

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUME**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rapamune 1 mg/ml, oral opløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml indeholder 1 mg sirolimus.

Hver 60 ml flaske indeholder 60 mg sirolimus.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver ml indeholder op til 25 mg ethanol, ca. 350 mg propylenglycol (E1520) og 20 mg sojaolie.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Oral opløsning.

Lysegul til gul opløsning.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Rapamune anvendes til forebyggelse af organafstødning hos voksne nyretransplanterede patienter med lav til moderat immunologisk risiko. Rapamune bør initialt anvendes sammen med ciclosporin mikroemulsion og kortikosteroider i 2-3 måneder. Vedligeholdelsesbehandling med Rapamune og kortikosteroider må kun fortsætte, hvis ciclosporin-mikroemulsion kan seponeres gradvist (se pkt. 4.2 og 5.1).

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

### 4.2 Dosering og indgivelsesmåde

#### Dosering

#### Forebyggelse af organafstødning

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

#### *Initial behandling (2-3 måneder efter transplantationen)*

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

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

### *Vedligeholdelsesbehandling*

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

### *Terapeutisk lægemiddelmonitorering og dosisjustering*

Sirolimusniveau i fuldblod bør nøje monitoreres hos følgende patientgrupper:

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

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

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

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

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

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

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

De anbefalede 24-timers dalkoncentrationsintervaller af sirolimus er baseret på kromatografiske metoder. Adskillige prøvemethoder har været anvendt til at måle koncentrationer af sirolimus i fuldblod. I nuværende kliniske praksis bliver koncentrationen af sirolimus i fuldblod målt ved både kromatografiske og immunologiske metoder. De koncentrationer, der opnås ved disse forskellige metoder, kan ikke erstatte hinanden. Alle sirolimuskoncentrationer, der er nævnt i dette produktresumé, er enten målt ved at anvende kromatografiske metoder eller er omsat til kromatografiske metodeækvivalenter. Justeringer af målområdet bør foretages i henhold til den prøvemethode, der bliver brugt til

bestemmelse af sirolimuskoncentrationen. Eftersom resultaterne er analyse- og laboratorieafhængige, og da resultaterne kan ændre sig over tid, skal tilpasningen til det tilstræbte terapeutiske niveau ske med detaljeret viden om, hvilken specifik analyse der er anvendt. Lægerne skal derfor fortsætte med løbende at blive informeret af repræsentanter for deres lokale laboratorium om udførelsen af de lokalt anvendte metoder til bestemmelse af sirolimuskoncentrationen.

#### Patienter med sporadisk lymphangiomyomatosis (S-LAM)

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

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

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

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

#### Specielle populationer

##### *Negroid population*

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

##### *Ældre*

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

##### *Nedsat nyrefunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

##### *Nedsat leverfunktion*

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

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

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

##### *Pædiatrisk population*

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

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

### Administration

Rapamune er udelukkende til oral indtagelse.

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

Grapefrugtjuice bør undgås (se pkt. 4.5).

Oplysninger om fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

### **4.3 Kontraindikationer**

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

Rapamune oral opløsning indeholder sojaolie. Patienter, som er allergiske over for jordnødder eller soja må ikke tage dette lægemiddel.

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

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

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

### Overfølsomhedsreaktioner

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

### Samtidig behandling

#### *Immunsuppressiva (kun nyretransplanterede patienter)*

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

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

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

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

Periodisk, kvantitativ kontrol af udskillelse af urinprotein anbefales. I et forsøg, hvor skift fra calcineurinhæmmere til Rapamune blev undersøgt hos nyretransplanterede patienter i vedligeholdelsesbehandling, blev øget udskillelse af urinprotein almindeligvis set 6-24 måneder efter skiftet til Rapamune (se pkt. 5.1). Nyt frembrud af nyresygdom (nefrotisk syndrom) blev rapporteret hos 2% af patienterne i forsøget (se pkt. 4.8). I et åbent, randomiseret forsøg blev skift fra calcineurinhæmmer-tacrolimus til Rapamune som vedligeholdelse hos nyretransplanterede patienter forbundet med en ugunstig sikkerhedsprofil uden effekt fordel og kan derfor ikke anbefales (se pkt. 5.1)

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

#### *HMG-CoA-reduktasehæmmere*

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

#### *CYP-isozymer og P-glykoprotein*

Samtidig administration af sirolimus og stærke hæmmere af CYP3A4 og/eller *Multidrug efflux pump* P-glykoprotein (P-gp) (f.eks. ketoconazol, voriconazol, itraconazol, telithromycin eller clarithromycin) frarådes, da dette kan øge sirolimusniveauet i blodet.

Samtidig administration med stærke induktorer af CYP3A4 og/eller P-gp (f.eks. rifampin, rifabutin) frarådes.

Hvis samtidig administration af induktorer eller hæmmere af CYP3A4 og/eller P-gp ikke kan undgås, anbefales det at overvåge sirolimus-dal-koncentrationen i fuldblod og patientens kliniske tilstand, mens de administreres sammen med sirolimus, og efter at de er seponeret. Det kan være nødvendigt at justere dosis af sirolimus (se pkt. 4.2 og 4.5).

#### *Angioødem*

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

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

#### *Vaccination*

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

#### Malignitet

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

#### Infektioner

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

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

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

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

### Nedsat leverfunktion

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

### Lunge- og levertransplanterede populationer

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

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

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

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

### Systemiske virkninger

Der har været rapporter om forringet eller forsinket sårheling hos patienter i behandling med Rapamune, herunder lymfocele hos nyretransplanterede patienter og sårruptur. Baseret på data fra den medicinske litteratur kan patienter med et *body mass index* (BMI) på mere end 30 kg/m<sup>2</sup> have øget risiko for unormal sårheling.

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

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

#### Ethanol

Rapamune oral opløsning indeholder op til 3,17 vol % ethanol (alkohol). En startdosis på 6 mg indeholder op til 150 mg alkohol, hvilket svarer til 3,80 ml øl eller 1,58 ml vin. Denne dosis kan potentielt være skadelig for alkoholikere, og der skal tages højde for den hos gravide og ammende kvinder, børn og højrisikogrupper som f.eks. patienter med leversygdom eller epilepsi.

Vedligeholdelsesdoser på 4 mg eller derunder indeholder små mængder ethanol (100 mg eller mindre), som sandsynligvis er for lave til at være skadelige.

#### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Sirolimus metaboliseres i vid udstrækning af CYP3A4-isozym i tarmvæggen og leveren. Sirolimus er også substrat for multistof-efflux-pumpen, P-glykoprotein (P-gp) i tyndtarmen. Derfor kan absorption og efterfølgende elimination af sirolimus påvirkes af stoffer, som påvirker disse proteiner. CYP3A4-hæmmere (som f.eks. ketoconazol, voriconazol, itraconazol, telithromycin eller clarithromycin) nedsætter metabolismen af sirolimus og øger sirolimusniveauet. CYP3A4-induktorer (som f.eks. rifampin eller rifabutin) øger metabolismen af sirolimus og nedsætter sirolimusniveauet. Samtidig administration af sirolimus og stærke CYP3A4-hæmmere eller -induktorer frarådes (se pkt. 4.4).

#### Rifampicin (CYP3A4-induktor)

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

#### Ketoconazol (CYP3A4-hæmmer)

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

#### Voriconazol (CYP3A4-hæmmer)

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

#### Diltiazem (CYP3A4-hæmmer)

Samtidig oral indgivelse af 10 mg Rapamune oral opløsning og 120 mg diltiazem har en signifikant virkning på biotilgængeligheden af sirolimus. Sirolimus  $C_{\max}$ ,  $t_{\max}$  og AUC steg henholdsvis 1,4 gange,



1,3 gange og 1,6 gange. Sirolimus påvirker ikke farmakokinetikken for hverken diltiazem eller dennes metabolitter desacetyldiltiazem og desmetyldiltiazem. Hvis der gives diltiazem, bør niveauet af sirolimus i blodet kontrolleres, og det kan være nødvendigt at justere dosis.

#### Verapamil (CYP3A4-hæmmer)

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

#### Erythromycin (CYP3A4-hæmmer)

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

#### Ciclosporin (CYP3A4-substrat)

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

#### Cannabidiol (P-gp-hæmmer)

Der er rapporteret om forhøjet sirolimusniveau i blodet ved anvendelse sammen med cannabidiol. I et forsøg blandt raske frivillige medførte samtidig administration af cannabidiol med en anden oralt administreret mTOR-hæmmer en stigning i eksponeringen for mTOR-hæmmeren på ca. 2,5 gange for både  $C_{max}$  og AUC som følge af cannabidiols hæmning af den intestinale P-gp-effluks. Der skal udvises forsigtighed ved samtidig administration af cannabidiol og Rapamune, og bivirkningerne bør overvåges nøje. Overvåg sirolimusniveauet i blodet, og juster dosis efter behov (se pkt. 4.2 og 4.4).

#### Orale kontrceptiva

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

#### Andre mulige interaktioner

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

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

Skønt sirolimus hæmmer det humane levermikrosomale cytokrom P<sub>450</sub>, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP3A4/5 *in vitro*, forventes det aktive indholdsstof ikke at hæmme aktiviteten af disse isozymer *in vivo*, eftersom de sirolimuskoncentrationer, som er nødvendige for hæmningen er meget højere end koncentrationerne set hos patienter, der får terapeutiske doser af Rapamune. P-gp-hæmmere kan nedsætte udstrømningen af sirolimus fra tarmcellerne og øge sirolimuskoncentrationen.

Grapefrugtjuice påvirker CYP3A4-medieret metabolisme og bør derfor undgås.

