusem i po przerwaniu leczenia. Może być konieczna modyfikacja dawki syrolimusa (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Obrzęk naczynioruchowy

Jednoczesne podawanie produktu Rapamune i inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) powodowało reakcje takie, jak w przypadku obrzęku naczynioruchowego. Zwiększone stężenie syrolimusa, na przykład z powodu interakcji z silnymi inhibitorami CYP3A4 (w skojarzeniu z inhibitorami ACE lub bez nich), może nasilać obrzęk naczynioruchowy (patrz punkt 4.5). W niektórych przypadkach obrzęk naczynioruchowy ustępował po zaprzestaniu leczenia produktem Rapamune lub zmniejszeniu jego dawki.

Podczas jednoczesnego stosowania syrolimusa i inhibitorów ACE zaobserwowano zwiększoną częstość potwierdzonych biopsją ostrych odrzuceń u pacjentów po przeszczepieniu nerki (patrz punkt 5.1). Należy ściśle monitorować pacjentów przyjmujących syrolimus jednocześnie z inhibitorami ACE.

Szczepienia

Produkty immunosupresyjne mogą wpływać na odpowiedź na szczepienie. Podczas stosowania produktów immunosupresyjnych, w tym Rapamune, szczepienia mogą być mniej skuteczne. W trakcie leczenia produktem Rapamune należy unikać stosowania żywych szczepionek.

Nowotwory złośliwe

Następstwem immunosupresji może być zwiększenie podatności na zakażenia oraz możliwość rozwoju chłoniaków i innych nowotworów złośliwych, zwłaszcza nowotworów skóry (patrz punkt 4.8). Podobnie jak w przypadku innych pacjentów, u których istnieje zwiększone ryzyko raka skóry, należy ograniczyć narażenie na działanie światła słonecznego i promieniowania ultrafioletowego (UV) przez noszenie odpowiedniej odzieży, i stosowanie kremów przeciwsłonecznych z wysokim filtrem ochronnym.

Zakażenia

Nadmierne zahamowanie czynności układu immunologicznego może również zwiększać podatność na zakażenia, w tym zakażenia oportunistyczne (bakteryjne, grzybicze, wirusowe i pierwotniakowe), zakażenia zakończone zgonem i wystąpienie posocznicy.

Wśród tych zakażeń, u pacjentów po przeszczepieniu nerki, są zakażenia wirusem *Polyoma BK*, wywołujące nefropatię oraz zakażenie wirusem *Polyoma JC*, wywołujące postępującą wieloogniskową leukoencefalopatię (PML, ang. progressive multifocal leukoencephalopathy). Zakażenia te często związane są z dużym całkowitym obciążeniem immunosupresyjnym i mogą prowadzić do ciężkich lub powodujących śmierć zaburzeń, co lekarz musi wziąć pod uwagę podczas diagnostyki różnicowej leczonych immunosupresantami pacjentów, u których występuje pogarszająca się czynność nerek lub objawy neurologiczne.

U pacjentów po przeszczepieniu nerki, u których nie stosowano profilaktyki przeciw drobnoustrojom, opisywano przypadki zapalenia płuc wywołanego przez *Pneumocystis carinii*. Z tego względu, przez pierwszych 12 miesięcy od przeszczepienia, należy stosować profilaktykę przeciw drobnoustrojom, zapobiegającą wystąpieniu zapalenia płuc wywołanego przez *Pneumocystis carinii*.

W okresie 3 miesięcy od przeszczepienia nerki zaleca się stosowanie profilaktyki przeciwko zakażeniom wywołanym przez wirusy cytomegalii (CMV), zwłaszcza u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem zakażenia wirusem CMV.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby zaleca się ściśle monitorowanie stężeń minimalnych syrolimusa w pełnej krwi. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby zaleca się zmniejszenie dawki podtrzymującej o połowę z uwagi na zmniejszony klirens (patrz punkty 4.2 i 5.2). W związku z wydłużonym okresem półtrwania występującym u tych pacjentów, po podaniu dawki nasycającej lub po zmianie dawki należy monitorować przez dłuższy okres stężenia terapeutyczne produktu leczniczego, aż do momentu osiągnięcia stabilnych stężeń (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Pacjenci z przeszczepami płuc i wątroby

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania Rapamune w terapii immunosupresyjnej u pacjentów z przeszczepioną wątrobą lub u pacjentów z przeszczepionymi płucami nie zostało ustalone, i dlatego nie zaleca się stosowania Rapamune w tych grupach pacjentów.

W dwóch badaniach klinicznych u pacjentów z wątrobą przeszczepioną *de novo* stosowanie syrolimusa w skojarzeniu z cyklosporyną lub takrolimusem wiązało się ze zwiększeniem częstości występowania zakrzepicy tętnicy wątrobowej, prowadzącym w większości przypadków do utraty przeszczepu lub zgonu.

W randomizowanym badaniu klinicznym z udziałem pacjentów w 6 do 144 miesięcy po przeszczepieniu wątroby, oceniano zmianę leczenia opartego na inhibitorze kalcyneuryny (ang. CNI) na leczenie oparte na syrolimusic, w porównaniu do kontynuacji leczenia CNI. Badanie to nie wykazało poprawy wartości GFR po 12 miesiącach w stosunku do wartości początkowych w obydwu grupach (odpowiednio -4,45 ml/min i -3,07 ml/min). Badanie nie wykazało również korzystniejszego współczynnika skumulowanych przyczyn utraty przeszczepu, danych dotyczących przeżycia przeszczepu u pacjentów utraconych z obserwacji czy zgonów pacjentów w grupie po zmianie leczenia na syrolimus w porównaniu do grupy kontynuującej leczenie CNI. W grupie, w której leczenie zmieniono na syrolimus, stwierdzono większą liczbę zgonów niż w grupie kontynuującej leczenie CNI, ale różnica ta nie była istotna. Liczba pacjentów, którzy przedwcześnie przerwali udział w badaniu, ogólna liczba zdarzeń niepożądanych (zwłaszcza zakażeń) oraz potwierdzonych biopsją incydentów ostrego odrzucania przeszczepu w ciągu 12 miesięcy, była istotnie większa w grupie po zmianie leczenia na syrolimus niż w grupie kontynuującej leczenie CNI.

U pacjentów z płucem przeszczepionym *de novo* zastosowanie syrolimusa jako składnika leczenia immunosupresyjnego prowadziło do rozejścia się zespoleń w obrębie oskrzeli, w większości przypadków zakończonych zgonem.

Działania ogólnoustrojowe

U pacjentów stosujących produkt Rapamune notowano zaburzenie lub opóźnienie procesu gojenia się ran, w tym torbiel limfatyczną u pacjentów po przeszczepieniu nerki oraz rozejście się brzegów rany. Na podstawie danych z literatury stwierdzono, iż u pacjentów ze wskaźnikiem masy ciała (BMI) większym niż 30 kg/m² pc. może występować podwyższone ryzyko nieprawidłowego gojenia się ran.

U pacjentów stosujących produkt Rapamune notowano przypadki gromadzenia się płynów, w tym obrzęki obwodowe, obrzęki limfatyczne, wysięk opłucnowy oraz wysięk osierdziowy (w tym hemodynamicznie istotny wysięk u dzieci i dorosłych).

Stosowanie produktu Rapamune było związane z mogącym wymagać leczenia zwiększeniem stężenia cholesterolu i trójglicerydów we krwi. Pacjentów otrzymujących produkt Rapamune należy kontrolować za pomocą testów laboratoryjnych w celu wykrycia hiperlipidemii, a w przypadku jej stwierdzenia należy wdrożyć odpowiednie postępowanie, takie jak: dieta, zwiększona aktywność fizyczna i stosowanie leków zmniejszających stężenie lipidów. U pacjentów z utrwaloną hiperlipidemią przed rozpoczęciem leczenia immunosupresyjnego, w skład którego wchodzi produkt Rapamune, należy rozważyć stosunek korzyści do ryzyka. Podobnie ponowną ocenę stosunku korzyści do ryzyka kontynuowania terapii produktem Rapamune należy przeprowadzić u pacjentów z

ciężką, oporną na leczenie hiperlipidemią.

Etanol

Roztwór doustny Rapamune zawiera do 3,17% obj. etanolu (alkohol). Dawka nasycająca 6 mg zawiera do 150 mg alkoholu, co odpowiada 3,80 ml piwa lub 1,58 ml wina. Dawka ta może być szkodliwa dla osób z chorobą alkoholową i należy ją wziąć pod uwagę u kobiet w ciąży lub karmiących piersią, dzieci oraz osób z grupy wysokiego ryzyka, takich jak pacjenci z chorobami wątroby lub padaczką.

Dawka podtrzymująca 4 mg lub mniejsza zawiera małą ilość etanolu (100 mg lub mniej), prawdopodobnie za małą, aby była szkodliwa.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Syrolimus jest intensywnie metabolizowany z udziałem izoenzymu CYP3A4 w ścianie jelit i w wątrobie. Syrolimus jest także substratem dla pompy wielolekowej, glikoproteiny P (P-gp), występującej w jelicie cienkim. Dlatego też substancje wpływające na obydwie wymienione białka, mogą zmieniać wchłanianie i następującą po nim eliminację syrolimusa. Inhibitory CYP3A4 (np. ketokonazol, worykonazol, itrakonazol, telitromycyna lub klarytromycyna) zmniejszają metabolizm syrolimusa i zwiększają jego stężenie. Induktory CYP3A4 (np. ryfampicyna lub ryfabutyna) zwiększają metabolizm syrolimusa i zmniejszają jego stężenie. Jednoczesne podawanie syrolimusa z silnymi inhibitorami oraz induktorami CYP3A4 nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

Ryfampicyna (induktor CYP3A4)

Podawanie wielokrotnych dawek ryfampicyny zmniejszyło stężenie syrolimusa we krwi pełnej, oznaczane po podaniu pojedynczej dawki 10 mg produktu Rapamune w postaci roztworu doustnego. Ryfampicyna zwiększyła klirens syrolimusa o około 5,5 razy oraz zmniejszyła wartości AUC i C_{max} syrolimusa odpowiednio o około 82% i 71%. Jednoczesne podawanie syrolimusa z ryfampicyną nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

Ketokonazol (inhibitor CYP3A4)

Podawanie wielokrotnych dawek ketokonazolu znacząco wpływało na szybkość i stopień wchłaniania oraz narażenie na działanie syrolimusa z roztworu doustnego Rapamune, co wyrażało się zwiększeniem wartości C_{max} , t_{max} i AUC syrolimusa, odpowiednio 4,4, 1,4 i 10,9 razy. Jednoczesne podawanie syrolimusa z ketokonazolem nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

Worykonazol (inhibitor CYP3A4)

Jednoczesne podawanie syrolimusa (pojedyncza dawka 2 mg) z worykonazolem w wielokrotnych dawkach doustnych (400 mg co 12 h przez jeden dzień, następnie 100 mg co 12 h przez 8 dni) u zdrowych ochotników powodowało zwiększenie wartości C_{max} i AUC syrolimusa średnio 7 i 11 razy. Jednoczesne podawanie syrolimusa i worykonazolu nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

Diltiazem (inhibitor CYP3A4)

Jednoczesne doustne podanie 10 mg produktu Rapamune w postaci roztworu doustnego i 120 mg diltiazemu znacząco wpływało na biodostępność syrolimusa. Wartości C_{max} , t_{max} i AUC syrolimusa były zwiększone odpowiednio 1,4, 1,3 i 1,6 razy. Syrolimus nie wpływał na farmakokinetykę diltiazemu oraz jego metabolitów – deacetylodiltiazemu i demetylodiltiazemu. W przypadku stosowania diltiazemu, należy monitorować stężenia syrolimusa we krwi; konieczna może być również modyfikacja dawkowania.

Werapamil (inhibitor CYP3A4)

Podawanie wielokrotnych dawek werapamilu i roztworu doustnego syrolimusa znacząco wpływało na szybkość i stopień wchłaniania obu produktów leczniczych. Wartości C_{max} , t_{max} i AUC syrolimusa we krwi pełnej były zwiększone odpowiednio 2,3, 1,1 i 2,2 razy. Wartości C_{max} i AUC werapamilu S-(-) w osoczu były zwiększone 1,5 razy, a wartość t_{max} zmniejszona o 24%. Należy monitorować stężenia syrolimusa i rozważyć odpowiednie zmniejszenie dawek obu produktów leczniczych.

Erytromycyna (inhibitor CYP3A4)

Podawanie wielokrotnych dawek erytromycyny i roztworu doustnego syrolimusa znacząco zwiększało szybkość i stopień wchłaniania obu produktów leczniczych. Wartości C_{max} , t_{max} i AUC syrolimusa we krwi pełnej były zwiększone odpowiednio 4,4, 1,4 i 4,2 razy. Wartości C_{max} , t_{max} i AUC stężenia erytromycyny w osoczu były zwiększone odpowiednio 1,6, 1,3 i 1,7 razy. Należy monitorować stężenia syrolimusa i rozważyć odpowiednie zmniejszenie dawek obu produktów leczniczych.

Cyklosporyna (substrat CYP3A4)

Cyklosporyna A (CsA) w znaczącym stopniu zwiększała szybkość i stopień wchłaniania syrolimusa. Podawanie syrolimusa równocześnie z CsA (5 mg), po 2 h (5 mg) i po 4 h (10 mg) od podania CsA (300 mg) powodowało zwiększenie wartości AUC syrolimusa odpowiednio o około 183%, 141% i 80%. Działanie CsA powodowało także zwiększenie wartości C_{max} i t_{max} syrolimusa. Kiedy syrolimus został podany 2 h przed CsA, to wartości AUC i C_{max} syrolimusa nie zmieniły się. Podanie jednorazowej dawki syrolimusa równocześnie lub po 4 godzinach od podania cyklosporyny (w mikroemulsji) nie zmieniło farmakokinetyki cyklosporyny u zdrowych ochotników. Zaleca się podawanie produktu Rapamune po upływie 4 godzin od podania cyklosporyny (w mikroemulsji).

Kannabidiol (inhibitor P-gp)

Występowały przypadki zwiększonego stężenia syrolimusa we krwi podczas jednoczesnego stosowania z kannabidiolem. W trakcie badania z udziałem zdrowych ochotników jednoczesne stosowanie kannabidiolu i innego, przyjmowanego doustnie, inhibitora mTOR, prowadziło do około 2,5-krotnego — zarówno w odniesieniu do C_{max} , jak i AUC — zwiększenia narażenia na działanie inhibitora mTOR z powodu hamowania jelitowego wypływu P-gp przez kannabidiol. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania produktu Rapamune i kannabidiolu, ściśle kontrolując pacjenta pod względem występowania działań niepożądanych. Należy kontrolować stężenie syrolimusa we krwi i w razie konieczności zmodyfikować dawkę (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Doustne środki antykoncepcyjne

Nie stwierdzono znaczących klinicznych interakcji farmakokinetycznych pomiędzy roztworem doustnym Rapamune a 0,3 mg norgestrelu z 0,03 mg etynyloestradiolu. Pomimo, że wyniki badań interakcji pojedynczej dawki z doustnym produktem antykoncepcyjnym wskazują na brak interakcji farmakokinetycznych, to na podstawie tych wyników nie można wykluczyć możliwych zmian w farmakokinetyce, które mogą wpływać na skuteczność doustnej antykoncepcji podczas długotrwałego leczenia produktem Rapamune.

Inne możliwe interakcje

Inhibitory CYP3A4 mogą zmniejszać metabolizm syrolimusa i zwiększać jego stężenia we krwi. Do tych inhibitorów należą niektóre leki przeciwgrzybicze (np. klotrymazol, flukonazol, itraconazol, worykonazol), niektóre antybiotyki (np. troleandomycyna, telitromycyna, klarytromycyna), niektóre inhibitory proteazy (np. rytonawir, indynawir, boceprewir, telaprewir), nikardypina, bromokryptyna, cymetydyna, danazol i letermowir.

Induktory CYP3A4 mogą zwiększać metabolizm syrolimusa i zmniejszać jego stężenia we krwi (np. ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*); leki przeciwdrgawkowe: karbamazepina,

fenobarbital, fenytoina).

Pomimo, że w warunkach *in vitro* syrolimus hamuje aktywność izoenzymów CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 i CYP3A4/5 mikrosomalnego cytochromu P₄₅₀ ludzkich hepatocytów, to nie należy spodziewać się, że substancja czynna będzie hamować aktywność tych izoenzymów w warunkach *in vivo*, ponieważ stężenia syrolimusa niezbędne do zahamowania aktywności izoenzymów są znacznie większe niż występujące u pacjentów przyjmujących dawki terapeutyczne produktu Rapamune. Inhibitory P-gp mogą zmniejszać wpływ syrolimusa z komórek jelit i zwiększać jego stężenie we krwi.

Sok grejpfrutowy wpływa na metabolizm zachodzący z udziałem CYP3A4 i dlatego należy unikać jego spożywania.

Substancje pobudzające motorykę przewodu pokarmowego, takie jak cyzapryd i metoklopramid, mogą powodować wystąpienie interakcji farmakokinetycznych.

Nie stwierdzono znaczących klinicznie interakcji farmakokinetycznych między syrolimusem i którąkolwiek z następujących substancji: acyklowir, atorwastatyna, digoksyna, glibenklamid, metyloprednizolon, nifedypina, prednizolon i trimetoprym z sulfametoksazolem.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

W trakcie leczenia produktem Rapamune oraz w ciągu 12 tygodni po jego zakończeniu, należy stosować skuteczną antykoncepcję (patrz punkt 4.5).

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania syrolimusa u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Produktu Rapamune nie należy stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. W trakcie leczenia produktem Rapamune oraz w ciągu 12 tygodni po jego zakończeniu należy stosować skuteczną antykoncepcję.

Karmienie piersią

Po podaniu syrolimusa znakowanego izotopem radioaktywnym stwierdzono radioaktywność w mleku samic szczurów podczas laktacji. Nie wiadomo, czy syrolimus przenika do mleka ludzkiego. W trakcie leczenia produktem Rapamune należy przerwać karmienie piersią z uwagi na ryzyko wystąpienia u niemowląt karmionych piersią działań niepożądanych spowodowanych przez syrolimus.

Płodność

U niektórych pacjentów leczonych produktem Rapamune zaobserwowano zaburzenia parametrów nasienia. W większości przypadków zaburzenia te ustępowały po zaprzestaniu stosowania produktu Rapamune (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nieznany jest wpływ produktu Rapamune na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane obserwowane podczas stosowania produktu Rapamune w profilaktyce odrzucania przeszczepu po transplantacji nerki

Najczęściej raportowane działania niepożądane (występujące u >10% pacjentów) to: trombocytopenia, niedokrwistość, gorączka, nadciśnienie, hipokaliemia, hipofosfatemia, zakażenia układu moczowego, hipercholesterolemia, hiperglikemia, hipertrójglicerydemia, ból brzucha, torbiele limfatyczne, obrzęki obwodowe, bóle stawów, trądzik, biegunka, ból, zaparcie, nudności, ból głowy, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi i zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi (LDH).

Częstość występowania każdego z działań niepożądanych może się zwiększać wraz ze wzrostem stężenia minimalnego syrolimusa we krwi.

Poniżej wymienione działania niepożądane pochodzą z badań klinicznych i doświadczeń po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Działania niepożądane zostały wymienione zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz zgodnie z częstością występowania (liczba pacjentów, u których może wystąpić dany objaw) według następującego podziału: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

U większości pacjentów stosowano schematy leczenia immunosupresyjnego zawierające Rapamune w skojarzeniu z innymi produktami immunosupresyjnymi.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zapalenie płuc, zakażenie grzybicze, zakażenie wirusowe, zakażenie bakteryjne, zakażenie wirusem opryszczki zwykłej, zakażenie układu moczowego	posocznica, odmiedniczkowe zapalenie nerek, zakażenie wirusem cytomegalii, półpasiec spowodowany przez wirusa ospy wietrznej i półpaśca	zapalenie okrężnicy wywołane przez <i>Clostridium difficile</i> , zakażenie wywołane przez <i>Mycobacterium</i> (w tym gruźlica), zakażenie wirusem Epsteina-Barra		

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbęd często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)		nieczerniakowy rak skóry*	chłoniak*, czerniak złośliwy*, rozrost tkanek układu chłonnego po przeszczepieniu		rak neuroendokrynny skóry*
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	trombocytopenia, niedokrwistość, leukopenia	zespół hemolityczno-mocznicowy, neutropenia	pancytopenia, zakrzepowa płamica małopłytkowa		
Zaburzenia układu immunologicznego		nadwrażliwość (w tym obrzęk naczynioruchowy, reakcja anafilaktyczna i reakcja rzekomo-anafilaktyczna)			
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hipokaliemia, hipofosfatemia, hiperlipidemia (w tym hipercholesterolemia), hiperglikemia, hipertrójglicerydemia, cukrzyca				
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy				zespół odwracalnej tylnej encefalopatii
Zaburzenia serca	tachykardia	wysięk osierdziowy			
Zaburzenia naczyniowe	nadciśnienie tętnicze, torbiele limfatyczne	zakrzepica żylna (w tym zakrzepica żył głębokich)	obrzęk limfatyczny		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		zatorowość płucna, zapalenie płuc*, wysięk opłucnowy, krwawienie z nosa	krwotok płucny	proteinoza pęcherzyków płucnych	
Zaburzenia żołądka i jelit	ból brzucha, zaparcie, biegunka, nudności	zapalenie trzustki, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, wodobrzusze			

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby (w tym zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej i zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej)		niewydolność wątroby*		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka, trądzik		złuszczące zapalenie skóry	zapalenie naczyń wywołane nadwrażliwością	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	bóle stawów	martwica kości			
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	białkomocz		zespół nerczycowy (patrz punkt 4.4), ogniskowe segmentalne stwardnienie kłębuszków nerkowych*		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	zaburzenia miesiączkowania (w tym brak miesiączki i obfite miesiączki)	torbiele jajników			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	obrzęki, obrzęki obwodowe, gorączka, ból, nieprawidłowe gojenie*				
Badania diagnostyczne	zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi				

*patrz poniżej.

Opis wybranych działań niepożądanych

Immunosupresja zwiększa podatność na rozwój chłoniaków i innych nowotworów złośliwych, zwłaszcza skóry (patrz punkt 4.4).

U pacjentów leczonych produktami immunosupresyjnymi, w tym Rapamune, zgłaszano przypadki zakażenia wirusem *Polyoma BK* wywołujące nefropatię oraz zakażenia wirusem *Polyoma JC* wywołujące postępującą wieloogniskową leukoencefalopatię (PML).

Obserwowano hepatotoksyczność, której ryzyko może wzrastać wraz ze zwiększaniem się stężenia minimalnego syrolimusa we krwi. Rzadko notowano zakończoną zgonem martwicę wątroby w przypadku zwiększenia wartości minimalnego stężenia syrolimusa we krwi.

