

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

RAPAMUNE® 1 mg/ml oral solüsyon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etken madde: Her mL’inde 1 mg sirolimus içerir.

Yardımcı maddeler:

Etanol..... 20 mg/mL

Soya yağı.....20 mg/mL

Yardımcı maddeler için 6.1’e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Oral Solüsyon

Suluk sarı ile sarı arası renkte solüsyon.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

RAPAMUNE, düşük ve orta düzeyde immünolojik risk altındaki böbrek nakli olan yetişkin hastalarda organ rejeksiyonundan korunmada endikedir. RAPAMUNE’nün başlangıçta 2-3 aya kadar siklosporin ve kortikosteroidlerle birlikte kullanılması önerilmektedir. Siklosporin kademeli olarak bırakılabiliyorsa RAPAMUNE’e kortikosteroidlerle idame tedavisi olarak devam edilebilir (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.1).

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Tedavi transplantasyon konusunda deneyimli hekimler tarafından başlatılmalı ve devam ettirilmelidir.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Organ naklinin profilaksisi

Başlangıç tedavisi (Nakil sonrası 2-3 aya kadar)

RAPAMUNE için normal doz rejimi transplantasyondan hemen sonra uygulanan 6 mg’lık tek oral yükleme dozunu takiben ürünün terapötik izlem sonuçları görülene kadar günde bir kez 2 mg olarak uygulanan devam dozudur (*Tıbbi ürünün terapötik izlemi ve doz ayarlanması bölümüne bakınız*). Daha sonra 4–12 ng/mL (kromatografik analiz) tam kan çukur seviyeleri elde etmek üzere RAPAMUNE dozu kişiye özgü olarak ayarlanmalıdır. RAPAMUNE tedavisi, steroid ve siklosporinin gittikçe azalan dozajları ile optimize edilmelidir. Transplantasyondan sonraki ilk 2-3 ay için önerilen siklosporin çukur konsantrasyon aralıkları 150-400 ng/mL’dir (monoklonal analiz ya da eşdeğerlik tekniği) (bkz. Bölüm 4.5).

Değişkenliği minimuma indirmek için, RAPAMUNE hep aynı zaman diliminde, siklosporin dozundan 4 saat sonra; sürekli yemekler ile birlikte veya aç karnına alınmalıdır (bkz. Bölüm 5.2).

İdame tedavi

Siklosporin 4-8 hafta boyunca kademeli olarak kesilmeli ve tam kan çukur seviyeleri 12–20 ng/mL (kromatografik analiz; *Tıbbi ürünün terapötik izlemi ve doz ayarlanması* bölümüne bakınız) olacak şekilde RAPAMUNE dozu ayarlanmalıdır. RAPAMUNE kortikosteroidler ile birlikte verilmelidir. Siklosporin kesilmesi başarısız olmuş veya denenmemiş hastalarda siklosporin ve RAPAMUNE kombinasyonuna transplantasyon sonrası 3 aydan daha fazla devam edilmemelidir. Bu tür hastalarda klinik açıdan uygun olduğunda RAPAMUNE bırakılmalı ve alternatif bir immunosupresif rejime başlanmalıdır.

Tıbbi ürünün terapötik izlemi ve doz ayarlanması

Tam kan sirolimus seviyeleri aşağıdaki popülasyonlarda yakından takip edilmelidir:

(1) Hepatik yetmezliği olan hastalarda

(2) CYP3A4 indükleyicileri ya da inhibitörlerinin eş zamanlı olarak uygulanması ve bırakılmaları sonrasında (bkz. Bölüm 4.5) ve/veya

(3) Siklosporin dozu azaltıldığında veya sonlandırıldığında; çünkü bu popülasyonda çoğunlukla özel dozlam gerekmektedir.

Tıbbi ürünün terapötik izlemi sirolimus tedavisinin ayarlanması için tek dayanak olmamalıdır. Klinik belirtilere/semptomlara, doku biyopsilerine ve laboratuvar parametrelerine önemle dikkat edilmelidir.

Siklosporinden 4 saat sonra 2 mg RAPAMUNE alan hastaların çoğu hedef aralık olan 4-12 ng/mL (kromatografik analiz değerleri ile ifade edildiği gibi) sirolimus tam kan çukur konsantrasyonlarına ulaşmıştır. Optimum tedavi tüm hastalarda tıbbi ürünün terapötik konsantrasyon izlemine gerektirir.

İdeal olarak RAPAMUNE dozunun ayarlanması, bir önceki doz değişiminin en az 5 gün sonrasında elde edilen birden fazla çukur seviyesi değerlerine dayandırılmalıdır.

Hastalar mg başına mg hesabına dayanarak RAPAMUNE oral solüsyondan tablet formülasyonuna geçirilebilir. Formülasyon geçişinden 1-2 hafta sonra çukur konsantrasyonu alınmalı veya tablet dozu çukur konsantrasyonunun önerilen hedef aralıkta olduğunu doğrulamalıdır.

Siklosporin tedavisinin bırakılmasını takiben hedef çukur aralığı olarak 12 ila 20 ng/mL (kromatografik analiz) önerilir. Siklosporin sirolimus metabolizmasını inhibe eder. Bunun sonucunda sirolimus dozu arttırılmazsa siklosporin bırakıldığında sirolimus seviyeleri azalacaktır. Ortalama olarak; hem farmakokinetik etkileşimin eksikliğini (2 kat artış) hem de siklosporinin eksikliğinde artmış immunosupresif gerekliliğini (2 kat artış) karşılamak için sirolimus dozunun 4 kat daha fazla olması gerekecektir. Sirolimus dozunun arttırılma oranı siklosporinin eliminasyon oranına karşılık gelmelidir.

İdame tedavisi boyunca (siklosporinin bırakılması sonrasında) daha ileri doz ayarlaması (ayarlamaları) gerekirse, bu ayarlamalar çoğu hastada basit orantıya dayandırılabilir: yeni RAPAMUNE dozu=şu an uygulanan doz \times (hedef konsantrasyon/şu anki konsantrasyon). Sirolimus çukur konsantrasyonlarının önemli ölçüde arttırılması gerekli olduğunda yeni idame dozuna ek olarak yükleme dozu da düşünülmelidir: RAPAMUNE yükleme dozu=3 \times (yeni idame dozu–şu anki idame dozu). Herhangi bir günde uygulanan maksimum RAPAMUNE dozu 40 mg'ı aşmamalıdır. Yükleme dozunun eklenmesine bağlı olarak hesaplanan günlük doz eğer 40 mg'ı aşarsa yükleme dozu 2 gün boyunca verilmelidir. Yükleme dozundan (dozlarından) en az 3 ila 4 gün sonra sirolimus çukur konsantrasyonları izlenmelidir.

Sirolimus için önerilen 24 saatlik çukur konsantrasyon aralıkları kromatografik metotlara dayanır. Sirolimusun tam kan konsantrasyonlarını ölçmek için çeşitli analiz metotları kullanılmıştır.

Günümüzde klinik uygulamada sirolimus tam kan konsantrasyonları hem kromatografik hem de immünolojik test metotları ile ölçülmektedir. Bu farklı metotlardan elde edilen konsantrasyon verileri birbirine dönüştürülebilir değildir. Bu ürün bilgilerinde raporlanmış tüm sirolimus konsantrasyonları ya kromatografik metotlar kullanılarak ölçülmüş ya da kromatografik metot eşdeğerlerine dönüştürülmüştür. Hedef aralığa göre ayarlamalar, sirolimus çukur konsantrasyonlarını belirlemek için kullanılan analize göre yapılmalıdır. Sonuçlar analiz ve laboratuvara bağlı olduğundan ve zamanla değişebileceğinden dolayı, hedef terapötik aralığa göre ayarlamalar kullanılan merkeze özgü analizlere ait detaylı bilgi doğrultusunda yapılmalıdır. Bu sebeple hekimler, sirolimus konsantrasyonlarının belirlenmesinde lokal olarak kullanılan metodun performansı hakkında lokal laboratuvardan sorumlu temsilciler tarafından sürekli bilgilendiriliyor olmalıdır.

Uygulama şekli:

RAPAMUNE sadece oral kullanım içindir.

Değişkenliği minimuma indirmek için, sürekli yemekler ile birlikte veya aç karnına alınmalıdır.

Greylfurt suyu tüketiminden kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Uygulama öncesi tıbbi ürünün sulandırılması talimatları için bölüm 6.6'ya bakınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Herhangi bir doz ayarlaması yapılmasına gerek yoktur (bkz. Bölüm 5).

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer fonksiyonlarında yetersizlik olan hastalarda sirolimus klerensi azalabilir (bkz. Bölüm 5.2). Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda, idame dozun yaklaşık yarısı oranında azaltılması önerilir.

