Оновлений переклад державною мовою інструкції про застосування лікарського засобу, автентичність якого підтверджена підписом Заявника або уповноваженого ним представника /
Updated translation into the state language of the package leaflet for the medicinal product, the authenticity of which is certified by the signature of the Applicant or their authorized representative

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказом Міністерства охорони здоров'я України
04.02.2022 № 229
Реєстраційне посвідчення
№ UA/19100/01/01

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказом Міністерства охорони здоров'я України
06.10.2026 № 1505

Переклад інструкції про застосування лікарського засобу державною мовою, автентичність якого підтверджена підписом Заявника або уповноваженого ним представника (**Листок-вкладиш: інформація для пацієнта**).

Заявник, країна: Пфайзер Ейч. Сі. Пі. Корпорейшн, США / Pfizer H.C.P. Corporation, USA

Виробник, країна:
Пфайзер Менюфекчуринг Дойчленд ГмбХ, Німеччина / Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Germany
(первинне та вторинне пакування, тестування при випуску та випробування стабільності, випуск серії)

Ново Нордіск Продакшн Ірландія Лімітед, Ірландія / Novo Nordisk Production Ireland Limited, Ireland
(виробництво та тестування при випуску проміжного продукту сиролімус наносистеми дисперсної)

Пфайзер Ірландія Фармасьютікалз Анлімітед Компані, Ірландія / Pfizer Ireland Pharmaceuticals Unlimited Company, Ireland
(тестування сиролімус наносистеми дисперсної, виробництво in bulk; первинне та вторинне пакування, тестування при випуску та випуск серії)

Пфайзер Інк., США / Pfizer Inc., USA
(випробування стабільності)

Рапамун / Rapamune®
Таблетки, вкриті оболонкою по 1 мг у блістерах №10х10



Інструкція з медичного застосування лікарського засобу (листок-вкладка): інформація для користувача

Рапамун 0,5 мг таблетки, вкриті оболонкою
Рапамун 1 мг таблетки, вкриті оболонкою
Рапамун 2 мг таблетки, вкриті оболонкою
сиролімус

Уважно прочитайте всю інструкцію з медичного застосування перед тим, як почати прийом даного препарату, оскільки вона містить важливу для вас інформацію.
- Збережіть цю інструкцію. Можливо, вам доведеться прочитати її ще раз.
- Якщо у вас виникнуть будь-які питання, зверніться до свого лікаря або фармацевта.
- Цей лікарський засіб був призначений вам. Не передавайте його іншим особам, навіть якщо їхні симптоми є такими ж, як і у вас, оскільки це може їм нашкодити.

Якщо у вас виникли побічні ефекти, проконсультуйтеся з лікарем або фармацевтом, навіть якщо це побічні ефекти, яких немає в цій інструкції. Див. розділ 4.

Зміст інструкції з медичного застосування
1. Опис препарату Рапамун і показання для його використання.
2. Що потрібно знати, перш ніж приймати Рапамун.
3. Як приймати Рапамун.
4. Можливі побічні ефекти.
5. Правила зберігання препарату Рапамун.
6. Склад пакування та додаткова інформація.

1. Опис препарату Рапамун і показання для його використання
Рапамун містить діючу речовину сиролімус, яка належить до групи лікарських засобів, що називаються імунодепресантами. Препарат допомагає контролювати імунну систему організму після пересадки нирки.
Рапамун призначається дорослим пацієнтам для профілактики відторгнення трансплантата нирки і зазвичай використовується разом з іншими імуносупресивними препаратами, які називаються кортикостероїдами, і спочатку (перші 2–3 місяці) з циклоспорином.
Рапамун також використовується для лікування пацієнтів зі спорадичним лімфангіолейоміоматозом (S-LAM) з помірним захворюванням легенів або порушенням функції легенів. S-LAM – рідкісне прогресуюче захворювання легенів, яке вражає переважно жінок репродуктивного віку. Найпоширенішим симптомом S-LAM є утруднене дихання.

2. Що потрібно знати, перш ніж приймати Рапамун.
Не приймайте Рапамун
- якщо у вас алергія на сиролімус або будь-яку іншу речовину цього препарату (зазначену у розділі 6).

Попередження та запобіжні заходи
Перед тим, як приймати Рапамун, проконсультуйтеся з вашим лікарем або фармацевтом.

Україна Представництво ... м. Київ ... ДЛЯ ДОКУМЕНТІВ

- Якщо у вас є проблеми з печінкою або у вас було захворювання, яке могло вразити печінку, повідомте про це свого лікаря, оскільки від цього залежить встановлення оптимальної для вас дози препарату Рапамун та визначення необхідності проведення додаткових аналізів крові.
- Рапамун, як і інші імуносупресивні препарати, може зменшити здатність вашого організму боротися з інфекціями та збільшити ризик розвитку раку в лімфоїдних тканинах та на шкірі.
- Якщо ваш індекс маси тіла (ІМТ) перевищує 30 кг/м^2, у вас може бути підвищений ризик ускладнень загоєння ран.
- Якщо ви вважаєтесь пацієнтом з високим ризиком відторгнення нирки, наприклад, якщо ви перенесли попередню трансплантацію нирки, яка була відторгнена організмом.