U pacjentów poddawanych leczeniu immunosupresyjnemu, w tym produktem Rapamune, występowały niekiedy zakończone zgonem przypadki śródmiąższowych chorób płuc (w tym zapalenie płuc i, rzadziej występujące, zarostowe zapalenie oskrzelików z organizującym się zapaleniem płuc (BOOP, ang. bronchiolitis obliterans organising pneumonia) oraz zwłóknienie płuc), w których nie rozpoznano etiologii zakaźnej. W niektórych przypadkach dochodziło do ustąpienia śródmiąższowej choroby płuc po zaprzestaniu podawania lub zmniejszeniu dawki produktu Rapamune. Ryzyko może wzrastać wraz ze zwiększaniem się wartości minimalnego stężenia syrolimusa we krwi.

Po przeszczepieniu obserwowano przypadki nieprawidłowego gojenia się ran, w tym powierzchniowe rozejście się brzegów ran, przepukliny pooperacyjne, rozejście się zespołów (np. ran, naczyń, dróg oddechowych, moczowodów, dróg żółciowych).

U niektórych pacjentów podczas stosowania produktu Rapamune obserwowano zaburzenia parametrów nasienia. W większości przypadków zaburzenia te ustępowały po zaprzestaniu stosowania produktu Rapamune (patrz punkt 5.3).

U pacjentów z opóźnioną czynnością przeszczepu syrolimus może opóźniać przywrócenie czynności nerek.

Równoczesne stosowanie syrolimusa i inhibitora kalcyneuryny może zwiększać ryzyko, wywołanego działaniem inhibitora kalcyneuryny, zespołu hemolityczno-mocznicowego, zakrzepowej płamicy małopłytkowej lub zakrzepowej mikroangiopatii.

Zgłaszano przypadki ogniskowego, segmentowego stwardnienia kłębuszków nerkowych.

U pacjentów otrzymujących produkt Rapamune zgłaszano również przypadki gromadzenia się płynu, w tym obrzęku obwodowego, obrzęku wskutek niedrożności naczyń chłonnych, wysięku opłucnowego, wysięku osierdziowego (w tym hemodynamicznie istotny wysięk u dzieci i dorosłych).

W badaniu oceniającym u biorców nerki bezpieczeństwo i skuteczność konwersji z inhibitorów kalcyneuryny na syrolimus (stężenie docelowe 12-20 ng/ml) w leczeniu podtrzymującym, wstrzymano dalsze włączanie do badania podgrupy pacjentów (n=90), u których początkowy współczynnik przesączania kłębuszkowego był mniejszy niż 40 ml/min (patrz punkt 5.1). W grupie leczonej syrolimusem (n=60, mediana czasu po transplantacji 36 miesięcy) zanotowano większą częstość występowania ciężkich działań niepożądanych, w tym: zapalenia płuc, ostrego odrzucania przeszczepu, utraty przeszczepu lub zgonu.

Zgłaszano przypadki torbieli jajników i zaburzeń miesiączkowania (w tym braku miesiączki i obfitych miesiączek). Pacjentki z objawowymi torbielami jajników należy poddać dalszej ocenie diagnostycznej. Częstość występowania torbieli jajników może być większa u kobiet przed menopauzą niż u kobiet po menopauzie. W pewnych przypadkach torbiele jajników i wymienione wyżej zaburzenia miesiączkowania ustąpiły po odstawieniu produktu Rapamune.

Dzieci i młodzież

U dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat) nie przeprowadzono kontrolowanych badań klinicznych z uwzględnieniem dawkowania porównywalnego do obecnie zatwierdzonego dawkowania produktu Rapamune u dorosłych.

Bezpieczeństwo oceniono w kontrolowanym badaniu klinicznym obejmującym biorców przeszczepu nerki w wieku poniżej 18 lat z dużym ryzykiem immunologicznym, zdefiniowanym jako występujący w przeszłości raz lub więcej epizod ostrego odrzucania przeszczepu i (lub) przewlekła nefropatia przeszczepu potwierdzone biopsją (patrz punkt 5.1). Podawanie Rapamune w skojarzeniu z inhibitorami kalcyneuryny i kortykosteroidami wiązało się ze zwiększonym ryzykiem pogorszenia czynności nerek, zaburzeń lipidowych w surowicy krwi (w tym zwiększone stężenie trójglicerydów i cholesterolu w surowicy) oraz zakażeń układu moczowego. Badany schemat leczenia (ciągłe stosowanie Rapamune w połączeniu z inhibitorem kalcyneuryny) nie jest wskazany u pacjentów dorosłych, dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.1).

W innym badaniu zamierzano ocenić u pacjentów w wieku 20 lat i młodszych bezpieczeństwo progresywnego wycofania kortykosteroidów (począwszy od 6. miesiąca po przeszczepieniu) ze schematu leczenia immunosupresyjnego wdrożonego zaraz po transplantacji, który obejmował immunosupresję pełnymi dawkami zarówno produktu Rapamune, jak i inhibitora kalcyneuryny w skojarzeniu z indukcją bazyliksymabem. Z 274 włączonych pacjentów, u 19 pacjentów (6,9%) zgłoszono rozwiniecie poprzyszczepowej choroby limfoproliferacyjnej (PTLD, ang. post-transplant lymphoproliferative disorder). Spośród 89 pacjentów seronegatywnych w stosunku do wirusa Epsteina-Barra (EBV) przed przeszczepieniem, u 13 pacjentów (15,6%) zgłoszono rozwiniecie PTL D. Wszyscy pacjenci, u których rozwinęło się PTL D byli w wieku poniżej 18 lat.

Ze względu na niewystarczające doświadczenie produkt Rapamune nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.2).

Działania niepożądane obserwowane u pacjentów z S-LAM

Bezpieczeństwo oceniano w badaniu kontrolowanym z udziałem 89 pacjentów z LAM, z których 81 pacjentów miało S-LAM, a 42 z nich było leczonych produktem Rapamune (patrz punkt 5.1). Działania niepożądane zaobserwowane u pacjentów z S-LAM były zgodne z dotychczas opisanym profilem bezpieczeństwa tego produktu podczas stosowania go w profilaktyce odrzucania przeszczepu po transplantacji nerki, przy czym w grupie pacjentów otrzymujących Rapamune zmniejszenie masy ciała obserwowano częściej niż w grupie placebo (z częstością 9,5%, czyli często, w przypadku Rapamune i 2,6%, czyli często, w przypadku placebo).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Dotychczasowe doświadczenie z przedawkowaniem jest minimalne. U jednego pacjenta opisano wystąpienie incydentu migotania przedsionków po przyjęciu 150 mg produktu Rapamune. Zazwyczaj objawy niepożądane po przedawkowaniu są takie same, jak objawy wymienione w punkcie 4.8. W razie przedawkowania należy wdrożyć ogólne leczenie objawowe. Z uwagi na słabą rozpuszczalność syrolimusa w wodzie i jego silne wiązanie z erytrocytami oraz białkami osocza przypuszcza się, że Rapamune nie będzie podlegał dializie w znaczącym stopniu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AH01.

Syrolimus hamuje aktywację limfocytów T indukowaną przez większość czynników pobudzających, poprzez blokowanie, zależnego i niezależnego od jonów wapnia, wewnątrzkomórkowego przewodzenia sygnałów. Badania wykazały, że działanie terapeutyczne syrolimusa zależy od innego mechanizmu niż działanie cyklosporyny, takrolimusa i innych leków immunosupresyjnych. Z danych doświadczalnych wynika, że syrolimus wiąże się ze specyficznym białkiem cytozolowym FKPB-12, a kompleks FKPB-12-syrolimus hamuje aktywację mTOR ssaków (ang. mammalian Target Of Rapamycin), kinazy o zasadniczym znaczeniu dla postępu cyklu komórkowego. Zahamowanie aktywności mTOR prowadzi do zablokowania niektórych specyficznych szlaków przewodzenia sygnałów. Ostatecznym wynikiem takiego działania jest zahamowanie aktywacji limfocytów, prowadzące do immunosupresji.

U zwierząt syrolimus wywiera bezpośredni wpływ na aktywację limfocytów T i B, hamując reakcje układu immunologicznego, takie jak reakcje odrzucania allogenicznego przeszczepów.

W przebiegu LAM dochodzi do nacieczenia tkanki płuc komórkami przypominającymi komórki mięśni gładkich, które charakteryzują się występowaniem mutacji inaktywujących w genach TSC (ang. *tuberous sclerosis complex*) (komórki LAM). W wyniku utraty funkcji genów TSC dochodzi do aktywacji szlaku sygnalizacyjnego mTOR, co prowadzi do proliferacji komórek i uwalniania limfangiogennych czynników wzrostu. Syrolimus hamuje aktywowany szlak mTOR i tym samym proliferację komórek LAM.

Badania kliniczne

Profilaktyka odrzucania przeszczepów

Badania kliniczne fazy III prowadzono u pacjentów z małym lub umiarkowanym ryzykiem immunologicznym, u których odstawiano cyklosporynę pozostawiając Rapamune w terapii podtrzymującej. Do badań zakwalifikowano pacjentów z allogenicznymi przeszczepami nerek, pochodzącymi od martwych lub żywych dawców. Ponadto badaniami objęto powtórnych biorców przeszczepów, u których czas przeżycia poprzedniego przeszczepu wynosił co najmniej 6 miesięcy. Cyklosporyna nie została odstawiona u pacjentów z ostrym odrzucaniem przeszczepu 3. stopnia według skali Banff, u pacjentów poddawanych regularnej dializoterapii, w przypadkach, gdy stężenie kreatyniny w surowicy wynosiło powyżej 400 $\mu\text{mol/l}$ lub u osób z nieprawidłową czynnością nerek uniemożliwiającą odstawienie cyklosporyny. W badaniach, w których odstawiano cyklosporynę, pozostawiając Rapamune jako lek podtrzymujący, nie uczestniczyła wystarczająca liczba pacjentów z dużym ryzykiem immunologicznym utraty przeszczepu, dlatego też nie zaleca się stosowania u nich tego schematu leczenia.

Po 12, 24 i 36 miesiącach przeżycie przeszczepu i pacjentów było podobne w obu grupach. Po 48 miesiącach zaobserwowano statystycznie istotną różnicę w przeżyciu przeszczepu na korzyść grupy leczonej Rapamune po odstawieniu cyklosporyny, w porównaniu z grupą leczoną Rapamune z cyklosporyną (z uwzględnieniem i wykluczeniem pacjentów, z którymi utracono kontakt). W grupie, w której odstawiono cyklosporynę, zaobserwowano znacząco wyższy odsetek pierwszego odrzucania potwierdzonego biopsją, w porównaniu z grupą, w której pozostawiono cyklosporynę w okresie od randomizacji do 12 miesięcy (odpowiednio 9,8% vs. 4,2%). Po tym czasie różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Średnia wartość współczynnika przesączania kłębuszkowego (GFR, ang. glomerular filtration rate) po 12, 24, 36, 48 i 60 miesiącach była znacząco wyższa u pacjentów otrzymujących Rapamune po odstawieniu cyklosporyny, w porównaniu z grupą leczoną Rapamune z cyklosporyną. Na podstawie analizy danych uzyskanych po 36 miesiącach i dłużej, które wykazały narastającą różnicę w przeżyciu

przeszczepu i czynności nerek oraz znacząco niższe ciśnienie krwi w grupie, w której odstawiono cyklosporynę, postanowiono zakończyć badanie w grupie, w której stosowano Rapamune z cyklosporyną. Do 60. miesiąca częstość występowania nowotworów złośliwych, z wyjątkiem nowotworów skóry, była znacząco wyższa w grupie, w której kontynuowano stosowanie cyklosporyny, w porównaniu z grupą, w której odstawiono cyklosporynę (odpowiednio 8,4% vs. 3,8%). Mediana czasu do pierwszego wystąpienia raka skóry była znacząco wydłużona.

Bezpieczeństwo i skuteczność zmiany z inhibitorów kalcyneuryny na Rapamune w leczeniu podtrzymującym biorców nerki (6-120 miesięcy po przeszczepieniu) oceniano w randomizowanym, wieloośrodkowym, kontrolowanym badaniu klinicznym, w którym stosowano stratyfikację według obliczonej wartości początkowej GFR (20–40 ml/min vs. powyżej 40 ml/min). Równocześnie stosowano następujące leki immunosupresyjne: mykofenolan mofetylu, azatioprynę i kortykosteroidy. Rekrutację pacjentów do podgrupy z wartością początkową GFR poniżej 40 ml/min przerwano ze względu na zachwianie równowagi zdarzeń dotyczących bezpieczeństwa (patrz punkt 4.8).

W podgrupie pacjentów z wartością początkową GFR powyżej 40 ml/min czynność nerek nie poprawiła się. Odsetek ostrych odrzuceń, utraty przeszczepów i zgonów był podobny po roku i po 2 latach. Zdarzenia niepożądane wynikające z leczenia występowały częściej w trakcie pierwszych 6 miesięcy po zmianie na Rapamune. W podgrupie pacjentów z wartością początkową GFR powyżej 40 ml/min, średni stosunek stężeń białka w moczu i kreatyniny oraz mediana stosunku stężeń białka w moczu i kreatyniny były po 24 miesiącach znacząco wyższe w grupie, w której zmieniono lek na Rapamune, niż w grupie, w której kontynuowano podawanie inhibitorów kalcyneuryny (patrz punkt 4.4). Odnotowano także nowe przypadki nerczycy (zespołu nerczycowego) (patrz punkt 4.8).

Po 2 latach częstość występowania nowotworów złośliwych, niebędących czerniakiem, była znacząco mniejsza w grupie, w której zmieniono inhibitory kalcyneuryny na Rapamune, w porównaniu z grupą, w której kontynuowano podawanie inhibitorów kalcyneuryny (1,8% i 6,9%). W podgrupie pacjentów z wartością początkową GFR powyżej 40 ml/min i prawidłowym wydalaniem białka w moczu, wartość GFR była wyższa po roku i 2 latach u pacjentów, którym zmieniono inhibitory kalcyneuryny na Rapamune niż w odpowiedniej podgrupie pacjentów, u których kontynuowano podawanie inhibitorów kalcyneuryny. Odsetek ostrych odrzuceń, utraty przeszczepów i zgonów był podobny, ale wydalanie białka w moczu było wyższe w podgrupie pacjentów leczonych produktem Rapamune.

W otwartym, randomizowanym, porównawczym, wieloośrodkowym badaniu, w którym pacjentom po przeszczepie nerek zmieniono lek takrolimus na syrolimus 3 do 5 miesięcy po przeszczepieniu lub, którzy kontynuowali leczenie takrolimusem, nie było znaczącej różnicy w zakresie czynności nerek po 2 latach. W grupie, której zmieniono leczenie na syrolimus w porównaniu do grupy otrzymującej takrolimus, wystąpiło więcej działań niepożądanych (99,2% w porównaniu do 91,1%, $p=0,002^*$) i więcej było odstawień leczenia z powodu działań niepożądanych (26,7% w porównaniu do 4,1%, $p<0,001^*$). Częstość występowania potwierdzonego przez biopsję ostrego odrzucenia (ang. biopsy confirmed acute rejection, BCAR) była większa ($p=0,020^*$) u pacjentów w grupie otrzymującej syrolimus (11, 8,4%) w porównaniu do grupy otrzymującej takrolimus (2, 1,6%) w ciągu 2 lat; większość odrzuceń miała łagodne nasilenie (8 z 9 [89%] BCAR wywoływane przez limfocyty T, 2 z 4 [50%] BCAR wywoływane obecnością przeciwciał) w grupie otrzymującej syrolimus. Pacjenci, u których wystąpiło zarówno odrzucenie wywoływane obecnością przeciwciał, jak i odrzucenie wywoływane przez limfocyty T podczas tej samej biopsji, byli liczeni raz dla każdej kategorii. U większej liczby pacjentów, którym zmieniono lek na syrolimus, pojawiała się nowo rozpoznana cukrzyca, definiowana jako trwające 30 dni lub dłużej, ciągłe albo przynajmniej 25-dniowe nieprzerwane stosowanie jakiegokolwiek leczenia przeciwcukrzycowego po randomizacji, stężenie glukozy na czczo ≥ 126 mg/dl lub stężenie glukozy nieoznaczanej na czczo ≥ 200 mg/dl po randomizacji (18,3% w porównaniu do 5,6%, $p=0,025^*$). W grupie otrzymującej syrolimus obserwowano mniejszą częstość występowania raka płaskonabłonkowego skóry (0% w porównaniu do 4,9%). *Uwaga: wartość p nie kontrolowana dla wielokrotnego testowania.

W dwóch wieloośrodkowych badaniach klinicznych, częstość występowania ostrego odrzucania oraz liczba zgonów u pacjentów po przeszczepieniu nerki *de novo*, leczonych syrolimusem, mykofenolanem mofetylu (MMF), kortykosteroidami i antagonistą receptora IL-2, były znacząco

wyższe, niż u pacjentów leczonych inhibitorem kalcyneuryny, MMF, kortykosteroidami i antagonistą receptora IL-2 (patrz punkt 4.4). Czynność nerek nie była lepsza w grupie pacjentów *de novo* leczonych syrolimusem bez inhibitora kalcyneuryny. W jednym z tych badań zastosowano skrócony schemat dawkowania daklizumabu.

W randomizowanym badaniu oceniającym stosowanie ramiprylu w porównaniu z placebo w zapobieganiu białkomoczowi u pacjentów po przeszczepieniu nerki, u których zamieniono leczenie inhibitorami kalcyneuryny na syrolimus, zaobserwowano różnicę w liczbie pacjentów z potwierdzonym biopsją ostrym odrzuceniem w ciągu 52 tygodni [odpowiednio 13 (9,5%) vs. 5 (3,2%); $p=0,073$]. U pacjentów, u których rozpoczęto leczenie ramiprylem w dawce 10 mg, odsetek potwierdzonych biopsją ostrych odrzuceń (15%) był wyższy niż u pacjentów, u których rozpoczęto leczenie ramiprylem w dawce 5 mg (5%). Większość odrzuceń wystąpiła w ciągu pierwszych sześciu miesięcy po zamianie leczenia i miała łagodny charakter; podczas badania nie zgłaszano odrzucenia przeszczepu (patrz punkt 4.4).

Pacjenci ze sporadyczną limfangioleiomiomatozą (S-LAM)

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Rapamune w leczeniu S-LAM oceniano w randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, wieloośrodkowym badaniu klinicznym z grupą kontrolną. W badaniu tym porównywano Rapamune (w dawkach dostosowanych tak, aby stężenie syrolimusa było w zakresie 5–15 ng/ml) z placebo w 12-miesięcznym okresie leczenia, po którym następował 12-miesięczny okres obserwacji u pacjentów z TSC-LAM oraz S-LAM. Do badania włączono 89 pacjentów w 13 ośrodkach badawczych w Stanach Zjednoczonych, Kanadzie i Japonii, z czego 81 pacjentów miało S-LAM, z których z kolei 39 zrandomizowano do grupy otrzymującej placebo, a 42 do grupy otrzymującej Rapamune. Najważniejszym kryterium włączenia była wartość natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV1, ang. *forced expiratory volume in 1 second*) po podaniu leku rozkurczającego oskrzela wynosząca $\leq 70\%$ wartości należnej podczas wizyty początkowej. U pacjentów z S-LAM włączonych do badania występowała umiarkowana zaawansowana choroba płuc z początkową wartością FEV1 (średnia $\pm$ SD) wynoszącą $49,2 \pm 13,6\%$ wartości należnej. Pierwszorzędnym punktem końcowym była różnica między grupami w szybkości zmian (nachyleniu krzywej) FEV1. W okresie leczenia pacjentów z S-LAM, zmiana FEV1 (średnia $\pm$ SD) wynosiła -12 ± 2 ml na miesiąc w grupie placebo i $0,3 \pm 2$ ml na miesiąc w grupie otrzymującej Rapamune ($p < 0,001$). Bezwzględna różnica średniej zmiany FEV1 między grupami w okresie leczenia wyniosła 152 ml, czyli około 11% średniej wartości FEV1 w momencie włączania do badania.

W porównaniu z grupą placebo, w grupie otrzymującej syrolimus stwierdzono poprawę od punktu początkowego badania do 12. miesiąca badania w zakresie natężonej pojemności życiowej (odpowiednio -12 ± 3 i 7 ± 3 ml na miesiąc, $p < 0,001$), stężenia czynnika wzrostu śródbłónka naczyń D (VEGF-D, ang. *vascular endothelial growth factor D*) (odpowiednio $-8,6 \pm 15,2$ i $-85,3 \pm 14,2$ pg/ml, $p < 0,001$) oraz jakości życia mierzonej liczbą punktów na wizualnej skali analogowej (VAS-QOL, ang. *Visual Analogue Scale – Quality of Life*) (odpowiednio $-0,3 \pm 0,2$ i $0,4 \pm 0,2$ na miesiąc, $p = 0,022$) i sprawności funkcjonalnej (odpowiednio $-0,009 \pm 0,005$ i $0,004 \pm 0,004$ na miesiąc, $p = 0,044$) u pacjentów z S-LAM. W tym samym okresie nie stwierdzono istotnych różnic między grupami w czynnościowej pojemności zalegającej, w dystansie pokonanym w 6-minutowym teście marszowym, zdolności dyfuzyjnej płuc dla tlenu węgla i liczbie punktów w skali ogólnego samopoczucia u pacjentów z S-LAM.

Dzieci i młodzież

Rapamune oceniano w 36-miesięcznym kontrolowanym badaniu klinicznym obejmującym biorców przeszczepu nerki w wieku poniżej 18 lat z dużym ryzykiem immunologicznym, zdefiniowanym jako występujący w przeszłości raz lub więcej epizod ostrego odrzucania przeszczepu i (lub) przewlekła nefropatia przeszczepu, potwierdzone biopsją. Pacjenci otrzymywali Rapamune (docelowe stężenia syrolimusa od 5 do 15 ng/ml) w skojarzeniu z inhibitorem kalcyneuryny i kortykosteroidami lub otrzymywali immunosupresję opartą na inhibitörze kalcyneuryny bez produktu Rapamune. W grupie stosującej Rapamune nie wykazano korzyści w stosunku do grupy kontrolnej w zakresie potwierdzonego biopsją pierwszego wystąpienia ostrego odrzucania, utraty przeszczepu czy zgonu. W każdej grupie wystąpił jeden zgon. Stosowanie Rapamune z inhibitorami kalcyneuryny i kortykosteroidami wiązało się ze zwiększonym ryzykiem pogorszenia czynności nerek, zaburzeń lipidowych w surowicy krwi (w tym m.in. zwiększone stężenie trójglicerydów i całkowitego cholesterolu w surowicy) oraz zakażeń układu moczowego (patrz punkt 4.8).

W badaniu klinicznym u dzieci i młodzieży obserwowano nieakceptowalną wysoką częstość występowania PTLD, gdy pełne dawki produktu Rapamune były podawane razem z pełnymi dawkami inhibitorów kalcyneuryny z bazyliksymabem i kortykosteroidami (patrz punkt 4.8).