Karaciğer fonksiyonlarında yetmezlik olan hastalarda sirolimus tam kan çukur seviyelerinin yakından izlenmesi önerilmektedir (Tıbbi ürünün terapötik izlemi ve doz ayarlanması bölümüne bakınız). RAPAMUNE yükleme dozunda değişiklik yapılmasına gerek yoktur.

Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalar, uzamış yarılanma ömründen dolayı kararlı duruma ulaşmadaki gecikme sebebiyle doz yüklemesi veya doz ayarlamasının ardından 3 ardışık ölçümde çukur düzeyleri kararlı sirolimus konsantrasyonu gösterene kadar her 5-7 günde bir izlenmelidir.

Pediyatrik popülasyon:

RAPAMUNE'ün 18 yaşın altındaki ergen ve çocuklarda kullanımının etkililiği ve güvenliliği belirlenmemiştir. Mevcut veriler 4.8, 5.1 ve 5.2 bölümlerinde sunulmuştur, ancak pozoloji için bir öneri bulunmamaktadır.

Geriatrik popülasyon:

65 yaş üstündeki hastaların daha genç hastalardan daha farklı cevap verip vermeyeceklerine karar vermek için RAPAMUNE oral solüsyon ile yapılan klinik araştırmalar, yeterli sayıda 65 yaş üstü hasta içermemektedir (bkz. Bölüm 5.2).

Siyah ırk:

Siyah ırktan, böbrek transplantasyonu uygulanmış hastaların (ağırlıklı olarak Afrikan-Amerikan) siyah olmayan ırktan hastalara göre aynı etkililiğe ulaşmak için daha yüksek sirolimus dozu ve çukur seviyelerine ihtiyaç duyacağına dair kısıtlı bilgi bulunmaktadır. Siyah ırktan hastalarda sirolimus kullanımı için spesifik önerilere yol açacak etkililik ve güvenilirlik verileri çok kısıtlıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

RAPAMUNE, sirolimus veya bölüm 6.1 de listelenen yardımcı maddelere karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

RAPAMUNE oral solüsyon, soya yağı ihtiva eder. Fıstık ya da soyaya alerjisi olan hastalarbu tıbbi ürünü kullanmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

RAPAMUNE yüksek immünolojik riske sahip böbrek nakli hastalarında yeterince çalışılmamıştır. Bu sebeple bu grup hastalarda kullanılması önerilmemektedir (bkz. Bölüm 5.1).

Graft fonksiyonu gecikmiş olan böbrek nakli hastalarında sirolimus renal fonksiyonun iyileşmesini geciktirebilir.

Aşırı duyarlılık reaksiyonları

Sirolimusun uygulanması ile anaflaktik/anaflaktoid reaksiyonlar, anjiyoödem, eksfoliatif dermatit ve aşırı duyarlılığa bağlı vaskülitin de dahil olduğu aşırı duyarlılık reaksiyonları görülmüştür (bkz. Bölüm 4.8).

Eş zamanlı tedavi

İmmunosupresif ajanlar (Sadece böbrek nakli hastalarında)

Sirolimus klinik araştırmalarda eş zamanlı olarak şu ajanlar ile birlikte uygulanmıştır: takrolimus, siklosporin, azatioprin, mikofenolat mofetil, kortikosteroidler ve sitotoksik antikorlar. Sirolimus'un diğer immünosupresif ajanlar ile birlikte kombine kullanımı kapsamlı şekilde araştırılmamıştır.

Renal fonksiyon, RAPAMUNE ve siklosporinin eş zamanlı uygulaması boyunca izlenmelidir. Serum kreatinin seviyeleri yükselmiş hastalarda immünosupresyon dozajının uygun şekilde ayarlanması düşünülmelidir. Renal fonksiyon üzerine zararlı etkisi olduğu bilinen diğer ajanlar ile birlikte uygulandığında önlem alınmalıdır.

RAPAMUNE ve siklosporin ile 3 aydan fazla tedavi edilen hastalarda, siklosporin ile plasebo veya azatioprin kullanan kontrol hastalarına kıyasla daha yüksek serum kreatinin seviyesi ve daha düşük glomerüler filtrasyon hızı saptanmıştır. Siklosporini başarılı şekilde bırakan hastalar siklosporine devam eden hastalara kıyasla, daha düşük serum kreatinin seviyesi ve daha yüksek glomerüler filtrasyon hızına sahip olmalarının yanı sıra aynı zamanda daha düşük malignite insidansına sahip olmuşlardır. Siklosporin ve RAPAMUNE'ün idame tedavi olarak birlikte uygulanmasına devam edilmesi önerilemez.

Daha sonra yapılan klinik araştırmalara dayanan bilgilere göre *de novo* böbrek nakli gruplarında (bkz. Bölüm 5.1) RAPAMUNE, mikofenolat mofetil ve kortikosteroidlerin IL-2 reseptör antikor (IL2R Ab) indüksiyonu ile kombine şekilde kullanımı önerilmez.

Üriner protein atılmasının periyodik kantitatif izlemi önerilir. Böbrek nakli hastalarının idame tedavisinde kalsinörin inhibitörlerinden RAPAMUNE'e geçişin araştırıldığı bir çalışmada; RAPAMUNE'e geçtikten sonraki 6-24 aylık dönemde yaygın olarak üriner protein atılmasında artış gözlenmiştir (bkz. Bölüm 5.1). Çalışmadaki hastaların %2'sinde yeni başlayan nefroz (nefrotik

sendrom) bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Açık-etiketli, randomize bir çalışmadan elde edilen bilgilere dayanarak; böbrek nakli hastalarının idame tedavisinde bir kalsinörin inhibitörü olan takrolimustan RAPAMUNE'e geçiş, etkililik yararı olmaksızın olumsuz bir güvenlik profili ile ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle önerilmemektedir (bkz. Bölüm 5.1).

RAPAMUNE'ün bir kalsinörin inhibitörü ile birlikte eş zamanlı kullanımı kalsinörin inhibitörü ile indüklenmiş hemolitik üremik sendrom/trombotik trombositopenik purpura/trombotik mikroanjyopati (HÜS/TTP/TMA) riskini artırabilir.

HMG-CoA redüktaz inhibitörleri

HMG-CoA redüktaz inhibitörleri ve/veya fibratlarının RAPAMUNE ile birlikte uygulandığı klinik çalışmalarda iki ürünün eş zamanlı uygulanması iyi tolere edilmiştir. CsA ile birlikte ya da CsA olmaksızın RAPAMUNE tedavisi boyunca hastalar yükselmiş lipit seviyeleri açısından izlenmelidir. HMG-CoA redüktaz inhibitörü ve/veya fibrat uygulanan hastalar, olası rabdomiyoliz gelişimi ve bu ajanlara ilişkin ürün bilgilerinde tanımlanmış diğer advers etkiler açısından izlenmelidir.

Sitokrom P450 izoenzimleri

Sirolimusun güçlü CYP3A4 inhibitörleri (ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, telitromisin ya da klaritromisin gibi) ya da CYP3A4 indükleyicileri (rifampin, rifabutin gibi) ile birlikte uygulanması önerilmez (bkz. Bölüm 4.5).

Anjiyoödem

Sirolimusun anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri ile eş zamanlı uygulanması anjiyonörotik ödem tipi reaksiyonlara sebep olmuştur. Artmış sirolimus düzeyleri de anjiyoödem, örn. güçlü CYP3A4 inhibitörleri ile (ACE inhibitörleriyle birlikte/yokken) etkileşimden dolayı güçlendirebilir (bkz. Bölüm 4.5). Bazı vakalarda anjiyoödem, RAPAMUNE tedavisinin kesilmesi veya dozunun azaltılmasıyla düzelmiştir.

Sirolimusun ACE inhibitörleri ile eş zamanlı kullanımında biyopsi ile kanıtlanmış akut rejeksiyon (BCAR) oranında artış gözlemlenmiştir (bkz. Bölüm 5.1). Sirolimus ile birlikte eş zamanlı olarak ACE inhibitörü alan hastalar yakından takip edilmelidir.

Aşılama

İmmunosupresanlar aşılara verilen cevabı etkileyebilir. RAPAMUNE dahil immünosupresanlar ile tedavi boyunca aşılama daha az etkili olabilir. RAPAMUNE ile tedavi boyunca canlı aşılama kullanımından kaçınılmalıdır.

Malignite

İmmunosupresyon, olası lenfoma ve özellikle ciltte olmak üzere diğer malignitelerin gelişmelerine karşı duyarlılığı ve de enfeksiyona karşı hassasiyeti artırabilir (bkz. Bölüm 4.8). Deri kanserine yakalanma riski artmış bu hastaların güneş ışığı ve ultraviyole (UV) ışığa maruziyeti, koruyucu kıyafetler giymeleri ve yüksek koruma faktörlü güneş kremi kullanmaları sağlanarak sınırlandırılmalıdır.