Ваш лікар проведе аналізи для перевірки рівня препарату Рапамун в крові. Також він проведе обстеження для перевірки функції нирок, для визначення рівня ліпідів в крові (холестерину та/або тригліцеридів) та, можливо, функції печінки під час лікування препаратом Рапамун.
Через підвищений ризик виникнення раку шкіри слід обмежити вплив на вас сонячних променів та ультрафіолетового випромінювання, захищати шкіру відповідними елементами одягу та використовувати сонцезахисний крем з високим коефіцієнтом захисту.

Діти та підлітки
Досвід застосування препарату Рапамун у дітей та підлітків віком до 18 років обмежений. Не рекомендується використовувати Рапамун в цій групі пацієнтів.

Прийом препарату Рапамун з іншими лікарськими засобами
Повідомте свого лікаря або фармацевта, якщо ви приймаєте, нещодавно приймали або можете приймати будь-які інші лікарські засоби.
Деякі лікарські засоби можуть перешкоджати дії препарату Рапамун, а тому може знадобитися корекція дози. Зокрема, ви повинні повідомити свого лікаря або фармацевта, якщо ви приймаєте будь-який із наступних лікарських засобів:

- будь-який інший імуносупресивний лікарський препарат;
- антибіотики або протигрибкові препарати, які використовуються для лікування інфекцій, наприклад кларитроміцин, еритроміцин, телітроміцин, тролеандоміцин, рифабутин, клотримазол, флуконазол та ітраконазол. Не рекомендується приймати Рапамун разом з рифампіцином, кетоконазолом або вориконазолом;
- будь-який лікарський препарат, який використовується при підвищеному артеріальному тиску або серцевих захворюваннях, включаючи нікардіпін, верапаміл та дилтіазем;
- протиепілептичні лікарські препарати, включаючи карбамазепін, фенобарбітал та фенітоїн;
- лікарські препарати, які використовуються для лікування виразок або інших проблем шлунково-кишкового тракту, такі як цизаприд, циметидин або метоклопрамід;

Україна Представництво Київ ДЛЯ ДОКУМЕНТІВ Експорт

- бромокриптин (використовується для лікування хвороби Паркінсона та різних гормональних порушень), даназол (використовується для лікування гінекологічних захворювань) або інгібітори протеази (наприклад, для лікування ВІЛ та гепатиту С, такі як ритонавір, індинавір, боцепревір та телапревір).
- звіробій (*Hypericum perforatum*).
- летермовір (противірусний лікарський засіб, що застосовується для профілактики цитомегаловірусної інфекції).
- канабідіол (застосовується, зокрема, для лікування судом).

Під час лікування препаратом Рапамун слід уникати введення живих вакцин. Перед вакцинацією повідомте свого лікаря або фармацевта, що ви приймаєте препарат Рапамун.
Застосування препарату Рапамун може призвести до підвищення рівня холестерину та тригліцеридів у крові (жирів у крові), що може потребувати лікування. Лікарські препарати, відомі як "статини" та "фібрати", які використовуються для лікування високого рівня холестерину та тригліцеридів, були пов'язані з підвищеним ризиком руйнування м'язових волокон (рабдоміоліз). Повідомте свого лікаря, якщо ви приймаєте лікарські препарати для зниження рівня жиру в крові.
Одночасне застосування препарату Рапамун та інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) (тип лікарських засобів, які застосовуються для зниження артеріального тиску) може викликати алергічні реакції. Повідомте свого лікаря, якщо ви приймаєте ці препарати.

Прийом Рапамун з їжею та напоями
Приймайте Рапамун завжди в однаковий спосіб: з їжею або без неї. Якщо ви віддаєте перевагу прийому Рапамуну разом з їжею, ви завжди повинні приймати препарат з нею. Якщо ви віддаєте перевагу прийому Рапамуну без їжі, завжди слід приймати препарат без їжі. Їжа може змінити кількість діючої речовини лікарського препарату, яка надходить у кров, і тому, приймаючи ліки завжди в однаковий спосіб, рівень препарату Рапамун у крові залишається більш стабільним.
Не приймайте Рапамун з соком грейпфрута.

Вагітність, лактація та фертильність
Рапамун не слід застосовувати під час вагітності, якщо це не є крайньою необхідністю. Ви повинні використовувати ефективні засоби контрацепції під час лікування препаратом Рапамун та протягом 12 тижнів після припинення лікування. Якщо ви вагітні або годуєте груддю, або думаєте, що можете бути вагітною або плануєте завагітніти, перед застосуванням цього препарату проконсультуйтесь зі своїм лікарем або фармацевтом.
Невідомо, чи проникає препарат Рапамун у грудне молоко. Пацієнткам, які приймають Рапамун, слід припинити годування груддю.
Є відомості про зменшення кількості сперматозоїдів під час застосування препарату Рапамун, яка зазвичай повертається до нормального рівня після припинення курсу лікування препаратом.

Керування транспортними засобами та робота з механізмами



Хоча очікується, що лікування препаратом Рапамун не вплине на вашу здатність керувати транспортним засобом, якщо у вас виникнуть сумніви, зверніться до вашого лікаря.