W ocenie retrospektywnej choroby żylna-okluzyjnej wątroby u pacjentów poddanych mieloablacyjnemu przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku kostnego z zastosowaniem cyklofosfamid i napromieniowania całego ciała, u pacjentów leczonych produktem Rapamune zaobserwowano większą częstość występowania choroby żylna-okluzyjnej, zwłaszcza podczas równoczesnego zastosowania metotreksatu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Roztwór doustny

Po podaniu Rapamune w postaci roztworu doustnego, syrolimus szybko wchłania się, osiągając maksymalne stężenie we krwi u zdrowych osobników po podaniu dawek jednorazowych po upływie 1 godziny, a u pacjentów z allogenicznymi przeszczepami nerek w fazie stabilizacji, otrzymujących dawki wielokrotne – po upływie 2 godzin. Układowa dostępność syrolimusa w przypadku skojarzonego podawania z cyklosporyną (produktem Sandimmune) wynosi około 14%. Podczas wielokrotnego podawania średnie stężenie syrolimusa we krwi zwiększa się około 3-krotnie. Okres półtrwania syrolimusa w fazie eliminacji u pacjentów po przeszczepieniu nerki w fazie stabilizacji, otrzymujących lek w wielokrotnych dawkach doustnych, wynosił 62 ± 16 godzin. Efektywny okres półtrwania jest jednak krótszy i ustalenie się średnich stężeń w stanie stacjonarnym następuje po upływie 5 do 7 dni. Stosunek stężenia syrolimusa we krwi do stężenia w osoczu (K/O) wynosi 36, co wskazuje, że syrolimus w bardzo znacznym stopniu przenika do elementów morfotycznych krwi.

Syrolimus jest substratem zarówno cytochromu P450 IIIA4 (CYP3A4), jak i glikoproteiny P. Jest on silnie metabolizowany w procesie O-demetylacji i (lub) hydroksylacji. We krwi pełnej wykryto siedem głównych metabolitów syrolimusa, w tym pochodną hydroksylową, demetylową i hydroksydemetylową. We krwi pełnej u ludzi syrolimus występuje głównie w postaci niezmienionej, która w ponad 90% odpowiada za aktywność immunosupresyjną leku. Po podaniu zdrowym ochotnikom jednorazowej dawki syrolimusa znakowanego [^{14}C], większość substancji radioaktywnej (91,1%) została wykryta w kale, a tylko niewielka jej część (2,2%) została wydalona z moczem.

Liczba pacjentów w wieku powyżej 65 lat włączonych do badań klinicznych produktu Rapamune jest niewystarczająca do stwierdzenia, czy odpowiedź w tej grupie wiekowej będzie różniła się od odpowiedzi pacjentów młodszych. Stężenia minimalne syrolimusa u 35 biorców nerki w wieku powyżej 65 lat, były podobne do stężeń oznaczonych w populacji dorosłych w wieku od 18 do 65 lat (n=822).

U dializowanych dzieci i młodzieży (przesączanie kłębuszkowe zmniejszone o 30 do 50%) w wieku od 5 do 11 lat oraz od 12 do 18 lat, średnia wartość CL/F przeliczana na masę ciała była większa w młodszej grupie (580 ml/h/kg) niż w grupie starszej (450 ml/h/kg) w porównaniu z dorosłymi (287 ml/h/kg). W obu grupach wiekowych występowała duża zmienność osobnicza parametrów.

Stężenia syrolimusa były mierzone w kontrolowanych badaniach stężenia u dzieci i młodzieży po przeszczepieniu nerki, które otrzymywały również cyklosporynę i kortykosteroidy. Docelowe wartości stężenia minimalnego wynosiły od 10 do 20 ng/ml. W stanie stacjonarnym, 8 dzieci w wieku od 6 do 11 lat otrzymywało średnie dawki $\pm$ odchylenie standardowe (SD), $1,75 \pm 0,71$ mg na dobę ($0,064 \pm 0,018$ mg/kg mc., $1,65 \pm 0,43$ mg/m² pc.), podczas gdy 14 osób w wieku od 12 do 18 lat otrzymywało średnie dawki $\pm$ SD, $2,79 \pm 1,25$ mg na dobę ($0,053 \pm 0,0150$ mg/kg mc., $1,86 \pm 0,61$ mg/m² pc.). Wartość CL/F przeliczana na masę ciała była większa u młodszych dzieci (214 ml/h/kg) w porównaniu z dziećmi starszymi (136 ml/h/kg). Dane te wskazują, że u młodszych dzieci do osiągnięcia podobnych stężeń docelowych może być konieczne podawanie większych, dostosowanych do masy ciała dawek, niż u młodzieży i dorosłych. Jednakże, aby sformułować specjalne zalecenia dotyczące dawkowania u dzieci, potrzeba większej liczby danych do ich definitywnego potwierdzenia.

U pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (kategoria A lub B według klasyfikacji Child-Pugh) średnie wartości AUC i $t_{1/2}$ syrolimusa zwiększyły się odpowiednio o 61% i 43%, a wartość CL/F ulegała zmniejszeniu o 33% w porównaniu do zdrowych osobników. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (kategoria C według klasyfikacji Child-Pugh) średnie wartości AUC i $t_{1/2}$ syrolimusa zwiększyły się odpowiednio o 210% i 170%, a wartość CL/F uległa zmniejszeniu o 67% w porównaniu do zdrowych osób. Wydłużenie okresu półtrwania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby powodowało opóźnienie osiągnięcia stanu stacjonarnego.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Parametry farmakokinetyczne syrolimusa były podobne w różnych populacjach pacjentów z czynnością nerek zróżnicowaną od prawidłowej do jej braku (pacjenci dializowani).

Limfangioleiomiomatoza (LAM)

W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z LAM mediana minimalnego stężenia syrolimusa w pełnej krwi po 3 tygodniach przyjmowania go w postaci tabletek w dawce 2 mg/dobę wyniosła 6,8 ng/ml (zakres międzykwartylowy 4,6 do 9,0 ng/ml; n = 37). Po ustabilizowaniu się stężenia (stężenie docelowe 5 do 15 ng/ml) mediana stężenia syrolimusa na koniec 12 miesięcy leczenia wyniosła 6,8 ng/ml (zakres międzykwartylowy 5,9 do 8,9 ng/ml; n = 37).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działania niepożądane, których nie obserwowano w badaniach klinicznych, a które występowały u zwierząt po narażeniu podobnym do występującego w warunkach klinicznych i które mogą mieć znaczenie w praktyce klinicznej, były następujące: wakuolizacja komórek wysp trzustkowych, degeneracja kanalików jądrowych, owrzodzenia żołądka i jelit, złamania kości i zrosty kostne, hematopoeza w wątrobie i fosfolipidoza płucna.

Syrolimus nie był mutagenny w warunkach *in vitro* w testach: mutacji powrotnych u bakterii, aberracji chromosomalnych na komórkach jajnika chomika chińskiego, mutacji genowych na komórkach chłoniaka u myszy oraz w przeprowadzonym *in vivo* teście jąderkowym u myszy.

Badania działania rakotwórczego przeprowadzone na myszach i szczurach wykazały zwiększenie częstości występowania chłoniaków (samce i samice myszy), gruczolaków i raków wątroby (samce myszy) oraz białaczki granulocytowej (samice myszy). Wiadomo, że w następstwie długotrwałego stosowania leków immunosupresyjnych mogą wystąpić wtórne nowotwory złośliwe (chłoniaki); u pacjentów odnotowano rzadkie przypadki tych nowotworów. U myszy występowało nasilenie przewlekłych, wrzodziejących zmian skórnych. Zmiany te mogły być związane z długotrwałą

immunosupresją. Występowanie gruczolaków z komórek śródmiąższowych jąder u szczurów prawdopodobnie wskazuje na istnienie zależnej od gatunku zwierzęcia odpowiedzi na stężenie hormonu luteinizującego; zazwyczaj uznaje się, że dane te mają ograniczone znaczenie kliniczne.

W przeprowadzonych na szczurach badaniach dotyczących toksycznego wpływu na reprodukcję stwierdzono zmniejszenie płodności u samców. W 13-tygodniowym badaniu na szczurach odnotowano częściowo odwracalne zmniejszenie liczby plemników. W badaniach na szczurach i małpach stwierdzono zmniejszenie masy jąder i (lub) zmiany histopatologiczne (np. zanik kanalików i komórki olbrzymie kanalików). U szczurów syrolimus działał toksycznie na zarodek i płód, co objawiało się zwiększoną śmiertelnością i zmniejszeniem masy płodów (z równoczesnym opóźnieniem kostnienia szkieletu) (patrz punkt 4.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Polisorbat 80 (E433)

Phosal 50 PG [fosfatydylocholina, glikol propylenowy (E1520), mono- i diglicerydy, etanol, kwasy tłuszczowe z soi i palmitynian askorbylu].

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie rozcieńczać produktu Rapamune sokiem grejpfrutowym ani żadnym innym płynem poza wodą lub sokiem pomarańczowym (patrz punkt 6.6).

Rapamune roztwór doustny zawiera polisorbat 80, o którym wiadomo, że zwiększa stopień ekstrakcji di-(2-etyloheksylo)ftalanu (DEHP) z polichlorku winylu (PVC). Ważne jest, aby postępować zgodnie z zaleceniami, tzn. wypić roztwór doustny Rapamune natychmiast, jeżeli do rozpuszczenia i (lub) podania roztworu stosuje się plastikowy pojemnik (patrz punkt 6.6).

6.3 Okres ważności

2 lata.

30 dni po otwarciu butelki.

24 godziny w strzykawce dozującej (w temperaturze pokojowej, lecz nieprzekraczającej 25°C).

Po rozcieńczeniu (patrz punkt 6.6), produkt należy natychmiast zużyć.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C–8°C).

Przechowywać w oryginalnej butelce w celu ochrony przed światłem.

W razie konieczności pacjent może przechowywać butelki w temperaturze pokojowej do 25°C, przez krótki okres (24 godziny).

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Każde opakowanie zawiera: jedną butelkę (bursztynowe szkło) z plastikową zakrętką zabezpieczającą przed otwarciem przez dzieci, zawierającą 60 ml roztworu, jeden łącznik do pobierania roztworu do

strzykawki, 30 strzykawek dozujących (bursztynowy plastik) i jedno pudełko do przechowywania napełnionej strzykawki.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Do pobrania zaleconej objętości produktu Rapamune z butelki użyć strzykawki dozującej. Strzykawkę z prawidłowo odmierzoną objętością produktu Rapamune opróżnić wyłącznie do szklanego lub plastikowego pojemnika, zawierającego co najmniej 60 ml wody lub soku pomarańczowego. Do rozcieńczenia produktu nie używać żadnych innych płynów, w tym soku grejpfrutowego. Rozcieńczony roztwór energicznie zamieszać i natychmiast wypić. Ponownie napełnić pojemnik dodatkową porcją wody lub soku pomarańczowego (co najmniej 120 ml), energicznie zamieszać i natychmiast wypić.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/171/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13 marca 2001
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13 marca 2011

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rapamune 0,5 mg tabletki drażowane
Rapamune 1 mg tabletki drażowane
Rapamune 2 mg tabletki drażowane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Rapamune 0,5 mg tabletki drażowane
Każda tabletka drażowana zawiera 0,5 mg syrolimusa.

Rapamune 1 mg tabletki drażowane
Każda tabletka drażowana zawiera 1 mg syrolimusa.

Rapamune 2 mg tabletki drażowane
Każda tabletka drażowana zawiera 2 mg syrolimusa.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Rapamune 0,5 mg tabletki drażowane
Każda tabletka zawiera 86,4 mg laktozy jednowodnej oraz 215,7 mg sacharozy.

Rapamune 1 mg tabletki drażowane
Każda tabletka zawiera 86,4 mg laktozy jednowodnej oraz 215,8 mg sacharozy.

Rapamune 2 mg tabletki drażowane
Każda tabletka zawiera 86,4 mg laktozy jednowodnej oraz 214,4 mg sacharozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka drażowana (tabletki).

Rapamune 0,5 mg tabletki drażowane
Beżowa, trójkątna tabletka drażowana z napisem „RAPAMUNE 0,5 mg” po jednej stronie.

Rapamune 1 mg tabletki drażowane
Biała, trójkątna tabletka drażowana z napisem „RAPAMUNE 1 mg” po jednej stronie.

Rapamune 2 mg tabletki drażowane
Żółtawobeżowa, trójkątna tabletka drażowana z napisem „RAPAMUNE 2 mg” po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Rapamune jest wskazany w profilaktyce odrzucenia przeszczepu u dorosłych biorców przeszczepów nerki, obarczonych małym lub umiarkowanym ryzykiem immunologicznym. Zalecane jest stosowanie początkowo produktu Rapamune w skojarzeniu z cyklosporyną w mikroemulsji i kortykosteroidami przez okres 2 do 3 miesięcy. Rapamune można stosować w terapii podtrzymującej w skojarzeniu z kortykosteroidami tylko pod warunkiem stopniowego odstawienia cyklosporyny w mikroemulsji (patrz punkty 4.2 i 5.1).

Rapamune jest wskazany do stosowania w leczeniu sporadycznej limfangioleiomiomatozy z umiarkowaną chorobą płuc lub pogarszającą się czynnością płuc (patrz punkty 4.2 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Profilaktyka odrzucania przeszczepu

Leczenie powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez odpowiednio wykwalifikowanego lekarza transplantologa.

Leczenie początkowe (2 do 3 miesięcy po transplantacji)

W zazwyczaj stosowanym schemacie dawkowania podaje się produkt Rapamune, najwcześniej jak to tylko możliwe po przeszczepieniu, w pojedynczej dawce nasycającej 6 mg, a następnie podaje się dawkę 2 mg raz na dobę do czasu uzyskania wyników stężeń terapeutycznych produktu leczniczego (patrz *Monitorowanie stężeń terapeutycznych produktu leczniczego oraz dostosowanie dawki*). Dawkę produktu Rapamune należy dobrać indywidualnie tak, aby minimalne stężenia syrolimusa we krwi pełnej, oznaczone przed podaniem następnej dawki (ang. trough level), mieściły się w zakresie od 4 do 12 ng/ml (oznaczanie metodą chromatograficzną). Leczenie produktem Rapamune należy optymalizować, zmniejszając stopniowo dawki steroidów i cyklosporyny w mikroemulsji. Zalecane minimalne stężenia cyklosporyny w okresie pierwszych 2-3 miesięcy po przeszczepieniu wynoszą 150-400 ng/ml (oznaczanie metodą z użyciem przeciwciał monoklonalnych lub inną równoważną metodą) (patrz punkt 4.5).

W celu zminimalizowania wahań stężeń syrolimusa, Rapamune należy podawać w takim samym odstępie czasu w stosunku do cyklosporyny, 4 godziny po podaniu cyklosporyny, konsekwentnie przestrzegając przyjmowania z pokarmem lub bez niego (patrz punkt 5.2).

Leczenie podtrzymujące

Należy stopniowo, w ciągu 4 do 8 tygodni, odstawić cyklosporynę oraz dostosować dawkę produktu Rapamune tak, aby stężenia minimalne we krwi pełnej mieściły się w zakresie od 12 do 20 ng/ml (oznaczanie metodą chromatograficzną; patrz *Monitorowanie stężeń terapeutycznych produktu leczniczego oraz dostosowanie dawki*). Rapamune należy podawać z kortykosteroidami. U pacjentów, u których odstawienie cyklosporyny jest albo nieskuteczne, albo nie może być przeprowadzone, nie należy kontynuować skojarzonego stosowania cyklosporyny i Rapamune dłużej niż 3 miesiące od transplantacji. U tych pacjentów, w przypadkach uzasadnionych klinicznie, należy przerwać stosowanie produktu Rapamune i wdrożyć alternatywny schemat leczenia immunosupresyjnego.

Monitorowanie stężeń terapeutycznych produktu leczniczego oraz dostosowanie dawki

Stężenia syrolimusa we krwi pełnej należy ściśle monitorować w następujących populacjach pacjentów:

- (1) u osób z zaburzeniami czynności wątroby;
- (2) podczas jednoczesnego stosowania induktorów lub inhibitorów CYP3A4 i (lub) glikoproteiny P (P-gp) oraz po ich odstawieniu (patrz punkt 4.5); i (lub)
- (3) jeśli dawki cyklosporyny są znacząco zmniejszane lub jest ona odstawiana, gdyż w tych populacjach pacjentów istnieje największe prawdopodobieństwo konieczności zastosowania specjalnego dawkowania.

Monitorowanie stężeń terapeutycznych nie powinno być jedyną podstawą modyfikowania terapii syrolimusem. Należy zwracać szczególną uwagę na objawy przedmiotowe i (lub) podmiotowe, wyniki biopsji tkankowych oraz wartości parametrów laboratoryjnych.

U większości pacjentów otrzymujących 2 mg produktu Rapamune po upływie 4 godzin od podania cyklosporyny, stężenia minimalne syrolimusa we krwi pełnej mieściły się w zakresie docelowym od 4 do 12 ng/ml (oznaczanie metodą chromatograficzną). Optymalne leczenie syrolimusem wymaga

monitorowania jego stężeń terapeutycznych u każdego pacjenta.

Optymalnie, modyfikowanie dawkowania produktu Rapamune należy przeprowadzić na podstawie więcej niż jednego oznaczenia wartości stężenia minimalnego, określonego po upływie więcej niż 5 dni od poprzedniej zmiany dawkowania.

Pacjentom można zmienić Rapamune w postaci roztworu na tabletki, zawierające równoważną dawkę substancji czynnej. Jednakże zaleca się przeprowadzenie pomiaru stężenia minimalnego 1 tydzień lub 2 tygodnie po zmianie postaci leku lub mocy tabletki, w celu potwierdzenia, że stężenia minimalne mieszczą się w zalecanym przedziale.

Po odstawieniu cyklosporyny zaleca się, aby stężenia minimalne syrolimusa mieściły się w zakresie docelowym od 12 do 20 ng/ml (oznaczanie metodą chromatograficzną). Cyklosporyna hamuje metabolizm syrolimusa i dlatego po odstawieniu cyklosporyny stężenie syrolimusa ulegnie zmniejszeniu, chyba że jego dawka zostanie zwiększona. Średnio przyjmuje się, że po odstawieniu cyklosporyny konieczne jest 4-krotne zwiększenie dawki syrolimusa, wynikające zarówno z braku interakcji farmakokinetycznej (zwiększenie 2-krotne), jak również ze zwiększonego zapotrzebowania na immunosupresję wynikającą z braku cyklosporyny (zwiększenie 2-krotne). Tempo zwiększania dawki syrolimusa powinno odpowiadać szybkości eliminacji cyklosporyny.

Jeżeli konieczne jest dalsze modyfikowanie dawek podczas leczenia podtrzymującego (po odstawieniu cyklosporyny), u większości pacjentów dostosowanie dawki może być oparte na prostej proporcji: nowa dawka produktu Rapamune = obecna dawka $\times$ (docelowe stężenie / obecne stężenie). Jeżeli konieczne jest uzyskanie znacznego zwiększenia wartości minimalnego stężenia syrolimusa, oprócz nowej dawki podtrzymującej należy rozważyć zastosowanie dawki nasycającej: dawka nasycająca produktu Rapamune = $3 \times$ (nowa dawka podtrzymująca – obecna dawka podtrzymująca). Maksymalna dawka dobową produktu Rapamune nie powinna przekraczać 40 mg. Jeżeli w wyniku dodania dawki nasycającej planowana dawka dobową przekroczy 40 mg, to dawkę nasycającą należy podać w ciągu 2 dni. Stężenia minimalne syrolimusa należy monitorować przez co najmniej 3 do 4 dni po podaniu dawki (dawek) nasycającej.

Zalecane wartości stężeń syrolimusa w ciągu 24-godzin między kolejnymi dawkami wyznaczono stosując metody chromatograficzne. Do oznaczania stężeń syrolimusa we krwi pełnej zastosowano kilka metod. Obecnie w praktyce klinicznej stężenie syrolimusa we krwi pełnej oznacza się dwiema metodami: chromatograficzną i immunologiczną. Wartości stężeń oznaczone tymi różnymi metodami nie są wzajemnie wymienne. Wszystkie stężenia syrolimusa podane w tej Charakterystyce Produktu Leczniczego zostały zmierzone metodą chromatograficzną lub były przeliczone na wartości równoważne dla tej metody. Dostosowanie do zalecanego zakresu stężeń należy przeprowadzić z wykorzystaniem metody, którą zastosowano do oznaczenia minimalnych stężeń syrolimusa. Ponieważ wyniki oznaczeń są zależne od metody i laboratorium oraz mogą się one zmieniać w czasie, dostosowywanie do docelowych stężeń terapeutycznych należy dokonać na podstawie szczegółowych informacji dotyczących metody stosowanej w danym miejscu do oznaczenia danej próbki. Odpowiedni przedstawiciele miejscowego laboratorium powinni informować lekarzy na bieżąco o stosowanych metodach oznaczania stężeń syrolimusa.

Pacjenci ze sporadyczną limfangioleiomiomatozą (S-LAM)

Leczenie powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez odpowiednio wykwalifikowanego lekarza specjalistę.

U pacjentów z S-LAM dawka początkowa produktu Rapamune powinna wynosić 2 mg/dobę. Po upływie od 10 do 20 dni należy oznaczyć minimalne stężenie syrolimusa w pełnej krwi i, zależnie od wyniku, dostosować dawkę w taki sposób, aby stężenie to utrzymywało się między 5 a 15 ng/ml.

U większości pacjentów dawkę można modyfikować w oparciu o następujący wzór: nowa dawka produktu Rapamune = obecna dawka $\times$ (docelowe stężenie / obecne stężenie). Częste modyfikowanie dawki produktu Rapamune na podstawie stężenia syrolimusa przed osiągnięciem stanu stacjonarnego

może prowadzić do przedawkowania albo stosowania za małej dawki, gdyż syrolimus ma długi okres półtrwania. Po każdorazowym dostosowaniu dawki podtrzymującej produktu Rapamune nową dawkę podtrzymującą pacjenci powinni przyjmować przez co najmniej 7 do 14 dni, zanim zostanie ona po raz kolejny zmodyfikowana na podstawie oznaczenia stężenia. Po osiągnięciu stabilnej dawki stężenie leku należy oznaczać w odstępach co najmniej 3 miesiące.

Aktualnie nie są dostępne dane z badań kontrolowanych dotyczących leczenia S-LAM trwającego dłużej niż rok, dlatego korzyści wynikające z leczenia należy ponownie ocenić w przypadku długotrwałego stosowania.

Specjalne grupy pacjentów

Rasa czarna

Istnieją ograniczone dane wskazujące, że u czarnych biorców przeszczepów nerek (głównie pochodzenia afroamerykańskiego) konieczne było stosowanie większych dawek oraz utrzymywanie większych stężeń minimalnych syrolimusa w celu uzyskania takiej samej skuteczności terapeutycznej, jaką obserwowano u pacjentów nienależących do rasy czarnej. Dostępne dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu są jednak zbyt ograniczone, aby na ich podstawie można było wprowadzić odrębne zalecenia dotyczące stosowania syrolimusa u biorców rasy czarnej.