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

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

#### Pædiatrisk population

Interaktionsforsøg er kun udført hos voksne.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

#### Kvinder i den fertile alder

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

#### Graviditet

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

#### Amning

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

#### Fertilitet

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

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

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

## 4.8 Bivirkninger

### Bivirkninger observeret ved forebyggelse af organafstødning ved nyretransplantation

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

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

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

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

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

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

<b>Systemorgan klasse</b>	<b>Meget almindelig (<math>\geq 1/10</math>)</b>	<b>Almindelig (<math>\geq 1/100</math> til <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Ikke almindelig (<math>\geq 1/1000</math> til <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Sjælden (<math>\geq 1/10.000</math> til <math>&lt; 1/1000</math>)</b>	<b>Hyppighed ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)</b>
Infektioner og parasitære sygdomme	Pneumoni, svampeinfektion, viral infektion, bakteriel infektion, herpes simplexinfektion, urinvejsinfektion	Sepsis, pyelonephritis, cytomegalovirus-infektion, herpes zosterforårsaget af varicella zoster-virus	<i>Clostridium difficile</i> colitis, mykobakteriel infektion (herunder tuberkulose), Epstein-Barr virusinfektion		

<b>Systemorgan klasse</b>	<b>Meget almindelig (≥1/10)</b>	<b>Almindelig (≥1/100 til &lt;1/10)</b>	<b>Ikke almindelig (≥1/1000 til &lt;1/100)</b>	<b>Sjælden (≥1/10.000 til &lt;1/1000)</b>	<b>Hyppighed ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndsenværende data)</b>
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)		Non-melanom hudkræft*	Lymfom*, malignt melanom*, lymfoproliferative sygdomme efter transplantation		Neuroendokrint karcinom i huden*
Blod og lymfesystem	Trombocytopeni, anæmi, leukopeni	Hæmolytisk uræmisk syndrom, neutropeni	Pancytopeni, trombotisk trombocytopenisk purpura		
Immunsystemet		Overfølsomhed (herunder angioødem, anafylaktisk reaktion og anafylaktoid reaktion)			
Metabolisme og ernæring	Hypokaliæmi, hypofosfatæmi, hyperlipidæmi (herunder hyperkolesterolemæmi), hyperglykæmi, hypertriglyceridæmi, diabetes mellitus				
Nervesystemet	Hovedpine				Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom
Hjerte	Takykardi	Perikardieffusion			
Vaskulære sygdomme	Hypertension, lymfocele	Venetrombose (herunder dyb venetrombose)	Lymfødem		
Luftveje, thorax og mediastinum		Lungeemboli, pneumonitis*, pleuraeffusion, epistaxis	Lungeblødning	Alveolær proteinose	
Mave-tarmkanalen	Abdominal smerter, diarré, obstipation, kvalme	Pankreatitis, stomatitis, ascites			

Systemorgan klasse	Meget almindelig ( $\geq 1/10$ )	Almindelig ( $\geq 1/100$ til $< 1/10$ )	Ikke almindelig ( $\geq 1/1000$ til $< 1/100$ )	Sjælden ( $\geq 1/10.000$ til $< 1/1000$ )	Hyppighed ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndsenværende data)
Lever og galdeveje	Unormale leverfunktionsprøver (herunder forhøjet alaninaminotransferase og forhøjet aspartataminotransferase)		Leversvigt*		
Hud og subkutane væv	Udslæt, akne		Eksfoliativ dermatitis	Overfølsomhedsvaskulitis	
Knogler, led, muskler og bindevæv	Artralgi	Knoglenekrose			
Nyrer og urinveje	Proteinuri		Nefrotisk syndrom (se pkt. 4.4), fokal segmental glomerulosklerose*		
Det reproduktive system og mammae	Menstruationsforstyrrelser (inklusive amenorré og menoragi)	Ovariecyster			
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Ødem, perifer ødem, pyreksi, smerte, nedsat heling*				
Undersøgelser	Forhøjet laktatdehydrogenase, forhøjet kreatinin i blodet				

\* Se afsnit nedenfor.

#### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

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

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

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

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

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

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

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

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

Der er set indberetninger af fokal segmentær glomerulosklerose.

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

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

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

### Pædiatrisk population

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

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

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

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

#### Bivirkninger observeret hos patienter med S-LAM

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

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#)**.

### **4.9 Overdosering**

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

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

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

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

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

LAM involverer infiltration af lungevæv med glatte, muskellignende celler, som indeholder inaktiverende mutationer i genet for tuberøst sklerosekompleks (TSC) (LAM celler). Tab af TSC-

genfunktionen aktiverer mTOR-signalvejen, hvilket resulterer i celleproliferation og frigivelse af lymfangiogene vækstfaktorer. Sirolimus hæmmer den aktiverede mTOR-signalvej og dermed proliferationen af LAM-celler.

### Kliniske forsøg

#### Forebyggelse af organafstødning

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

I måned 12, 24 og 36 var transplantat- og patientoverlevelsen den samme for begge grupper. I måned 48 var der en statistisk signifikant forskel på implantatoverlevelsen til fordel for den gruppe, som fik Rapamune efter ciclosporin-elimination, sammenlignet med den behandlingsgruppe, som fik Rapamune med ciclosporin (med og uden de patienter, som var tabt for opfølgning). Der er en signifikant højere hyppighed af biopsiverificerede førstegangs-afstødninger i gruppen med ciclosporin-elimination end i ciclosporin-vedligeholdelsesgruppen i perioden efter randomisering og op til 12 måneder (henholdsvis 9,8% vs. 4,2%). Derefter er forskellen mellem de to grupper ikke signifikant.

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

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

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

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



fortsatte. Hyppigheden af akut afstødning, transplantattab og død er den samme, men udskillelsen af urinprotein er forøget i Rapamune-armen i denne patientundergruppe.

I et åbent, randomiseret, komparativt multicenterforsøg, hvor nyretransplanterede patienter enten blev skiftet fra tacrolimus til sirolimus 3 til 5 måneder efter transplantation eller forblev på tacrolimus, var der ingen signifikant forskel i nyrefunktion efter 2 år. Der var flere bivirkninger (99,2 % vs. 91,1 %,  $p=0,002^*$ ) og flere behandlingsseponeringer på grund af bivirkninger (26,7 % vs. 4,1 %,  $p < 0,001^*$ ) i den gruppe, som skiftede til sirolimus sammenlignet med tacrolimus-gruppen. Forekomsten af biopsiverificeret akut afstødning var højere ( $p = 0,020^*$ ) for patienter i sirolimus-gruppen (11, 8,4 %) sammenlignet med tacrolimus-gruppen (2, 1,6 %) i løbet af 2 år. De fleste afstødninger var af mild grad (8 af 9 [89 %] T-celle BCAR, 2 af 4 [50 %] antistofmedieret BCAR) i sirolimus-gruppen. Patienter, som havde både antistofmedieret afstødning og T-cellemedieret afstødning i den samme biopsi, blev talt én gang for hver kategori. Flere patienter, som skiftede til sirolimus, udviklede nyopstået diabetes mellitus, defineret som brug af enhver diabetesbehandling efter randomisering kontinuerligt i 30 dage eller længere eller i mindst 25 dage non-stop (uden afbrydelse), fastende glukose  $\geq 126$  mg/dl eller ikke-fastende glukose  $\geq 200$  mg/dl efter randomisering (18,3 % vs 5,6 %,  $p = 0,025^*$ ). Der blev observeret en lavere forekomst af pladecellekarcinom i sirolimus-gruppen (0 % vs. 4,9 %). \* Note: p-værdierne blev ikke kontrolleret for multiple test.

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

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

### *Patienter med sporadisk lymphangioleiomyomatosis (S-LAM)*

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

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

### Pædiatrisk population

Rapamune blev vurderet i et kontrolleret klinisk forsøg af 36 måneders varighed, hvor der er inkluderet nyretransplanterede patienter i alderen under 18 år, som anses for at have en høj immunologisk risiko, defineret som havende én eller flere akutte episoder med afstødning af homologt transplantat i anamnesen og/eller med tilstedeværelse af kronisk afstødning af nyretransplantat bekræftet ved nyrebiopsi. Forsøgspersonerne fik Rapamune (med målkoncentrationer af sirolimus på 5-15 ng/ml) i kombination med en calcineurinhæmmer og kortikosteroider, eller de fik calcineurinhæmmerbaseret immunsuppression uden Rapamune. Det kunne ikke påvises, at behandlingen med Rapamune var bedre end den behandling, som kontrolgruppen fik, når de blev vurderet ud fra den første forekomst af biopsibekræftet akut afstødning, transplantattab eller død. Der skete ét dødsfald i hver gruppe. Brugen af Rapamune i kombination med calcineurinhæmmere og kortikosteroider blev forbundet med en øget risiko for svækkelse af nyrefunktionen, abnorme niveauer af serum-lipider (herunder, men ikke begrænset til, forhøjede niveauer af serum-triglycerider og serum-kolesterol) samt urinvejsinfektioner (se afsnit 4.8).

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

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

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

### Oral opløsning

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

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

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

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

Koncentrationerne af sirolimus blev målt i koncentrationskontrollerede forsøg hos pædiatriske nyretransplanterede patienter, der også fik ciclosporin og kortikosteroider. Målet for dalkoncentrationerne var 10-20 ng/ml. Ved *steady-state* fik 8 børn i alderen 6-11 år gennemsnitlige  $\pm$  SD-doser på  $1,75 \pm 0,71$  mg/dag ( $0,064 \pm 0,018$  mg/kg,  $1,65 \pm 0,43$  mg/m<sup>2</sup>), mens 14 unge i alderen 12-18 år fik gennemsnitlige  $\pm$  SD-doser på  $2,79 \pm 1,25$  mg/dag ( $0,053 \pm 0,0150$  mg/kg,  $1,86 \pm 0,61$  mg/m<sup>2</sup>). De yngre børn havde en højere vægtnormaliseret CL/F (214 ml/time/kg) end de unge (136 ml/time/kg). Disse data tyder på, at yngre børn muligvis kræver højere legemsvægtsjusterede doser end unge og voksne for at opnå målkoncentrationer af tilsvarende størrelse. Sådanne særlige anbefalinger om dosering til børn kræver imidlertid flere data for at blive udviklet og endeligt bekræftet.

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

### Farkakinetiske/farmakodynamiske forhold

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

### Lymphangiomiomatosis (LAM)

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

15 g/ml) var den mediane sirolimus-koncentration 6,8 ng/ml efter 12 måneders behandling (interkvartilområde 5,9 til 8,9 ng/ml; n=37).

### 5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

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

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

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

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

## 6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

### 6.1 Hjælpestoffer

Polysorbat 80 (E433)

Phosal 50 PG (phosphatidylcholin, propylenglycol [E1520], mono- og diglycerider, ethanol, sojafedtsyre og ascorbylpalmitat).

### 6.2 Uforligeligheder

Rapamune må ikke fortyndes i grapefrugtjuice eller anden væske end vand eller appelsinjuice (se pkt. 6.6).

Rapamune oral opløsning indeholder polysorbat-80, som er kendt for at øge hastigheden af di-(2-ethylhexyl)phthalat-ekstraktionen fra polyvinylchlorid (PVC). Det er vigtigt at følge instruktionerne og drikke Rapamune oral opløsning med det samme, hvis en plastikbeholder bruges til fortynding og/eller indtagelse (se pkt. 6.6).