Рапамун містить лактозу та сахарозу
Препарат Рапамун містить 86,4 мг лактози і до 215,8 мг сахарози. Якщо ваш лікар повідомив вам, що ви маєте непереносимість деяких цукрів, зверніться до нього за отриманням консультації, перш ніж приймати цей препарат.

3. Як приймати Рапамун
Точно виконуйте вказівки щодо застосування цього препарату, зазначені вашим лікарем. Якщо ви сумніваєтеся, зверніться до свого лікаря або фармацевта ще раз. Ваш лікар визначить точну дозу препарату Рапамун, яку ви повинні приймати, та частоту з якою ви повинні це робити. Точно виконуйте вказівки вашого лікаря і ніколи не змінюйте дозу самостійно.
Рапамун призначений тільки для перорального застосування. Не роздавлюйте, не розжовуйте та не розламуйте таблетки. Повідомте свого лікаря, якщо у вас виникли труднощі з прийомом таблетки.
Не слід приймати кілька таблеток Рапамун 0,5 мг замість таблеток 1 мг та 2 мг, оскільки вони не є прямо взаємозамінними.
Рапамун завжди слід приймати в однаковий спосіб: з їжею або без неї.

Пересадка нирки
Ваш лікар призначить вам початкову дозу – 6 мг якомога швидше після операції з трансплантації нирки. Потім вам потрібно буде приймати по 2 мг препарату Рапамун щодня, поки лікар не призначить вам інше. Ваша доза буде скоригована залежно від рівня препарату Рапамун у крові. Ваш лікар повинен буде зробити аналізи крові для визначення концентрації препарату Рапамун.
Якщо ви також приймаєте циклоспорин, вам потрібно зробити перерву у прийомі цих двох лікарських препаратів приблизно у 4 години.
Рекомендується спочатку застосовувати Рапамун у поєднанні з циклоспорином та кортикостероїдами. Через 3 місяці ваш лікар може припинити прийом Рапамуну або циклоспорину, оскільки не рекомендується приймати ці ліки разом після закінчення цього терміну.

Спорадичний лімфангіолейоміоматоз (S-LAM)
Ваш лікар призначить вам 2 мг препарату Рапамун на день, доки не буде призначено інше. Ваша доза коригуватиметься залежно від рівня препарату Рапамун у вашій крові. Ваш лікар повинен буде провести аналізи крові для визначення концентрації препарату Рапамун.

Якщо ви прийняли більшу дозу препарату Рапамун, ніж потрібно
Якщо ви прийняли більшу дозу препарату, ніж вам було призначено, якомога швидше зв'яжіться з вашим лікарем або зверніться до найближчого відділення швидкої допомоги. Завжди носіть з собою етикетований блістер лікарського препарату, навіть якщо він порожній.

Якщо ви забули прийняти Рапамун

Україна Київ Представництво ДЛЯ ДОКУМЕНТІВ

Якщо ви забули прийняти Рапамун, прийміть його, як тільки ви згадаєте, але не протягом 4 годин після прийому дози препарату циклоспорин. Після цього продовжуйте приймати препарат у звичайному режимі. Не приймайте подвійну дозу, щоб компенсувати пропущену дозу, та завжди приймайте Рапамун та циклоспорин із приблизно 4-годинним інтервалом. Якщо ви зовсім забули прийняти дозу препарату Рапамун, вам слід повідомити про це свого лікаря.

Якщо ви припините прийом препарату Рапамун
Не припиняйте прийом препарату Рапамун, поки ваш лікар не повідомить вам про це, оскільки існує ризик відторгнення трансплантату.
Якщо у вас виникнуть додаткові питання щодо застосування цього препарату, зверніться за консультацією до вашого лікаря або фармацевта.

4. Можливі побічні ефекти.
Як і всі лікарські засоби, цей препарат може викликати побічні ефекти, хоча вони виникають не у всіх.

Алергічні реакції
Вам слід **негайно звернутися до лікаря**, якщо у вас є такі симптоми як-от набряк обличчя, язика та/або задньої частини рота (глотки) та/або утруднене дихання (ангіоедема), або лущення шкіри (ексфоліативний дерматит). Це можуть бути симптоми важкої алергічної реакції.

Пошкодження нирок з низьким вмістом клітин крові (тромбоцитопенічна пурпура/ гемолітико-уремічний синдром)
В разі прийому препарату разом із лікарськими засобами, які називаються інгібіторами кальциневрину (циклоспорин або такролімус), Рапамун може збільшити ризик захворювання, яке поєднує ушкодження нирок із низьким вмістом тромбоцитів та еритроцитів, із подразненням шкіри або без неї (тромбоцитопенічна пурпура/гемолітично-уремічний синдром). Якщо ви відчуваєте такі симптоми як гематоми (синці), шкірні висипання, зміни в сечі, перепади настрою або будь-які інші симптоми, які ви вважаєте серйозними, незвичайними або тривалими, зверніться до вашого лікаря.