Osoby w podeszłym wieku

Liczba pacjentów w wieku powyżej 65 lat włączonych do badań klinicznych produktu Rapamune w postaci roztworu doustnego jest niewystarczająca do stwierdzenia, czy odpowiedź w tej grupie wiekowej będzie różniła się od odpowiedzi obserwowanej u pacjentów młodszych (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności modyfikacji dawki (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby klirens syrolimusa może być zmniejszony (patrz punkt 5.2). U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby zaleca się zmniejszenie dawki podtrzymującej produktu Rapamune o około połowę.

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby zaleca się ściśle monitorowanie minimalnych stężeń syrolimusa we krwi pełnej (patrz *Monitorowanie stężeń terapeutycznych produktu leczniczego oraz dostosowanie dawki*). Nie ma konieczności modyfikowania dawki nasycającej produktu Rapamune.

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, po modyfikacji dawki lub po podaniu dawki nasycającej, należy monitorować stężenie syrolimusa co 5-7 dni do momentu, aż w 3 kolejnych oznaczeniach przed podaniem następnej dawki uzyska się stabilne stężenie syrolimusa, ponieważ w związku z wydłużonym okresem półtrwania stan stacjonarny osiągany jest z opóźnieniem.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Rapamune u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Aktualne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Rapamune przeznaczony jest wyłącznie do podawania doustnego.

Dostępność biologiczna tabletek rozkruszonych, rozgryzionych lub przełamanych nie została określona, dlatego nie zaleca się kruszenia, rozgryzania ani dzielenia tabletek.

W celu zminimalizowania wahań stężenia syrolimusa, Rapamune należy przyjmować konsekwentnie z pokarmem lub bez niego.

Należy unikać spożywania soku grejpfrutowego (patrz punkt 4.5).

Nie należy stosować kilku tabletek 0,5 mg jako zastępstwo dla 1 mg tabletki lub innej mocy (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie prowadzono odpowiednich badań produktu Rapamune u pacjentów po przeszczepieniu nerki z dużym ryzykiem immunologicznym i dlatego nie zaleca się stosowania w tej grupie pacjentów (patrz punkt 5.1).

U pacjentów po przeszczepieniu nerki z opóźnioną czynnością przeszczepu syrolimus może opóźniać przywrócenie czynności nerek.

Reakcje nadwrażliwości

Stosowanie syrolimusa związane jest z wystąpieniem reakcji nadwrażliwości, w tym reakcji anafilaktycznych i (lub) rzekomoanafilaktycznych, obrzęku naczynioruchowego, złuszczonego zapalenia skóry i alergicznego zapalenia naczyń (patrz punkt 4.8).

Terapia skojarzona

Produkty immunosupresyjne (dotyczy wyłącznie pacjentów po przeszczepieniu nerki)

W badaniach klinicznych syrolimus był podawany jednocześnie z następującymi substancjami: takrolimusem, cyklosporyną, azatiopryną, mykofenolanem mofetylu, kortykosteroidami oraz przeciwciałami cytotoksycznymi. Nie prowadzono szerokich badań dotyczących stosowania syrolimusa z innymi produktami immunosupresyjnymi.

Podczas jednoczesnego stosowania Rapamune i cyklosporyny należy monitorować czynność nerek. U pacjentów ze zwiększonym stężeniem kreatyniny w surowicy należy rozważyć odpowiednie dostosowanie schematu leczenia immunosupresyjnego. Należy zachować ostrożność podczas równoczesnego podawania innych substancji o znanym, szkodliwym wpływie na czynność nerek.

U pacjentów leczonych cyklosporyną w skojarzeniu z Rapamune dłużej niż 3 miesiące występowało zwiększone stężenie kreatyniny w surowicy oraz zmniejszony współczynnik przesączania kłębuszkowego niż u pacjentów z grupy kontrolnej otrzymujących cyklosporynę oraz placebo lub azatioprynę. U pacjentów, u których odstawiono cyklosporynę, występowało zmniejszone stężenie kreatyniny w surowicy i zwiększony współczynnik przesączania kłębuszkowego, jak również zmniejszona częstość występowania guzów złośliwych niż u pacjentów nadal stosujących cyklosporynę. Nie zaleca się kontynuowania jednoczesnego podawania cyklosporyny z Rapamune w leczeniu podtrzymującym.

Na podstawie informacji z kolejnych badań klinicznych, nie zaleca się stosowania produktu Rapamune, mykofenolanu mofetylu i kortykosteroidów w połączeniu z indukcją przeciwciał przeciw receptorowi dla IL-2 (IL2R Ab) u chorych po przeszczepieniu nerki *de novo* (patrz punkt 5.1).

Zaleca się okresową kontrolę ilości białka wydalanego w moczu. W badaniu, w którym oceniano zmianę z inhibitorów kalcyneuryny na Rapamune w leczeniu podtrzymującym biorców przeszczepu nerki, często obserwowano zwiększone wydalanie białka w moczu w okresie 6 do 24 miesięcy po zmianie na Rapamune (patrz punkt 5.1). U 2% pacjentów w tym badaniu odnotowano także nowe przypadki nerczycy (zespół nerczycowy) (patrz punkt 4.8). Na podstawie informacji z otwartego,

randomizowanego badania, zmiana z inhibitora kalcyneuryny takrolimusa na Rapamune w leczeniu podtrzymującym biorców przeszczepu nerki wiązała się z niekorzystnym profilem bezpieczeństwa bez korzyści dla skuteczności leczenia i w związku z tym nie może być zalecana (patrz punkt 5.1).

Równoczesne stosowanie Rapamune i inhibitora kalcyneuryny może zwiększać ryzyko wywołanego działaniem inhibitora kalcyneuryny zespołu hemolityczno-mocznicowego, zakrzepowej płamicy małopłytkowej lub mikroangiopatii zakrzepowej.

Inhibitory reduktazy HMG-CoA

W badaniach klinicznych jednoczesne podawanie Rapamune i inhibitorów reduktazy HMG-CoA i (lub) fibratów było dobrze tolerowane. W trakcie stosowania u pacjenta produktu Rapamune, zarówno z cyklosporyną, jak i bez cyklosporyny, należy kontrolować, czy nie występuje zwiększone stężenie lipidów. Pacjentów przyjmujących inhibitory reduktazy HMG-CoA i (lub) fibraty należy kontrolować ze względu na ryzyko rhabdmiolizy i innych działań niepożądanych, opisanych w odpowiedniej Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Izoenzymy cytochromu P450 i glikoproteina P

Jednoczesne podawanie syrolimusa z silnymi inhibitorami CYP3A4 i (lub) wielolekową pompą glikoproteiny P (P-gp) (np. z ketokonazolem, worykonazolem, itrakonazolem, telitromycyną lub klarytromycyną) może zwiększać stężenie syrolimusa we krwi i nie jest zalecane.

Nie zaleca się jednoczesnego podawania z silnymi induktorami CYP3A4 i (lub) P-gp (np. ryfampicyną, ryfabutyką).

Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania z induktorami lub inhibitorami CYP3A4 i (lub) P-gp, zaleca się kontrolowanie minimalnego stężenia syrolimusa we krwi pełnej oraz stanu klinicznego pacjenta podczas ich jednoczesnego podawania z syrolimusem i po przerwaniu leczenia. Może być konieczna modyfikacja dawki syrolimusa (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Obrzęk naczynioruchowy

Jednoczesne podawanie produktu Rapamune i inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) powodowało reakcje takie, jak w przypadku obrzęku naczynioruchowego. Zwiększone stężenie syrolimusa, na przykład z powodu interakcji z silnymi inhibitorami CYP3A4 (w skojarzeniu z inhibitorami ACE lub bez nich), może nasilać obrzęk naczynioruchowy (patrz punkt 4.5). W niektórych przypadkach obrzęk naczynioruchowy ustępował po zaprzestaniu leczenia produktem Rapamune lub zmniejszeniu jego dawki.

Podczas jednoczesnego stosowania syrolimusa i inhibitorów ACE zaobserwowano zwiększoną częstość potwierdzonych biopsją ostrych odrzuceń u pacjentów po przeszczepieniu nerki (patrz punkt 5.1). Należy ściśle monitorować pacjentów przyjmujących syrolimus jednocześnie z inhibitorami ACE.

Szczepienia

Produkty immunosupresyjne mogą wpływać na odpowiedź na szczepienie. Podczas stosowania produktów immunosupresyjnych, w tym Rapamune, szczepienia mogą być mniej skuteczne. W trakcie leczenia produktem Rapamune należy unikać stosowania żywych szczepionek.

Nowotwory złośliwe

Następstwem immunosupresji może być zwiększenie podatności na zakażenia oraz możliwość rozwoju chłoniaków i innych nowotworów złośliwych, zwłaszcza nowotworów skóry (patrz punkt 4.8). Podobnie jak w przypadku innych pacjentów, u których istnieje zwiększone ryzyko raka skóry, należy ograniczyć narażenie na działanie światła słonecznego i promieniowania ultrafioletowego (UV) przez noszenie odpowiedniej odzieży, i stosowanie kremów przeciwsłonecznych z wysokim filtrem ochronnym.

Zakażenia

Nadmierne zahamowanie czynności układu immunologicznego może również zwiększać podatność na zakażenia, w tym zakażenia oportunistyczne (bakteryjne, grzybicze, wirusowe i pierwotniakowe), zakażenia zakończone zgonem i wystąpienie posocznicy.

Wśród tych zakażeń, u pacjentów po przeszczepieniu nerki, są zakażenia wirusem *Polyoma BK*, wywołujące nefropatię oraz zakażenie wirusem *Polyoma JC*, wywołujące postępującą wieloogniskową leukoencefalopatię (PML, ang. progressive multifocal leukoencephalopathy). Zakażenia te często związane są z dużym całkowitym obciążeniem immunosupresyjnym i mogą prowadzić do ciężkich lub powodujących śmierć zaburzeń, co lekarz musi wziąć pod uwagę podczas diagnostyki różnicowej leczonych immunosupresantami pacjentów, u których występuje pogarszająca się czynność nerek lub objawy neurologiczne.

U pacjentów po przeszczepieniu nerki, u których nie stosowano profilaktyki przeciw drobnoustrojom, opisywano przypadki zapalenia płuc wywołanego przez *Pneumocystis carinii*. Z tego względu, przez pierwszych 12 miesięcy od przeszczepienia, należy stosować profilaktykę przeciw drobnoustrojom, zapobiegającą wystąpieniu zapalenia płuc wywołanego przez *Pneumocystis carinii*.

W okresie 3 miesięcy od przeszczepienia nerki zaleca się stosowanie profilaktyki przeciwko zakażeniom wywołanym przez wirusy cytomegalii (CMV), zwłaszcza u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem zakażenia wirusem CMV.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby zaleca się ściśle monitorowanie stężeń minimalnych syrolimusa w pełnej krwi. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby zaleca się zmniejszenie dawki podtrzymującej o połowę z uwagi na zmniejszony klirens (patrz punkty 4.2 i 5.2). W związku z wydłużonym okresem półtrwania występującym u tych pacjentów, po podaniu dawki nasycającej lub po zmianie dawki należy monitorować przez dłuższy okres stężenia terapeutyczne produktu leczniczego, aż do momentu osiągnięcia stabilnych stężeń (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Pacjenci z przeszczepami płuc i wątroby

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania Rapamune w terapii immunosupresyjnej u pacjentów z przeszczepioną wątrobą lub u pacjentów z przeszczepionymi płucami nie zostało ustalone i dlatego nie zaleca się stosowania Rapamune w tych grupach pacjentów.

W dwóch badaniach klinicznych u pacjentów z wątrobą przeszczepioną *de novo* stosowanie syrolimusa w skojarzeniu z cyklosporyną lub takrolimusem wiązało się ze zwiększeniem częstości występowania zakrzepicy tętnicy wątrobowej, prowadzącym w większości przypadków do utraty przeszczepu lub zgonu.

W randomizowanym badaniu klinicznym z udziałem pacjentów w 6 do 144 miesięcy po przeszczepieniu wątroby, oceniano zmianę leczenia opartego na inhibitorze kalcyneuryny (ang. CNI) na leczenie oparte na syrolimusie, w porównaniu do kontynuacji leczenia CNI. Badanie to nie wykazało poprawy wartości GFR po 12 miesiącach w stosunku do wartości początkowych w obydwu grupach (odpowiednio -4,45 ml/min i -3,07 ml/min). Badanie nie wykazało również korzystniejszego współczynnika skumulowanych przyczyn utraty przeszczepu, danych dotyczących przeżycia przeszczepu u pacjentów utraconych z obserwacji czy zgonów pacjentów w grupie po zmianie leczenia na syrolimus w porównaniu do grupy kontynuującej leczenie CNI. W grupie, w której leczenie zmieniono na syrolimus, stwierdzono większą liczbę zgonów niż w grupie kontynuującej leczenie CNI, ale różnica ta nie była istotna. Liczba pacjentów, którzy przedwcześnie przerwali udział w badaniu, ogólna liczba zdarzeń niepożądanych (zwłaszcza zakażeń) oraz potwierdzonych biopsją incydentów ostrego odrzucania przeszczepu w ciągu 12 miesięcy, była istotnie większa w grupie po zmianie leczenia na syrolimus niż w grupie kontynuującej leczenie CNI.

U pacjentów z płucem przeszczepionym *de novo* zastosowanie syrolimusa jako składnika leczenia immunosupresyjnego prowadziło do rozejścia się zespoleń w obrębie oskrzeli, w większości przypadków zakończonych zgonem.

Działania ogólnoustrojowe

U pacjentów stosujących produkt Rapamune notowano zaburzenie lub opóźnienie procesu gojenia się ran, w tym torbiel limfatyczną u pacjentów po przeszczepieniu nerki oraz rozejście się brzegów rany. Na podstawie danych z literatury stwierdzono, iż u pacjentów ze wskaźnikiem masy ciała (BMI) większym niż 30 kg/m² pc. może występować podwyższone ryzyko nieprawidłowego gojenia się ran.

U pacjentów stosujących produkt Rapamune notowano przypadki gromadzenia się płynów, w tym obrzęki obwodowe, obrzęki limfatyczne, wysięk opłucnowy oraz wysięk osierdziowy (w tym hemodynamicznie istotny wysięk u dzieci i dorosłych).

Stosowanie produktu Rapamune było związane z mogącym wymagać leczenia zwiększeniem stężenia cholesterolu i trójglicerydów we krwi. Pacjentów otrzymujących produkt Rapamune należy kontrolować za pomocą testów laboratoryjnych w celu wykrycia hiperlipidemii, a w przypadku jej stwierdzenia należy wdrożyć odpowiednie postępowanie, takie jak: dieta, zwiększona aktywność fizyczna i stosowanie leków zmniejszających stężenie lipidów. U pacjentów z utrwaloną hiperlipidemią przed rozpoczęciem leczenia immunosupresyjnego, w skład którego wchodzi produkt Rapamune, należy rozważyć stosunek korzyści do ryzyka. Podobnie ponowną ocenę stosunku korzyści do ryzyka kontynuowania terapii produktem Rapamune należy przeprowadzić u pacjentów z ciężką, oporną na leczenie hiperlipidemią.

Sacharoza i laktoza

Sacharoza

Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Laktoza

Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Syrolimus jest intensywnie metabolizowany z udziałem izoenzymu CYP3A4 w ścianie jelit i w wątrobie. Syrolimus jest także substratem dla pompy wielolekowej, glikoproteiny P (P-gp), występującej w jelicie cienkim. Dlatego też substancje wpływające na obydwa wymienione białka, mogą zmieniać wchłanianie i następującą po nim eliminację syrolimusa. Inhibitory CYP3A4 (np. ketokonazol, worykonazol, itraconazol, telitromycyna lub klarytromycyna) zmniejszają metabolizm syrolimusa i zwiększają jego stężenie. Induktory CYP3A4 (np. ryfampicyna lub ryfabutyna) zwiększają metabolizm syrolimusa i zmniejszają jego stężenie. Jednoczesne podawanie syrolimusa z silnymi inhibitorami oraz induktorami CYP3A4 nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

Ryfampicyna (induktor CYP3A4)

Podawanie wielokrotnych dawek ryfampicyny zmniejszyło stężenie syrolimusa we krwi pełnej, oznaczane po podaniu pojedynczej dawki 10 mg produktu Rapamune w postaci roztworu doustnego. Ryfampicyna zwiększyła klirens syrolimusa o około 5,5 razy oraz zmniejszyła wartości AUC i C_{max} syrolimusa odpowiednio o około 82% i 71%. Jednoczesne podawanie syrolimusa z ryfampicyną nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

Ketokonazol (inhibitor CYP3A4)

Podawanie wielokrotnych dawek ketokonazolu znacząco wpływało na szybkość i stopień wchłaniania oraz narażenie na działanie syrolimusa z roztworu doustnego Rapamune, co wyrażało się zwiększeniem wartości C_{max} , t_{max} i AUC syrolimusa, odpowiednio 4,4, 1,4 i 10,9 razy. Jednoczesne podawanie syrolimusa z ketokonazolem nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

Worykonazol (inhibitor CYP3A4)

Jednoczesne podawanie syrolimusa (pojedyncza dawka 2 mg) z worykonazolem w wielokrotnych dawkach doustnych (400 mg co 12 h przez jeden dzień, następnie 100 mg co 12 h przez 8 dni) u zdrowych ochotników powodowało zwiększenie wartości C_{max} i AUC syrolimusa średnio 7 i 11 razy. Jednoczesne podawanie syrolimusa i worykonazolu nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

Diltiazem (inhibitor CYP3A4)

Jednoczesne doustne podanie 10 mg produktu Rapamune w postaci roztworu doustnego i 120 mg diltiazemu znacząco wpływało na biodostępność syrolimusa. Wartości C_{max} , t_{max} i AUC syrolimusa były zwiększone odpowiednio 1,4, 1,3 i 1,6 razy. Syrolimus nie wpływał na farmakokinetykę diltiazemu oraz jego metabolitów – deacetylodiltiazemu i demetylodiltiazemu. W przypadku stosowania diltiazemu, należy monitorować stężenia syrolimusa we krwi; konieczna może być również modyfikacja dawkowania.

Werapamil (inhibitor CYP3A4)

Podawanie wielokrotnych dawek werapamilu i roztworu doustnego syrolimusa znacząco wpływało na szybkość i stopień wchłaniania obu produktów leczniczych. Wartości C_{max} , t_{max} i AUC syrolimusa we krwi pełnej były zwiększone odpowiednio 2,3, 1,1 i 2,2 razy. Wartości C_{max} i AUC werapamilu S(-) w osoczu były zwiększone 1,5 razy, a wartość t_{max} zmniejszona o 24%. Należy monitorować stężenia syrolimusa i rozważyć odpowiednie zmniejszenie dawek obu produktów leczniczych.

Erytromycyna (inhibitor CYP3A4)

Podawanie wielokrotnych dawek erytromycyny i roztworu doustnego syrolimusa znacząco zwiększało szybkość i stopień wchłaniania obu produktów leczniczych. Wartości C_{max} , t_{max} i AUC syrolimusa we krwi pełnej były zwiększone odpowiednio 4,4, 1,4 i 4,2 razy. Wartości C_{max} , t_{max} i AUC stężenia erytromycyny w osoczu były zwiększone odpowiednio 1,6, 1,3 i 1,7 razy. Należy monitorować stężenia syrolimusa i rozważyć odpowiednie zmniejszenie dawek obu produktów leczniczych.

Cyklosporyna (substrat CYP3A4)

Cyklosporyna A (CsA) w znaczącym stopniu zwiększała szybkość i stopień wchłaniania syrolimusa. Podawanie syrolimusa równocześnie z CsA (5 mg), po 2 h (5 mg) i po 4 h (10 mg) od podania CsA (300 mg) powodowało zwiększenie wartości AUC syrolimusa odpowiednio o około 183%, 141% i 80%. Działanie CsA powodowało także zwiększenie wartości C_{max} i t_{max} syrolimusa. Kiedy syrolimus został podany 2 h przed CsA, to wartości AUC i C_{max} syrolimusa nie zmieniły się. Podanie jednorazowej dawki syrolimusa równocześnie lub po 4 godzinach od podania cyklosporyny (w mikroemulsji) nie zmieniło farmakokinetyki cyklosporyny u zdrowych ochotników. Zaleca się podawanie produktu Rapamune po upływie 4 godzin od podania cyklosporyny (w mikroemulsji).

Kannabidiol (inhibitor P-gp)

Występowały przypadki zwiększonego stężenia syrolimusa we krwi podczas jednoczesnego stosowania z kannabidiolem. W trakcie badania z udziałem zdrowych ochotników jednoczesne stosowanie kannabidiolu i innego, przyjmowanego doustnie, inhibitora mTOR, prowadziło do około 2,5-krotnego — zarówno w odniesieniu do C_{max} , jak i AUC — zwiększenia narażenia na działanie inhibitora mTOR z powodu hamowania jelitowego wypływu P-gp przez kannabidiol. Należy

zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania produktu Rapamune i kannabidiolu, ściśle kontrolując pacjenta pod względem występowania działań niepożądanych. Należy kontrolować stężenie syrolimusa we krwi i w razie konieczności zmodyfikować dawkę (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Doustne środki antykoncepcyjne

Nie stwierdzono znaczących klinicznie interakcji farmakokinetycznych pomiędzy roztworem doustnym Rapamune a 0,3 mg norgestrelu z 0,03 mg etynyloestradiolu. Pomimo, że wyniki badań interakcji pojedynczej dawki z doustnym produktem antykoncepcyjnym wskazują na brak interakcji farmakokinetycznych, to na podstawie tych wyników nie można wykluczyć możliwych zmian w farmakokinetyce, które mogą wpływać na skuteczność doustnej antykoncepcji podczas długotrwałego leczenia produktem Rapamune.

Inne możliwe interakcje

Inhibitory CYP3A4 mogą zmniejszać metabolizm syrolimusa i zwiększać jego stężenia we krwi. Do tych inhibitorów należą niektóre leki przeciwgrzybicze (np. klotrymazol, flukonazol, itraconazol, worykonazol), niektóre antybiotyki (np. troleandomycyna, telitromycyna, klarytromycyna), niektóre inhibitory proteazy (np. rytonawir, indynawir, boceprewir, telaprewir), nikardypina, bromokryptyna, cymetydyna, danazol i letermowir.

Induktory CYP3A4 mogą zwiększać metabolizm syrolimusa i zmniejszać jego stężenia we krwi (np. ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*); leki przeciwdrgawkowe: karbamazepina, fenobarbital, fenytoina).

Pomimo, że w warunkach *in vitro* syrolimus hamuje aktywność izoenzymów CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 i CYP3A4/5 mikrosomalnego cytochromu P₄₅₀ ludzkich hepatocytów, to nie należy spodziewać się, że substancja czynna będzie hamować aktywność tych izoenzymów w warunkach *in vivo*, ponieważ stężenia syrolimusa niezbędne do zahamowania aktywności izoenzymów są znacznie większe niż występujące u pacjentów przyjmujących dawki terapeutyczne produktu Rapamune. Inhibitory P-gp mogą zmniejszać wpływ syrolimusa z komórek jelit i zwiększać jego stężenie we krwi.