Enfeksiyonlar

İmmün sistemin aşırı baskılanması, fırsatçı enfeksiyonlar (bakteriyel, fungal, viral ya da protozoal), fatal enfeksiyonlar ve sepsis dahil, enfeksiyonlara karşı duyarlılığı da arttırabilir.

Bu durumlar arasında, böbrek nakli hastalarında BK virüs ile ilişkili nefropati ve JC virüs ile ilişkili progresif multifokal lökoensefalopati (PML) bulunmaktadır. Bu enfeksiyonlar, genellikle yüksek total immünosupresif yük ile ilişkilidir ve renal fonksiyonu ya da nörolojik semptomları bozulan

immünoşpresif hastaların ayırıcı tanısında hekimler tarafından göz önünde bulundurulması gereken ciddi ya da fatal durumlara yol açabilir.

Profilaktik antimikrobiyal tedavi almayan böbrek nakli hastalarında *Pneumocystis carinii*'nin yol açtığı pnömoni olguları bildirilmiştir. Bu sebeple, transplantasyonu takip eden ilk 12 ay *Pneumocystis carinii* pnömonisine karşı profilaktik antimikrobiyal tedavi uygulanmalıdır.

Özellikle cytomegalovirus (CMV) riski artmış olan hastalarda, böbrek naklinden sonraki 3 ay CMV profilaktik tedavisinin uygulanması önerilir.

Hepatik yetmezlik

Hepatik yetmezliği olan hastalarda sirolimus tam kan çukur seviyelerinin yakından takip edilmesi önerilir. Ağır hepatik yetmezliği olan hastalarda azalan klirensle bağılı olarak idame dozunun yaklaşık yarısı oranında azaltılması önerilir (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2). Bu hastalarda yarılanma ömrü uzadığından dolayı, yükleme dozu ya da doz değişimi sonrasında tıbbi ürünün terapötik izlemi kararlı konsantrasyonlara ulaşılan kadar uzun bir süre boyunca yapılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2).

Akciğer ve karaciğer transplantasyonu yapılmış hasta popülasyonları

İmmünoşpresif tedavi olarak RAPAMUNE'nün etkililiği ve güvenliliği akciğer ya da karaciğer transplantasyonu olmuş hastalarda kanıtlanmamıştır. Bu sebeple kullanımı önerilmemektedir.

De novo karaciğer transplantasyon hastalarında yürütölmüş ve sirolimusun sikloşporin ya da takrolimus ile birlikte kullanıldığı iki klinik araştırmada, çoğunlukla grafit kaybına ya da ölüme kadar giden hepatik arter trombozunda artış görölmüştür.

Karaciğer transplantasyon hastaları üzerinde yapılan bir klinik araştırmada hastalar karaciğer transplantasyonu sonrası 6-144 aylık kalsinörin inhibitörü (KNI)-temelli bir tedavi rejiminden sirolimus-temelli bir tedavi rejimine geçildiği gruba karşı kalsinörin inhibitörü (KNI)-temelli tedavi rejimine devam edilen gruba randomize edilmiştir ve bu çalışmada 12. ayda bazal değere göre ayarlanmış glomerüler filtrasyon hızı (GFR) bakımından üstünlük göstermemiştir (sırasıyla -4,45 mL/dk ve -3,07 mL/dk). Aynı zamanda bu çalışmada KNI'nün devam edildiği gruba kıyasla sirolimusa geçilen grup; kombine grafit kaybı, eksik sağkalım verisi ya da ölüm oranının düşüklüğünü göstermekte başarısız olmuştur. Sirolimusa geçilen grupta ölüm oranı KNI'nün devam edildiği gruptan daha yüksek olmakla birlikte; bu oranlar önemli ölçüde farklı değildir. Araştırmadan erken ayrılma, tüm advers olaylar (özellikle enfeksiyonlar) ve biyopsi ile kanıtlanmış akut karaciğer grafit rejeksiyonunun 12. aydaki oranları KNI'nün devam edildiği gruba kıyasla sirolimusa geçilen grupta önemli derecede daha yüksektir.

İmmünoşpresif tedavinin bir parçası olarak sirolimus kullanıldığında, *de novo* akciğer transplantasyon hastalarında çoğu fatal, bronşiyal anastomoz açıklık vakaları bildirilmiştir.

Sistemik etkiler

RAPAMUNE kullanan böbrek nakli hastalarında lenfosel ve yara açılması da dahil olmak üzere, yara iyileşmesinde bozulma ve gecikmelerin meydana geldiğine dair raporlar vardır. Tıbbi literatürden elde edilen verilere göre vücut kütle indeksi (VKİ) 30 kg/m² üzerinde olan hastalar artmış anormal yara iyileşmesi riski altında olabilirler.

RAPAMUNE kullanan hastalarda aynı zamanda, periferik ödem, lenfödem, plevral efüzyon ve perikardiyal efüzyonların da (çocuklarda ve yetişkinlerde hemodinamik açıdan önemli efüzyonlar dahil) dahil olduğu sıvı birikimleri de bildirilmiştir.

Böbrek nakli hastalarında RAPAMUNE kullanımı, serum kolesterol ve trigliserit seviyelerinde tedavi gerektirebilecek artışa sebep olmuştur. RAPAMUNE uygulanan hastalar laboratuvar testleri kullanılarak hiperlipidemi açısından izlenmelidir. Hiperlipideminin saptanması durumunda diyet, egzersiz veya lipit düşürücü ajanlar gibi müdahale yöntemlerine başlanmalıdır. Hiperlipidemisi olan hastalarda, RAPAMUNE dahil immünosupresif rejime başlanmadan önce risk/yarar oranı değerlendirilmelidir. Benzer olarak ağır inatçı hiperlipidemisi olan hastalarda devam edilen RAPAMUNE tedavisinin risk/yarar oranı tekrar değerlendirilmelidir.

RAPAMUNE oral solüsyonda hacmin %3,17'i kadar etanol (alkol) vardır. 6 mg yükleme dozunda 3,80 mL biraya veya 1,58 mL şaraba eşdeğer 150 mg'a kadar alkol bulunmaktadır. Bu doz alkol bağımlılığı olanlar için potansiyel olarak zararlı olabilir. Hamile veya emziren kadınlar, çocuklar ve karaciğer hastalığı ya da epilepsi gibi yüksek risk grubundaki hastalar için dikkate alınmalıdır.

4 mg veya daha düşük idame dozları, herhangi bir zarar oluşturmayan çok düşük miktarlarda etanol (100 mg veya daha az) içermektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Sirolimus CYP3A4 izoenzimleri tarafından büyük ölçüde bağırsak duvarı ve karaciğerde metabolize edilir. Sirolimus aynı zamanda çoklu ilaç efluks pompası olan ince bağırsaktaki P-glikoprotein (p-gp) için bir substrattır. Bu sebeple sirolimusun absorpsiyonu ve bunu takiben eliminasyonu, bu proteinleri etkileyen maddelerden etkilenabilir. CYP3A4 inhibitörleri (ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, telitromisin ya da klaritromisin gibi) sirolimusun metabolizmasını azaltarak sirolimus seviyelerini artırır. CYP3A4 indükleyicileri (rifampin, rifabutin gibi) sirolimusun metabolizmasını artırarak sirolimus seviyelerini azaltır. Sirolimusun güçlü CYP3A4 inhibitörleri ya da CYP3A4 indükleyicileri ile birlikte uygulanması önerilmez (bkz. Bölüm 4.4).

Rifampisin (CYP3A4 indükleyicisi)

Tek doz 10 mg RAPAMUNE oral solüsyon dozunun uygulanmasını takiben rifampisinin çoklu doz olarak uygulanması sirolimusun tam kan konsantrasyonunu düşürmüştür. Rifampisin sirolimus klirensini yaklaşık 5,5 kat artırmıştır ve EAA ve C_{maks} 'ı sırası ile yaklaşık %82 ve %71 kadar düşürmüştür. Sirolimusun rifampisin ile birlikte uygulanması önerilmez (bkz. Bölüm 4.4).

Ketokonazol (CYP3A4 inhibitörü)

Çoklu doz ketokonazol uygulanması, sirolimusun C_{maks} , t_{maks} ve EAA'sında sırası ile 4,4 kat, 1,4 kat ve 10,9 kat artış ile gösterildiği şekilde; absorpsiyon hız ve oranını ve RAPAMUNE oral solüsyonlarından sirolimus maruziyetini önemli ölçüde etkilemiştir. Sirolimusun ketokonazol ile birlikte uygulanması önerilmez (bkz. Bölüm 4.4).