Інфекції
Рапамун знижує захисні механізми вашого організму. Як наслідок, під час боротьби з інфекціями ваш організм буде не таким сильним, як раніше. Тому, якщо ви приймаєте Рапамун, ви можете підхопити більше інфекцій, ніж зазвичай, як-от інфекції шкіри, рота, шлунка та кишківника, легенів та сечовивідних шляхів (див. список нижче). Вам слід звернутися до вашого лікаря, якщо ви відчуваєте симптоми, які ви вважаєте серйозними, незвичайними або тривалими.

Частота побічних ефектів
Дуже часті: виникають у більш ніж 1 з 10 пацієнтів.
- скупчення рідини навколо нирки
- набряк тіла, включаючи кисті та стопи

Україна Представництво Пфайзер Експорт Б.В. м. Київ ідентифікаційний код ДЛЯ ДОКУМЕНТІВ

- біль
- лихоманка
- головний біль
- підвищення артеріального тиску
- біль у шлунку, діарея, запор, нудота
- зменшення кількості еритроцитів, зменшення кількості тромбоцитів
- підвищення рівня жиру в крові (холестерину та/або тригліцеридів), підвищення рівня цукру в крові, зниження рівня калію в крові, зниження рівня фосфору в крові, підвищення рівня лактатдегідрогенази в крові, підвищення рівня креатиніну в крові
- біль у суглобах
- акне
- інфекції сечовивідних шляхів
- пневмонія та інші бактеріальні, вірусні та грибкові інфекції
- зменшення кількості клітин крові, що борються з інфекцією (лейкоцитів)
- цукровий діабет
- відхилення у дослідженнях, які вимірюють показники функції печінки, підвищення рівня печінкових ферментів АСТ та/або АЛТ
- висипи на шкірі
- підвищення рівня білків у сечі
- порушення менструального циклу (включаючи відсутні, рідкісні або рясні місячні)
- повільне загоєння ран (розділення шарів хірургічної рани або шва)
- збільшення частоти серцевих скорочень
- існує загальна тенденція накопичення рідини у різних тканинах

Часті: виникають у від 1 до 10 із 100 пацієнтів

- інфекції (включаючи потенційно небезпечні інфекції)
- згустки крові в ногах
- згустки крові в легенях
- виразки у роті
- скупчення рідини в черевній порожнині
- ураження нирок зі зменшенням кількості тромбоцитів та еритроцитів, з висипом на шкірі або без неї (гемолітико-уремічний синдром)
- зменшення кількості типу лейкоцитів, які називаються нейтрофілами
- погіршення стану кісток
- запалення, яке може призвести до пошкодження легенів, накопичення рідини навколо легенів
- носова кровотеча
- рак шкіри
- інфекція нирок
- кісти в яєчниках
- накопичення рідини в мембрані, що оточує серце, що в деяких випадках може зменшити здатність серця перекачувати кров
- запалення підшлункової залози
- алергічні реакції

Україна Представництво м. Київ ДЛЯ ДОКУМЕНТІВ

- герпес
- цитомегаловірусна інфекція

Нечасті: виникають у від 1 до 10 пацієнтів на 1000
- рак лімфатичної тканини (лімфома/посттрансплантаційний лімфопроліферативний розлад), одночасне зниження еритроцитів, лейкоцитів та тромбоцитів
- легенева кровотеча
- білок в сечі, іноді у великій кількості і пов'язаний з побічними ефектами, такими як набряк
- рубцювання нирок, що може зменшити функцію нирок
- надлишок рідини в тканинах через порушення функцій лімфи
- зменшення кількості тромбоцитів у крові з висипом на шкірі або без неї (тромбоцитопенічна пурпура)
- важкі алергічні реакції, які можуть викликати лущення шкіри
- туберкульоз
- інфекція, спричинена вірусом Епштейна-Барр
- інфекційна діарея, спричинена бактеріями *Clostridium difficile*
- тяжке ураження печінки

Рідкісні: виникають у від 1 до 10 пацієнтів на 10000
- відкладення білка в повітряних мішках легенів, що може перешкоджати диханню
- важкі алергічні реакції, які можуть вплинути на кровоносні судини (див. розділ про алергічні реакції)

Частота невідома: неможливо оцінити їх частоту за наявними даними
- синдром задньої зворотної енцефалопатії (PRES), який є серйозним ураженням нервової системи, що має такі симптоми: головний біль, нудота, блювота, сплутаність свідомості, судоми та втрата зору. Якщо у вас є більше одного з цих симптомів, зверніться до вашого лікаря.

Пацієнти з S-LAM відчували подібні побічні ефекти, як і пацієнти з трансплантацією нирки, з додаванням втрати ваги, що може виникати у більш ніж 1 з 10 осіб.

Повідомлення про побічні ефекти
Якщо ви відчуваєте будь-які побічні ефекти, зверніться до вашого лікаря або фармацевта, навіть якщо мова йде про можливі побічні ефекти, які не зазначені у цій інструкції для медичного застосування. Ви також можете повідомити про них через Іспанську систему фармаконагляду за лікарськими засобами для медичного застосування: www.notificaRAM.es. Повідомляючи про побічні ефекти, ви можете допомогти надати більше інформації про безпеку застосування цього лікарського засобу.