### 6.3 Opbevaringstid

2 år.

30 dage for en åbnet flaske.

24 timer i doseringsprøjten (ved stuetemperatur, må dog ikke overstige 25°C).

Efter fortynding (se pkt. 6.6) skal opløsningen anvendes straks.

#### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i køleskab (2°C – 8°C).

Opbevares i originalflasken for at beskytte mod lys.

Hvis nødvendigt kan patienten opbevare flasken ved stuetemperatur på op til 25°C i en kort periode (24 timer).

Se pkt. 6.3 vedrørende opbevaringsforhold for lægemidlet efter fortynding.

#### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Hver pakning indeholder: 1 flaske (ravfarvet glas) indeholdende 60 ml Rapamune opløsning, 1 sprøjteadapter, 30 doseringsprøjter (ravfarvet polypropylen) og 1 transportæske til sprøjte.

#### **6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

Eventuelle instruktioner vedrørende anvendelse og håndtering:

Doseringsprøjten skal anvendes til udtagelse af den foreskrevne mængde Rapamune fra flasken. Den korrekte mængde Rapamune tømmes fra sprøjten over i enten en glas- eller plastikbeholder med mindst 60 ml vand eller appelsinjuice. Der må ikke anvendes andre væsker, herunder grapefrugtjuice, til fortynding. Omrøres kraftigt og drikkes med det samme. Beholderen fyldes igen med yderligere mindst 120 ml vand eller appelsinjuice, der omrøres kraftigt og drikkes med det samme.

### **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

### **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/01/171/001

### **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første tilladelse: 13. marts 2001

Dato for seneste fornyelse: 13. marts 2011

### **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

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

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

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

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

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

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

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

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

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

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

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

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Overtrukne tabletter (tabletter).

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

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

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

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Rapamune anvendes til forebyggelse af organafstødning hos voksne nyretransplanterede patienter med lav til moderat immunologisk risiko. Rapamune bør initialt anvendes sammen med ciclosporin mikroemulsion og kortikosteroider i 2-3 måneder. Vedligeholdelsesbehandling med Rapamune og kortikosteroider må kun fortsætte, hvis ciclosporin-mikroemulsion kan seponeres gradvist (se pkt. 4.2 og 5.1).

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

## 4.2 Dosering og indgivelsesmåde

### Dosering

#### Forebyggelse af organafstødning

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

#### *Initial behandling (2-3 måneder efter transplantationen)*

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

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

#### *Vedligeholdelsesbehandling*

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

#### *Terapeutisk lægemiddelmonitorering og dosisjustering*

Sirolimusniveau i fuldblod bør nøje monitoreres hos følgende patientgrupper:

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

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

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

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

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

Ved seponering af ciclosporin anbefales det at sigte efter en dalkoncentration i blodet på 12-20 ng/ml (kromatografisk analyse). Ciclosporin hæmmer metabolismen af sirolimus, og derfor vil sirolimus-

niveauet falde ved seponering af ciclosporin, medmindre dosis af sirolimus øges. I gennemsnit vil det være nødvendigt at firedoble sirolimusdosis for at udligne både manglen på farmakokinetisk interaktion (dobbel øgning) og det øgede immunsuppressive behov på grund af manglen på ciclosporin (dobbel øgning). Dosis af sirolimus bør øges i samme takt, som ciclosporindosis nedsættes.

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

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

#### Patienter med sporadisk lymphangioliomyomatosis (LAM)

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

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

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

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

#### Specielle populationer

##### *Negroid population*

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



### *Ældre*

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

### *Nedsat nyrefunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

### *Nedsat leverfunktion*

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

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

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

### *Pædiatrisk population*

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

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

### Administration

Rapamune er udelukkende til oral indtagelse.

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

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

Grapefrugtjuice bør undgås (se pkt. 4.5).

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

## **4.3 Kontraindikationer**

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

## **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

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

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

### Overfølsomhedsreaktioner

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

## Samtidig behandling

### *Immunsuppressiva (kun hos nyretransplanterede patienter)*

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

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

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

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

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

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

### *HMG-CoA-reduktasehæmmere*

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

### *CYP-isoenzymer og P-glykoprotein*

Samtidig administration af sirolimus og stærke hæmmere af CYP3A4 og/eller *Multidrug efflux pump* P-glykoprotein (P-gp) (f.eks. ketoconazol, voriconazol, itraconazol, telithromycin eller clarithromycin) frarådes, da dette kan øge sirolimusniveauet i blodet.

Samtidig administration med stærke induktorer af CYP3A4 og/eller P-gp (f.eks. rifampin, rifabutin) frarådes.

Hvis samtidig administration af induktorer eller hæmmere af CYP3A4 og/eller P-gp ikke kan undgås, anbefales det at overvåge sirolimus-dal-koncentrationen i fuldblod og patientens kliniske tilstand, mens de administreres sammen med sirolimus, og efter at de er seponeret. Det kan være nødvendigt at justere dosis af sirolimus (se pkt. 4.2 og 4.5).

### *Angioødem*

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

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

### *Vaccination*

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

### Malignitet

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

### Infektioner

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

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

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

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

### Nedsat leverfunktion

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

### Lunge- og levertransplanterede populationer

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

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

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

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

### Systemiske virkninger

Der har været rapporter om forringet eller forsinket sårheling hos patienter i behandling med Rapamune, herunder lymfocele hos nyretransplanterede patienter og sårruptur. Baseret på data fra den medicinske litteratur kan patienter med et *body mass index* (BMI) på mere end 30 kg/m<sup>2</sup> have øget risiko for unormal sårheling.

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

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

### Saccharose og lactose

#### *Saccharose*

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

#### *Lactose*

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

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Sirolimus metaboliseres i vid udstrækning af CYP3A4-isozym i tarmvæggen og leveren. Sirolimus er også substrat for multistof-efflux-pumpen, P-glykoprotein (P-gp) i tyndtarmen. Derfor kan absorption og efterfølgende elimination af sirolimus påvirkes af stoffer, som påvirker disse proteiner. CYP3A4-hæmmere (som f.eks. ketoconazol, voriconazol, itraconazol, telithromycin eller clarithromycin) nedsætter metaboliseringen af sirolimus og øger sirolimusniveauet. CYP3A4-induktorer (som f.eks. rifampin eller rifabutin) øger metaboliseringen af sirolimus og nedsætter sirolimusniveauet. Samtidig administration af sirolimus og stærke CYP3A4-hæmmere eller -induktorer frarådes (se pkt. 4.4.).

### Rifampicin (CYP3A-induktor)

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

#### Ketoconazol (CYP3A4-hæmmer)

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

#### Voriconazol (CYP3A4-hæmmer)

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

#### Diltiazem (CYP3A4-hæmmer)

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

#### Verapamil (CYP3A4-hæmmer)

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

#### Erythromycin (CYP3A4-hæmmer)

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

#### Ciclosporin (CYP3A4-substrat)

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

#### Cannabidiol (P-gp-hæmmer)

Der er rapporteret om forhøjet sirolimusniveau i blodet ved anvendelse sammen med cannabidiol. I et forsøg blandt raske frivillige medførte samtidig administration af cannabidiol med en anden oralt

administreret mTOR-hæmmer en stigning i eksponeringen for mTOR-hæmmeren på ca. 2,5 gange for både  $C_{max}$  og AUC som følge af cannabidiols hæmning af den intestinale P-gp-effluks. Der skal udvises forsigtighed ved samtidig administration af cannabidiol og Rapamune, og bivirkningerne bør overvåges nøje. Overvåg sirolimusniveauet i blodet, og juster dosis efter behov (se pkt. 4.2 og 4.4).

### Orale kontraktiva

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

### Andre mulige interaktioner

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

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

Skønt sirolimus hæmmer det humane levermikrosomale cytokrom P<sub>450</sub>, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP3A4/5 *in vitro*, forventes det aktive indholdsstof ikke at hæmme aktiviteten af disse isozymer *in vivo*, eftersom de sirolimuskoncentrationer, som er nødvendige for hæmningen er meget højere end koncentrationerne set hos patienter, der får terapeutiske doser af Rapamune. P-gp-hæmmere kan nedsætte udstrømningen af sirolimus fra tarmcellerne og øge sirolimusniveauet.

Grapefrugtjuice påvirker CYP3A4-medieret metabolisering og bør derfor undgås.

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

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

### Pædiatrisk population

Interaktionsforsøg er kun udført hos voksne.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

### Kvinder i den fertile alder

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

### Graviditet

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

## Amning

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

## Fertilitet

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

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

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

### **4.8 Bivirkninger**

#### Bivirkninger observeret ved forebyggelse af organafstødning ved nyretransplantation

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

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

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

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

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

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

Systemorgan klasse	Meget almindelig ( $\geq 1/10$ )	Almindelig ( $\geq 1/100$ til $< 1/10$ )	Ikke almindelig ( $\geq 1/1000$ til $< 1/100$ )	Sjælden ( $\geq 1/10.000$ til $< 1/1000$ )	Hyppighed ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)
Infektioner og parasitære sygdomme	Pneumoni, svampeinfektion, viral infektion, bakteriel infektion,	Sepsis, pyelonephritis, cytomegalovirus-infektion, herpes zosterforårsag	<i>Clostridium difficile</i> colitis, mykobakteriel infektion (herunder		

Systemorgan klasse	Meget almindelig ( $\geq 1/10$ )	Almindelig ( $\geq 1/100$ til $< 1/10$ )	Ikke almindelig ( $\geq 1/1000$ til $< 1/100$ )	Sjælden ( $\geq 1/10.000$ til $< 1/1000$ )	Hyppighed ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndsenværende data)
	herpes simplexinfektion, urinvejsinfektion	et af varicella zoster-virus	tuberkulose), Epstein-Barr virusinfektion		
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)		Non-melanom hudkræft*	Lymfom*, malignt melanom*, lymfoproliferative sygdomme efter transplantation		Neuroendokrint karcinom i huden*
Blod og lymfesystem	Trombocytopeni, anæmi, leukopeni	Hæmolytisk uræmisk syndrom, neutropeni	Pancytopeni, trombotisk trombocytopenisk purpura		
Immunsystemet		Overfølsomhed (herunder angioødem, anafylaktisk reaktion og anafylaktoid reaktion)			
Metabolisme og ernæring	Hypokaliæmi, hypofosfatæmi, hyperlipidæmi (herunder hyperkolesterolemæmi), hyperglykæmi, hypertriglyceridæmi, diabetes mellitus				
Nervesystemet	Hovedpine				Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom
Hjerte	Takykardi	Perikardieffusion			
Vaskulære sygdomme	Hypertension, lymfocele	Venetrombose (herunder dyb venetrombose)	Lymfødem		
Luftveje, thorax og mediastinum		Lungeemboli, pneumonitis*, pleuraeffusion, epistaxis	Lungeblødning	Alveolær proteinose	
Mave-tarm-	Abdominal-	Pankreatitis,			