Vorikonazol (CYP3A4 inhibitörü)

Sirolimusun (tek doz 2 mg) çoklu doz oral vorikonazol (1 gün için 12 saate bir 400 mg, daha sonra 8 gün için her 12 saate bir 100 mg) ile birlikte uygulandığı sağlıklı gönüllülerde sirolimus C_{maks} ve EAA'sında ortalama olarak sırasıyla 7 kat ve 11 kat artış bildirilmiştir. Sirolimusun vorikonazol ile birlikte uygulanması önerilmez (bkz. Bölüm 4.4).

Diltiazem (CYP3A4 inhibitörü)

10 mg RAPAMUNE oral solüsyonun 120 mg diltiazem ile eş zamanlı oral uygulanması sirolimusun biyoyararlanımını önemli ölçüde etkilemiştir. Sirolimus C_{maks} , t_{maks} ve EAA değerleri sırası ile 1,4 kat, 1,3 kat ve 1,6 kat artmıştır. Sirolimus ne diltiazemin ne de metabolitleri olan desasetildiltiazem ve desmetildiltiazemin farmakokinetiklerini etkilemiştir. Eğer diltiazem uygulanacak ise sirolimus kan seviyeleri izlenmelidir ve bu durumda bir doz ayarlanmasına gerek duyulabilir.

Verapamil (CYP3A4 inhibitörü)

Verapamilin ve sirolimus oral solüsyonun çoklu doz uygulamaları her iki tıbbi ürünün absorpsiyon hızını ve oranını önemli ölçüde etkilemiştir. Tam kan sirolimus C_{maks} , t_{maks} ve EAA değerleri sırası ile 2,3 kat, 1,1 kat ve 2,2 kat artmıştır. Plazma S-(-) verapamil C_{maks} ve EAA değerlerinin her ikisi 1,5 kat artmış, t_{maks} değeri %24 azalmıştır. İki ürünün birlikte uygulandığı durumlarda sirolimus seviyeleri izlenmeli ve her iki tıbbi ürün için uygun şekilde doz azaltılması düşünülmelidir.

Eritromisin (CYP3A4 inhibitörü)

Eritromisin ve sirolimus oral solüsyonun çoklu doz uygulamaları her iki tıbbi ürünün absorpsiyon hızını ve oranını önemli ölçüde artırmıştır. Tam kan sirolimus C_{maks} , t_{maks} ve EAA değerleri sırası ile 4,4 kat, 1,4 kat ve 4,2 kat artmıştır. Plazma eritromisin C_{maks} , t_{maks} ve EAA baz değerleri sırası ile 1,6 kat, 1,3 kat ve 1,7 kat artmıştır. İki ürünün birlikte uygulandığı durumlarda sirolimus seviyeleri izlenmeli ve her iki tıbbi ürün için uygun şekilde doz azaltılması düşünülmelidir.

Siklosporin (CYP3A4 substratı)

Siklosporin A (CsA), sirolimusun absorpsiyon hızını ve oranını önemli derecede artırmıştır. Sirolimusun (5 mg), CsA (300 mg) ile eş zamanlı uygulanması, CsA'dan 2 saat sonrasında sirolimus (5 mg) uygulaması ve CsA'dan 4 saat sonrasında sirolimus (10 mg) uygulaması, sirolimus EAA değerlerinde sırasıyla yaklaşık olarak %183, %141 ve %80 artışa sebep olmuştur. CsA'nın etkisi ayrıca sirolimusun C_{maks} ve t_{maks} değerlerindeki artışa da yansımıştır. CsA uygulamasından 2 saat önce verildiğinde sirolimusun C_{maks} ve EAA değerleri etkilenmemiştir. Sağlıklı gönüllülere siklosporin ile eş zamanlı ya da 4 saat arayla uygulandığında, tek doz sirolimus siklosporinin farmakokinetik etkilememiştir. RAPAMUNE'ün siklosporin dozundan 4 saat sonra uygulanması önerilir.

Oral kontraseptifler

RAPAMUNE oral solüsyon ile 0,3 mg norgestrel/0,03 mg etinil estradiol kullanımı arasında klinik açıdan önemli herhangi bir farmakokinetik etkileşim görülmemiştir. Oral kontraseptiflerle yapılan tek doz ilaç etkileşim çalışmalarının sonuçlarında herhangi bir farmakokinetik etkileşim bulunmamış olmasına rağmen; bulgular, uzun süreli RAPAMUNE tedavisi boyunca oral kontraseptiflerin etkililiğini etkileyebilecek farmakokinetik özelliklerdeki olası değişiklikleri göz ardı edebilecek nitelikte değildir.

Diğer olası etkileşimler

CYP3A4 inhibitörleri sirolimusun metabolizmasını azaltarak sirolimus seviyelerini artırabilir. Bazı antifungaller (örneğin klotrimazol, flukonazol, itrakonazol, vorikonazol), bazı antibiyotikler (örneğin troleandomisin, telitromisin, klaritromisin), bazı proteaz inhibitörleri (örneğin ritonavir, indinavir, boceprevir, telaprevir), nikardipin, bromokriptin, simetidin ve danazol gibi inhibitörler bu gruba dahildir.

CYP3A4 indükleyiciler sirolimus metabolizmasını arttırarak sirolimus kan seviyelerini azaltabilir (örneğin St. John's Wort (*Hypericum perforatum*), antikonvülsan ajanlar: karbamazepin, fenobarbital, fenitoin).

İnhibisyon oluşturmak için gerekli sirolimus konsantrasyonu RAPAMUNE'ün terapötik dozlarını alan hastalarda gözlenenden çok daha yüksek olduğundan dolayı, sirolimusun *in vitro* koşullarda insan karaciğer mikrozomal sitokrom P₄₅₀ CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ve CYP3A4/5'i inhibe etmesine rağmen, aktif maddenin *in vivo* olarak bu izoenzimlerin aktivitelerini inhibe etmesi beklenmemektedir. P-gp inhibitörleri bağırsak hücrelerinden sirolimusun çıkışını azaltabilir ve sirolimus seviyelerini arttırabilir.

Greyfurt suyu CYP3A4-aracılı metabolizmayı etkiler. Bu nedenle greyfurt suyu tüketiminden kaçınılmalıdır.

Sisaprid ve metoklopramid gibi gastrointestinal prokinetik ajanlar ile birlikte uygulandığında farmakokinetik etkileşimler gözlenebilir.

Şu maddelerin herhangi birisi ile sirolimus arasında klinik açıdan önemli herhangi bir farmakokinetik etkileşim gözlemlenmemiştir: asiklovir, atorvastatin, digoksin, glibenklamid, metilprednizolon, nifedipin, prednizolon ve trimetoprim/sülfametaksazol.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon

Etkileşim çalışmaları sadece yetişkinlerde gerçekleştirilmiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

RAPAMUNE ile tedavi süresince ve RAPAMUNE tedavisini bıraktıktan sonra 12 hafta süre ile etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Gebelik dönemi

Sirolimusun gebe kadınlarda kullanımına ilişkin verilersınırlıdır ya da hiç yoktur. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Açıkça gerekli olmadıkça hamilelik boyunca RAPAMUNE kullanılmamalıdır. RAPAMUNE ile tedavi süresince ve RAPAMUNE tedavisini bıraktıktan sonra 12 hafta süre ile etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Sıçanlarda, radyoaktif etiketli sirolimusun uygulanmasının ardından radyoaktivite emziren sıçanın sütüyle atılır. Sirolimusun insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Sirolimus kaynaklı advers reaksiyonların emzirilen bebeklerde görülme olasılığından dolayı, RAPAMUNE tedavisi süresince emzirme bırakılmalıdır.

Üreme yeteneği/ Fertilite:

RAPAMUNE ile tedavi edilmiş bazı hastalarda sperm parametrelerinde bozukluklar gözlemlenmiştir. Çoğu olguda bu etkilerin RAPAMUNE'ün kesilmesi ile geriye dönebilir olduğu görülmüştür (bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

RAPAMUNE'ün araç ve makine kullanımı yeteneği üzerine bilinen bir etkisi yoktur. Araç ve makine kullanımına etkisini saptayacak bir çalışma yapılmamıştır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Böbrek naklinde organ reddinin profilaksisinde gözlenen yan etkiler

En sık bildirilmiş advers reaksiyonlar (>%10'dan fazla hastada görülen) trombositopeni, anemi, pireksi, hipertansiyon, hipokalemi, hipofosfotemi, idrar yolu enfeksiyonu, hiperkolesterolemi, hiperglisemi, hipertrigliseridemi, abdominal ağrı, lenfosel, periferik ödem, artralji, akne, diyare, ağrı,

konstipasyon, mide bulantısı, baş ağrısı, kandaki kreatinin seviyelerinde yükselme ve kandaki laktat dehidrogenaz (LDH) seviyelerinde yükselmedir.