5. Правила зберігання препарату Рапамун.
Зберігати цей препарат у недоступному для дітей місці.



Не використовувати цей препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на блістері та на картонній упаковці після слова «EXP». Терміном придатності вважається останній день вказаного місяця.
Зберігати за температури не вище 25 °С.
Зберігати блістер у зовнішній упаковці для захисту від дії світла.
Не викидайте лікарські засоби у стічні води або побутові відходи. Запитайте свого фармацевта, як утилізувати упаковки та лікарські засоби, які ви більше не застосовуєте. Таким чином ви допоможете захистити довкілля.

6. Склад паковання та додаткова інформація.
Склад препарату Рапамун
Діюча речовина – сиролімус.
Кожна таблетка Рапамун, вкрита оболонкою, по 0,5 мг містить 0,5 мг сиролімусу.
Кожна таблетка Рапамун, вкрита оболонкою, по 1 мг містить 1 мг сиролімусу.
Кожна таблетка Рапамун, вкрита оболонкою, по 2 мг містить 2 мг сиролімусу.

Іншими компонентами препарату є
Ядро таблетки: лактози моногідрат, макрогол, стеарат магнію, тальк.
Покриття таблетки (оболонка): макрогол, моноолеат гліцерину, фармацевтична глазур, сульфат кальцію, целюлоза мікрокристалічна, сахароза, діоксид титану, полоксамер 188, α-токоферол, повідон, карнаубський віск, друкарська фарба (шелак, червоний оксид заліза, пропіленгліколь [Е1520], концентрований розчин аміаку, симетикон). Таблетки по 0,5 мг та 2 мг також містять жовтий оксид заліза (Е172) та коричневий оксид заліза (Е172).

Зовнішній вигляд продукту та вміст паковання
Препарат Рапамун 0,5 мг являє собою таблетки трикутної форми, вкриті оболонкою, жовто-коричневого кольору, з гравіюванням «RAPAMUNE 0.5 mg» на одному боці.
Препарат Рапамун 1 мг являє собою таблетки трикутної форми, вкриті оболонкою, білого кольору, з гравіюванням «RAPAMUNE 1 mg» на одній стороні.
Препарат Рапамун 2 мг являє собою таблетки трикутної форми, вкриті оболонкою, від жовтого до бежевого кольору, з гравіюванням «RAPAMUNE 2 mg» на одній стороні.
Таблетки упаковані в блістери по 30 і 100 таблеток. У продажу можуть бути не всі розміри упаковки.

Власник реєстраційного посвідчення та відповідальний за виробництво
Власник реєстраційного посвідчення:
Пфайзер Єуроп МА ЕЕІГ (Pfizer Europe MA EEIG)
Бульвар де ла Плейн, 17
1050 Брюссель
Бельгія
Відповідальний за виробництво:
Пфайзер Ірландія Фармасьютікалз Анлімітед Компані (Pfizer Ireland Pharmaceuticals Unlimited Company)
Літтл Коннел, Ньюбрідж, Ко. Кілдер, W12 HX5, Ірландія
Пфайзер Менюфекчуринг Дойчленд ГмбХ (Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH)
Мусвальдаль 1, 79108 Фрайбург Ім Брайсгау,



Німеччина
Більше інформації про цей лікарський засіб ви можете дізнатися, звернувшись до місцевого представника власника реєстраційного посвідчення:

Іспанія
Pfizer, S.L.
Тел.: +34914909900

Дата останньої редакції даної інструкції: ММ/РРРР.

Детальна інформація про цей лікарський засіб розміщена на веб-сайті Європейського агентства лікарських засобів: http://www.ema.europa.eu/.



Оновлений переклад державною мовою короткої характеристики лікарського засобу, автентичність якого підтверджена підписом Заявника або уповноваженого ним представника /
Updated translation into the state language of the Summary of Product Characteristics, the authenticity of which is certified by the signature of the Applicant or their authorized representative

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказом Міністерства охорони здоров'я України
04.02.2022 № 229
Реєстраційне посвідчення
№ UA/19100/01/01

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказом Міністерства охорони здоров'я України
06.10.2026 № 1505

Переклад короткої характеристики лікарського засобу державною мовою, автентичність якого підтверджена підписом Заявника або уповноваженого ним представника

Заявник, країна: Пфайзер Ейч. Сі. Пі. Корпорейшн, США / Pfizer H.C.P. Corporation, USA

Виробник, країна:

Пфайзер Менюфекчуринг Дойчленд ГмбХ, Німеччина / Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Germany
(первинне та вторинне пакування, тестування при випуску та випробування стабільності, випуск серії)

Ново Нордіск Продакшн Ірландія Лімітед, Ірландія / Novo Nordisk Production Ireland Limited, Ireland
(виробництво та тестування при випуску проміжного продукту сиролімус наносистеми дисперсної)

Пфайзер Ірландія Фармасьютікалз Анлімітед Компані, Ірландія/ Pfizer Ireland Pharmaceuticals Unlimited Company, Ireland
(тестування сиролімус наносистеми дисперсної, виробництво in bulk; первинне та вторинне пакування, тестування при випуску та випуск серії)