Systemorgan klasse	Meget almindelig ( $\geq 1/10$ )	Almindelig ( $\geq 1/100$ til $< 1/10$ )	Ikke almindelig ( $\geq 1/1000$ til $< 1/100$ )	Sjælden ( $\geq 1/10.000$ til $< 1/1000$ )	Hyppighed ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndsenværende data)
kanalen	smertesmerter, diarré, obstipation, kvalme	stomatitis, ascites			
Lever og galdeveje	Unormale leverfunktionsprøver (herunder forhøjet alanin-aminotransferase og forhøjet aspartataminotransferase)		Leversvigt*		
Hud og subkutane væv	Udslæt, akne		Eksfoliativ dermatitis	Overfølsomhedsvaskulitis	
Knogler, led, muskler og bindevæv	Artralgi	Knoglenekrose			
Nyrer og urinveje	Proteinuri		Nefrotisk syndrom (se pkt. 4.4), fokal segmental glomerulosklerose*		
Det reproduktive system og mammae	Menstruationsforstyrrelser (inklusive amenorré og menoragi)	Ovariecyster			
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Ødem, perifer ødem, pyreksi, smerte, nedsat heling*				
Undersøgelser	Forhøjet laktatdehydrogenase, forhøjet kreatinin i blodet				

\* Se afsnit nedenfor.

#### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

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

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

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

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

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

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

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

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

Der er set indberetninger af fokal segmentær glomerulosklerose.

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

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

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

### Pædiatrisk population

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

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

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

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

#### Bivirkninger observeret hos patienter med S-LAM

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

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#)**.

### **4.9 Overdosering**

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

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

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

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

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

LAM involverer infiltration af lungevæv med glatte, muskellignende celler, som indeholder inaktiverende mutationer i genet for tuberøst sklerosekompleks (TSC) (LAM celler). Tab af TSC-

genfunktionen aktiverer mTOR-signalvejen, hvilket resulterer i celleproliferation og frigivelse af lymfangiogene vækstfaktorer. Sirolimus hæmmer den aktiverede mTOR-signaleringsvej og dermed proliferationen af LAM-celler.

### Kliniske forsøg

#### Forebyggelse af organafstødning

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

I måned 12, 24 og 36 var transplantat- og patientoverlevelsen den samme for begge grupper. I måned 48 var der en statistisk signifikant forskel på implantatoverlevelsen til fordel for den gruppe, som fik Rapamune efter ciclosporin-elimination, sammenlignet med den behandlingsgruppe, som fik Rapamune med ciclosporin (med og uden de patienter, som var tabt for opfølgning). Der er en signifikant højere hyppighed af biopsiverificerede førstegangs-afstødninger i gruppen med ciclosporin-elimination end i ciclosporin-vedligeholdelsesgruppen i perioden efter randomisering og op til 12 måneder (henholdsvis 9,8% vs. 4,2%). Derefter er forskellen mellem de to grupper ikke signifikant.

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

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

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

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

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

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

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

#### *Patienter med sporadisk lymphangiomyomatosis (S-LAM)*

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

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

### Pædiatrisk population

Rapamune blev vurderet i et kontrolleret klinisk forsøg af 36 måneders varighed, hvor der er inkluderet nyretransplanterede patienter i alderen under 18 år, som anses for at have en høj immunologisk risiko, defineret som havende én eller flere akutte episoder med afstødning af homologt transplantat i anamnesen og/eller med tilstedeværelse af kronisk afstødning af nyretransplantat bekræftet ved nyrebiopsi. Forsøgspersonerne fik Rapamune (med målkoncentrationer af sirolimus på 5-15 ng/ml) i kombination med en calcineurinhæmmer og kortikosteroider, eller de fik calcineurinhæmmerbaseret immunsuppression uden Rapamune. Det kunne ikke påvises, at behandlingen med Rapamune var bedre end den behandling, som kontrolgruppen fik, når de blev vurderet ud fra den første forekomst af biopsibekræftet akut afstødning, transplantattab eller død. Der skete ét dødsfald i hver gruppe. Brugen af Rapamune i kombination med calcineurinhæmmere og kortikosteroider blev forbundet med en øget risiko for svækkelse af nyrefunktionen, abnorme niveauer af serum-lipider (herunder, men ikke begrænset til, forhøjede niveauer af serum-triglycerider og serum-kolesterol) samt urinvejsinfektioner (se afsnit 4.8).

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

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

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

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

### Oral opløsning

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

Sirolimus er et substrat for både cytokrom P450 IIIA4 (CYP3A4) og P-glykoprotein. Sirolimus metaboliseres i vid udstrækning af O-demetylering og/eller hydroxylering. 7 hovedmetabolitter, herunder hydroxyl, demethyl og hydroxydemethyl kan identificeres i fuldblod. Sirolimus er hovedkomponenten i humant fuldblod og bidrager til mere end 90% af den immunsupprimerende aktivitet.

Efter en enkelt dosis [ $^{14}\text{C}$ ] sirolimus til raske frivillige personer blev størstedelen (91,1%) af radioaktiviteten genfundet i fæces, og kun en mindre del (2,2%) blev udskilt i urinen.

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

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

Koncentrationerne af sirolimus blev målt i koncentrationskontrollerede forsøg hos pædiatriske nyretransplanterede patienter, der også fik ciclosporin og kortikosteroider. Målet for dalkoncentrationerne var 10-20 ng/ml. Ved *steady-state* fik 8 børn i alderen 6-11 år gennemsnitlige  $\pm$  SD-doser på  $1,75 \pm 0,71$  mg/dag ( $0,064 \pm 0,018$  mg/kg,  $1,65 \pm 0,43$  mg/m<sup>2</sup>), mens 14 unge i alderen 12-18 år fik gennemsnitlige  $\pm$  SD-doser på  $2,79 \pm 1,25$  mg/dag ( $0,053 \pm 0,0150$  mg/kg,  $1,86 \pm 0,61$  mg/m<sup>2</sup>). De yngre børn havde en højere vægtnormaliseret CL/F (214 ml/time/kg) end de unge (136 ml/time/kg). Disse data tyder på, at yngre børn muligvis kræver højere legemsvægtsjusterede doser end unge og voksne for at opnå målkoncentrationer af tilsvarende størrelse. Sådanne særlige anbefalinger om dosering til børn kræver imidlertid flere data for at blive udviklet og endeligt bekræftet.

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

#### Farkakinetiske/farmakodynamiske forhold

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

#### Oral tablet

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

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

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

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

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

*Initial behandling (2-3 måneder efter transplantation):* Hos de fleste patienter, som får Rapamune tabletter i en støddosis på 6 mg efterfulgt af en initial vedligeholdelsesdosis på 2 mg, når dalkoncentrationer af sirolimus i fuldblod hurtigt *steady-state*-koncentrationer inden for det anbefalede målområde (4-12 ng/ml, kromatografisk analyse). De farmakokinetiske parametre for sirolimus efter daglige doser på 2 mg Rapamune tabletter indgivet i kombination med ciclosporin mikroemulsion (4 timer før Rapamune tabletter) og kortikosteroider hos 13 nyretransplanterede patienter, baseret på data indsamlet 1 og 3 måneder efter transplantation, er:  $C_{\min,ss}$ ,  $7,39 \pm 2,18$  ng/ml;  $C_{\max,ss}$ ,  $15,0 \pm 4,9$  ng/ml;  $t_{\max,ss}$ ,  $3,46 \pm 2,40$  timer;  $AUC_{\tau,ss}$ ,  $230 \pm 67$  ng.time/ml;  $CL/F/WT$ ,  $139 \pm 63$  ml/time/kg (parametre beregnet ud fra LC-MS/MS testresultater). De tilsvarende resultater for den orale opløsning i samme kliniske forsøg er  $C_{\min,ss}$ ,  $5,40 \pm 2,50$  ng/ml;  $C_{\max,ss}$ ,  $14,4 \pm 5,3$  ng/ml;  $t_{\max,ss}$ ,  $2,12 \pm 0,84$  timer;  $AUC_{\tau,ss}$ ,  $194 \pm 78$  ng.time/ml;  $CL/F/WT$ ,  $173 \pm 50$  ml/time/kg. Dalkoncentrationer af sirolimus i fuldblod målt ved LC-MS/MS er signifikant korreleret ( $r^2 = 0,85$ ) til  $AUC_{\tau,ss}$ .

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

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

### Lymphangiomiomatosis (LAM)

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

### **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

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

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

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



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

## 6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

### 6.1 Hjælpemidler

#### Tabletkerne:

Lactosemonohydrat  
Macrogol  
Magnesiumstearat  
Talcum

#### Tabletovertræk:

##### Rapamune 0,5 mg overtrukne tabletter

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

##### Rapamune 1 mg overtrukne tabletter

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

### Rapamune 2 mg overtrukne tabletter

Macrogol

Glycerolmonooleat

Shellac

Calciumsulfat

Mikrokrystallinsk cellulose

Saccharose

Titandioxid

Gul jernoxid (E172)

Brun jernoxid (E172)

Poloxamer 188

$\alpha$ -tocopherol

Povidon

Carnaubavoks

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

## **6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

## **6.3 Opbevaringstid**

### Rapamune 0,5 mg overtrukne tabletter

3 år.

### Rapamune 1 mg overtrukne tabletter

3 år.

### Rapamune 2 mg overtrukne tabletter

3 år.

## **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25°C.

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

## **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

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

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

## **6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

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

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgien

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

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

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

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

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

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

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

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

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(FER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

**A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(FER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

**Rapamune 1 mg/ml, oral opløsning:**

Pfizer Service Company BV  
Hoge Wei 10  
1930 Zaventem  
Belgien

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

Pfizer Ireland Pharmaceuticals  
Little Connell, Newbridge, Co. Kildare  
Irland

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mosswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Tyskland

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

**B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé; pkt. 4.2).

**C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

**D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede lægemiddelovervågningsaktiviteter og foranstaltninger, som beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2. i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

Der skal fremsendes en opdateret RMP

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur

- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af at der er nået en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering).