Herhangi bir advers olayın (olayların) insidansı sirolimus çukur seviyesi arttığı zaman artabilir.

Aşağıda belirtilen advers reaksiyonları içeren liste klinik araştırmalardan elde edilen deneyimlere ve pazarlama sonrası deneyimlere dayanarak hazırlanmıştır.

Sistem organ sınıflandırması içinde advers reaksiyonlar, şu kategoriler kullanılarak görülme sıklığı (advers reaksiyonu yaşaması beklenen hastaların sayısı) başlıkları altında sınıflandırılır: çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Her sıklık grubunun içerisinde advers reaksiyonlar azalan ciddiyet sırası ile belirtilmiştir.

Hastaların çoğu diğer immünosupresif ajanlar ile birlikte RAPAMUNE'ün dahil olduğu immünosupresif rejimler ile tedavi edilmiştir.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Çok yaygın	:Pnömoni, fungal enfeksiyon, viral enfeksiyon, bakteriyel enfeksiyon, herpes simplex enfeksiyonu, idrar yolu enfeksiyonu
Yaygın	:Sepsis, pyelonefrit, sitomegalovirüs enfeksiyonu, varicella zoster virüsüne bağlı herpes zoster
Yaygın olmayan	: <i>Clostridium difficile</i> 'e bağlı kolit, tüberküloz dahil mikobakteriyel enfeksiyon, Epstein-Barr virüsü enfeksiyonu

İyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar (Kist ve polipler de dahil olmak üzere)

Yaygın	: Melanoma olmayan cilt kanseri*
Yaygın olmayan	: Lenfoma*, malign melanoma*, transplantasyon sonrası lenfoproliferatif bozukluklar
Bilinmiyor	: Cildin nöroendokrin karsinomu*

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok yaygın	: Trombositopeni, anemi, lökopeni
Yaygın	: Hemolitik üremik sendromu, nötropeni
Yaygın olmayan	: Pansitopeni, trombotik trombositopenik purpura

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın	:Anjiyoödem, anafilaktik reaksiyon ve anafilaktoid reaksiyonların dahil olduğu hipersensitivite reaksiyonları
--------	---

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın	: Hipokalemi, hipofosfatemi, hiperkolesterolemiyi içeren hiperlipidemi, hiperglisemi, hipertrigliseridemi, diabetes mellitus
------------	--

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın	: Baş ağrısı
Bilinmiyor	: Geriye dönüşlü posterior ensefalopati sendromu

Kardiyak hastalıklar

Çok yaygın	: Taşikardi
------------	-------------

Yaygın : Perikard efüzyonu

Vasküler hastalıklar

Çok yaygın : Lenfösel, hipertansiyon
Yaygın : Derin ven trombozunu içeren venöz tromboz
Yaygın olmayan : Lenfödem

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın : Pulmoner emboli, pnömoni*, plevral efüzyon, epistaksis
Yaygın olmayan : Pulmoner hemoraji
Seyrek : Alveolar proteinozis

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın : Abdominal ağrı, diyare, konstipasyon, bulantı
Yaygın : Pankreatit, stomatit, asit

Hepato-bilier hastalıklar

Çok Yaygın : Alanin aminotransferaz ve aspartat aminotransferaz artışı dahil karaciğer
fonksiyon testlerinde anormallik
Yaygın olmayan : Hepatik yetmezlik*

Deri, ve deri altı doku hastalıkları

Çok yaygın : Döküntü, akne
Yaygın olmayan : Eksfoliyatif dermatit
Seyrek : Hipersensitivite, vaskülit

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Çok yaygın : Artralji
Yaygın : Osteonekroz

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Çok yaygın : Proteinüri
Yaygın olmayan : Nefrotik sendrom (bkz. Bölüm 4.4), fokal segmental glomerüloskleroz*

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Çok yaygın : Menstrual bozukluklar (amenore ve menoraji dahil)
Yaygın : Over kistleri

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın : Ödem, periferik ödem, pireksi, ağrı, anormal yara iyileşmesi*

Araştırmalar

Çok yaygın : Kanda laktat dehidrogenazda artış (LDH), kanda kreatininde artış

* Aşağıdaki bölüme bakınız

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

İmmunosupresyon özellikle derinin malignitesi olmak üzere, lenfoma ve diğer malignitelerin gelişmesine karşı duyarlılığı artırır (bkz. Bölüm 4.4).

RAPAMUNE dahil immünosupresanlar ile tedavi edilen hastalarda BK virüs ile ilişkili nefropati ve aynı zamanda JC virüs ile ilişkili progresif multifokal lökoensefalopati (PML) vakaları raporlanmıştır.

Hepatoksisite bildirilmiştir. Çukur sirolimus seviyesi arttıkça risk artabilir. Yükselmiş çukur sirolimus seviyeleri ile birlikte nadir fatal hepatik nekroz vakaları bildirilmiştir.

RAPAMUNE dahil, immünosupresif tedavi rejimlerini alan hastalarda, bazıları ölümcül olan ve herhangi bir enfeksiyöz etiyojisi tanımlanmamış interstisyel akciğer hastalığı vakaları (pnömoni ve seyrek olarak tıkayıcı bronşite yol açan pnömoni [BOOP] ve pulmoner fibroz dahil) görülmüştür. Bazı vakalarda interstisyel akciğer hastalığı RAPAMUNE tedavisinin kesilmesi veya dozunun azaltılmasıyla ortadan kaldırılmıştır. Çukur sirolimus seviyesi arttıkça risk artabilir.

Fasyal açıklık, insizyonel hemisi ve anastomoz açılması (örneğin yara, vasküler, havayolu, üreter, safra) dahil transplantasyon cerrahisini takiben bozulan iyileşme bildirilmiştir.

RAPAMUNE ile tedavi edilmiş bazı hastalarda sperm parametrelerinde bozukluklar gözlemlenmiştir. Çoğu olguda bu etkilerin RAPAMUNE'ün kesilmesi ile geri-dönümlü olduğu görülmüştür (bkz. Bölüm 5.3).

Graft fonksiyonu gecikmeli olan hastalarda sirolimus renal fonksiyonun iyileşmesini geciktirebilir.

Sirolimusun kalsinörin ile eş zamanlı kullanımı, kalsinörin inhibitörü ile indüklenmiş HUS/TTP/TMA riskini artırabilir.

Fokal segmental glomerüloskleroz bildirilmiştir.

RAPAMUNE kullanan hastalarda aynı zamanda, periferik ödem, lenfödem, plevral efüzyon ve perikardiyal efüzyonların da (çocuklarda ve yetişkinlerde hemodinamik açıdan önemli efüzyonlar dahil) dahil olduğu sıvı birikimleri bildirilmiştir.

Kalsinörin inhibitörlerinden RAPAMUNE'e geçişin güvenilirlik ve etkililiğinin değerlendirildiği klinik araştırmada (böbrek nakli hastalarındaki idame hedef seviyeleri 12 ila 20 ng/mL) bazal glomerüler filtrasyon oranı 40 mL/dk'dan daha düşük olan hastalara ait alt gruba (n= 90) hasta alımı durdurulmuştur (bkz. Bölüm 5.1). Sirolimus tedavi kolunda (n=60, transplantasyon sonrası ortanca (medyan) zaman 36 ay) pnömoni, akut rejeksiyon, graft kaybı ve ölüm dahil ciddi advers olaylar daha yüksek oranda görülmüştür.

Over kistleri ve menstrual bozukluklar (amenore ve menoraji dahil) bildirilmiştir. Semptomatik over kisti olan hastalar ileri değerlendirmeye yönlendirilmelidir. Postmenopozal kadınlara kıyasla premenopozal kadınlarda over kisti insidansı daha büyük olabilir. Bazı vakalarda over kistleri ve bu menstrual bozukluklar RAPAMUNE'ün kesilmesi ile çözümlenmiştir.

Pediyatrik popülasyon

Yetişkinlerde yürütülen RAPAMUNE'ün güncel endikasyonu için doz kıyaslamalı kontrollü klinik çalışmalar, 18 yaşın altındaki çocuklarda veya adolesanlarda yürütülmemiştir. Güvenlilik, 18 yaşının altında immünolojik açıdan yüksek riskli olarak düşünülen, bir veya birden fazla akut allograft rejeksiyon epizodları geçmişine sahip olarak tanımlanan ve/veya renal biyopside kronik allograft nefropatisi var olan böbrek nakli hastalarının dahil edildiği kontrollü bir çalışmada değerlendirilmiştir (bkz. Bölüm 5.1). RAPAMUNE'ün kalsinörin inhibitörleri ve kortikosteroidler ile birlikte kullanımı; renal fonksiyonlarda bozulma riskinin artmasına, serum lipid seviyelerinde anormalliklere (serum

trigliserit ve total kolesterol seviyelerinde artış dahil fakat bunlarla sınırlı değildir) ve idrar yolu enfeksiyonlarına sebep olmuştur. Bu araştırmada çalışılan tedavi rejimi (sürekli kalsinörin inhibitörü ile kombine olarak RAPAMUNE kullanımı) yetişkin ya da pediyatrik hastalar için endike değildir (bkz. Bölüm 4.1).