Пфайзер Інк., США / Pfizer Inc., USA
(випробування стабільності)

Рапамун / Rapamune®
Таблетки, вкриті оболонкою по 1 мг у блістерах №10х10

Україна Представництво Пфайзер Експорт Бі.Ві. м. Київ ДЛЯ ДОКУМЕНТІВ

1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Рапамун 0,5 мг, таблетки, вкриті оболонкою
Рапамун 1 мг, таблетки, вкриті оболонкою
Рапамун 2 мг, таблетки, вкриті оболонкою

2. ЯКІСНИЙ І КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД

Рапамун 0,5 мг, таблетки, вкриті оболонкою
Кожна таблетка, вкрита оболонкою, містить 0,5 мг сиролімусу.

Рапамун 1 мг, таблетки, вкриті оболонкою
Кожна таблетка, вкрита оболонкою, містить 1 мг сиролімусу.

Рапамун 2 мг, таблетки, вкриті оболонкою
Кожна таблетка, вкрита оболонкою, містить 2 мг сиролімусу.

Допоміжні речовини з відомим ефектом

Рапамун 0,5 мг, таблетки, вкриті оболонкою
Кожна таблетка містить 86,4 мг моногідрату лактози й 215,7 мг сахарози.

Рапамун 1 мг, таблетки, вкриті оболонкою
Кожна таблетка містить 86,4 мг моногідрату лактози й 215,8 мг сахарози.

Рапамун 2 мг, таблетки, вкриті оболонкою
Кожна таблетка містить 86,4 мг моногідрату лактози й 214,4 мг сахарози.

Повний список допоміжних речовин наведено в розділі 6.1.

3. ЛІКАРСЬКА ФОРМА

Таблетка, вкрита оболонкою (таблетка).

Рапамун 0,5 мг, таблетки, вкриті оболонкою
Таблетка трикутної форми, жовто-коричневого кольору, вкрита оболонкою, з написом «RAPAMUNE 0.5 mg» на одному боці.

Рапамун 1 мг, таблетки, вкриті оболонкою
Таблетка трикутної форми, білого кольору, вкрита оболонкою, з написом «RAPAMUNE 1 mg» на одному боці.

Рапамун 2 мг, таблетки, вкриті оболонкою
Таблетка трикутної форми, від жовтого до бежевого кольору, вкрита оболонкою, з написом «RAPAMUNE 2 mg» на одному боці.

4. КЛІНІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

4.1 Показання

Препарат Рапамун показаний для профілактики відторгнення органів у дорослих пацієнтів з низьким і помірним імунологічним ризиком, які виступають реципієнтами ниркового трансплантата. Рекомендується спочатку протягом 2–3 місяців використовувати препарат Рапамун у комбінації з мікроемульсією циклоспорину й кортикостероїдами. Застосування

Україна
Представництво
ДЛЯ ДОКУМЕНТІВ

препарату Рапамун може бути продовжене як підтримувальна терапія в поєднанні з кортикостероїдами лише в разі можливості поступового припинення застосування мікроемульсії циклоспорину (див. розділи 4.2 і 5.1).

Препарат Рапамун показаний для лікування пацієнтів зі спорадичним лімфангіолейоміоматозом із захворюванням легенів помірного ступеня або зниженням функції легенів (див. розділи 4.2 і 5.1).

4.2 Спосіб застосування та дози

Дозування

Профілактика відторгнення органа

Лікування повинно починатися й залишатися під наглядом фахівця з трансплантології, що має відповідну кваліфікацію.

Початкова терапія (від 2 до 3 місяців після трансплантації)
Звичайний режим приймання препарату Рапамун — це однократна пероральна навантажувальна доза 6 мг, яку приймають якомога швидше після трансплантації, а потім 2 мг один раз на добу до отримання результатів терапевтичного моніторингу лікарського засобу (див. *Терапевтичний моніторинг лікарського засобу та коригування дози*). Потім дозу препарату Рапамун має бути індивідуалізовано для отримання залишкових рівнів у цільній крові від 4 до 12 нг/мл (хроматографічний аналіз). Терапію препаратом Рапамун слід оптимізувати завдяки поступовому зниженню дози стероїдів і мікроемульсії циклоспорину. Пропоновані діапазони залишкової концентрації циклоспорину протягом перших 2–3 місяців після трансплантації становлять 150–400 нг/мл (моноклональний аналіз або аналогічний метод) (див. розділ 4.5).

Щоб звести до мінімуму варіабельність, слід дотримуватися однакового інтервалу між прийманням препарату Рапамун і циклоспорину: приймати через 4 години після дози циклоспорину, а також не змінювати режим застосування щодо їжі й приймати постійно або з їжею, або без неї (див. розділ 5.2).