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**



**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**TEKST TIL 60 ml YDRE EMBALLAGE (INDEHOLDENDE SPRØJTER/FLASKE I ÆSKEN)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Rapamune 1 mg/ml oral opløsning  
sirolimus

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver ml Rapamune indeholder 1 mg sirolimus.  
Hver 60 ml flaske Rapamune indeholder 60 mg sirolimus.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder også: ethanol, propylenglycol (E1520), sojafedtsyrer. Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Oral opløsning

1 flaske  
30 doseringssprøjter  
1 sprøjteadapter  
1 transportæske

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
**Oral anvendelse.**

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab.

Opbevares i originalflasken for at beskytte mod lys.

Anvendes inden 30 dage efter åbning af flasken.

Anvendes inden 24 timer efter fyldning af doseringssprøjten.

Præparatet skal anvendes straks efter fortynding.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/01/171/001

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Rapamune 1 mg/ml

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**INDRE EMBALLAGE, 60 ml FLASKE**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Rapamune 1 mg/ml oral opløsning  
sirolimus

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver ml Rapamune indeholder 1 mg sirolimus.  
Hver 60 ml flaske Rapamune indeholder 60 mg sirolimus.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder også: ethanol, propylenglycol (E1520), sojafedtsyrer. Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Oral opløsning  
60 ml flaske

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab.  
Opbevares i originalflasken for at beskytte mod lys.

Anvendes inden 30 dage efter åbning af flasken.  
Anvendes inden 24 timer efter fyldning af doseringsprøjten.  
Præparatet skal anvendes straks efter fortynding.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/01/171/001

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**FLASKEETIKET, 60 ml FLASKE**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Rapamune 1 mg/ml oral opløsning  
sirolimus

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver ml Rapamune indeholder 1 mg sirolimus.  
Hver 60 ml flaske Rapamune indeholder 60 mg sirolimus

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder også: ethanol, propylenglycol (E1520), sojafedtsyrer. Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)**

60 ml oral opløsning

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

Dato for åbning

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab.  
Opbevares i originalflasken for at beskytte mod lys.

Anvendes inden 30 dage efter åbning af flasken.  
Anvendes inden 24 timer efter fyldning af doseringsprøjten.  
Præparatet skal anvendes straks efter fortynding.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/01/171/001

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN DEN YDRE EMBALLAGE**

**ÆSKER- PAKNINGSSTØRRELSE 30 og 100 TABLETTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Rapamune 0,5 mg overtrukne tabletter  
sirolimus

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver overtrukken tablet indeholder 0,5 mg sirolimus.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder også: lactosemonohydrat, saccharose. Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 overtrukne tabletter  
100 overtrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Må ikke knuses, tygges eller deles.  
**Oral anvendelse.**

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25°C.  
Opbevar blisteren i den ydre karton for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER, DONATION OG PRODUKTKODER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Rapamune 0,5 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN



**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS**

**BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Rapamune 0,5 mg tabletter  
sirolimus

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Pfizer Europe MA EEIG

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER, DONATION OG PRODUKTKODER**

Lot

**5. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**ÆSKER – PAKNINGSSTØRRELSE 30 og 100 TABLETTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Rapamune 1 mg overtrukne tabletter  
sirolimus

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver overtrukken tablet indeholder 1 mg sirolimus

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder også: lactosemonohydrat, saccharose. Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 overtrukne tabletter  
100 overtrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Må ikke knuses, tygges eller deles.  
**Oral anvendelse.**

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25°C.  
Opbevar blisteren i den ydre karton for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Rapamune 1 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS**

**BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Rapamune 1 mg tabletter  
sirolimus

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Pfizer Europe MA EEIG

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**ÆSKER – PAKNINGSSTØRRELSE 30 og 100 TABLETTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Rapamune 2 mg overtrukne tabletter  
sirolimus

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver overtrukken tablet indeholder 2 mg sirolimus.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder også: lactosemonohydrat, saccharose. Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 overtrukne tabletter  
100 overtrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Må ikke knuses, tygges eller deles.  
**Oral anvendelse.**

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25°C.  
Opbevar blisteren i den ydre karton for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Rapamune 2 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS**

**BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Rapamune 2 mg tabletter  
sirolimus

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Pfizer Europe MA EEIG

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

## **B. INDLÆGSSEDDEL**



## Indlægsseddel: Information til brugeren

### Rapamune 1 mg/ml oral opløsning sirolimus

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til Dem personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

#### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at tage Rapamune
3. Sådan skal De tage Rapamune
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1 Virkning og anvendelse

Rapamune indeholder det aktive stof sirolimus, som hører til en gruppe lægemidler, der kaldes immunhæmmere. Lægemidlet hjælper med at kontrollere kroppens immunsystem efter en nyretransplantation.

Rapamune anvendes til voksne patienter for at forhindre, at kroppen afstøder en transplanteret nyre, og anvendes normalt sammen med andre immunhæmmende lægemidler, der kaldes kortikosteroider, og i starten (de første 2-3 måneder) med ciclosporin.

Rapamune anvendes også til behandling af patienter med sporadisk lymphangiomyomatosis (S-LAM) med moderat lungesygdom eller faldende lungefunktion. S-LAM er en sjælden fremadskridende lungesygdom, der hovedsageligt rammer kvinder i den fødedygtige alder. Det mest almindelige symptom i forbindelse med S-LAM er åndenød.

#### 2 Det skal De vide, før De begynder at tage Rapamune

##### Tag ikke Rapamune

- hvis De er allergisk over for sirolimus eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).
- hvis De er allergisk over for jordnødder eller soja

##### Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apoteket, før De tager Rapamune

- Hvis De har nogen form for leverproblemer eller har haft en sygdom, der kan have påvirket leveren, skal De oplyse Deres læge herom, idet dette kan have indflydelse på den dosis af Rapamune, som De skal have. Det kan også betyde, at De skal have taget ekstra blodprøver.

- Rapamune kan, som al anden immunhæmmende medicin, nedsætte kroppens evne til at bekæmpe infektioner og kan øge risikoen for kræft i lymfevæv og hud.
- Hvis Deres body mass index (BMI) er højere end 30 kg/m<sup>2</sup>, kan De have øget risiko for unormal sårheling.
- Hvis det vurderes, at De har en stor risiko for afstødning, f.eks. hvis et tidligere nyretransplantat er blevet afstødt.

Deres læge vil tage prøver for at måle niveauet af Rapamune i Deres blod. Deres læge vil også tage prøver for at måle nyrefunktionen, indholdet af fedt (kolesterol og/eller triglycerider) i Deres blod og muligvis leverfunktionen under behandlingen med Rapamune.

Udsættelse for sollys og UV-stråler bør begrænses ved at dække huden med tøj og bruge solcreme med høj beskyttelsesfaktor på grund af den øgede risiko for hudkræft.

### **Børn og unge**

Der er begrænset erfaring med brug af Rapamune til børn og unge under 18 år. Brug af Rapamune til denne aldersgruppe frarådes.

### **Brug af anden medicin sammen med Rapamune**

Fortæl det altid til lægen eller på apoteket, hvis De bruger anden medicin eller har gjort det for nylig.

Noget medicin kan gribe forstyrrende ind i den måde, som Rapamune virker på, og derfor kan det være nødvendigt at justere dosis af Rapamune. De bedes især informere lægen eller apotekspersonalet, hvis De tager noget af følgende:

- al anden immunhæmmende medicin
- antibiotika eller antisvampemedicin, der anvendes til behandling af infektioner, f.eks. clarithromycin, erythromycin, telithromycin, troleandomycin, rifabutin, clotrimazol, fluconazol, itraconazol. Det frarådes at tage Rapamune samtidig med rifampicin, ketoconazol og voriconazol.
- al medicin mod forhøjet blodtryk eller medicin for hjerteproblemer herunder nicardipin, verapamil og diltiazem
- medicin mod epilepsi herunder carbamazepin, phenobarbital, phenytoin.
- medicin til behandling af mavesår eller andre mave-tarmsygdomme som f.eks. cisaprid, cimetidin, metoclopramid
- bromocriptin (til behandling af Parkinsons sygdom og forskellige hormonale sygdomme), danazol (til behandling af gynækologiske sygdomme) eller protease-hæmmere (f.eks. mod hiv og hepatitis C, f.eks. ritonavir, indinavir, boceprevir og telaprevir).
- perikon (*Hypericum perforatum*).
- letermovir (et antiviralt lægemiddel, der anvendes til at forebygge sygdom forårsaget af cytomegalovirus)
- cannabidiol (anvendes bl.a. til behandling af krampeanfald).

Brug af levende vacciner bør undgås under behandling med Rapamune. Fortæl Deres læge, at De får Rapamune, før De bliver vaccineret.

Brugen af Rapamune kan medføre forhøjede niveauer af kolesterol og triglycerid (fedt) i blodet, hvilket kan kræve behandling. Lægemidler kendt som "statiner" og "fibrater" til behandling af forhøjet kolesterol og triglycerid er blevet forbundet med en øget risiko for muskelnedbrydning (rabdomyolyse). Fortæl det til Deres læge, hvis De tager lægemidler, der bruges til at sænke fedtindholdet i Deres blod.

Samtidig brug af Rapamune og ACE-hæmmere (medicin, som bruges til at sænke blodtrykket) kan forårsage overfølsomhedsreaktioner. Fortæl Deres læge, hvis De tager denne type medicin.

## **Brug af Rapamune sammen med mad og drikke**

Rapamune bør tages konsekvent enten med eller uden mad. Hvis De foretrækker at tage Rapamune sammen med mad, skal De altid tage det med mad. Hvis De foretrækker at tage Rapamune uden mad, skal De altid tage det uden mad. Mad kan påvirke mængden af medicin, der når ud i blodbanen, og ved at tage Deres medicin på en konsekvent måde bliver niveauet af Rapamune i blodet mere stabilt.

De må ikke tage Rapamune sammen med grapefrugtjuice.

## **Graviditet, amning og frugtbarhed**

De må ikke tage Rapamune under graviditet, medmindre det er klart nødvendigt. De skal anvende effektiv prævention under behandlingen med Rapamune og i 12 uger efter, at behandlingen er stoppet. Hvis De er gravid eller ammer, har mistanke om, at De er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal De spørge Deres læge eller apotekspersonalet til råds, før De tager dette lægemiddel.