Basiliksimab indüksiyonu kombinasyonu ile birlikte hem RAPAMUNE hem de kalsinörin inhibitörü ile tam doz immünosupresyon içeren ve uygulamaya transplantasyonda başlanan immünosupresif rejimden progresif kortikosteroid çıkarılmasının (transplantasyon sonrası 6 ayda başlanan) güvenliliğinin değerlendirilmesinin amaçlandığı ve 20 yaş ve altındaki böbrek nakli hastalarının dahil edildiği başka bir araştırmaya dahil edilen 274 hastanın 19'unda (%6,9) post-transplant lenfoproliferatif hastalık (PTLD) geliştiği bildirilmiştir. Transplantasyon öncesi Epstein-Barr virüsü (EBV) yönünden seronegatif olduğu bilinen 89 hastadan 13'ünde (%15,6) PTLD geliştiği raporlanmıştır. PTLD gelişen hastaların tamamı 18 yaşından küçüktür.

RAPAMUNE'ün çocuklar ve adolesanlarda kullanımını önermek için yeterli deneyim bulunmamaktadır (bkz. Bölüm 4.2).

Şüpheli advers reaksiyonların bildirilmesi

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Aşırı doz ile ilgili deneyimler kısıtlıdır. Bir hasta ağız yolundan 150 mg RAPAMUNE aldıktan sonra bir atriyal fibrilasyon epizodu deneyimlemiştir. Genelde doz aşımında gözlenen etkiler, advers etkiler bölümünde listelenmiş etkiler ile aynıdır. Aşırı doz durumunda genel destek tedavisi başlanmalıdır. Sirolimusun sudaki çözünürlüğü az olduğundan ve eritrositlere ve plazma proteinlerine bağlanma oranı yüksek olduğundan diyaliz ile vücuttan uzaklaştırılamayacağı düşünülmektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Selektif immünosüpresanlar
ATC Kodu: L04AA10

Etki mekanizması

Sirolimus kalsiyum-bağımlı ve kalsiyumdan bağımsız intrasellüler sinyal transdüksiyonunu bloke ederek, çoğu uyarının indüklediği T-hücresi aktivasyonunu inhibe eder. Çalışmalar sirolimusun etkilerinin, siklosporin, takrolimus ve diğer immünosupresif ajanlardan farklı bir mekanizma aracılığı ile gerçekleştiğini göstermiştir. Deneysel sonuçlara göre sirolimus spesifik sitozolik protein FKPB-12'ye bağlanır ve bu FKPB-12-sirolimus kompleksi, hücre döngüsü progresyonu için kritik bir kinaz olan memeli "Target Of Rapamycin"i (mTOR) inhibe eder. mTOR'un inhibisyonu çeşitli spesifik sinyal transdüksiyon yollarının blokajı ile sonuçlanır. Net sonuç immünosupresyon ile sonuçlanan lenfosit aktivasyonunun inhibisyonudur.

Sirolimusun hayvanlarda T-hücresi ve B-hücresi aktivasyonu üzerine, allograft rejeksiyonu gibi immün-aracılı reaksiyonları baskılamak gibi doğrudan bir etkisi vardır.

Klinik çalışmalar

Kadavra ya da canlı donörden renal allograft alan hastaların dahil edildiği siklosporin eliminasyon–RAPAMUNE idamesi faz 3 araştırmasında düşük ve orta derece immünolojik riske sahip hastalar incelenmiştir. Ek olarak transplantasyon sonrası en az 6 ay boyunca bir önceki graftları dayanmış retransplantasyon hastaları da dahil edilmiştir. Diyalize bağlı hastalar, 400 mikromol/L'den daha yüksek serum kreatinin seviyesine sahip olan hastalar ya da siklosporin kesilmesini destekleyecek renal fonksiyonun yetersiz olduğu, 3. derece Banff epizodları yaşayan hastalarda siklosporin kesilmemiştir. Siklosporin eliminasyon–RAPAMUNE idamesi araştırmalarına graft kaybetme riski immünolojik olarak yüksek olan yeterli sayıda hasta dahil edilememiştir. Bu hastalar için bu tedavi rejimi önerilmez.

12, 24 ve 36. aylarda graft ve hasta sağkalımları her iki grup için aynıdır. 48. ayda graft sağkalımlarında, RAPAMUNE ile birlikte siklosporin tedavisi grubuna kıyasla, siklosporin eliminasyonunu izleyen RAPAMUNE grubunun lehinde istatistiksel açıdan önemli bir farklılık ortaya çıkmıştır (izleme kadar kayıpların dahil olduğu ve olmadığı). Randomizasyon sonrası dönemden 12. aya kadar olan periyot boyunca siklosporin idame grubuna kıyasla siklosporin eliminasyon grubunda ilk biyopsi ile kanıtlanan rejeksiyon oranı önemli ölçüde daha yüksektir (sırası ile %4,2'e karşı %9,8). Bundan sonraki zamanlarda iki grup arasındaki fark anlamlı olmamıştır.

12, 24, 36, 48 ve 60. aylarda ortalama hesaplanmış glomerüler filtrasyon oranı (GFR), siklosporin eliminasyonunu izleyen RAPAMUNE grubunda, RAPAMUNE ile birlikte siklosporin tedavisi grubuna göre önemli ölçüde daha yüksektir. Graft sağkalımında ve renal fonksiyonda artan farkın yanı sıra, siklosporin eliminasyon grubunda önemli ölçüde daha düşük kan basıncı olduğunu gösteren 36 ay ve daha sonraya ait verilerin analizlerine dayanarak; siklosporin ile birlikte RAPAMUNE alan gruptaki hastalarla devam etmeme kararı verilmiştir. 60. ayda siklosporini kesmiş olan kohorttaki hastalar ile kıyaslandığında, siklosporine devam eden kohortta cilt haricinde gelişen malignitelerin insidansı önemli ölçüde daha yüksektir (sırası ile %3,8'e karşı %8,4). Deri karsinomunun ilk oluşumu için ortanca (medyan) zaman önemli ölçüde geciktirilmiştir.

İdame tedavisindeki böbrek nakli hastalarında (transplantasyondan 6-120 ay sonra) kalsinörin inhibitörlerinden RAPAMUNE'e geçişin güvenilirlik ve etkililiği, bazalda hesaplanmış GFR ile gruplara ayrılmış (20-40 mL/dk'ya karşı 40 mL'dk üstü), randomize, çok merkezli, kontrollü bir çalışma ile değerlendirilmiştir. Eş zamanlı immünosupresif ajanlar mikofenolat mofetil, azatioprin ve kortikosteroidlerdir. Güvenlilik olaylarındaki tutarsızlık sebebi ile hesaplanmış bazal GFR değeri 40mL/dk'nın altında olan gruba hasta alımına devam edilmemiştir (bkz. Bölüm 4.8).

Hesaplanmış bazal GFR değeri 40mL/dk'nın üzerinde olan hasta grubunda renal fonksiyon tamamen düzelmemiştir. 1 ve 2. yılda akut rejeksiyon, graft kaybı ve ölüm oranları aynıdır. Tedavi sonrası ortaya çıkan advers olaylar daha sıklıkla RAPAMUNE'e geçildikten sonraki ilk 6 ay boyunca gözlemlenmiştir. Hesaplanmış bazal GFR değeri 40mL/dk'nın üzerinde olan kohortta 24 aydaki ortalama ve medyan üriner proteinin kreatinin oranı, kalsinörin inhibitörüne devam eden gruba kıyasla RAPAMUNE'e geçilen grupta önemli derecede daha yüksektir (bölüm 4.4'e bakınız). Aynı zamanda yeni gelişen nefroz (nefrotik sendrom) bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

2. yılda melanom dışı cilt malignitelerinin oranı kalsinörin inhibitörüne devam eden gruba kıyasla RAPAMUNE'a geçilen grupta önemli derecede daha düşüktür (%6,9 ve %1,8). Bazalda GFR değeri 40mL/dk'dan yüksek olan ve normal üriner protein atılımı olan çalışma hastaları alt grubunda, 1. ve 2. yılda GFR değerleri tedavisi RAPAMUNE'e geçirilen hastalarda, kalsinörin inhibitörüne devam eden hastaların alt grubundan daha yüksektir. Akut rejeksiyon, graft kaybı ve ölüm oranları aynıdır. Fakat bu alt grubun RAPAMUNE ile tedavi edilen kolunda üriner protein atılımı artmıştır.