Підтримувальна терапія
Застосування циклоспорину слід поступово припиняти протягом 4–8 тижнів, а дозу препарату Рапамун слід коригувати для досягнення залишкового рівня в цільній крові від 12 до 20 нг/мл (хроматографічний аналіз; див. *Терапевтичний моніторинг лікарського засобу та коригування дози*). Препарат Рапамун слід призначати разом з кортикостероїдами. У пацієнтів, у яких припинити застосування циклоспорину не вдалося або неможливо, комбінація циклоспорину й препарату Рапамун не повинна підтримуватися більше 3 місяців після трансплантації. У таких пацієнтів, коли це клінічно доцільно, слід припинити застосування препарату Рапамун і призначити альтернативний режим імуносупресії.

Терапевтичний моніторинг лікарського засобу та коригування дози
Рівні сиролімусу в цільній крові слід ретельно контролювати в таких популяціях:

(1) у пацієнтів з порушенням функції печінки;
(2) за умови одночасного застосування індукторів або інгібіторів CYP3A4 та/або P-глікопротеїну (P-gp) і після їх відміни (див. розділ 4.5) та/або
(3) якщо дозування циклоспорину помітно знижено або його застосування припинено, оскільки в цих популяціях найбільша ймовірність особливих вимог до дозування.

Терапевтичний моніторинг лікарського засобу не повинен бути єдиною підставою для коригування терапії сиролімусом. Також варто ретельно розглянути клінічні ознаки/симптоми, результати біопсії тканини та лабораторні показники.

Україна м. Київ Представництво ... ДЛЯ ДОКУМЕНТІВ

У більшості пацієнтів, які отримували 2 мг препарату Рапамун через 4 години після циклоспорину, залишкові концентрації сиролімусу в цільній крові залишалися в межах цільового діапазону від 4 до 12 нг/мл (вираженого у вигляді значень, отриманих методом хроматографічного аналізу). Оптимальна терапія вимагає терапевтичного контролю концентрації лікарського засобу в усіх пацієнтів.

Оптимально коригувати дозу препарату Рапамун на основі кількох залишкових рівнів, отриманих більш ніж через 5 днів після попередньої зміни дозування.

Пацієнти можуть бути переведені з перорального розчину препарату Рапамун на таблетовану форму з еквівалентним дозуванням у мг. Рекомендується вимірювати залишкову концентрацію через 1–2 тижні після зміни лікарської форми або дозування таблеток, щоб переконатися, що залишкова концентрація залишається в межах рекомендованого цільового діапазону.

Після припинення терапії циклоспорином рекомендований цільовий діапазон залишкових концентрацій складає від 12 до 20 нг/мл (хроматографічний аналіз). Циклоспорин пригнічує метаболізм сиролімусу, і, отже, після припинення застосування циклоспорину концентрації сиролімусу знижуватимуться, якщо дозу сиролімусу не буде збільшено. У середньому доза сиролімусу повинна бути в 4 рази вищою, щоб урахувати як відсутність фармакокінетичної взаємодії (2-кратне збільшення), так і збільшену потребу в імунодепресанті за відсутності циклоспорину (2-кратне збільшення). Швидкість збільшення дози сиролімусу повинна відповідати швидкості виведення циклоспорину.

Якщо під час підтримувальної терапії (після припинення циклоспорину) потрібно подальше коригування дози, у більшості пацієнтів такі коригування можуть ґрунтуватися на простій пропорції: нова доза препарату Рапамун = поточна доза × (цільова концентрація / поточна концентрація). Якщо необхідно суттєво збільшити залишкові концентрації сиролімусу, на додаток до нової підтримуючої дози слід урахувати навантажувальну дозу: навантажувальна доза препарату Рапамун = 3 × (нова підтримуюча доза – поточна підтримуюча доза). Максимальна доза препарату Рапамун у будь-який день приймання не повинна перевищувати 40 мг. Якщо розрахована добова доза перевищує 40 мг через додавання навантажувальної дози, тоді навантажувальну дозу слід приймати протягом 2 днів. Залишкову концентрацію сиролімусу слід контролювати принаймні через 3–4 дні після приймання навантажувальної дози (доз).

Рекомендовані діапазони залишкових концентрацій сиролімусу протягом 24 годин приведено на основі хроматографічних методів аналізу. Для вимірювання концентрації сиролімусу в цільній крові використовувалося кілька методик аналізу. Наразі в клінічній практиці концентрації сиролімусу в цільній крові вимірюються як хроматографічними, так і імунологічними методами. Значення концентрації, отримані за допомогою цих різних методик, не є взаємозамінними. Усі концентрації сиролімусу, зазначені в цій короткій характеристиці лікарського засобу, були або виміряні з використанням хроматографічних методів, або перераховані в значення, еквівалентні отриманим хроматографічними методами. Коригування для потрапляння в цільовий діапазон слід проводити відповідно до аналізу, використовуваного для визначення залишкових концентрацій сиролімусу. Оскільки результати залежать від вибраного аналізу та лабораторії, вони можуть змінюватися з плином часу. Коригування для потрапляння в цільовий терапевтичний діапазон необхідно виконувати з ретельним урахуванням використовуваного в конкретному випадку методу аналізу. Тому лікарі повинні постійно отримувати інформацію від відповідальних представників своєї місцевої лабораторії про характеристики місцевого методу визначення концентрації сиролімусу.

Пацієнти зі спорадичним лімфангіолейоміоматозом (СЛАМ)

Лікування повинно починатися й залишатися під наглядом кваліфікованого фахівця.