Man ved ikke, om Rapamune går over i mælken. Patienter, som tager Rapamune, skal stoppe med at amme.

Nedsat antal sædceller er set i forbindelse med brugen af Rapamune, men sædvanligvis bliver det normalt igen, efter behandlingen er stoppet.

## **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Selv om behandling med Rapamune ikke forventes at påvirke evnen til at køre bil, skal De tale med lægen, hvis De er bekymret for dette.

## **Rapamune indeholder ethanol (alkohol)**

Rapamune indeholder op til 3,17 vol % ethanol (alkohol). En initial dosis på 6 mg indeholder op til 150 mg alkohol, hvilket svarer til 3,80 ml øl eller 1,58 ml vin. Denne mængde alkohol kan være skadelig for alkoholikere, gravide og ammende kvinder, børn og højrisikogrupper som f.eks. patienter med leversygdom eller epilepsi. Alkohol kan ændre eller øge virkningen af anden medicin.

Vedligeholdelsesdoser på 4 mg eller derunder indeholder små mængder ethanol (100 mg eller mindre), som sandsynligvis er for lave til at være skadelige.

## **3. Sådan skal De tage Rapamune**

Tag altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens anvisning. Er De i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Lægen beslutter, præcis hvilken dosis Rapamune De skal tage, og hvor ofte medicinen skal tages. Lægens instrukser skal følges nøje, og De må aldrig selv ændre dosis.

Rapamune er udelukkende til indtagelse gennem munden. Fortæl det til lægen, hvis De har besvær med at tage den orale opløsning.

Rapamune skal tages konsekvent, med eller uden mad.

### Nyretransplantation

Deres læge vil normalt give en indledende dosis på 6 mg så hurtigt som muligt efter nyretransplantationen. Derefter skal De tage 2 mg Rapamune hver dag, indtil Deres læge angiver noget andet. Den dosis, De skal have, afhænger af Rapamune-niveauet i Deres blod. Deres læge vil tage en blodprøve for at måle koncentrationen af Rapamune.

Hvis De også tager ciclosporin, skal der gå ca. 4 timer mellem, at De tager de to lægemidler.

Det anbefales, at Rapamune i starten bruges i kombination med ciclosporin og kortikosteroider. Efter 3 måneder kan Deres læge stoppe behandlingen med enten Rapamune eller ciclosporin, da det ikke kan anbefales at tage begge slags medicin ud over denne periode.

#### Sporadisk lymphangioliomyomatosis (S-LAM)

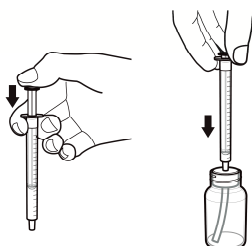
Deres læge vil give Dem 2 mg Rapamune hver dag, indtil andet angives af lægen. Deres dosis vil blive justeret afhængigt af niveauet af Rapamune i Deres blod. Deres læge vil tage blodprøver for at måle koncentrationerne af Rapamune.

#### **Vejledning i hvordan man fortynder Rapamune**

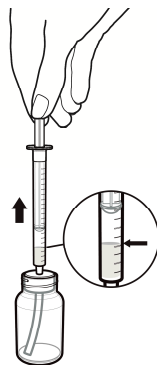
1. Fjern sikkerhedskapslen fra flasken ved at trykke kapslens flapper ind og dreje. Sæt sprøjteadapteren i flasken, indtil den er på linie med flaskens top. Forsøg ikke at fjerne sprøjteadapteren fra flasken, efter at den er sat i.



2. Sæt en af doseringssprøjterne i adapterens åbning med stemplet trykket helt ned.

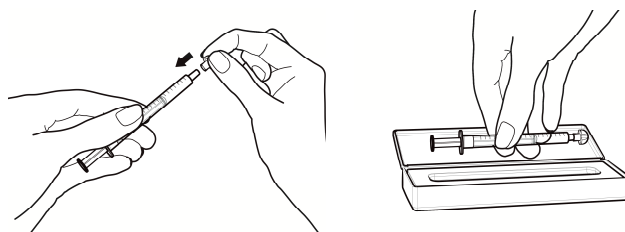


3. Træk nøjagtig den mængde oral Rapamune-opløsning op, som lægen har foreskrevet ved forsigtigt at trække stemplet ud af doseringssprøjten, indtil niveauet af den orale opløsning er ved det relevante mærke på doseringssprøjten. Flasken bør forblive oprejst, når opløsningen trækkes op. Hvis der dannes bobler i den orale opløsning i doseringssprøjten under optrækningen, tømmes Rapamune-opløsningen tilbage i flasken, og optrækningsproceduren gentages. Det kan være nødvendigt at gentage trin 3 mere end 1 gang for at kunne give dosis.



4. De kan have fået besked på at tage den orale Rapamune-opløsning på et bestemt tidspunkt på dagen. Hvis De er nødt til at tage Deres medicin med Dem, fyldes doseringssprøjten til det rette sted, og hættens sættes forsvarligt på - hættens skal klikke på plads. Derefter placeres den lukkede doseringssprøjte i det medfølgende transportæske. Når medicinen er i sprøjten, kan den

opbevares ved stuetemperatur (ikke over 25°C) eller i køleskab, og den skal anvendes inden for 24 timer.



5. Tøm doseringssprøjtens indhold ud i et glas eller plastikbeholder med mindst 60 ml vand eller appelsinjuice. Rør omhyggeligt i ét minut og drik opløsningen med det samme. Fyld igen glasset med mindst 120 ml vand eller appelsinjuice, rør godt og drik det med det samme. Der må ikke anvendes andre væsker, heller ikke grapefrugtjuice, til fortynding. Doseringssprøjten og hættten må kun anvendes én gang og skal derefter kasseres.



Ved nedkøling kan opløsningen i flasken blive lidt tåget at se på. Hvis dette sker, skal Rapamune oral opløsning blot have stuetemperatur igen og rystes forsigtigt. Dette tågede udseende påvirker ikke kvaliteten af Rapamune.

#### **Hvis De har taget for meget Rapamune**

Hvis De har taget mere medicin, end De har fået besked på, skal De kontakte en læge eller henvende Dem på skadestuen på det nærmeste hospital. Tag altid den mærkede medicinflaske med, også selv om den er tom.

#### **Hvis De har glemt at tage Rapamune**

Hvis De glemmer at tage Rapamune, skal De tage medicinen, så snart De kommer i tanke om det, men ikke hvis De skal have Deres næste dosis ciclosporin inden for 4 timer. Herefter skal De fortsætte med at tage medicinen som normalt. De må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis. Tag altid Rapamune og ciclosporin med ca. 4 timers mellemrum. Hvis De glemmer en dosis Rapamune fuldstændigt, skal De fortælle det til Deres læge.

#### **Hvis De holder op med at tage Rapamune**

Hold ikke op med at tage medicinen, medmindre lægen giver Dem besked på det, da De risikerer, at transplantatet afstødes.

Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er noget, De er i tvivl om.

#### **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

## Allergiske reaktioner

De skal **omgående kontakte Deres læge**, hvis De får symptomer som f.eks. hævelse af ansigt, tunge og/eller bagerste del af munden (svælget) og/eller åndedrætsbesvær (angioødem), eller hvis huden skaller af (eksfoliativ dermatitis). Det kan være symptomer på en alvorlig allergisk reaktion.

## Nyreskade med lavt antal blodceller (trombocytopenisk purpura/hæmolytisk uræmisk syndrom)

Hvis Rapamune tages sammen med medicin, som kaldes calcineurinhæmmere (ciclosporin eller tacrolimus), kan det muligvis øge risikoen for nyreskade med et lavt antal blodplader og røde blodlegemer, med eller uden udslæt (trombocytopenisk purpura/hæmolytisk uræmisk syndrom). Hvis De får symptomer som f.eks. blå mærker eller udslæt, ændringer i urinen, ændringer i opførsel eller andet, som er alvorligt, usædvanligt eller langvarigt, skal De kontakte lægen.

## Infektioner

Rapamune nedsætter kroppens egne forsvarsmekanismer. Som en følge deraf vil Deres krop ikke kunne bekæmpe infektioner så godt som normalt. Hvis De tager Rapamune, kan De derfor få flere infektioner end normalt, som f.eks. infektioner i huden, munden, mave-tarmsystemet, lungerne og urinvejene (se liste nedenfor). De skal kontakte Deres læge, hvis De får symptomer, som er alvorlige, usædvanlige eller langvarige.

## Hyppigheden af bivirkninger

Meget almindelige (forekommer hos flere end 1 ud af 10 patienter):

- væskeansamling omkring nyren
- hævelser i kroppen, herunder hævede hænder og fødder
- smerte
- feber
- hovedpine
- forhøjet blodtryk
- mavesmerter, diarré, forstoppelse, kvalme
- lavt antal røde blodlegemer, lavt antal blodplader
- øget fedt i blodet (kolesterol og/eller triglycerid), forhøjet blodsukker, lavt kaliumindhold i blodet, lavt fosforindhold i blodet, forhøjet laktatdehydrogenase i blodet, forhøjet kreatinin i blodet
- ledsmerter
- akne
- urinvejsinfektion
- lungebetændelse og andre bakterie-, virus- og svampeinfektioner
- nedsat antal hvide blodlegemer (bekæmper infektion)
- sukkersyge
- unormale analyser for leverfunktionen, forhøjede ASAT- og/eller ALAT-leverenzzymer
- udslæt
- forhøjet protein i urinen
- menstruationsforstyrrelser (herunder udebleven, sjælden eller voldsom menstruation)
- langsom heling (dette kan omfatte løsning af lagene i operationssåret eller stinglinjen)
- hurtig puls (hjerterytme)
- en generel tendens til væskeansamlinger i forskellige væv.

Almindelige (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 100 patienter):

- infektioner (herunder livstruende infektioner)
- blodpropper i benene
- blodpropper i lungen
- sår i munden

- væskeansamling i maven
- nyreskade med lavt antal blodplader og lavt antal røde blodlegemer, med eller uden udslæt (hæmolytisk uræmisk syndrom)
- lave niveauer af en type hvide blodlegemer, som kaldes neutrofile celler
- knoglesvækkelse
- betændelse, som kan føre til beskadigelse af lungen eller væske omkring lungerne
- næseblødning
- hudkræft
- nyreinfektion
- cyster (væskefyldte blærer) på æggestokkene
- væskeansamling i hjertesækken, som i visse tilfælde kan nedsætte hjertets evne til at pumpe blod
- betændelse i bugspytkirtlen
- allergiske reaktioner
- helvedesild
- cytomegalovirus-infektion.