Böbrek nakli hastalarının, transplanttan 3 ila 5 ay sonra takrolimus'tan sirolimus'a geçtiği veya takrolimus'ta kaldığı açık etiketli, randomize, karşılaştırmalı, çok merkezli bir çalışmada, 2 yılda böbrek fonksiyonlarında anlamlı bir fark yoktur. Takrolimus grubuyla karşılaştırıldığında, sirolimus'a geçen grupta advers olay (%99,2 vs. %91,1, p=0,002*) ve advers olaylara bağlı tedavi kesme oranı (%2,7 vs. %4,1, p<0,001*) daha yüksektir. Biyopsi ile kanıtlanmış akut rejeksiyon insidansı, 2 yıl boyunca takrolimus grubuna kıyasla (2, %1,6) sirolimus grubundaki hastalarda (11, %8,4) daha yüksek (p=0,020*) bulunmuştur; sirolimus grubunda çoğu rejeksiyonun şiddeti hafif derecededir (9'undan 8'i [%89] T-hücresi BCAR, 4'ünden 2'si [%50] antikör aracılı BCAR). Aynı biyopside hem antikör aracılı rejeksiyon hem de T hücre aracılı rejeksiyonu olan hastalar, her kategori için birer kez sayılmıştır. Sirolimus'a geçen daha fazla sayıda hastada randomizasyondan sonra ≥ 126 mg/dL açlık glukoz veya ≥ 200 mg/dL tokluk glukoz düzeyi ile herhangi bir diyabetik tedavinin 30 gün veya daha fazla devamlı olarak veya en az 25 gün kesintisiz (aralık olmadan) olarak kullanılması olarak tanımlanan yeni diabetes mellitus başlangıcı gelişmiştir (%18,3 vs. %5,6, p=0,025*). Sirolimus grubunda skuamöz hücreli deri karsinom insidansı daha düşük bulunmuştur (%0 vs. %4,9). *Not: p-değerleri birden fazla test için kontrol edilmemiştir.

İki çok merkezli çalışmada, sirolimus, mikofenolat mofetil (MMF), kortikosteroidler ve IL-2 reseptör antagonisti ile tedavi edilen *de novo* böbrek nakli hastalarında; kalsinörin inhibitörleri MMF, kortikostreoidler ve IL-2 reseptör antagonisti ile tedavi edilen hastalara kıyasla önemli ölçüde daha yüksek akut rejeksiyon ve numerik olarak daha yüksek ölüm oranları gözlemlenmiştir (bkz. Bölüm 4.4). Kalsinörin inhibitörü olmadan sirolimusun *de novo* hastalardaki tedavisi renal fonksiyon açısından daha iyi değildir. Bu çalışmaların birinde daklizumabın kısaltılmış dozlama programı kullanılmıştır.

Kalsinörin inhibitörlerinden sirolimusa geçilen böbrek transplantasyonu hastalarında proteinürinin önlenmesinde ramiprilin plasebo ile karşılaştırıldığı randomize bir araştırmada, 52 hafta içerisinde biyopsi ile kanıtlanmış akut rejeksiyon oranına (BCAR) sahip hastaların sayısında bir farklılık gözlemlenmiştir [sırasıyla;13 (%9,5)'e karşı 5 (%3,2); p=0,073]. 10 mg ramipril başlanan hastalar (%15), 5 mg ramipril başlanan hastalara (%5) kıyasla daha yüksek BCAR oranına sahip olmuştur. Çoğu rejeksiyon, RAPAMUNE'e geçişi takiben ilk 6 ay içerisinde oluşmuştur ve orta şiddettedir. Araştırma boyunca herhangi bir graft kaybı bildirilmemiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon

RAPAMUNE, 18 yaşının altında immünolojik açıdan yüksek riskli olarak düşünülen, bir veya birden fazla akut allograft rejeksiyon epizodları geçmesine sahip olarak tanımlanan ve/veya renal biyopside kronik allograft nefropatisi var olan böbrek nakli hastalarının dahil edildiği 36 aylık kontrollü bir çalışmada değerlendirilmiştir. Gönüllüler, kalsinörin inhibitörü ve kortikosteroidler ile kombine olarak RAPAMUNE (sirolimus hedef konsantrasyonları 5 ila 15 ng/mL) ya da RAPAMUNE olmadan kalsinörin inhibitörüne dayanan immünosupresyon almıştır. RAPAMUNE grubu, biyopsi ile onaylanmış akut rejeksiyon, graft kaybı ya da ölümün ilk bu grupta oluşması sebebi ile kontrol grubuna göre üstünlüğünü göstermekte başarısız olmuştur. Her grupta birer ölüm olmuştur. RAPAMUNE'ün kalsinörin inhibitörleri ve kortikosteroidler ile birlikte kullanımı; renal fonksiyonlarda bozuma riskinin artmasına, serum lipit seviyelerinde anormalliklere (serum trigliserit ve total kolesterol seviyelerinde artış dahil fakat bunlarla sınırlı değildir) ve idrar yolu enfeksiyonlarına sebep olmuştur (bkz. Bölüm 4.8).

Çocuklara ve adolesanlara basiliksımab ve kortikosteroidlerle birlikte tam doz kalsinörin inhibitörlerinin tam doz RAPAMUNE'e ek olarak uygulandığı bir pediyatrik transplantasyon klinik araştırmasında, kabul edilemez derecede yüksek frekanslı PTLD görülmüştür (bkz. Bölüm 4.8).

Miyeloablatif kök hücre transplantasyonu geçirmiş, siklofosamid kullanan ve tüm gövde ışınlanması yapılan hastalarda hepatik veno-Okluziv Hastalığın (VOD) retrospektif incelemesinde, özellikle metotreksat ile eş zamanlı kombine olarak tedavi edilen hastalarda hepatik VOD insidansında artış gözlemlenmiştir.

5.2. Farmakokinetik Özellikler

Genel özellikler:

Emilim:

Oral solüsyon RAPAMUNE uygulamasını takiben sirolimus süratle absorbe edilir ve tek doz uygulanmış sağlıklı gönüllülerde yaklaşık 1 saat, tekrarlanan dozlar almış stabil renal allograft hastalarında yaklaşık 2 saat içinde doruk konsantrasyona ulaşır. Eş zamanlı olarak siklosporin (Sandimmune) ile birlikte uygulanan sirolimusun sistemik biyoyararlanımı yaklaşık %14'dür. Tekrarlı uygulama sonrası sirolimus ortalama kan konsantrasyonu yaklaşık olarak 3 kat artar.

Dağılım:

Dengeli böbrek nakli hastalarında çoklu oral doz uygulamasını takiben sirolimusun terminal yarılanma ömrü 62 ± 16 saattir. Bunun yanısıra etkili yarılanma ömrü çok daha kısa olup ortalama kararlı durum konsantrasyonuna 5 ila 7 gün içinde ulaşılır. Kan/plazma oranının 36 olması, sirolimusun önemli miktarda oluşmuş kan elementlerine bölündüğünü göstermektedir.

Biyotransformasyon:

Sirolimus, hem sitokrom P450 IIIA4 (CYP3A4) hem de P-glikoprotein substratıdır. Sirolimus geniş çapta O-demetilasyon ve/veya hidrosilasyona uğrayarak metabolize edilir. Hidroksil, demetil ve hidrosidemetil dahil yedi ana metaboliti tam kanda saptanabilmektedir. Sirolimus insan tam kanındaki ana bileşik olup, immünosupresif etkide %90'dan fazla payı vardır.

Eliminasyon:

Sağlıklı gönüllülere tek doz [^{14}C] sirolimus verildiğinde, radyoaktivitenin çoğunluğu (%91) feçes, az miktarı da (%2,2) idrarda saptanır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Dengeli böbrek nakli hastalarına RAPAMUNE oral solüsyon uygulamasını takiben sirolimus konsantrasyonları 3 ila 12 mg/m² doz aralığında doz orantısaldır.

Yiyeceklerin Etkisi:

Yüksek yağlı yemek ile birlikte RAPAMUNE uygulanan 24 sağlıklı gönüllüde C_{maks}, t_{maks} ve EAA sırasıyla %65, %32, ve %23 artış göstermiştir. Değişkenliği minimuma indirmek için RAPAMUNE tabletler sürekli yemekler ile birlikte ya da yemeklerden bağımsız olarak alınmalıdır. Greyfurt suyu CYP3A4 aracılı metabolizmayı etkiler. Bu sebeple greyfurt suyu tüketiminden kaçınılmalıdır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Karaciğer Yetmezliği Olan Hastalar:

Hafif ve orta seviye hepatik yetmezliği olan hastalarda (Child-Pugh A ya da B sınıflandırması) EAA ve t_{1/2} değerleri sırasıyla %61 ve %43 artmış; CL/F değeri normal sağlıklı gönüllülere kıyasla %33 azalmıştır. Ağır hepatik yetmezliği olan hastalarda (Child-Pugh C sınıflandırması) EAA ve t_{1/2} değerleri sırasıyla %210 ve %170 artmış; CL/F değeri normal sağlıklı gönüllülere kıyasla %67 azalmıştır. Hepatik yetmezliği olan hastalarda daha uzun olan yarılanma ömürleri kararlı duruma ulaşmanın gecikmesine sebep olmaktadır.