Sok grejpfrutowy wpływa na metabolizm zachodzący z udziałem CYP3A4 i dlatego należy unikać jego spożywania.

Substancje pobudzające motorykę przewodu pokarmowego, takie jak cyzapryd i metoklopramid, mogą powodować wystąpienie interakcji farmakokinetycznych.

Nie stwierdzono znaczących klinicznie interakcji farmakokinetycznych między syrolimusem i którąkolwiek z następujących substancji: acyklowir, atorwastatyna, digoksyna, glibenklamid, metyloprednizolon, nifedypina, prednizolon i trimetoprym z sulfametoksazolem.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

W trakcie leczenia produktem Rapamune oraz w ciągu 12 tygodni po jego zakończeniu, należy stosować skuteczną antykoncepcję (patrz punkt 4.5).

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania syrolimusa u kobiet w okresie

ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Produktu Rapamune nie należy stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. W trakcie leczenia produktem Rapamune oraz w ciągu 12 tygodni po jego zakończeniu należy stosować skuteczną antykoncepcję.

Karmienie piersią

Po podaniu syrolimusa znakowanego izotopem radioaktywnym stwierdzono radioaktywność w mleku samic szczurów podczas laktacji. Nie wiadomo, czy syrolimus przenika do mleka ludzkiego. W trakcie leczenia produktem Rapamune należy przerwać karmienie piersią z uwagi na ryzyko wystąpienia u niemowląt karmionych piersią działań niepożądanych spowodowanych przez syrolimus.

Płodność

U niektórych pacjentów leczonych produktem Rapamune zaobserwowano zaburzenia parametrów nasienia. W większości przypadków zaburzenia te ustępowały po zaprzestaniu stosowania produktu Rapamune (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nieznany jest wpływ produktu Rapamune na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane obserwowane podczas stosowania produktu Rapamune w profilaktyce odrzucania przeszczepu po transplantacji nerki

Najczęściej raportowane działania niepożądane (występujące u >10% pacjentów) to trombocytopenia, niedokrwistość, gorączka, nadciśnienie, hipokaliemia, hipofosfatemia, zakażenia układu moczowego, hipercholesterolemia, hiperglikemia, hipertrójglicerydemia, ból brzucha, torbiele limfatyczne, obrzęki obwodowe, bóle stawów, trądzik, biegunka, ból, zaparcie, nudności, ból głowy, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi i zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi (LDH).

Częstość występowania każdego z działań niepożądanych może się zwiększać wraz ze wzrostem stężenia minimalnego syrolimusa we krwi.

Poniżej wymienione działania niepożądane pochodzą z badań klinicznych i doświadczeń po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Działania niepożądane zostały wymienione zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz zgodnie z częstością występowania (liczba pacjentów, u których może wystąpić dany objaw) według następującego podziału: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

U większości pacjentów stosowano schematy leczenia immunosupresyjnego zawierające Rapamune w skojarzeniu z innymi produktami immunosupresyjnymi.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zapalenie płuc, zakażenie grzybicze, zakażenie wirusowe, zakażenie bakteryjne, zakażenie wirusem opryszczki zwykłej, zakażenie układu moczowego	posocznica, odmiedniczkowe zapalenie nerek, zakażenie wirusem cytomegalii, półpasiec spowodowany przez wirusa ospy wietrznej i półpaśca	zapalenie okrężnicy wywołane przez <i>Clostridium difficile</i> , zakażenie wywołane przez <i>Mycobacterium</i> (w tym gruźlica), zakażenie wirusem Epsteina-Barra		
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)		nieczerniakowy rak skóry*	chłoniak*, czerniak złośliwy*, rozrost tkanek układu chłonnego po przeszczepieniu		rak neuroendokrynny skóry*
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	trombocytopenia, niedokrwistość, leukopenia	zespół hemolityczno-mocznicowy, neutropenia	pancytopenia, zakrzepowa płamica małopłytkowa		
Zaburzenia układu immunologicznego		nadwrażliwość (w tym obrzęk naczyńioruchowy, reakcja anafilaktyczna i reakcja rzekomo-anafilaktyczna)			
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hipokaliemia, hipofosfatemia, hiperlipidemia (w tym hipercholesterolemia), hiperglikemia, hipertrójglicerydemia, cukrzyca				
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy				zespół odwracalnej tylnej encefalopatii
Zaburzenia serca	tachykardia	wysiłek osierdziowy			

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia naczyniowe	nadciśnienie tętnicze, torbiele limfatyczne	zakrzepica żylna (w tym zakrzepica żył głębokich)	obrzęk limfatyczny		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		zatorowość płucna, zapalenie płuc*, wysięk opłucnowy, krwawienie z nosa	krwotok płucny	proteinoza pęcherzyków płucnych	
Zaburzenia żołądka i jelit	ból brzucha, zaparcie, biegunka, nudności	zapalenie trzustki, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, wodobrzusze			
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby (w tym zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej i zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej)		niewydolność wątroby*		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka, trądzik		złuszczone zapalenie skóry	zapalenie naczyń wywołane nadwrażliwością	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	bóle stawów	martwica kości			
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	białkomocz		zespół nerczycowy (patrz punkt 4.4), ogniskowe segmentalne stwardnienie kłębuszków nerkowych*		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	zaburzenia miesiączkowania (w tym brak miesiączki i obfite miesiączki)	torbiele jajników			

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	obrzęki, obrzęki obwodowe, gorączka, ból, nieprawidłowe gojenie*				
Badania diagnostyczne	zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi				

*patrz poniżej.

Opis wybranych działań niepożądanych

Immunosupresja zwiększa podatność na rozwój chłoniaków i innych nowotworów złośliwych, zwłaszcza skóry (patrz punkt 4.4).

U pacjentów leczonych produktami immunosupresyjnymi, w tym Rapamune, zgłaszano przypadki zakażenia wirusem *Polyoma BK* wywołujące nefropatię oraz zakażenia wirusem *Polyoma JC* wywołujące postępującą wieloogniskową leukoencefalopatię (PML).

Obserwowano hepatotoksyczność, której ryzyko może wzrastać wraz ze zwiększaniem się stężenia minimalnego syrolimusa we krwi. Rzadko notowano zakończoną zgonem martwicę wątroby w przypadku zwiększenia wartości minimalnego stężenia syrolimusa we krwi.

U pacjentów poddawanych leczeniu immunosupresyjnemu, w tym produktem Rapamune, występowały niekiedy zakończone zgonem przypadki śródmiąższowych chorób płuc (w tym zapalenie płuc i, rzadziej występujące, zarostowe zapalenie oskrzelików z organizującym się zapaleniem płuc (BOOP, ang. bronchiolitis obliterans organising pneumonia) oraz zwłóknienie płuc), w których nie rozpoznano etiologii zakaźnej. W niektórych przypadkach dochodziło do ustąpienia śródmiąższowej choroby płuc po zaprzestaniu podawania lub zmniejszeniu dawki produktu Rapamune. Ryzyko może wzrastać wraz ze zwiększaniem się wartości minimalnego stężenia syrolimusa we krwi.

Po przeszczepieniu obserwowano przypadki nieprawidłowego gojenia się ran, w tym powierzchniowe rozejście się brzegów ran, przepukliny pooperacyjne, rozejście się zespołów (np. ran, naczyń, dróg oddechowych, moczowodów, dróg żółciowych).

U niektórych pacjentów podczas stosowania produktu Rapamune obserwowano zaburzenia parametrów nasienia. W większości przypadków zaburzenia te ustępowały po zaprzestaniu stosowania produktu Rapamune (patrz punkt 5.3).

U pacjentów z opóźnioną czynnością przeszczepu syrolimus może opóźniać przywrócenie czynności nerek.

Równoczesne stosowanie syrolimusa i inhibitora kalcyneuryny może zwiększać ryzyko, wywołanego działaniem inhibitora kalcyneuryny, zespołu hemolityczno-mocznicowego, zakrzepowej plamicy małopłytkowej lub zakrzepowej mikroangiopatii.

Zgłaszano przypadki ogniskowego, segmentowego stwardnienia kłębuszków nerkowych.

U pacjentów otrzymujących produkt Rapamune zgłaszano również przypadki gromadzenia się płynu, w tym obrzęku obwodowego, obrzęku wskutek niedrożności naczyń chłonnych, wysięku opłucnowego, wysięku osierdziowego (w tym hemodynamicznie istotny wysięk u dzieci i dorosłych).

W badaniu oceniającym u biorców nerki bezpieczeństwo i skuteczność konwersji z inhibitorów kalcyneuryny na syrolimus (stężenie docelowe 12-20 ng/ml) w leczeniu podtrzymującym, wstrzymano dalsze włączanie do badania podgrupy pacjentów (n=90), u których początkowy współczynnik przesączania kłębuszkowego był mniejszy niż 40 ml/min (patrz punkt 5.1). W grupie leczonej syrolimusem (n=60, mediana czasu po transplantacji 36 miesięcy) zanotowano większą częstość występowania ciężkich działań niepożądanych, w tym: zapalenia płuc, ostrego odrzucania przeszczepu, utraty przeszczepu lub zgonu.

Zgłaszano przypadki torbieli jajników i zaburzeń miesiączkowania (w tym braku miesiączki i obfitych miesiączek). Pacjentki z objawowymi torbielami jajników należy poddać dalszej ocenie diagnostycznej. Częstość występowania torbieli jajników może być większa u kobiet przed menopauzą niż u kobiet po menopauzie. W pewnych przypadkach torbiele jajników i wymienione wyżej zaburzenia miesiączkowania ustąpiły po odstawieniu produktu Rapamune.

Dzieci i młodzież

U dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat) nie przeprowadzono kontrolowanych badań klinicznych z uwzględnieniem dawkowania porównywalnego do obecnie zatwierdzonego dawkowania produktu Rapamune u dorosłych.

Bezpieczeństwo oceniono w kontrolowanym badaniu klinicznym obejmującym biorców przeszczepu nerki w wieku poniżej 18 lat z dużym ryzykiem immunologicznym, zdefiniowanym jako występujący w przeszłości raz lub więcej epizod ostrego odrzucania przeszczepu i (lub) przewlekła nefropatia przeszczepu potwierdzone biopsją (patrz punkt 5.1). Podawanie Rapamune w skojarzeniu z inhibitorami kalcyneuryny i kortykosteroidami wiązało się ze zwiększonym ryzykiem pogorszenia czynności nerek, zaburzeń lipidowych w surowicy krwi (w tym zwiększone stężenie trójglicerydów i cholesterolu w surowicy) oraz zakażeń układu moczowego. Badany schemat leczenia (ciągłe stosowanie Rapamune w połączeniu z inhibitorem kalcyneuryny) nie jest wskazany u pacjentów dorosłych, dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.1).

W innym badaniu zamierzano ocenić u pacjentów w wieku 20 lat i młodszych bezpieczeństwo progresywnego wycofania kortykosteroidów (począwszy od 6. miesiąca po przeszczepieniu) ze schematu leczenia immunosupresyjnego wdrożonego zaraz po transplantacji, który obejmował immunosupresję pełnymi dawkami zarówno produktu Rapamune, jak i inhibitora kalcyneuryny w skojarzeniu z indukcją bazyliksymabem. Z 274 włączonych pacjentów, u 19 pacjentów (6,9%) zgłoszono rozwinięcie poprzyszczepowej choroby limfoproliferacyjnej (PTLD, ang. post-transplant lymphoproliferative disorder). Spośród 89 pacjentów seronegatywnych w stosunku do wirusa Epsteina-Barra (EBV) przed przeszczepieniem, u 13 pacjentów (15,6%) zgłoszono rozwinięcie PTLD. Wszyscy pacjenci, u których rozwinęło się PTLD byli w wieku poniżej 18 lat.

Ze względu na niewystarczające doświadczenie produkt Rapamune nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.2).

Działania niepożądane obserwowane u pacjentów z S-LAM

Bezpieczeństwo oceniano w badaniu kontrolowanym z udziałem 89 pacjentów z LAM, z których 81 pacjentów miało S-LAM, a 42 z nich było leczonych produktem Rapamune (patrz punkt 5.1). Działania niepożądane zaobserwowane u pacjentów z S-LAM były zgodne z dotychczas opisanym profilem bezpieczeństwa tego produktu podczas stosowania go w profilaktyce odrzucania przeszczepu po transplantacji nerki, przy czym w grupie pacjentów otrzymujących Rapamune zmniejszenie masy

ciała obserwowano częściej niż w grupie placebo (z częstością 9,5%, czyli często, w przypadku Rapamune i 2,6%, czyli często, w przypadku placebo).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Dotychczasowe doświadczenie z przedawkowaniem jest minimalne. U jednego pacjenta opisano wystąpienie incydentu migotania przedsionków po przyjęciu 150 mg produktu Rapamune. Zazwyczaj objawy niepożądane po przedawkowaniu są takie same, jak objawy wymienione w punkcie 4.8. W razie przedawkowania należy wdrożyć ogólne leczenie objawowe. Z uwagi na słabą rozpuszczalność syrolimusa w wodzie i jego silne wiązanie z erytrocytami oraz białkami osocza przypuszcza się, że Rapamune nie będzie podlegał dializie w znaczącym stopniu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AH01.

Syrolimus hamuje aktywację limfocytów T indukowaną przez większość czynników pobudzających, poprzez blokowanie, zależnego i niezależnego od jonów wapnia, wewnątrzkomórkowego przewodzenia sygnałów. Badania wykazały, że działanie terapeutyczne syrolimusa zależy od innego mechanizmu niż działanie cyklosporyny, takrolimusa i innych leków immunosupresyjnych. Z danych doświadczalnych wynika, że syrolimus wiąże się ze specyficznym białkiem cytozolowym FKPB-12, a kompleks FKPB-12-syrolimus hamuje aktywację mTOR ssaków (ang. mammalian Target Of Rapamycin), kinazy o zasadniczym znaczeniu dla postępu cyklu komórkowego. Zahamowanie aktywności mTOR prowadzi do zablokowania niektórych specyficznych szlaków przewodzenia sygnałów. Ostatecznym wynikiem takiego działania jest zahamowanie aktywacji limfocytów, prowadzące do immunosupresji.

U zwierząt syrolimus wywiera bezpośredni wpływ na aktywację limfocytów T i B, hamując reakcje układu immunologicznego, takie jak reakcje odrzucania allogenicznych przeszczepów.

W przebiegu LAM dochodzi do nacieczenia tkanki płuc komórkami przypominającymi komórki mięśni gładkich, które charakteryzują się występowaniem mutacji inaktywujących w genach TSC (ang. *tuberous sclerosis complex*) (komórki LAM). W wyniku utraty funkcji genów TSC dochodzi do aktywacji szlaku sygnalizacyjnego mTOR, co prowadzi do proliferacji komórek i uwalniania limfangiogennych czynników wzrostu. Syrolimus hamuje aktywowany szlak mTOR i tym samym proliferację komórek LAM.

Badania kliniczne

Profilaktyka odrzucania przeszczepów

Badania kliniczne fazy III prowadzono u pacjentów z małym lub umiarkowanym ryzykiem immunologicznym, u których odstawiano cyklosporynę pozostawiając Rapamune w terapii podtrzymującej. Do badań zakwalifikowano pacjentów z allogenicznymi przeszczepami nerek, pochodzącymi od martwych lub żywych dawców. Ponadto badaniami objęto powtórnych biorców przeszczepów, u których czas przeżycia poprzedniego przeszczepu wynosił co najmniej 6 miesięcy.

Cyklosporyna nie została odstawiona u pacjentów z ostrym odrzucaniem przeszczepu 3. stopnia według skali Banff, u pacjentów poddawanych regularnej dializoterapii, w przypadkach, gdy stężenie kreatyniny w surowicy wynosiło powyżej 400 $\mu\text{mol/l}$ lub u osób z nieprawidłową czynnością nerek uniemożliwiającą odstawienie cyklosporyny. W badaniach, w których odstawiano cyklosporynę, pozostawiając Rapamune jako lek podtrzymujący, nie uczestniczyła wystarczająca liczba pacjentów z dużym ryzykiem immunologicznym utraty przeszczepu, dlatego też nie zaleca się stosowania u nich tego schematu leczenia.

Po 12, 24 i 36 miesiącach przeżycie przeszczepu i pacjentów było podobne w obu grupach. Po 48 miesiącach zaobserwowano statystycznie istotną różnicę w przeżyciu przeszczepu na korzyść grupy leczonej Rapamune po odstawieniu cyklosporyny, w porównaniu z grupą leczoną Rapamune z cyklosporyną (z uwzględnieniem i wykluczeniem pacjentów, z którymi utracono kontakt). W grupie, w której odstawiono cyklosporynę, zaobserwowano znacząco wyższy odsetek pierwszego odrzucania potwierdzonego biopsją, w porównaniu z grupą, w której pozostawiono cyklosporynę w okresie od randomizacji do 12 miesięcy (odpowiednio 9,8% vs. 4,2%). Po tym czasie różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Średnia wartość współczynnika przesączania kłębuszkowego (GFR, ang. glomerular filtration rate) po 12, 24, 36, 48 i 60 miesiącach była znacząco wyższa u pacjentów otrzymujących Rapamune po odstawieniu cyklosporyny, w porównaniu z grupą leczoną Rapamune z cyklosporyną. Na podstawie analizy danych uzyskanych po 36 miesiącach i dłużej, które wykazały narastającą różnicę w przeżyciu przeszczepu i czynności nerek oraz znacząco niższe ciśnienie krwi w grupie, w której odstawiono cyklosporynę, postanowiono zakończyć badanie w grupie, w której stosowano Rapamune z cyklosporyną. Do 60. miesiąca częstość występowania nowotworów złośliwych, z wyjątkiem nowotworów skóry, była znacząco wyższa w grupie, w której kontynuowano stosowanie cyklosporyny, w porównaniu z grupą, w której odstawiono cyklosporynę (odpowiednio 8,4% vs. 3,8%). Mediana czasu do pierwszego wystąpienia raka skóry była znacząco wydłużona.

Bezpieczeństwo i skuteczność zmiany z inhibitorów kalcyneuryny na Rapamune w leczeniu podtrzymującym biocirów nerki (6-120 miesięcy po przeszczepieniu) oceniano w randomizowanym, wieloośrodkowym, kontrolowanym badaniu klinicznym, w którym stosowano stratyfikację według obliczonej wartości początkowej GFR (20-40 ml/min vs. powyżej 40 ml/min). Równocześnie stosowano następujące leki immunosupresyjne: mykofenolan mofetylu, azatioprynę i kortykosteroidy. Rekrutację pacjentów do podgrupy z wartością początkową GFR poniżej 40 ml/min przerwano ze względu na zachwianie równowagi zdarzeń dotyczących bezpieczeństwa (patrz punkt 4.8).

W podgrupie pacjentów z wartością początkową GFR powyżej 40 ml/min czynność nerek nie poprawiła się. Odsetek ostrych odrzuceń, utraty przeszczepów i zgonów był podobny po roku i po 2 latach. Zdarzenia niepożądane wynikające z leczenia występowały częściej w trakcie pierwszych 6 miesięcy po zmianie na Rapamune. W podgrupie pacjentów z wartością początkową GFR powyżej 40 ml/min, średni stosunek stężeń białka w moczu i kreatyniny oraz mediana stosunku stężeń białka w moczu i kreatyniny były po 24 miesiącach znacząco wyższe w grupie, w której zmieniono lek na Rapamune, niż w grupie, w której kontynuowano podawanie inhibitorów kalcyneuryny (patrz punkt 4.4). Odnotowano także nowe przypadki nerczycy (zespołu nerczycowego) (patrz punkt 4.8).

Po 2 latach częstość występowania nowotworów złośliwych, niebędących czerniakiem, była znacząco mniejsza w grupie, w której zmieniono inhibitory kalcyneuryny na Rapamune, w porównaniu z grupą, w której kontynuowano podawanie inhibitorów kalcyneuryny (1,8% i 6,9%). W podgrupie pacjentów z wartością początkową GFR powyżej 40 ml/min i prawidłowym wydalaniem białka w moczu, wartość GFR była wyższa po roku i 2 latach u pacjentów, którym zmieniono inhibitory kalcyneuryny na Rapamune niż w odpowiedniej podgrupie pacjentów, u których kontynuowano podawanie inhibitorów kalcyneuryny. Odsetek ostrych odrzuceń, utraty przeszczepów i zgonów był podobny, ale wydalanie białka w moczu było wyższe w podgrupie pacjentów leczonych produktem Rapamune.

W otwartym, randomizowanym, porównawczym, wieloośrodkowym badaniu, w którym pacjentom po przeszczepie nerek zmieniono lek takrolimus na syrolimus 3 do 5 miesięcy po przeszczepieniu lub, którzy kontynuowali leczenie takrolimusem, nie było znaczącej różnicy w zakresie czynności nerek po

2 latach. W grupie, której zmieniono leczenie na syrolimus w porównaniu do grupy otrzymującej takrolimus, wystąpiło więcej działań niepożądanych (99,2% w porównaniu do 91,1%, $p=0,002^*$) i więcej było odstawień leczenia z powodu działań niepożądanych (26,7% w porównaniu do 4,1%, $p<0,001^*$). Częstość występowania potwierdzonego przez biopsję ostrego odrzucenia (ang. biopsy confirmed acute rejection, BCAR) była większa ($p=0,020^*$) u pacjentów w grupie otrzymującej syrolimus (11, 8,4%) w porównaniu do grupy otrzymującej takrolimus (2, 1,6%) w ciągu 2 lat; większość odrzuceń miała łagodne nasilenie (8 z 9 [89%] BCAR wywoływane przez limfocyty T, 2 z 4 [50%] BCAR wywoływane obecnością przeciwciał) w grupie otrzymującej syrolimus. Pacjenci, u których wystąpiło zarówno odrzucenie wywoływane obecnością przeciwciał, jak i odrzucenie wywoływane przez limfocyty T podczas tej samej biopsji, byli liczeni raz dla każdej kategorii. U większej liczby pacjentów, którym zmieniono lek na syrolimus, pojawiała się nowo rozpoznana cukrzyca, definiowana jako trwające 30 dni lub dłużej, ciągle albo przynajmniej 25-dniowe nieprzerwane stosowanie jakiegokolwiek leczenia przeciwcukrzycowego po randomizacji, stężenie glukozy na czczo ≥ 126 mg/dl lub stężenie glukozy nieoznaczanej na czczo ≥ 200 mg/dl po randomizacji (18,3% w porównaniu do 5,6%, $p=0,025^*$). W grupie otrzymującej syrolimus obserwowano mniejszą częstość występowania raka płaskonabłonkowego skóry (0% w porównaniu do 4,9%). *Uwaga: wartość p nie kontrolowana dla wielokrotnego testowania.