Ikke almindelige (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 1.000 patienter):

- kræft i lymfevæv (lymfom/lymfoproliferativ sygdom efter transplantation), en kombination af faldende antal røde og hvide blodlegemer og blodplader
- blødning fra lungen
- protein i urinen, lejlighedsvis alvorligt og forbundet med bivirkninger som f.eks. oppustning
- ardannelse i nyren, hvilket kan forringe nyrefunktionen
- ophobning af lymfevæske på grund af nedsat lymfedrænage
- lavt antal blodplader, med eller uden udslæt (trombocytopenisk purpura)
- alvorlige allergiske reaktioner, som kan få huden til at skalle af
- tuberkulose
- Epstein-Barr virusinfektion
- diarré på grund af infektion med *Clostridium difficile*
- alvorlig leverskade.

Sjældne (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 10.000 patienter):

- proteinopbygning i luftsækkene i lungerne, som kan påvirke vejrtrækningen
- alvorlige allergiske reaktioner, som kan påvirke blodkarrene (se ovenfor om allergiske reaktioner).

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data):

- posterioirt reversibelt encefalopatisyndrom (PRES), en alvorlig nervesygdom med følgende symptomer: hovedpine, kvalme, opkastning, forvirring, krampeanfald og synstab. Hvis De får to eller flere af disse symptomer samtidigt, skal De kontakte Deres læge.

S-LAM-patienter oplevede samme bivirkninger som nyretransplanterede patienter derudover vægttab, hvilket forekommer hos mere end 1 ud af 10 personer.

### Indberetning af bivirkninger

Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i \*\*Appendiks V\*\*](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.

Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på pakningen efter "EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2°C-8°C)

Rapamune oral opløsning opbevares i originalflasken for at beskytte mod lys.

Efter at flasken er åbnet, skal indholdet opbevares i køleskab og anvendes inden for 30 dage. Hvis nødvendigt kan De opbevare flasken ved stuetemperatur op til 25°C i en kort periode, men ikke mere end 24 timer.

Når doseringsprøjten er blevet fyldt med Rapamune oral opløsning, skal den opbevares ved stuetemperatur, men ikke over 25°C, og i højst 24 timer.

Når indholdet af doseringsprøjten er blevet fortyndet med vand eller appelsinjuice, skal opløsningen drikkes straks.

Spørg på apoteket, hvordan De skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Rapamune indeholder:

Aktivt stof: sirolimus. Hver ml Rapamune oral opløsning indeholder 1 mg sirolimus.

Øvrige indholdsstoffer:

Polysorbit 80 (E433) og phosal 50 PG (fosfatidylcholin, propylenglycol [E1520], mono- og diglycerider, ethanol, sojafedtsyrer og ascorbylpalmitat).

Dette lægemiddel indeholder ca. 350 mg propylenglycol (E1520) for hver ml.

### Udseende og pakningsstørrelser

Rapamune oral opløsning er en lysegul til gul opløsning, som leveres i en 60 ml flaske. Hver pakning indeholder: 1 flaske (ravfarvet glas) indeholdende 60 ml Rapamune opløsning, 1 sprøjteadapter, 30 doseringsprøjter (ravfarvet plastik) og 1 transportæske til sprøjte.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

#### Indehaver af markedsføringstilladelsen:

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

#### Fremstiller:

Pfizer Service Company BV  
Hoge Wei 10  
1930 Zaventem  
Belgien

Hvis De ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal De henvende Dem til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

#### 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

**Česká Republika**

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

**Danmark**

Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 20 11 00

**Deutschland**

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

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Ελλάδα**

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

**España**

Pfizer, S.L.  
Télf: +34914909900

**France**

Pfizer  
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf.  
Tel: +354 540 8000

**Italia**

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

**Magyarország**

Pfizer Kft.  
Tel: +36 1 488 3700

**Malta**

Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +35621 344610

**Nederland**

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

**Norge**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská Republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Latvija**  
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel. +371 67035775

**Denne indlægsseddel blev senest ændret i MM/ÅÅÅÅ**

De kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

## **Indlægsseddel: Information til brugeren**

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

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til Dem personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

### **Oversigt over indlægssedlen**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at tage Rapamune
3. Sådan skal De tage Rapamune
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### **1. Virkning og anvendelse**

Rapamune indeholder det aktive stof sirolimus, som hører til en gruppe lægemidler, der kaldes immunhæmmere. Lægemidlet hjælper med at kontrollere kroppens immunsystem efter en nyretransplantation.

Rapamune anvendes til voksne patienter for at forhindre, at kroppen afstøder en transplanteret nyre, og anvendes normalt sammen med andre immunhæmmende lægemidler, der kaldes kortikosteroider, og i starten (de første 2-3 måneder) med ciclosporin.

Rapamune anvendes også til behandling af patienter med sporadisk lymphangioliomyomatosis (S-LAM) med moderat lungesygdom eller faldende lungefunktion. S-LAM er en sjælden progressiv lungesygdom, der hovedsageligt rammer kvinder i den fødedygtige alder. Det mest almindelige symptom i forbindelse med S-LAM er åndenød.

#### **2. Det skal De vide, før De begynder at tage Rapamune**

##### **Tag ikke Rapamune**

hvis De er allergisk over for sirolimus eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).

##### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt lægen eller apoteket, før De tager Rapamune

- Hvis De har nogen form for leverproblemer eller har haft en sygdom, der kan have påvirket leveren, skal De oplyse Deres læge herom, idet dette kan have indflydelse på den dosis af Rapamune, som De skal have. Det kan også betyde, at De skal have taget ekstra blodprøver.
- Rapamune kan, som al anden immunhæmmende medicin, nedsætte kroppens evne til at bekæmpe infektioner og kan øge risikoen for kræft i lymfevæv og hud.
- Hvis Deres body mass index (BMI) er højere end 30 kg/m<sup>2</sup>, kan De have øget risiko for unormal sårheling.
- Hvis det vurderes, at De har en stor risiko for afstødning, f.eks. hvis et tidligere nyretransplantat er blevet afstødt.

Deres læge vil tage prøver for at måle niveauet af Rapamune i Deres blod. Deres læge vil også tage prøver for at måle nyrefunktionen, indholdet af fedt (kolesterol og/eller triglycerider) i Deres blod og muligvis leverfunktionen under behandlingen med Rapamune.

Udsættelse for sollys og UV-stråler bør begrænses ved at dække huden med tøj og bruge solcreme med høj beskyttelsesfaktor på grund af den øgede risiko for hudkræft.

### **Børn og unge**

Der er begrænset erfaring med brug af Rapamune til børn og unge under 18 år. Brug af Rapamune til denne aldersgruppe frarådes.

### **Brug af anden medicin sammen med Rapamune**

Fortæl det altid til lægen eller på apoteket, hvis De bruger anden medicin eller har gjort det for nylig.

Noget medicin kan gribe forstyrrende ind i den måde, som Rapamune virker på, og derfor kan det være nødvendigt at justere dosis af Rapamune. De bedes især informere lægen eller apotekspersonalet, hvis De tager noget af følgende:

- al anden immunhæmmende medicin
- antibiotika eller antisvampemedicin, der anvendes til behandling af infektioner, f.eks. clarithromycin, erythromycin, telithromycin, troleandomycin, rifabutin, clotrimazol, fluconazol, itraconazol. Det frarådes at tage Rapamune samtidig med rifampicin, ketoconazol og voriconazol
- al medicin mod forhøjet blodtryk eller medicin for hjerteproblemer herunder nicardipin, verapamil og diltiazem
- medicin mod epilepsi herunder carbamazepin, phenobarbital, phenytoin
- medicin til behandling af mavesår eller andre mave-tarmsygdomme, som f.eks. cisaprid, cimetidin, metoclopramid
- bromocriptin (til behandling af Parkinsons sygdom og forskellige hormonale sygdomme), danazol (til behandling af gynækologiske sygdomme) eller protease-hæmmere (f.eks. mod hiv og hepatitis C, f.eks. ritonavir, indinavir, boceprevir og telaprevir).
- perikon (*Hypericum perforatum*).
- letermovir (et antiviralt lægemiddel, der anvendes til at forebygge sygdom forårsaget af cytomegalovirus)
- cannabidiol (anvendes bl.a. til behandling af krampeanfald).

Brug af levende vacciner bør undgås under behandling med Rapamune. Fortæl Deres læge, at De får Rapamune, før De bliver vaccineret.

Brugen af Rapamune kan medføre forhøjede niveauer af kolesterol og triglycerid (fedt) i blodet, hvilket kan kræve behandling. Lægemidler kendt som "statiner" og "fibrater" til behandling af forhøjet kolesterol og triglycerid er blevet forbundet med en øget risiko for muskelnedbrydning (rabdomyolyse). Fortæl det til Deres læge, hvis De tager lægemidler, der bruges til at sænke fedtindholdet i Deres blod.

Samtidig brug af Rapamune og ACE-hæmmere (medicin, som bruges til at sænke blodtrykket) kan forårsage overfølsomhedsreaktioner. Fortæl Deres læge, hvis De tager denne type medicin.

### **Brug af Rapamune sammen med mad og drikke**

Rapamune bør tages konsekvent enten med eller uden mad. Hvis De foretrækker at tage Rapamune sammen med mad, skal De altid tage det med mad. Hvis De foretrækker at tage Rapamune uden mad, skal De altid tage det uden mad. Mad kan påvirke mængden af medicin, der når ud i blodbanen, og ved at tage Deres medicin på en konsekvent måde bliver niveauet af Rapamune i blodet mere stabilt.

De må ikke tage Rapamune sammen med grapefrugtjuice.

### **Graviditet, amning og frugtbarhed**

De må ikke tage Rapamune under graviditet, medmindre det er klart nødvendigt. De skal anvende effektiv prævention under behandlingen med Rapamune og i 12 uger efter, at behandlingen er stoppet. Hvis De er gravid eller ammer, har mistanke om, at De er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal De spørge Deres læge eller apotekspersonalet til råds, før De tager dette lægemiddel.

Man ved ikke, om Rapamune går over i mælken. Patienter, som tager Rapamune, skal stoppe med at amme.