Çocuklar:

5-11 yaş ve 12–18 yaş aralığı içerisindeki pediyatrik diyaliz (glomerüler filtrasyon oranında %30 ila %50 azalma) hastalarında, ortalama ağırlık standartlı CL/F değeri yetişkinlerle (287 mL/h/kg) kıyaslandığında, daha küçük pediyatrik hastalarda (580 mL/h/kg) daha büyük pediyatrik hastalardan (450 mL/h/kg) daha büyüktür. Yaş grupları içerisindeki kişilerde yüksek değişkenlik gözlenmiştir.

Sirolimus konsantrasyonları, aynı zamanda siklosporin ve kortikostreoidler alan pediyatrik böbrek nakli hastalarının konsantrasyon kontrollü çalışmalarında ölçülmüştür. Hedef çukur konsantrasyonu 10-20 ng/mL'dir. Kararlı durumda, 6-11 yaşlarındaki 8 çocuk ortalama \pm standart sapma olmak üzere 1,75 \pm 0,71 mg/ gün (0,064 \pm 0,018 mg/kg, 1,65 \pm 0,43 mg/m²) dozunu alırken; 12-18 yaşlarında 14 adolesan ortalama \pm standart sapma olmak üzere 2,79 \pm 1,25 mg/gün (0,053 \pm 0,0150 mg/kg, 1,86 \pm 0,61 mg/m²) dozunu almıştır. Adolesanlar (136 mL/h/kg) ile kıyaslandığında daha küçük çocuklarda daha yüksek ağırlığa göre normalize edilmiş Cl/F (214 mL/h/kg) değeri gözlenmiştir. Bu veriler, benzer hedef konsantrasyonlara ulaşmak için daha küçük çocukların adolesanlar ve yetişkinlere göre daha yüksek vücut ağırlığına göre ayarlanmış dozlara ihtiyaç duyabileceğini göstermiştir. Ancak çocuklar için böyle özel dozlama önerilerinin geliştirilmesinin tamamen doğrulanması için daha fazla veriye ihtiyaç duyulmaktadır.

Yaşlılar :

RAPAMUNE ile yapılan klinik araştırmalar, 65 yaş üstündeki hastaların daha genç hastalardan daha farklı cevap verip vermeyeceklerini belirlemek için yeterli sayıda 65 yaş üstü hasta içermemektedir. 65 yaş üzerinde RAPAMUNE uygulanmış 35 böbrek nakli hastası, 18–65 yaş arası yetişkin popülasyon (n=822) ile benzer sonuçlar vermiştir

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik araştırmalarda gözlemlenmemiş ancak klinik olarak maruz kalınan seviye ile aynı maruziyet seviyesinde hayvan çalışmalarında görülmüş olan ve klinik kullanımla ilişkisi mümkün olan advers reaksiyonlar: pankreas adacık hücrelerinde vaküol boşluk oluşumu, testiküler tübüler dejenerasyon, gastrointestinal sistemde ülser oluşumu, kemik kırıkları ve kalluslar, hepatik hematopoiez ve pulmoner fosfolipidozis.

Sirolimusun, *in vitro* bakteriyel ters mutasyon testinde, Çin hamster ovaryum hücresinin kromozomal aberasyon testinde, fare lenfoma hücre ileri mutasyon testinde ve de *in vivo* fare mikronükleus testinde mutajenik olmadığı saptanmıştır.

Fare ve sıçanlarda yürütülen karsinojenite çalışmalarında lenfoma (erkek ve dişi fareler), hepatosellüler adenom ve karsinom (erkek fare) ve granülositik lösemi (dişi fare) görülmüştür. Malignitelerin (lenfoma) immünosupresif ajanların kronik kullanımına bağlı olduğu bilinmektedir. Ender olarak bu hastalarda maligniteler bildirilmiştir. Farelerde kronik ülseratif deri lezyonları artmıştır. Değişimler kronik immünosupresyon ile ilişkilendirilebilir. Sıçanlarda testiküler interstisyel hücre adenomları lüteinleyici hormon seviyelerine tür bağımlı verilen yanıtın olası belirleyicisidir ve genel olarak klinik açıdan belirginliğinin sınırlı olduğu düşünülür.

Üreme toksisitesi çalışmalarında erkek sıçanların fertilitesinde azalma gözlemlenmiştir. 13 haftalık bir sıçan çalışmasında sperm sayılarında kısmen geri-dönümlü azalmalar olduğu bildirilmiştir. Sıçan çalışmalarında ve bir maymun çalışmasında testiküler ağırlıklarda ve/ veya histolojik lezyonlarda (örneğin tübüler atrofi ve tübüler dev hücreler) azalma gözlemlenmiştir. Sirolimus sıçanlarda mortalite ya da fetal ağırlıkta azalma (iskelet osifikasyonundaki gecikmeler nedeniyle) olarak ortaya çıkmış embriyotoksitesite/ fetaltoksitesiteye sebep olmuştur (bkz. Bölüm 4.6).

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Polisorbat 80 (E433)

Phosal 50 PG (Fosfotidilkolin, propilen glikol, monodigliseridler, etanol, soya yağı asitleri ve askorbil palmitat)

6.2. Geçimsizlikler

RAPAMUNE su veya portakal suyu dışında greyfurt suyu da dahil başka hiçbir sıvı ile sulandırılmamalıdır (bkz. Bölüm 6.6).

RAPAMUNE Oral Solüsyonun içeriğinde polivinil klorür (PVC)'den di-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) ekstraksiyon hızının artmasına sebep olan polisorbat-80 bulunur. Sulandırma ve/veya uygulama için plastik bir kabın kullanıldığı durumda RAPAMUNE oral solüsyonun hemen içilmesi konusundaki talimatlara uyulması önemlidir (bkz. Bölüm 6.6).

6.3. Raf ömrü

24 ay

Şişe açıldıktan sonra 30 gündür.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

2°C-8°C arasında (buzdolabında) saklanmalıdır. Işıktan koruyunuz.

Şişe açıldıktan sonra bir ay içinde kullanılmalıdır. Eğer gerekirse hasta şişeyi kısa bir süre için (24 saati aşmamak kaydı ile), 25 °C'ye kadar olan oda sıcaklığında saklayabilir.

Doz için şırıngalar ve kapaklar sağlanmıştır. Ürün şırınga içinde 25 °C'ye kadar olan oda sıcaklığında veya buzdolabında 2-8°C arasında en çok 24 saat saklanabilir. Tek kullanımdan sonra şırınga atılmalıdır. Sulandırıldıktan sonra karışım hemen kullanılmalıdır.

Buzdolabında saklandığında şişelerde hafif bir bulanıklık oluşabilir; bu bulanıklık ürünün kalitesini etkilemez. Eğer bu tip bir bulanıklık oluşursa ürünü oda sıcaklığında bekletin ve bulanıklık geçinceye kadar yavaşça çalkalayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Her bir kutu 60 mL RAPAMUNE oral solüsyon içeren plastik burgulu kilitli kapaklı renkli cam şişe, 1 adet LDPE enjektör adaptörü, HDPE kapaklı polipropilen dozaj enjektörü ve kapağı ve dolu enjektörün hasta yanında dökülmeden güvenilir bir biçimde taşınmasını sağlayacak taşıma kılıfı içerir.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği' ve 'Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

Kullanım Talimatları:

Dozaj enjektörü şişedeki RAPAMUNE'den reçetelenen miktardaki ilacı alabilmek için kullanılır. Enjektöre doğru miktarda alınan RAPAMUNE, içinde en az 60 mL su veya portakal suyu bulunan sadece cam veya plastik bir bardağa aktarılır. Sulandırmak için greyfurt suyu dahil olmak üzere başka hiç bir sıvı kullanılmamalıdır. İyice karıştırılıp hemen içilmelidir. Daha sonra bardak tekrar su veya portakal suyu ile doldurulup (en az 120 mL) iyice karıştırılmalı ve hemen içilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Pfizer PFE İlaçları A.Ş.
Muallim Naci Cad. No:55
34347 Ortaköy-İstanbul
Tel: (212) 310 70 00
Faks: (212) 310 70 58

8. RUHSAT NUMARASI

112/73

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 11.07.2002

Ruhsat yenileme tarihi: 18.03.2014

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