W dwóch wieloośrodkowych badaniach klinicznych, częstość występowania ostrego odrzucenia oraz liczba zgonów u pacjentów po przeszczepieniu nerki *de novo*, leczonych syrolimusem, mykofenolanem mofetylu (MMF), kortykosteroidami i antagonistą receptora IL-2, były znacząco wyższe, niż u pacjentów leczonych inhibitorem kalcyneuryny, MMF, kortykosteroidami i antagonistą receptora IL-2 (patrz punkt 4.4). Czynność nerek nie była lepsza w grupie pacjentów *de novo* leczonych syrolimusem bez inhibitora kalcyneuryny. W jednym z tych badań zastosowano skrócony schemat dawkowania daklizumabu.

W randomizowanym badaniu oceniającym stosowanie ramiprylu w porównaniu z placebo w zapobieganiu białkomoczowi u pacjentów po przeszczepieniu nerki, u których zamieniono leczenie inhibitorami kalcyneuryny na syrolimus, zaobserwowano różnicę w liczbie pacjentów z potwierdzonym biopsją ostrym odrzuceniem w ciągu 52 tygodni [odpowiednio 13 (9,5%) vs. 5 (3,2%); $p=0,073$]. U pacjentów, u których rozpoczęto leczenie ramiprylem w dawce 10 mg, odsetek potwierdzonych biopsją ostrych odrzuceń (15%) był wyższy niż u pacjentów, u których rozpoczęto leczenie ramiprylem w dawce 5 mg (5%). Większość odrzuceń wystąpiła w ciągu pierwszych sześciu miesięcy po zamianie leczenia i miała łagodny charakter; podczas badania nie zgłaszano odrzucenia przeszczepu (patrz punkt 4.4).

Pacjenci ze sporadyczną limfangioleiomiomatozą (S-LAM)

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Rapamune w leczeniu S-LAM oceniano w randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, wieloośrodkowym badaniu klinicznym z grupą kontrolną. W badaniu tym porównywano Rapamune (w dawkach dostosowanych tak, aby stężenie syrolimusa było w zakresie 5–15 ng/ml) z placebo w 12-miesięcznym okresie leczenia, po którym następował 12-miesięczny okres obserwacji u pacjentów z TSC-LAM oraz S-LAM. Do badania włączono 89 pacjentów w 13 ośrodkach badawczych w Stanach Zjednoczonych, Kanadzie i Japonii, z czego 81 pacjentów miało S-LAM, z których z kolei 39 zrandomizowano do grupy otrzymującej placebo, a 42 — do grupy otrzymującej Rapamune. Najważniejszym kryterium włączenia była wartość natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV1, ang. *forced expiratory volume in 1 second*) po podaniu leku rozkurczającego oskrzela wynosząca $\leq 70\%$ wartości należytnej podczas wizyty początkowej. U pacjentów z S-LAM włączonych do badania występowała umiarkowana zaawansowana choroba płuc z początkową wartością FEV1 (średnia $\pm$ SD) wynoszącą $49,2 \pm 13,6\%$ wartości należytnej. Pierwszorzędnym punktem końcowym była różnica między grupami w szybkości zmian (nachyleniu krzywej) FEV1. W okresie leczenia pacjentów z S-LAM, zmiana FEV1 (średnia $\pm$ SD) wynosiła -12 ± 2 ml na miesiąc w grupie placebo i $0,3 \pm 2$ ml na miesiąc w grupie otrzymującej Rapamune ($p < 0,001$). Bezwzględna różnica średniej zmiany FEV1 między grupami w okresie leczenia wyniosła 152 ml, czyli około 11% średniej wartości FEV1 w momencie włączania do badania.

W porównaniu z grupą placebo, w grupie otrzymującej syrolimus stwierdzono poprawę od punktu początkowego badania do 12. miesiąca badania w zakresie natężonej pojemności życiowej (odpowiednio -12 ± 3 i 7 ± 3 ml na miesiąc, $p < 0,001$), stężenia czynnika wzrostu śródbłonnka naczyń D (VEGF-D, ang. *vascular endothelial growth factor D*) (odpowiednio $-8,6 \pm 15,2$ i $-85,3 \pm 14,2$ pg/ml, $p < 0,001$) oraz jakości życia mierzonej liczbą punktów na wizualnej skali analogowej (VAS-QOL, ang. *Visual Analogue Scale – Quality of Life*) (odpowiednio $-0,3 \pm 0,2$ i $0,4 \pm 0,2$ na miesiąc, $p = 0,022$) i sprawności funkcjonalnej (odpowiednio $-0,009 \pm 0,005$ i $0,004 \pm 0,004$ na miesiąc, $p = 0,044$) u pacjentów z S-LAM. W tym samym okresie nie stwierdzono istotnych różnic między grupami w czynnościowej pojemności zalegającej w dystansie pokonanym w 6-minutowym teście marszowym, zdolności dyfuzyjnej płuc dla tlenu węgla i liczbie punktów w skali ogólnego samopoczucia u pacjentów z S-LAM.

Dzieci i młodzież

Rapamune oceniano w 36-miesięcznym kontrolowanym badaniu klinicznym obejmującym biorców przeszczepu nerki w wieku poniżej 18 lat z dużym ryzykiem immunologicznym, zdefiniowanym jako występujący w przeszłości raz lub więcej epizod ostrego odrzucania przeszczepu i (lub) przewlekła nefropatia przeszczepu, potwierdzone biopsją. Pacjenci otrzymywali Rapamune (docelowe stężenia syrolimusa od 5 do 15 ng/ml) w skojarzeniu z inhibitorem kalcyneuryny i kortykosteroidami lub otrzymywali immunosupresję opartą na inhibitorem kalcyneuryny bez produktu Rapamune. W grupie stosującej Rapamune nie wykazano korzyści w stosunku do grupy kontrolnej w zakresie potwierdzonego biopsją pierwszego wystąpienia ostrego odrzucania, utraty przeszczepu czy zgonu. W każdej grupie wystąpił jeden zgon. Stosowanie Rapamune z inhibitorami kalcyneuryny i kortykosteroidami wiązało się ze zwiększonym ryzykiem pogorszenia czynności nerek, zaburzeń lipidowych w surowicy krwi (w tym m.in. zwiększone stężenie trójglicerydów i całkowitego cholesterolu w surowicy) oraz zakażeń układu moczowego (patrz punkt 4.8).

W badaniu klinicznym u dzieci i młodzieży obserwowano nieakceptowalną wysoką częstość występowania PTLT, gdy pełne dawki produktu Rapamune były podawane razem z pełnymi dawkami inhibitorów kalcyneuryny z bazyliksymabem i kortykosteroidami (patrz punkt 4.8).

W ocenie retrospektywnej choroby żylna-okluzyjnej wątroby u pacjentów poddanych mieloablacyjnemu przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku kostnego z zastosowaniem cyklofosfamidu i napromieniowania całego ciała, u pacjentów leczonych produktem Rapamune zaobserwowano większą częstość występowania choroby żylna-okluzyjnej, zwłaszcza podczas równoczesnego zastosowania metotreksatu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Większość danych dotyczących ogólnych właściwości farmakokinetycznych uzyskano stosując roztwór doustny Rapamune, dlatego przedstawiono je w pierwszej kolejności. Informacje dotyczące bezpośrednio tabletek zostały szczegółowo przedstawione w części: Tabletki do stosowania doustnego.

Roztwór doustny

Po podaniu Rapamune w postaci roztworu doustnego, syrolimus szybko wchłania się, osiągając maksymalne stężenie we krwi u zdrowych osobników po podaniu dawek jednorazowych po upływie 1 godziny, a u pacjentów z allogenicznymi przeszczepami nerek w fazie stabilizacji, otrzymujących dawki wielokrotne – po upływie 2 godzin. Układowa dostępność syrolimusa w przypadku skojarzonego podawania z cyklosporyną (produktem Sandimmune) wynosi około 14%. Podczas wielokrotnego podawania średnie stężenie syrolimusa we krwi zwiększa się około 3-krotnie. Okres półtrwania syrolimusa w fazie eliminacji u pacjentów po przeszczepieniu nerki w fazie stabilizacji, otrzymujących lek w wielokrotnych dawkach doustnych, wynosił 62 ± 16 godzin. Efektywny okres półtrwania jest jednak krótszy i ustalenie się średnich stężeń w stanie stacjonarnym następuje po upływie 5 do 7 dni. Stosunek stężenia syrolimusa we krwi do stężenia w osoczu (K/O) wynosi 36, co wskazuje, że syrolimus w bardzo znacznym stopniu przenika do elementów morfotycznych krwi.

Syrolimus jest substratem zarówno cytochromu P450 IIIA4 (CYP3A4), jak i glikoproteiny P. Jest on silnie metabolizowany w procesie O-demetylacji i (lub) hydroksylacji. We krwi pełnej wykryto siedem głównych metabolitów syrolimusa, w tym pochodną hydroksylową, demetylową i hydroksydemetylową. We krwi pełnej u ludzi syrolimus występuje głównie w postaci niezmienionej, która w ponad 90% odpowiada za aktywność immunosupresyjną leku. Po podaniu zdrowym ochotnikom jednorazowej dawki syrolimusa znakowanego [^{14}C], większość substancji radioaktywnej (91,1%) została wykryta w kale, a tylko niewielka jej część (2,2%) została wydalona z moczem.

Liczba pacjentów w wieku powyżej 65 lat włączonych do badań klinicznych produktu Rapamune jest niewystarczająca do stwierdzenia, czy odpowiedź w tej grupie wiekowej będzie różniła się od odpowiedzi pacjentów młodszych. Stężenia minimalne syrolimusa u 35 biorców nerki w wieku powyżej 65 lat, były podobne do stężeń oznaczonych w populacji dorosłych w wieku od 18 do 65 lat (n=822).

U dializowanych dzieci i młodzieży (przesączanie kłębuszkowe zmniejszone o 30 do 50%) w wieku od 5 do 11 lat oraz od 12 do 18 lat, średnia wartość CL/F przeliczana na masę ciała była większa w młodszej grupie (580 ml/h/kg) niż w grupie starszej (450 ml/h/kg) w porównaniu z dorosłymi (287 ml/h/kg). W obu grupach wiekowych występowała duża zmienność osobnicza parametrów.

Stężenia syrolimusa były mierzone w kontrolowanych badaniach stężenia u dzieci i młodzieży po przeszczepieniu nerki, które otrzymywały również cyklosporynę i kortykosteroidy. Docelowe wartości stężenia minimalnego wynosiły od 10 do 20 ng/ml. W stanie stacjonarnym, 8 dzieci w wieku od 6 do 11 lat otrzymywało średnie dawki $\pm$ odchylenie standardowe (SD), $1,75 \pm 0,71$ mg na dobę ($0,064 \pm 0,018$ mg/kg mc., $1,65 \pm 0,43$ mg/m² pc.), podczas gdy 14 osób w wieku od 12 do 18 lat otrzymywało średnie dawki $\pm$ SD, $2,79 \pm 1,25$ mg na dobę ($0,053 \pm 0,0150$ mg/kg mc., $1,86 \pm 0,61$ mg/m² pc.). Wartość CL/F przeliczana na masę ciała była większa u młodszych dzieci (214 ml/h/kg) w porównaniu z dziećmi starszymi (136 ml/h/kg). Dane te wskazują, że u młodszych dzieci do osiągnięcia podobnych stężeń docelowych może być konieczne podawanie większych, dostosowanych do masy ciała dawek, niż u młodzieży i dorosłych. Jednakże, aby sformułować specjalne zalecenia dotyczące dawkowania u dzieci, potrzeba większej liczby danych do ich definitywnego potwierdzenia.

U pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (kategoria A lub B według klasyfikacji Child-Pugh) średnie wartości AUC i $t_{1/2}$ syrolimusa zwiększyły się odpowiednio o 61% i 43%, a wartość CL/F ulegała zmniejszeniu o 33% w porównaniu do zdrowych osobników. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (kategoria C według klasyfikacji Child-Pugh) średnie wartości AUC i $t_{1/2}$ syrolimusa zwiększyły się odpowiednio o 210% i 170%, a wartość CL/F uległa zmniejszeniu o 67% w porównaniu do zdrowych osób. Wydłużenie okresu półtrwania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby powodowało opóźnienie osiągnięcia stanu stacjonarnego.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Parametry farmakokinetyczne syrolimusa były podobne w różnych populacjach pacjentów z czynnością nerek zróżnicowaną od prawidłowej do jej braku (pacjenci dializowani).

Tabletki do stosowania doustnego

Porównanie $C_{\max}$ wykazało, że tabletka 0,5 mg nie jest w pełni równoważna biologicznie z tabletkami 1 mg, 2 mg i 5 mg. Dlatego nie należy stosować tabletek 0,5 mg jako zastępstwo dla tabletek o innej mocy.

U zdrowych osobników średni zakres biodostępności syrolimusa po jednorazowym podaniu w postaci tabletek jest o około 27% większy w porównaniu do roztworu doustnego. Średnia wartość $C_{\max}$ uległa zmniejszeniu o 35% a średnia wartość $t_{\max}$ wzrosła o 82%. W randomizowanym badaniu z udziałem 477 biorców przeszczepów nerki, przy zastosowaniu Rapamune w stanie stacjonarnym wykazano

mniej wyraźną różnicę biodostępności oraz jednakowe działanie terapeutyczne. Zmieniając pacjentom postać leku z roztworu doustnego na tabletki, zaleca się podawanie takich samych dawek i oznaczenie minimalnego stężenia syrolimusa po tygodniu lub 2 tygodniach, w celu potwierdzenia, że stężenie minimalne syrolimusa mieści się w zalecanych zakresie docelowym. Również podczas zmiany mocy tabletek zaleca się dokonywanie weryfikacji stężeń minimalnych.

U 24 zdrowych ochotników przyjmujących tabletki Rapamune z bogatotłuszczowym posiłkiem, wartości C_{max} , t_{max} i AUC wzrosły odpowiednio o 65%, 32% i 23%. W celu zminimalizowania wahań tych parametrów zaleca się konsekwentne przyjmowanie produktu Rapamune - z pokarmem lub bez niego. Sok grejpfrutowy wpływa na metabolizm zachodzący z udziałem CYP3A4 i dlatego należy unikać jego spożywania.

Po podaniu zdrowym osobnikom dawek jednorazowych tabletek (5 mg) produktu Rapamune stężenie syrolimusa jest proporcjonalne do dawki w zakresie dawek 5 i 40 mg.

Liczba pacjentów w wieku powyżej 65 lat włączonych do badań klinicznych produktu Rapamune nie była wystarczająca do określenia, czy odpowiedź w tej grupie wiekowej będzie różniła się od odpowiedzi pacjentów młodszych. Wyniki podawania produktu Rapamune w postaci tabletek 12 biorcom nerki w wieku powyżej 65 lat, były podobne do wyników w grupie dorosłych pacjentów (n = 167) w wieku od 18 do 65 lat.

Leczenie początkowe (2 do 3 miesięcy po przeszczepieniu). U większości pacjentów otrzymujących tabletki Rapamune w dawce nasycającej 6 mg, a następnie w początkowej dawce podtrzymującej 2 mg, stężenia minimalne syrolimusa we krwi pełnej szybko osiągały stan stacjonarny, mieszczący się w zalecanych zakresie docelowym (od 4 do 12 ng/ml, oznaczane metodą chromatograficzną). Parametry farmakokinetyczne syrolimusa wyznaczone w 1. i 3. miesiącu po transplantacji u 13 biorców przeszczepów nerki otrzymujących tabletki Rapamune w dawce 2 mg na dobę w skojarzeniu z cyklosporyną w mikroemulsji (4 godziny przed podaniem tabletek Rapamune) i kortykosteroidami, były następujące: $C_{min,ss}$ 7,39±2,18 ng/ml; $C_{max,ss}$ 15,0±4,9 ng/ml; $t_{max,ss}$ 3,46±2,40 godziny; $AUC_{\tau,ss}$ 230±67 ng.h/ml; CL/F/WT 139±63 ml/h/kg mc. (parametry obliczono na podstawie oznaczeń leku metodą LC-MS/MS). W tym samym badaniu klinicznym dla syrolimusa w postaci roztworu doustnego uzyskano następujące wyniki farmakokinetyczne: $C_{min,ss}$ 5,40±2,50 ng/ml, $C_{max,ss}$ 14,4±5,3 ng/ml, $t_{max,ss}$ 2,12±0,84 godziny, $AUC_{\tau,ss}$ 194±78 ng.h/ml, CL/F/W 173±50 ml/h/kg mc. Stężenia minimalne syrolimusa we krwi pełnej oznaczone metodą LC/MS/MS były w istotnym stopniu skorelowane ($r^2=0,85$) z $AUC_{\tau,ss}$.

W oparciu o dane uzyskane z monitorowania wszystkich pacjentów podczas leczenia skojarzonego z cyklosporyną, średnie (10., 90. percentyl) stężenia minimalne (oznaczenie metodą chromatograficzną) i dawki dobowe wynosiły odpowiednio 8,6±3,0 ng/ml (5,0 do 13 ng/ml) i 2,1±0,70 mg (1,5 do 2,7 mg) (patrz punkt 4.2).

Leczenie podtrzymujące: W okresie od 3. do 12. miesiąca po odstawieniu cyklosporyny, średnie (10., 90. percentyl) stężenia minimalne (oznaczenie metodą chromatograficzną) i dawki dobowe wynosiły odpowiednio 19±4,1 ng/ml (14 do 24 ng/ml) i 8,2±4,2 mg (3,6 do 13,6 mg) (patrz punkt 4.2). Z tego względu dawka syrolimusa była około 4-krotnie wyższa, aby zrównoważyć zarówno brak interakcji farmakokinetycznych z cyklosporyną (zwiększenie 2-krotne), jak również zwiększone zapotrzebowanie na immunopresję wynikającą z braku cyklosporyny (zwiększenie 2-krotne).

Limfangioleiomiomatoza (LAM)

W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z LAM mediana minimalnego stężenia syrolimusa w pełnej krwi po 3 tygodniach przyjmowania go w postaci tabletek w dawce 2 mg/dobę wyniosła 6,8 ng/ml (zakres międzykwartyłowy 4,6 do 9,0 ng/ml; n = 37). Po ustabilizowaniu się stężenia (stężenie docelowe 5 do 15 ng/ml) mediana stężenia syrolimusa na koniec 12 miesięcy leczenia wyniosła 6,8 ng/ml (zakres międzykwartyłowy 5,9 do 8,9 ng/ml; n = 37).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działania niepożądane, których nie obserwowano w badaniach klinicznych, a które występowały u zwierząt po narażeniu podobnym do występującego w warunkach klinicznych i które mogą mieć znaczenie w praktyce klinicznej, były następujące: wakuolizacja komórek wysp trzustkowych, degeneracja kanalików jądrowych, owrzodzenia żołądka i jelit, złamania kości i zrosty kostne, hematomy w wątrobie i fosfolipidoza płucna.

Syrolimus nie był mutageny w warunkach *in vitro* w testach: mutacji powrotnych u bakterii, aberracji chromosomalnych na komórkach jajnika chomika chińskiego, mutacji genowych na komórkach chłoniaka u myszy oraz w przeprowadzonym *in vivo* teście jąderkowym u myszy.

Badania działania rakotwórczego przeprowadzone na myszach i szczurach wykazały zwiększenie częstości występowania chłoniaków (samce i samice myszy), gruczolaków i raków wątroby (samce myszy) oraz białaczki granulocytowej (samice myszy). Wiadomo, że w następstwie długotrwałego stosowania leków immunosupresyjnych mogą wystąpić wtórne nowotwory złośliwe (chłoniaki); u pacjentów odnotowano rzadkie przypadki tych nowotworów. U myszy występowało nasilenie przewlekłych, wrzodziejących zmian skórnych. Zmiany te mogły być związane z długotrwałą immunosupresją. Występowanie gruczolaków z komórek śródmiąższowych jąder u szczurów prawdopodobnie wskazuje na istnienie zależnej od gatunku zwierzęcia odpowiedzi na stężenie hormonu luteinizującego; zazwyczaj uznaje się, że dane te mają ograniczone znaczenie kliniczne.

W przeprowadzonych na szczurach badaniach dotyczących toksycznego wpływu na reprodukcję stwierdzono zmniejszenie płodności u samców. W 13-tygodniowym badaniu na szczurach odnotowano częściowo odwracalne zmniejszenie liczby plemników. W badaniach na szczurach i małpach stwierdzono zmniejszenie masy jąder i (lub) zmiany histopatologiczne (np. zanik kanalików i komórki olbrzymie kanalików). U szczurów syrolimus działał toksycznie na zarodek i płód, co objawiało się zwiększoną śmiertelnością i zmniejszeniem masy płodów (z równoczesnym opóźnieniem kostnienia szkieletu) (patrz punkt 4.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna
Makrogol
Magnezu stearynian
Talk

Otoczka tabletki:

Rapamune 0,5 mg tabletki drażowane

Makrogol
Glicerolu monooleinian
Powłoka nabłyszczająca (szelak)
Wapnia siarczan
Celuloza mikrokrystaliczna
Sacharoza
Tytanu dwutlenek
Żelaza tlenek żółty (E172)
Żelaza tlenek brązowy (E172)
Poloksamer 188
 α -tokoferol

Powidon
Wosk Carnauba
Tusz do nadruku [szelak, żelaza tlenek czerwony, glikol propylenowy (E1520), stężony roztwór amoniaku, symetykon]

Rapamune 1 mg tabletki drażowane

Makrogol
Glicerolu monooleinian
Powłoka nabłyszczająca (szelak)
Wapnia siarczan
Celuloza mikrokrystaliczna
Sacharoza
Tytanu dwutlenek
Poloksamer 188
 α -tokoferol
Powidon
Wosk Carnauba
Tusz do nadruku [szelak, żelaza tlenek czerwony, glikol propylenowy (E1520), stężony roztwór amoniaku, symetykon]

Rapamune 2 mg tabletki drażowane

Makrogol
Glicerolu monooleinian
Powłoka nabłyszczająca (szelak)
Wapnia siarczan
Celuloza mikrokrystaliczna
Sacharoza
Tytanu dwutlenek
Żelaza tlenek żółty (E172)
Żelaza tlenek brązowy (E172)
Poloksamer 188
 α -tokoferol
Powidon
Wosk Carnauba
Tusz do nadruku [szelak, żelaza tlenek czerwony, glikol propylenowy (E1520), stężony roztwór amoniaku, symetykon]

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Rapamune 0,5 mg tabletki drażowane
3 lata.

Rapamune 1 mg tabletki drażowane
3 lata.