Nedsat antal sædceller er set i forbindelse med brugen af Rapamune, men sædvanligvis bliver det normalt igen, efter behandlingen er stoppet.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Selv om behandling med Rapamune ikke forventes at påvirke evnen til at køre bil, skal De tale med lægen, hvis De er bekymret for dette.

### **Rapamune indeholder lactose og saccharose**

Rapamune indeholder 86,4 mg lactose og op til 215,8 mg saccharose. Kontakt lægen, før De tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt Dem, at De ikke tåler visse sukkerarter.

## **3. Sådan skal De tage Rapamune**

Tag altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens anvisning. Er De i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Lægen beslutter, præcis hvilken dosis Rapamune De skal tage, og hvor ofte medicinen skal tages. Lægens instrukser skal følges nøje, og De må aldrig selv ændre dosis.

Rapamune er udelukkende til indtagelse gennem munden. De må ikke knuse, tygge eller dele tabletterne. Fortæl det til lægen, hvis De har besvær med at tage tabletten.

De må ikke tage flere 0,5 mg tabletter i stedet for 1 mg og 2 mg tabletterne, da de forskellige tabletstyrker ikke direkte kan erstatte hinanden.

Rapamune skal tages konsekvent enten med eller uden mad.

### **Nyretransplantation**

Deres læge vil normalt give en indledende dosis på 6 mg så hurtigt som muligt efter nyretransplantationen. Derefter skal De tage 2 mg Rapamune hver dag, indtil Deres læge angiver noget andet. Den dosis, De skal have, afhænger af Rapamune-niveauet i Deres blod. Deres læge vil tage en blodprøve for at måle koncentrationen af Rapamune.

Hvis De også tager ciclosporin, skal der gå ca. 4 timer mellem, at De tager de to lægemidler.

Det anbefales, at Rapamune i starten bruges i kombination med ciclosporin og kortikosteroider. Efter 3 måneder kan Deres læge stoppe behandlingen med enten Rapamune eller ciclosporin, da det ikke kan anbefales at tage begge slags medicin udover denne periode.

#### Sporadisk lymphangioliomyomatosis (S-LAM)

Deres læge vil give Dem 2 mg Rapamune hver dag, indtil andet angives af lægen. Deres dosis vil blive justeret afhængigt af niveauet af Rapamune i Deres blod. Deres læge skal tage blodprøver for at måle koncentrationerne af Rapamune.

#### **Hvis De har taget for meget Rapamune**

Hvis De har taget mere medicin, end De har fået besked på, skal De kontakte en læge eller henvende Dem på skadestuen på det nærmeste hospital. Tag altid den mærkede blisterpakning med, også selv om den er tom.

#### **Hvis De har glemt at tage Rapamune**

Hvis De glemmer at tage Rapamune, skal De tage medicinen, så snart De kommer i tanke om det, men ikke hvis De skal have Deres næste dosis ciclosporin inden for 4 timer. Herefter skal De fortsætte med at tage medicinen som normalt. De må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis. Tag altid Rapamune og ciclosporin med ca. 4 timers mellemrum. Hvis De glemmer en dosis Rapamune fuldstændigt, skal De fortælle det til Deres læge.

#### **Hvis De holder op med at tage Rapamune**

Hold ikke op med at tage medicinen, medmindre lægen giver Dem besked på det, da De risikerer at transplantatet afstødes.

Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er noget, De er i tvivl om.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

#### **Allergiske reaktioner**

De skal **omgående kontakte Deres læge**, hvis De får symptomer som f.eks. hævelse af ansigt, tunge og/eller bagerste del af munden (svælget) og/eller åndedrætsbesvær (angioødem), eller hvis huden skaller af (eksfoliativ dermatitis). Det kan være symptomer på en alvorlig allergisk reaktion.

#### **Nyreskade med lavt antal blodceller (trombocytopenisk purpura/hæmolytisk uræmisk syndrom)**

Hvis Rapamune tages sammen med medicin, som kaldes calcineurinhæmmere (ciclosporin eller tacrolimus), kan det muligvis øge risikoen for nyreskade med et lavt antal blodplader og røde blodlegemer, med eller uden udslæt (trombocytopenisk purpura/hæmolytisk uræmisk syndrom). Hvis De får symptomer som f.eks. blå mærker eller udslæt, ændringer i urinen, ændringer i opførsel eller andet, som er alvorligt, usædvanligt eller langvarigt, skal De kontakte lægen.

#### **Infektioner**

Rapamune nedsætter kroppens egne forsvarsmekanismer. Som en følge deraf vil Deres krop ikke kunne bekæmpe infektioner så godt som normalt. Hvis De tager Rapamune, kan De derfor få flere infektioner end normalt, som f.eks. infektioner i huden, munden, mave-tarmsystemet, lungerne og

urinvejene (se liste nedenfor). De skal kontakte Deres læge, hvis De får symptomer, som er alvorlige, usædvanlige eller langvarige.

### **Hyppigheden af bivirkninger**

Meget almindelige (forekommer hos flere end 1 ud af 10 patienter):

- væskeansamling omkring nyren
- hævelser i kroppen, herunder hævede hænder og fødder
- smerte
- feber
- hovedpine
- forhøjet blodtryk
- mavesmerter, diarré, forstoppelse, kvalme
- lavt antal røde blodlegemer, lavt antal blodplader
- øget fedt i blodet (kolesterol og/eller triglycerid), forhøjet blodsukker, lavt kaliumindhold i blodet, lavt fosforindhold i blodet, forhøjet laktatdehydrogenase i blodet, forhøjet kreatinin i blodet
- ledsmerter
- akne
- urinvejsinfektion
- lungebetændelse og andre bakterie-, virus- og svampeinfektioner
- nedsat antal hvide blodlegemer (bekæmper infektion)
- sukkersyge
- unormale analyser for leverfunktionen, forhøjede ASAT- og/eller ALAT-leverenzymmer
- udslæt
- forhøjet protein i urinen
- menstruationsforstyrrelser (herunder udebleven, sjælden eller voldsom menstruation)
- langsom heling (dette kan omfatte løsning af lagene i operationssåret eller stinglinjen)
- hurtig puls (hjerterytme)
- en generel tendens til væskeansamlinger i forskellige væv.

Almindelige (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 100 patienter):

- infektioner (herunder livstruende infektioner)
- blodpropper i benene
- blodpropper i lungen
- sår i munden
- væskeansamling i maven
- nyreskade med lavt antal blodplader og lavt antal røde blodlegemer, med eller uden udslæt (hæmolytisk uræmisk syndrom)
- lave niveauer af en type hvide blodlegemer, som kaldes neutrofile celler
- knoglesvækkelse
- betændelse, som kan føre til beskadigelse af lungen eller væske omkring lungerne
- næseblødning
- hudkræft
- nyreinfektion
- cyster (væskefyldte blærer) på æggestokkene
- væskeansamling i hjertesækken, som i visse tilfælde kan nedsætte hjertets evne til at pumpe blod
- betændelse i bugspytkirtlen
- allergiske reaktioner
- helvedesild
- cytomegalo-virusinfektion.

Ikke almindelige (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 1.000 patienter):

- kræft i lymfevæv (lymfom/lymfoproliferativ sygdom efter transplantation), en kombination af faldende antal røde og hvide blodlegemer og blodplader
- blødning fra lungen
- protein i urinen, lejlighedsvis alvorligt og forbundet med bivirkninger som f.eks. oppustning
- ardannelse i nyren, hvilket kan forringe nyrefunktionen
- ophobning af lymfevæske på grund af nedsat lymfedrænage
- lavt antal blodplader, med eller uden udslæt (trombocytopenisk purpura)
- alvorlige allergiske reaktioner, som kan få huden til at skalle af
- tuberkulose
- Epstein-Barr virusinfektion
- diarré på grund af infektion med *Clostridium difficile*
- alvorlig leverskade.

Sjældne (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 10.000 patienter):

- proteinopbygning i luftsækkene i lungerne, som kan påvirke vejrtrækningen
- alvorlige allergiske reaktioner, som kan påvirke blodkarrene (se ovenfor om allergiske reaktioner).

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data):

- posterioort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES), en alvorlig nervesygdom med følgende symptomer: hovedpine, kvalme, opkastning, forvirring, krampeanfald og synstab. Hvis De får to eller flere af disse symptomer samtidigt, skal De kontakte Deres læge.

S-LAM patienter oplevede samme bivirkninger som nyretransplanterede patienter derudover vægttab, hvilket forekommer hos mere end 1 ud af 10 personer.

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i \*\*Appendiks V\*\*](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.

Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på blisterkortet og pakningen efter "EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25°C.

Opbevar blisterkortet i den ydre karton for at beskytte mod lys

Spørg på apoteket, hvordan De skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **Rapamune indeholder:**

Aktivt stof: sirolimus.

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

Hver Rapamune 1 mg overtrukken tablet indeholder 1 mg sirolimus.



Hver Rapamune 2 mg overtrukken tablet indeholder 2 mg sirolimus.

Øvrige indholdsstoffer:

Tabletkernen: lactosemonohydrat, macrogol, magnesiumstearat, talcum.

Tabletovertræk: macrogol, glycerolmono-oleat, shellac, calciumsulfat; mikrokrystallinsk cellulose, saccharose, titandioxid, poloxamer 188,  $\alpha$ -tocopherol, povidon, carnaubavoks og prægeblæk (shellac, rød jernoxid, propylenglycol [E1520], koncentreret ammoniakopløsning, simeticon). Tabletterne på 0,5 mg og 2 mg indeholder også gul jernoxid (E172) og brun jernoxid (E172).

### Udseende og pakningsstørrelser

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

Rapamune 1 mg leveres som hvide, trekantede, overtrukne tabletter mærket "RAPAMUNE 1 mg" på den ene side.

Rapamune 2 mg leveres som gul-beige, trekantede, overtrukne tabletter mærket "RAPAMUNE 2 mg" på den ene side.

Tabletterne leveres i blisterpakninger med 30 og 100 tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

#### Indehaver af markedsføringstilladelsen:

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

#### Fremstiller:

Pfizer Ireland Pharmaceuticals  
Little Connell  
Newbridge  
Co. Kildare  
Irland

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mosswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Tyskland

Hvis De ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal De henvende Dem til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

#### 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 20 11 00

**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  
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

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
Pfizer Limited  
Tel: 44 (0)1304 616161

**Latvija**  
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel. +371 67035775

**Denne indlægsseddel blev senest ændret i MM/ÅÅÅÅ**

De kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>