Rapamune 2 mg tabletki drażowane
3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Blister przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z polichlorku winylu (PVC)/polietylenu (PE)/polichlorotrójfluoroetylenu (Aclar)/aluminium zawierające 30 lub 100 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Rapamune 0,5 mg tabletki drażowane
EU/1/01/171/013-14

Rapamune 1 mg tabletki drażowane
EU/1/01/171/007-8

Rapamune 2 mg tabletki drażowane
EU/1/01/171/009-010

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13 marca 2001
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13 marca 2011

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Rapamune 1 mg/ml roztwór doustny:

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Belgia

Rapamune 0,5 mg tabletki drażowane, Rapamune 1 mg tabletki drażowane, Rapamune 2 mg tabletki drażowane:

Pfizer Ireland Pharmaceuticals Unlimited Company
Little Connell, Newbridge, Co. Kildare, W12 HX57
Irlandia

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Niemcy

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

PUDEŁKO TEKTUROWE DLA 60 ml (ZAWIERAJĄCE STRZYKAWKI I BUTELKĘ)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rapamune 1 mg/ml roztwór doustny
syrolimus

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy mililitr leku Rapamune zawiera 1 mg syrolimusa.
Każda 60 ml butelka Rapamune zawiera 60 mg syrolimusa.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również: etanol, glikol propylenowy (E1520), kwasy tłuszczowe z soi. Więcej informacji znajduje się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór doustny

1 butelka
30 strzykawk dozujących
1 łącznik do pobierania roztworu do strzykawki
1 pudełko do przechowywania napełnionej strzykawki

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU
LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA
DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Przechowywać w oryginalnej butelce w celu ochrony przed światłem.

Po otwarciu butelki roztwór należy zużyć w ciągu 30 dni.

Po napełnieniu strzykawki dozującej należy zużyć w ciągu 24 godzin.

Po rozcieńczeniu, lek należy natychmiast zużyć.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA
NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z
NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/171/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Rapamune 1 mg/ml

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA
CZŁOWIEKA**

PC
SN
NN

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

POŚREDNIE PUDEŁKO TEKTUROWE ZAWIERAJĄCE BUTELKĘ 60 ml

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rapamune 1 mg/ml roztwór doustny
syrolimus

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy mililitr leku Rapamune zawiera 1 mg syrolimusa.
Każda 60 ml butelka Rapamune zawiera 60 mg syrolimusa.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również: etanol, glikol propylenowy (E1520), kwasy tłuszczowe z soi. Więcej informacji znajduje się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór doustny
Butelka 60 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU
LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA
DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Przechowywać w oryginalnej butelce w celu ochrony przed światłem.

Po otwarciu butelki roztwór należy zużyć w ciągu 30 dni.

Po napełnieniu strzykawki dozującej należy zużyć w ciągu 24 godzin.

Po rozcieńczeniu, lek należy natychmiast zużyć.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
--

EU/1/01/171/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI
--

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A
--

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**ETYKIETA BUTELKI: BUTELKA 60 ml****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Rapamune 1 mg/ml roztwór doustny
syrolimus

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy mililitr leku Rapamune zawiera 1 mg syrolimusa.
Każda 60 ml butelka Rapamune zawiera 60 mg syrolimusa.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również: etanol, glikol propylenowy (E1520), kwasy tłuszczowe z soi. Więcej informacji znajduje się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

60 ml roztworu doustnego

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

Data otwarcia butelki:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Przechowywać w oryginalnej butelce w celu ochrony przed światłem.

Po otwarciu butelki roztwór należy zużyć w ciągu 30 dni.

Po napełnieniu strzykawki dozującej należy zużyć w ciągu 24 godzin.

Po rozcieńczeniu, lek należy natychmiast zużyć.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
--

EU/1/01/171/001

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI
--

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A
--

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
PUDEŁKA TEKSTUROWE ZAWIERAJĄCE 30 ORAZ 100 TABLETEK

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rapamune 0,5 mg tabletki drażowane
syrolimus

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki drażowana zawiera 0,5 mg syrolimusa.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również: laktozę jednowodną, sacharozę. Więcej informacji znajduje się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek drażowanych
100 tabletek drażowanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Leku nie należy kruszyć, rozgryzać ani dzielić.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Blister przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA
NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z
NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/171/013 30 tabletek
EU/1/01/171/014 100 tabletek

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Rapamune 0,5 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA
CZŁOWIEKA**

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB
OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rapamune 0,5 mg tabletki
syrolimus

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer Europe MA EEIG

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

PUDEŁKA TEKTUROWE ZAWIERAJĄCE 30 ORAZ 100 TABLETEK

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rapamune 1 mg tabletki drażowane
syrolimus

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka drażowana zawiera 1 mg syrolimusa.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również: laktozę jednowodną, sacharozę. Więcej informacji znajduje się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek drażowanych
100 tabletek drażowanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Leku nie należy kruszyć, rozgryzać ani dzielić.

Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU
LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA
DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Blister przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA
NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z
NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Rapamune 1 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA
CZŁOWIEKA**

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB
OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rapamune 1 mg tabletki
syrolimus

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer Europe MA EEIG

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

PUDEŁKA TEKTUROWE ZAWIERAJĄCE 30 ORAZ 100 TABLETEK

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rapamune 2 mg tabletki drażowane
syrolimus

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka drażowana zawiera 2 mg syrolimusa.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również: laktozę jednowodną, sacharozę. Więcej informacji znajduje się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek drażowanych
100 tabletek drażowanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Leku nie należy kruszyć, rozgryzać ani dzielić.

Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.
Blister przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA
NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z
NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Rapamune 2 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA
CZŁOWIEKA**

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB
OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rapamune 2 mg tabletki
syrolimus

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer Europe MA EEIG

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Rapamune 1 mg/ml roztwór doustny syrolimus

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Rapamune i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Rapamune
3. Jak stosować lek Rapamune
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Rapamune
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Rapamune i w jakim celu się go stosuje

Rapamune zawiera jako substancję czynną syrolimus, który należy do grupy leków zwanych lekami immunosupresyjnymi. Lek ten pomaga utrzymać na właściwym poziomie czynność układu odpornościowego organizmu po przeszczepieniu nerki.

Rapamune stosuje się u dorosłych w celu zapobiegania odrzuceniu przeszczepionej nerki przez organizm i zazwyczaj podaje się go z innymi lekami immunosupresyjnymi, zwanymi kortykosteroidami, i początkowo (przez pierwsze 2 do 3 miesięcy) z cyklosporyną.

Rapamune jest też stosowany w leczeniu pacjentów ze sporadyczną limfangioleiomiomatozą (S-LAM) z umiarkowaną chorobą płuc lub pogarszającą się czynnością płuc. S-LAM to rzadka, postępująca choroba płuc, która występuje przede wszystkim u kobiet w wieku rozrodczym. Najczęstszym objawem S-LAM jest duszność.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Rapamune

Kiedy nie stosować leku Rapamune

- jeśli pacjent ma uczulenie na syrolimus lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli pacjent ma uczulenie na orzeszki ziemne lub soję.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Rapamune należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

- Jeżeli pacjent ma zaburzenia czynności wątroby lub występowały u niego w przeszłości choroby, które mogły mieć wpływ na czynność wątroby. Należy o tym poinformować lekarza prowadzącego, ponieważ zaburzenia te mogą wpływać na wielkość zalecanej dawki leku Rapamune oraz spowodować wykonanie dodatkowych badań krwi.

- Rapamune, jak inne leki immunosupresyjne, może zmniejszać zdolność organizmu do zwalczania zakażeń oraz może zwiększać ryzyko rozwinięcia się nowotworu tkanek układu chłonnego i skóry.
- Jeśli u pacjenta wskaźnik masy ciała (ang. BMI) jest większy niż 30 kg/m² pc., to istnieje zwiększone ryzyko nieprawidłowego gojenia się ran.
- Jeśli pacjent jest w grupie podwyższonego ryzyka odrzucenia nerki, tj. jeśli u pacjenta wystąpiło odrzucenie poprzedniego przeszczepu.

Lekarz prowadzący zleci wykonywanie testów w celu kontrolowania stężeń leku Rapamune we krwi. Podczas stosowania leku Rapamune lekarz zleci również wykonanie testów oceniających czynność nerek, stężenie tłuszczów we krwi [cholesterol i (lub) trójglicerydy] i w miarę możliwości, czynność wątroby.

Ze względu na zwiększone ryzyko raka skóry, należy ograniczyć narażenie na światło słoneczne i promieniowanie UV poprzez zakrywanie skóry ubraniem i stosowanie produktów przeciwsłonecznych z wysokim filtrem ochronnym.

Dzieci i młodzież

Doświadczenie dotyczące stosowania leku Rapamune u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat jest niewielkie. Stosowanie leku Rapamune nie jest zalecane w tej grupie.

Rapamune a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Niektóre leki mogą wpływać na działanie leku Rapamune i dlatego może być konieczna zmiana dawki leku Rapamune. W szczególności należy poinformować lekarza lub farmaceutę o przyjmowaniu następujących leków:

- jakiegokolwiek inne leki immunosupresyjne;
- antybiotyki lub leki przeciwgrzybicze stosowane do leczenia zakażeń, np. klarytromycyna, erytromycyna, telitromycyna, troleandomycyna, ryfabutyna, klotrimazol, flukonazol, itraconazol; nie zaleca się przyjmowania Rapamune z ryfampicyną, ketokonazolem i worykonazolem;
- jakiegokolwiek leki obniżające ciśnienie krwi lub leki nasercowe, w tym nikardypina, werapamil i diltiazem;
- leki przeciwpadaczkowe, w tym karbamazepina, fenobarbital, fenytoina;
- leki stosowane w chorobie wrzodowej lub w innych schorzeniach przewodu pokarmowego, np: cyzapryd, cymetydyna, metoklopramid;
- bromokryptyna (stosowana w leczeniu choroby Parkinsona i różnych zaburzeń hormonalnych), danazol (stosowany w leczeniu schorzeń ginekologicznych) oraz inhibitory proteazy (np. stosowane w leczeniu zakażeń HIV i zapalenia wątroby typu C, takie jak rytonawir, indynawir, boceprewir i telaprewir);
- ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*);
- letermowir (lek przeciwwirusowy stosowany w celu zapobiegania chorobie powodowanej przez wirus cytomegalii);
- kannabidiol (stosowany między innymi w leczeniu napadów padaczkowych).

W trakcie przyjmowania leku Rapamune należy unikać stosowania żywych szczepionek. Przed szczepieniem pacjent powinien poinformować lekarza lub farmaceutę, że przyjmuje lek Rapamune.

Stosowanie leku Rapamune może prowadzić do wymagającego leczenia zwiększenia stężenia cholesterolu i trójglicerydów (lipidy we krwi) we krwi. Stosowanie leków z grupy statyn i fibratów w leczeniu zwiększonego stężenia cholesterolu, i trójglicerydów jest związane ze zwiększonym ryzykiem rozpadu mięśni prądkowanych (rabdomioliza). Należy poinformować lekarza o

przyjmowanych lekach obniżających stężenie lipidów we krwi.

Jednoczesne przyjmowanie leku Rapamune i inhibitorów konwertazy angiotensyny (leki stosowane do obniżania ciśnienia krwi) może spowodować wystąpienie reakcji alergicznych. Należy poinformować lekarza o przyjmowaniu tych leków.

Stosowanie leku Rapamune z jedzeniem i piciem

Rapamune należy zawsze przyjmować w ten sam sposób, z pokarmem lub bez niego. Jeżeli pacjent woli przyjmować lek Rapamune z pokarmem, to powinien zawsze przyjmować go z pokarmem. Jeżeli pacjent woli przyjmować lek Rapamune bez jedzenia, to powinien zawsze przyjmować go bez jedzenia. Pokarm może wpływać na ilość leku, która dostaje się do krwi. Przyjmowanie leku w ten sam sposób oznacza, że stężenie leku Rapamune we krwi będzie bardziej stabilne.

Nie wolno przyjmować leku Rapamune z sokiem grejpfrutowym.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Nie należy stosować leku Rapamune w ciąży, chyba że jest to konieczne. W trakcie stosowania leku Rapamune i w okresie 12 tygodni po zakończeniu leczenia należy stosować skuteczne metody antykoncepcyjne. Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Nie wiadomo, czy lek Rapamune przenika do mleka matki. Jeśli pacjentka przyjmuje lek Rapamune, powinna zaprzestać karmienia piersią.

Stosowanie leku Rapamune związane jest ze zmniejszeniem liczby plemników, która zazwyczaj wraca do normy po zakończeniu leczenia.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Chociaż stosowanie leku Rapamune nie powinno mieć wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów, to jednak w przypadku wątpliwości, należy skonsultować się z lekarzem.

Lek Rapamune zawiera etanol (alkohol)

Rapamune zawiera do 3,17% etanolu (alkohol). Dawka początkowa 6 mg zawiera do 150 mg alkoholu, co odpowiada 3,80 ml piwa lub 1,58 ml wina. Taka ilość alkoholu może być szkodliwa dla osób z chorobą alkoholową, jak również dla kobiet w ciąży lub karmiących piersią, dzieci oraz osób z grupy wysokiego ryzyka, takich jak pacjenci z chorobami wątroby lub padaczką. Alkohol może zmieniać lub nasilać działanie innych leków.

Dawka podtrzymująca 4 mg lub mniejsza zawiera mniejszą ilość etanolu (100 mg lub mniej), która jest prawdopodobnie za małą, żeby być szkodliwa.

3. Jak stosować lek Rapamune

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Lekarz dokładnie określi, jakie dawki leku Rapamune należy przyjmować i z jaką częstotliwością. Należy ściśle stosować się do zaleceń lekarza i nigdy samodzielnie nie zmieniać dawek.

Rapamune przeznaczony jest wyłącznie do podawania doustnego. Jeśli u pacjenta wystąpią trudności związane z przyjmowaniem roztworu doustnego, należy poinformować o tym lekarza.

Rapamune należy zawsze przyjmować w ten sam sposób, z pokarmem lub bez niego.

Przeszczepienie nerki

Lekarz zaleci dawkę początkową 6 mg tak szybko, jak to tylko możliwe po przeszczepieniu nerki. Następnie stosuje się codziennie 2 mg leku Rapamune, chyba że lekarz zaleci inaczej. Dawka będzie modyfikowana w zależności od stężenia leku Rapamune we krwi. Lekarz zleci wykonanie badania krwi w celu określenia stężenia leku Rapamune.

Jeśli pacjent równocześnie stosuje cyklosporynę i lek Rapamune, powinien zachować około 4-godzinną przerwę pomiędzy przyjęciem obu leków.

Początkowo zaleca się przyjmowanie leku Rapamune z cyklosporyną i kortykosteroidami. Po 3 miesiącach lekarz może zalecić przerwanie stosowania albo leku Rapamune albo cyklosporyny, ponieważ nie zaleca się przyjmowania tych leków razem przez czas dłuższy niż 3 miesiące.

Sporadyczna limfangioleiomiomatoza (S-LAM)

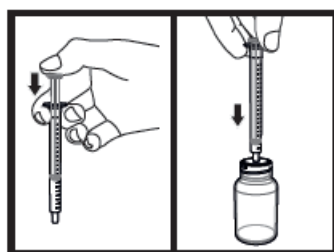
Lekarz zaleci przyjmowanie leku Rapamune w dawce 2 mg raz na dobę do czasu, gdy zadecyduje inaczej. Dawka będzie modyfikowana w zależności od stężenia leku Rapamune we krwi. Lekarz zleci wykonanie badania krwi w celu określenia stężenia leku Rapamune.

Instrukcja dotycząca rozcieńczania leku Rapamune

1. Zdjąć nakrętkę zabezpieczającą, naciskając ją i odkręcając w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara. Wcisnąć mocno łącznik do pobierania roztworu do strzykawki (plastikowy korek) w butelkę, aż zostanie całkowicie osadzony. Łącznika raz włożonego do butelki nie należy wyjmować.

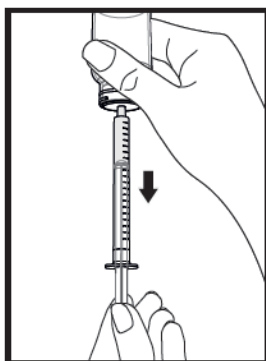


2. Włożyć koniec strzykawki dozującej (z całkowicie wciśniętym tłokiem) do otworu znajdującego się na środku łącznika.

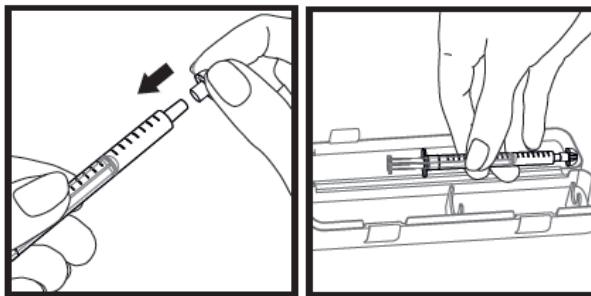


3. Trzymając strzykawkę umieszczoną w łączniku, odwrócić butelkę do góry dnem i pobrać dokładnie taką objętość roztworu doustnego Rapamune, jaką przepisał lekarz, poprzez delikatne pociągnięcie tłoka aż do momentu, gdy poziom roztworu doustnego zrówna się z kreską na strzykawce dozującej oznaczającą odpowiednią dawkę leku. Jeżeli podczas pobierania pojawiają się pęcherzyki powietrza w roztworze doustnym pobranym do strzykawki dozującej, należy ją opróżnić do butelki i pobrać ponownie roztwór do strzykawki. Możliwe, że będzie konieczne powtórzenie kroku 3 więcej niż jeden raz, aby pobrać dawkę. Podczas wykonywania tej

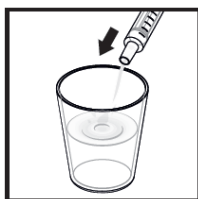
czynności należy upewnić się, że strzykawka przez cały czas pozostaje mocno osadzona w łączniku.



4. Lekarz mógł zalecić przyjmowanie roztworu doustnego leku Rapamune o określonej porze dnia. Jeżeli konieczne jest zabranie leku ze sobą, należy napełnić strzykawkę dozującą do odpowiedniego poziomu i zatkać ją dokładnie koreczkiem. Następnie włożyć zamkniętą strzykawkę dozującą do załączonego pudełka. Strzykawkę zawierającą jednorazową dawkę leku można przechowywać w temperaturze pokojowej (ale nie powyżej 25°C) lub w lodówce i zużyć w ciągu 24 godzin.



5. Zawartość strzykawki należy wstrzyknąć do szklanki lub plastikowego pojemnika zawierającego co najmniej 60 ml wody lub soku pomarańczowego. Roztwór mieszać przez jedną minutę, a następnie natychmiast wypić. Ponownie napełnić szklankę wodą lub sokiem pomarańczowym (co najmniej 120 ml), dobrze wymieszać i natychmiast wypić. Nie używać do rozcieńczania żadnych innych płynów (w tym soku grejpfrutowego). Strzykawka dozująca i koreczek są przeznaczone do jednorazowego użycia, po czym należy je wyrzucić.



Podczas przechowywania w lodówce roztwór w butelce może ulec zmętnieniu. Jeżeli to nastąpi, należy wyjąć butelkę z lekiem Rapamune roztwór doustny z lodówki i delikatnie wstrząsnąć. Zmętnienie nie wpływa na jakość leku Rapamune.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Rapamune

W przypadku zażycia większej dawki leku niż zalecana, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub zgłosić się na ostry dyżur do najbliższego szpitala. W takich przypadkach należy zawsze zabrać ze sobą opakowanie leku, nawet jeśli jest ono puste.

Pominięcie zastosowania leku Rapamune

Jeżeli pacjent zapomni przyjąć lek Rapamune, to powinien przyjąć go najszybciej jak to możliwe, ale nie później niż 4 godziny przed przyjęciem następnej dawki cyklosporyny. Następnie należy kontynuować przyjmowanie leku o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Rapamune i cyklosporynę należy zawsze przyjmować z około 4-godzinny odstępem. Jeżeli zupełnie pominięto dawkę leku Rapamune, należy poinformować o tym lekarza prowadzącego.

Przerwanie stosowania leku Rapamune

Nie przerywać stosowania leku, chyba że z polecenia lekarza prowadzącego. Przerwanie stosowania leku grozi odrzuceniem przeszczepu.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Reakcje alergiczne

Należy **natychmiast skontaktować się z lekarzem**, jeśli u pacjenta wystąpią takie objawy, jak obrzęk twarzy, języka i (lub) gardła (tylna część jamy ustnej) i (lub) trudności w oddychaniu (obrzęk naczynioruchowy) lub łuszczące się zmiany skórne (złuszczające zapalenie skóry). To mogą być objawy ciężkiej reakcji alergicznej.

Uszkodzenie nerek z występującą małą liczbą elementów morfotycznych krwi (plamica małopłytkowa, zespół hemolityczno-mocznicowy)

Podczas równoczesnego stosowania z lekami zwanymi inhibitorami kalcyneuryny (cyklosporyna lub takrolimus) lek Rapamune może zwiększać ryzyko uszkodzenia nerek z występującą małą liczbą płytek i czerwonych krwinek, ze współistniejącą wysypką lub bez niej (plamica małopłytkowa, zespół hemolityczno-mocznicowy). Jeżeli u pacjenta wystąpią takie objawy, jak siniaki lub wysypka, zmiany w moczu, zmiany zachowania lub jakiekolwiek inne objawy, które są ciężkie, inne niż zazwyczaj lub długotrwałe, należy skontaktować się z lekarzem.

Zakażenia

Rapamune zmniejsza zdolności obronne organizmu. W związku z tym organizm nie walczy z zakażeniami tak skutecznie, jak dotychczas. Podczas przyjmowania leku Rapamune może wystąpić większa niż zwykle liczba infekcji skóry, jamy ustnej, żołądka, jelit, płuc i dróg moczowych (patrz poniżej). Należy skontaktować się z lekarzem, jeżeli u pacjenta wystąpią objawy, które są ciężkie, inne niż zazwyczaj lub długotrwałe.

Częstość występowania działań niepożądanych

Bardzo często: mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób

- gromadzenie się płynu w przestrzeni okołonerkowej
- obrzęki ciała, w tym dłoni i stóp
- ból
- gorączka
- ból głowy
- zwiększone ciśnienie krwi

- ból brzucha, biegunka, zaparcie, nudności
- mała liczba krwinek czerwonych, mała liczba płytek krwi
- zwiększone stężenie tłuszczów we krwi [cholesterol i (lub) trójglicerydy], zwiększone stężenie cukru we krwi, małe stężenie potasu we krwi, małe stężenie fosforu we krwi, zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi
- bóle stawów
- trądzik
- zakażenie dróg moczowych
- zapalenie płuc i inne zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze
- zmniejszona liczba we krwi komórek biorących udział w zwalczaniu zakażeń (białe krwinki)
- cukrzyca
- nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych AspAT i (lub) AlAT
- wysypka
- podwyższone stężenie białka w moczu
- zaburzenia miesiączkowania (w tym brak miesiączki, rzadkie miesiączki lub obfite miesiączki)
- powolne gojenie się (w tym rozejście się brzegów rany chirurgicznej lub zespolenia)
- przyspieszona czynność serca
- ogólna tendencja do gromadzenia się płynu w różnych tkankach

Często: mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 10 osób

- zakażenia (w tym zakażenia zagrażające życiu)
- zakrzepy w kończynach dolnych
- zakrzepy w płucach
- owrzodzenie w jamie ustnej
- gromadzenie się płynu w jamie brzusznej
- uszkodzenie nerki z małą liczbą płytek krwi i czerwonych krwinek, ze współistniejącą wysypką lub bez niej (zespół hemolityczno-mocznicy)
- mała liczba jednego rodzaju białych krwinek zwanych neutrofilami
- ubytki w tkance kostnej
- zapalenie mogące prowadzić do uszkodzenia płuc, płyn w opłucnej
- krwawienie z nosa
- rak skóry
- zakażenie nerek
- torbiele jajników
- gromadzenie się płynu w worku osierdziowym, mogące w niektórych przypadkach zmniejszać zdolność serca do pompowania krwi
- zapalenie trzustki
- reakcje alergiczne
- półpasiec
- zakażenie wirusem cytomegalii

Niezbędnie często: mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 100 osób

- nowotwór układu chłonnego (chłoniak, rozrost tkanek układu chłonnego po przeszczepieniu), równoczesne zmniejszenie liczby krwinek czerwonych, białych i płytek krwi
- krwawienie z płuc
- białko w moczu, niekiedy w dużych ilościach, związane z takimi objawami jak obrzęk
- bliznowacenie nerek, które może osłabiać czynność nerek
- gromadzenie w tkankach nadmiernej ilości płynu spowodowane nierównomiernym przepływem chłonki
- mała liczba płytek krwi ze współistniejącą wysypką lub bez niej (plamica małopłytkowa)
- ciężkie reakcje alergiczne mogące powodować złuszczenie się skóry

- gruźlica
- zakażenie wirusem Epsteina-Barr
- biegunka wywołana zakażeniem *Clostridium difficile*
- ciężkie uszkodzenie wątroby

Rzadko: mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 1000 osób

- gromadzenie się białek w pęcherzykach płucnych utrudniające oddychanie
- ciężkie reakcje alergiczne, które mogą wpływać na naczynia krwionośne (patrz powyżej punkt reakcje alergiczne)

Częstość nieznana: nie może być określona na podstawie dostępnych danych

- zespół odwracalnej tylnej encefalopatii - ciężki zespół neurologiczny z objawami, takimi jak: ból głowy, nudności, wymioty, dezorientacja, drgawki oraz utrata wzroku. Jeżeli którekolwiek z tych objawów wystąpią razem, należy skontaktować się z lekarzem.

U pacjentów z S-LAM odnotowano występowanie podobnych działań niepożądanych co u pacjentów po przeszczepieniu nerki, przy czym dodatkowo zaobserwowano zmniejszenie masy ciała, które może wystąpić rzadziej niż u 1 na 10 osób.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Rapamune

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku po: „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C–8°C).

Rapamune roztwór doustny należy przechowywać w oryginalnej butelce w celu ochrony przed światłem.

Po otwarciu butelkę należy przechowywać w lodówce i zużyć jej zawartość w ciągu 30 dni. Jeżeli to konieczne, butelkę można przechowywać w temperaturze pokojowej do 25°C przez krótki okres, ale nie dłużej niż 24 godziny.

Po napełnieniu strzykawki dozującej roztworem doustnym Rapamune należy przechowywać ją w temperaturze pokojowej do 25°C, maksymalnie przez 24 godziny.

Po rozcieńczeniu zawartości strzykawki dozującej wodą lub sokiem pomarańczowym, przygotowany roztwór należy natychmiast wypić.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Rapamune

Substancją czynną leku jest syrolimus. Każdy mililitr leku Rapamune roztwór doustny zawiera 1 mg syrolimusa.

Pozostałe składniki to: polisorbát 80 (E433) i phosal 50 PG [fosfatydylocholina, glikol propylenowy (E1520), mono- i diglicerydy, etanol, kwasy tłuszczowe z soi, palmitynian askorbylu].

Ten lek zawiera około 350 mg glikolu propylenowego (E1520) w każdym mililitrze.

Jak wygląda lek Rapamune i co zawiera opakowanie

Rapamune roztwór doustny to jasnożółty lub żółty roztwór dostępny w 60 ml butelce.

Każde opakowanie zawiera: jedną butelkę (bursztynowe szkło) z plastikową zakrętką zabezpieczającą przed otwarciem przez dzieci, zawierającą 60 ml roztworu, jeden łącznik do pobierania roztworu do strzykawki, 30 strzykawek dozujących (bursztynowy plastik) i jedno pudełko do przechowywania napełnionej strzykawki.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny:

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

Wytwórca:

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Belgia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji, należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Česká Republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich

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

Ελλάδα

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

España

Pfizer, S.L.
Télf:+34914909900

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

France

Pfizer
Tél: +33 (0) 1 58 07 34 40

România

Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company
Tel: 1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Slovenská Republika

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

Ísland

Icepharma hf
Tel: +354 540 8000

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Κύπρος

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Data ostatniej aktualizacji ulotki: MM/RRRR

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Rapamune 0,5 mg tabletki drażowane Rapamune 1 mg tabletki drażowane Rapamune 2 mg tabletki drażowane syrolimus

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Rapamune i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Rapamune
3. Jak stosować lek Rapamune
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Rapamune
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Rapamune i w jakim celu się go stosuje

Rapamune zawiera jako substancję czynną syrolimus, który należy do grupy leków zwanych lekami immunosupresyjnymi. Lek ten pomaga utrzymać na właściwym poziomie czynność układu odpornościowego organizmu po przeszczepieniu nerki.

Rapamune stosuje się u dorosłych w celu zapobiegania odrzuceniu przeszczepionej nerki przez organizm i zazwyczaj podaje się go z innymi lekami immunosupresyjnymi, zwanymi kortykosteroidami i początkowo (przez pierwsze 2 do 3 miesięcy) z cyklosporyną.

Rapamune jest też stosowany w leczeniu pacjentów ze sporadyczną limfangioleiomiomatozą (S-LAM) z umiarkowaną chorobą płuc lub pogarszającą się czynnością układu oddechowego. S-LAM to rzadka, postępująca choroba płuc, która występuje przede wszystkim u kobiet w wieku rozrodczym. Najczęstszym objawem S-LAM jest duszność.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Rapamune

Kiedy nie stosować leku Rapamune

- jeśli pacjent ma uczulenie na syrolimus lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Rapamune należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

- Jeżeli pacjent ma zaburzenia czynności wątroby lub występowały u niego w przeszłości choroby, które mogły mieć wpływ na czynność wątroby. Należy o tym poinformować lekarza prowadzącego, ponieważ zaburzenia te mogą wpływać na wielkość zalecanej dawki leku

- Rapamune oraz spowodować wykonanie dodatkowych badań krwi.
- Rapamune, jak inne leki immunosupresyjne, może zmniejszać zdolność organizmu do zwalczania zakażeń oraz może zwiększać ryzyko rozwinięcia się nowotworu tkanek układu chłonnego i skóry.
- Jeśli u pacjenta wskaźnik masy ciała (ang. BMI) jest większy niż 30 kg/m² pc., to istnieje zwiększone ryzyko nieprawidłowego gojenia się ran.
- Jeśli pacjent jest w grupie podwyższonego ryzyka odrzucenia nerki, tj. jeśli u pacjenta wystąpiło odrzucenie poprzedniego przeszczepu.

Lekarz prowadzący zleci wykonywanie testów w celu kontrolowania stężeń leku Rapamune we krwi. Podczas stosowania leku Rapamune lekarz zleci również wykonanie testów oceniających czynność nerek, stężenie tłuszczów we krwi [cholesterol i (lub) trójglicerydy] i w miarę możliwości, czynność wątroby.

Ze względu na zwiększone ryzyko raka skóry, należy ograniczyć narażenie na światło słoneczne i promieniowanie UV poprzez zakrywanie skóry ubraniem i stosowanie produktów przeciwsłonecznych z wysokim filtrem ochronnym.

Dzieci i młodzież

Doświadczenie dotyczące stosowania leku Rapamune u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat jest niewielkie. Stosowanie leku Rapamune nie jest zalecane w tej grupie.

Rapamune a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Niektóre leki mogą wpływać na działanie leku Rapamune i dlatego może być konieczna zmiana dawki leku Rapamune. W szczególności należy poinformować lekarza lub farmaceutę o przyjmowaniu następujących leków:

- jakiegokolwiek inne leki immunosupresyjne;
- antybiotyki lub leki przeciwgrzybicze stosowane do leczenia zakażeń, np. klarytromycyna, erytromycyna, telitromycyna, troleandomycyna, ryfabutyna, klotrimazol, flukonazol, itraconazol; nie zaleca się przyjmowania Rapamune z ryfampicyną, ketokonazolem i worykonazolem;
- jakiegokolwiek leki obniżające ciśnienie krwi lub leki naskórowe, w tym nikardypina, werapamil i diltiazem;
- leki przeciwpadaczkowe, w tym karbamazepina, fenobarbital, fenytoina;
- leki stosowane w chorobie wrzodowej lub w innych schorzeniach przewodu pokarmowego, np: cyzapryd, cymetydyna, metoklopramid;
- bromokryptyna (stosowana w leczeniu choroby Parkinsona i różnych zaburzeń hormonalnych), danazol (stosowany w leczeniu schorzeń ginekologicznych) oraz inhibitory proteazy (np. stosowane w leczeniu zakażeń HIV i zapalenia wątroby typu C, takie jak rytonawir, indynawir, boceprewir i telaprewir);
- ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*);
- letermowir (lek przeciwwirusowy stosowany w celu zapobiegania chorobie powodowanej przez wirus cytomegalii);
- kannabidiol (stosowany między innymi w leczeniu napadów padaczkowych).

W trakcie przyjmowania leku Rapamune należy unikać stosowania żywych szczepionek. Przed szczepieniem pacjent powinien poinformować lekarza lub farmaceutę, że przyjmuje lek Rapamune.

Stosowanie leku Rapamune może prowadzić do wymagającego leczenia zwiększenia stężenia cholesterolu i trójglicerydów (lipidy we krwi) we krwi. Stosowanie leków z grupy statyn i fibratów w

leczeniu zwiększonego stężenia cholesterolu i trójglicerydów jest związane ze zwiększonym ryzykiem rozpadu mięśni prążkowanych (rabdomioliza). Należy poinformować lekarza o przyjmowanych lekach obniżających stężenie lipidów we krwi.

Jednoczesne przyjmowanie leku Rapamune i inhibitorów konwertazy angiotensyny (leki stosowane do obniżania ciśnienia krwi) może spowodować wystąpienie reakcji alergicznych. Należy poinformować lekarza o przyjmowaniu tych leków.

Stosowanie leku Rapamune z jedzeniem i piciem

Rapamune należy zawsze przyjmować w ten sam sposób, z pokarmem lub bez niego. Jeżeli pacjent woli przyjmować lek Rapamune z pokarmem, to powinien zawsze przyjmować go z pokarmem. Jeżeli pacjent woli przyjmować lek Rapamune bez jedzenia, to powinien zawsze przyjmować go bez jedzenia. Pokarm może wpływać na ilość leku, która dostaje się do krwi. Przyjmowanie leku w ten sam sposób oznacza, że stężenie leku Rapamune we krwi będzie bardziej stabilne.

Nie wolno przyjmować leku Rapamune z sokiem grejpfrutowym.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Nie należy stosować leku Rapamune w ciąży, chyba że jest to konieczne. W trakcie stosowania leku Rapamune i w okresie 12 tygodni po zakończeniu leczenia, należy stosować skuteczne metody antykoncepcyjne. Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Nie wiadomo, czy lek Rapamune przenika do mleka matki. Jeśli pacjentka przyjmuje lek Rapamune, powinna zaprzestać karmienia piersią.

Stosowanie leku Rapamune związane jest ze zmniejszeniem liczby plemników, która zazwyczaj wraca do normy po zakończeniu leczenia.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Chociaż stosowanie leku Rapamune nie powinno mieć wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów, to jednak w przypadku wątpliwości, należy skonsultować się z lekarzem.

Lek Rapamune zawiera laktozę i sacharozę

Rapamune zawiera 86,4 mg laktozy i do 215,8 mg sacharozy. Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, należy skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

3. Jak stosować lek Rapamune

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Lekarz dokładnie określi, jakie dawki leku Rapamune należy przyjmować i z jaką częstotliwością. Należy ściśle stosować się do zaleceń lekarza i nigdy samodzielnie nie zmieniać dawek.

Rapamune przeznaczony jest wyłącznie do podawania doustnego. Tabletek nie należy rozkruszać, rozgryzać ani dzielić. Jeśli u pacjenta wystąpią trudności związane z przyjmowaniem tabletek, należy poinformować o tym lekarza.

Nie należy stosować kilku tabletek 0,5 mg zamiast dawki 1 mg lub 2 mg, ponieważ dawki te nie są bezpośrednio wymienne.

Rapamune należy zawsze przyjmować w ten sam sposób, z pokarmem lub bez niego.

Przeszczepienie nerki

Lekarz zaleci dawkę początkową 6 mg tak szybko, jak to tylko możliwe po przeszczepieniu nerki. Następnie stosuje się codziennie 2 mg leku Rapamune, chyba że lekarz zaleci inaczej. Dawka będzie modyfikowana w zależności od stężenia leku Rapamune we krwi. Lekarz zleci wykonanie badania krwi w celu określenia stężenia leku Rapamune.

Jeśli pacjent równocześnie stosuje cyklosporynę i lek Rapamune, powinien zachować około 4-godzinną przerwę pomiędzy przyjęciem obu leków.

Początkowo zaleca się przyjmowanie leku Rapamune z cyklosporyną i kortykosteroidami. Po 3 miesiącach lekarz może zalecić przerwanie stosowania albo leku Rapamune albo cyklosporyny, ponieważ nie zaleca się przyjmowania tych leków razem przez czas dłuższy niż 3 miesiące.

Sporadyczna limfangioleiomiomatoza (S-LAM)

Lekarz zaleci przyjmowanie leku Rapamune w dawce 2 mg raz na dobę do czasu, gdy zadecyduje inaczej. Dawka będzie modyfikowana w zależności od stężenia leku Rapamune we krwi. Lekarz zleci wykonanie badania krwi w celu określenia stężenia leku Rapamune.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Rapamune

W przypadku zażycia większej dawki leku niż zalecana, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub zgłosić się na ostry dyżur do najbliższego szpitala. W takich przypadkach należy zawsze zabrać ze sobą opakowanie leku, nawet jeśli jest ono puste.

Pominięcie zastosowania leku Rapamune

Jeżeli pacjent zapomni przyjąć lek Rapamune, to powinien przyjąć go najszybciej jak to możliwe, ale nie później niż 4 godziny przed przyjęciem następnej dawki cyklosporyny. Następnie należy kontynuować przyjmowanie leku o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Rapamune i cyklosporynę należy zawsze przyjmować z około 4-godzinnym odstępem. Jeżeli zupełnie pominięto dawkę leku Rapamune, należy poinformować o tym lekarza prowadzącego.

Przerwanie stosowania leku Rapamune

Nie przerywać stosowania leku, chyba że z polecenia lekarza prowadzącego. Przerwanie stosowania leku grozi odrzuceniem przeszczepu.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Reakcje alergiczne

Należy **natychmiast skontaktować się z lekarzem**, jeśli u pacjenta wystąpią takie objawy, jak obrzęk twarzy, języka i (lub) gardła (tylna część jamy ustnej) i (lub) trudności w oddychaniu (obrzęk naczynioruchowy) lub łuszczące się zmiany skórne (złuszczone zapalenie skóry). To mogą być objawy ciężkiej reakcji alergicznej.

Uszkodzenie nerek z występującą małą liczbą elementów morfotycznych krwi (plamica małopłytkowa, zespół hemolityczno-mocznicowy)

Podczas równoczesnego stosowania z lekami zwanymi inhibitorami kalcyneuryny (cyklosporyna lub takrolimus) lek Rapamune może zwiększać ryzyko uszkodzenia nerek z występującą małą liczbą płytek i czerwonych krwinek, ze współistniejącą wysypką lub bez niej (plamica małopłytkowa, zespół hemolityczno-mocznicowy). Jeżeli u pacjenta wystąpią takie objawy, jak siniaki lub wysypka, zmiany w moczu, zmiany zachowania lub jakiegokolwiek inne objawy, które są ciężkie, inne niż zazwyczaj lub długotrwałe, należy skontaktować się z lekarzem.

Zakażenia

Rapamune zmniejsza zdolności obronne organizmu. W związku z tym organizm nie walczy z zakażeniami tak skutecznie, jak dotychczas. Podczas przyjmowania leku Rapamune może wystąpić większa niż zwykle liczba infekcji skóry, jamy ustnej, żołądka, jelit, płuc i dróg moczowych (patrz poniżej). Należy skontaktować się z lekarzem, jeżeli u pacjenta wystąpią objawy, które są ciężkie, inne niż zazwyczaj lub długotrwałe.

Częstość występowania działań niepożądanych

Bardzo często: mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób

- gromadzenie się płynu w przestrzeni okołonerkowej
- obrzęki ciała, w tym dłoni i stóp
- ból
- gorączka
- ból głowy
- zwiększone ciśnienie krwi
- ból brzucha, biegunka, zaparcie, nudności
- mała liczba krwinek czerwonych, mała liczba płytek krwi
- zwiększone stężenie tłuszczów we krwi [cholesterol i (lub) trójglicerydy], zwiększone stężenie cukru we krwi, małe stężenie potasu we krwi, małe stężenie fosforu we krwi, zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi
- bóle stawów
- trądzik
- zakażenie dróg moczowych
- zapalenie płuc i inne zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze
- zmniejszona liczba we krwi komórek biorących udział w zwalczaniu zakażeń (białe krwinki)
- cukrzyca
- nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych AspAT i (lub) AlAT
- wysypka
- podwyższone stężenie białka w moczu
- zaburzenia miesiączkowania (w tym brak miesiączki, rzadkie miesiączki lub obfite miesiączki)
- powolne gojenie się (w tym rozejście się brzegów rany chirurgicznej lub zespolenia)
- przyspieszona czynność serca
- ogólna tendencja do gromadzenia się płynu w różnych tkankach

Często: mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 10 osób

- zakażenia (w tym zakażenia zagrażające życiu)
- zakrzepy w kończynach dolnych
- zakrzepy w płucach
- owrzodzenie w jamie ustnej

- gromadzenie się płynu w jamie brzusznej
- uszkodzenie nerki z małą liczbą płytek krwi i czerwonych krwinek, ze współistniejącą wysypką lub bez niej (zespół hemolityczno-mocznicowy)
- mała liczba jednego rodzaju białych krwinek zwanych neutrofilami
- ubytki w tkance kostnej
- zapalenie mogące prowadzić do uszkodzenia płuc, płyn w opłucnej
- krwawienie z nosa
- rak skóry
- zakażenie nerek
- torbiele jajników
- gromadzenie się płynu w worku osierdziowym, mogące w niektórych przypadkach zmniejszać zdolność serca do pompowania krwi
- zapalenie trzustki
- reakcje alergiczne
- półpasiec
- zakażenie wirusem cytomegalii

Niezbyt często: mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 100 osób

- nowotwór układu chłonnego (chłoniak, rozrost tkanek układu chłonnego po przeszczepieniu), równoczesne zmniejszenie liczby krwinek czerwonych, białych i płytek krwi
- krwawienie z płuc
- białko w moczu, niekiedy w dużych ilościach, związane z takimi objawami jak obrzęk
- bliznowacenie nerek, które może osłabiać czynność nerek
- gromadzenie w tkankach nadmiernej ilości płynu spowodowane nierównomiernym przepływem chłonki
- mała liczba płytek krwi ze współistniejącą wysypką lub bez niej (plamica małopłytkowa)
- ciężkie reakcje alergiczne mogące powodować złuszczenie się skóry
- gruźlica
- zakażenie wirusem Epsteina-Barr
- biegunka wywołana zakażeniem *Clostridium difficile*
- ciężkie uszkodzenie wątroby

Rzadko: mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 1000 osób

- gromadzenie się białek w pęcherzykach płucnych utrudniające oddychanie
- ciężkie reakcje alergiczne, które mogą wpływać na naczynia krwionośne (patrz powyżej punkt reakcje alergiczne)

Częstość nieznana: nie może być określona na podstawie dostępnych danych

- zespół odwracalnej tylnej encefalopatii - ciężki zespół neurologiczny z objawami, takimi jak: ból głowy, nudności, wymioty, dezorientacja, drgawki oraz utrata wzroku. Jeżeli którekolwiek z tych objawów wystąpią razem, należy skontaktować się z lekarzem.

U pacjentów z S-LAM odnotowano występowanie podobnych działań niepożądanych co u pacjentów po przeszczepieniu nerki, przy czym dodatkowo zaobserwowano zmniejszenie masy ciała, które może wystąpić rzadziej niż u 1 na 10 osób.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat

bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Rapamune

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na blistrze i pudełku po: „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Blister przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Rapamune

Substancją czynną leku jest syrolimus.

Każda drażowana tabletka Rapamune 0,5 mg zawiera 0,5 mg syrolimusa.

Każda drażowana tabletki Rapamune 1 mg zawiera 1 mg syrolimusa.

Każda drażowana tabletki Rapamune 2 mg zawiera 2 mg syrolimusa.

Pozostałe składniki to:

Rdzeń tabletki: laktoza jednowodna, makrogol, magnezu stearynian, talk.

Otoczka tabletki: makrogol, glicerolu monooleinian, powłoka nabłyszczająca, wapnia siarczan, celuloza mikrokryształiczna, sacharoza, tytanu dwutlenek, poloksamer 188, α -tokoferol, powidon, воск Carnuba, tusz do nadruku [szelak, żelaza tlenek czerwony, glikol propylenowy (E1520), stężony roztwór amoniaku, symetykon]. Tabletki 0,5 mg oraz 2 mg zawierają również żelaza tlenek żółty (E172) oraz żelaza tlenek brązowy (E172).

Jak wygląda lek Rapamune i co zawiera opakowanie

Rapamune 0,5 mg dostępny jest w postaci beżowych, trójkątnych tabletek drażowanych z napisem „RAPAMUNE 0,5 mg” po jednej stronie.

Rapamune 1 mg dostępny jest w postaci białych, trójkątnych tabletek drażowanych z napisem „RAPAMUNE 1 mg” po jednej stronie.

Rapamune 2 mg dostępny jest w postaci żółtawobeżowych, trójkątnych tabletek drażowanych z napisem „RAPAMUNE 2 mg” po jednej stronie.

Tabletki są dostępne w blisterach zawierających 30 lub 100 tabletek. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny:

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

Wytwórca:

Pfizer Ireland Pharmaceuticals Unlimited
Company
Little Connell
Newbridge

Co. Kildare
W12 HX57
Irlandia

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji, należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон
България
Тел: +359 2 970 4333

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Česká Republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

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

Ελλάδα
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

España
Pfizer, S.L.
Télf:+34914909900

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

France
Pfizer
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

România
Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Slovenská Republika

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

Ísland

Icepharma hf
Tel: +354 540 8000

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Κύπρος

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Data ostatniej aktualizacji ulotki: MM/RRRR

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<https://www.ema.europa.eu>.