Україна Київ Представництво ТОВ "Вістабіофарм" Експорт ЛЗ ДЛЯ ДОКУМЕНТІВ

Для пацієнтів із СЛАМ початкова доза препарату Рапамун повинна становити 2 мг/добу. Слід вимірювати залишкову концентрацію сиролімусу в цільній крові через 10–20 днів, разом із коригуванням дози для підтримання необхідної концентрації в діапазоні 5–15 нг/мл.

У більшості пацієнтів доза може коригуватися на підставі простої пропорції: нова доза препарату Рапамун = поточна доза × (цільова концентрація / поточна концентрація). Часті коригування дози препарату Рапамун на підставі нерівноважної концентрації сиролімусу можуть призвести до передозування або застосування недостатньої дози, оскільки сиролімус має тривалий період напіввиведення. Після коригування підтримуючої дози препарату Рапамун пацієнти повинні продовжувати приймати нову підтримуючу дозу принаймні протягом 7–14 днів до подальшого коригування дози з контролем концентрації. Після досягнення стабільної дози терапевтичний моніторинг лікарського засобу слід проводити принаймні кожні 3 місяці.

Дані контрольованих досліджень лікування СЛАМ тривалістю понад один рік наразі недоступні, тому в разі тривалого застосування слід переоцінити користь лікування.

Особливі групи пацієнтів

Популяція темношкірих пацієнтів
Доступна обмежена інформація, яка вказує на те, що для досягнення тієї ж ефективності, що й у інших пацієнтів, темношкірим реципієнтам ниркового трансплантата (переважно афроамериканцям) потрібні вищі дози й залишкові рівні сиролімусу. Дані про ефективність і безпечність занадто обмежені, щоб дати конкретні рекомендації щодо застосування сиролімусу в темношкірих реципієнтів.

Пацієнти літнього віку
Кількість учасників старше 65 років у клінічних дослідженнях розчину препарату Рапамун для перорального застосування не була достатньою, щоб оцінити різницю у відповіді на лікування пацієнтів цієї вікової групи та молодших пацієнтів (див. розділ 5.2).

Порушення функції нирок
Змінювати дозу препарату не потрібно (див. розділ 5.2).

Порушення функції печінки
Кліренс сиролімусу може бути знижений у пацієнтів з порушенням функції печінки (див. розділ 5.2). У пацієнтів із тяжким порушенням функції печінки рекомендується знизити підтримуючу дозу препарату Рапамун приблизно на половину.

У пацієнтів із порушенням функції печінки рекомендується ретельно контролювати залишкові рівні сиролімусу в цільній крові (див. *Терапевтичний моніторинг лікарського засобу та коригування дози*). Немає необхідності змінювати навантажувальну дозу препарату Рапамун.

У пацієнтів з тяжким порушенням функції печінки моніторинг слід проводити кожні 5–7 діб, доки 3 послідовні залишкові рівні не покажуть стабільні концентрації сиролімусу після коригування дози або після навантажувальної дози, оскільки тривалий період напіввиведення обумовлює затримку в досягненні рівноважного стану.

Популяція пацієнтів дитячого віку
Безпечність і ефективність препарату Рапамун у дітей і підлітків у віці до 18 років не встановлено.

Наявну наразі інформацію наведено в розділах 4.8, 5.1 та 5.2, але рекомендацій щодо дозування немає.

Україна Київ Представництво ДЛЯ ДОКУМЕНТІВ

Спосіб застосування

Препарат Рапамун призначений виключно для перорального застосування.

Біодоступність таблеток не визначалася після того, як вони були розчавлені, розжовані або розколоті, тому це не можна рекомендувати.

Щоб звести до мінімуму варіабельність, препарат Рапамун слід постійно приймати або з їжею, або без неї.

Слід уникати вживання грейпфрутового соку (див. розділ 4.5).

Використовувати замість таблеток 1 мг або інших дозувань відповідну кількість таблеток із дозуванням 0,5 мг заборонено (див. розділ 5.2).

4.3 Протипоказання

Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату, зазначених у розділі 6.1.

4.4 Особливості застосування

Препарат Рапамун недостатньо вивчений у пацієнтів з трансплантатом нирки з високим імунологічним ризиком, тому його використання в цій групі пацієнтів не рекомендується (див. розділ 5.1).

У пацієнтів з трансплантатом нирки із затримкою функції трансплантата сиролімус може відстрочити відновлення функції нирок.

Реакції гіперчутливості

Застосування сиролімусу супроводжувалося реакціями гіперчутливості, включно з анафілактичними або анафілактоїдними реакціями, набряком Квінке, ексфоліативним дерматитом і лейкоцитокластичним васкулітом (див. розділ 4.8).

Супутня терапія

Імунодепресанти (лише для реципієнтів ниркового трансплантату)
У клінічних дослідженнях сиролімус застосовувався одночасно з такими препаратами: такролімус, циклоспорин, азатіоприн, мікофенолату мофетил, кортикостероїди й цитотоксичні антитіла. Застосування сиролімусу в поєднанні з іншими імунодепресантами широко не досліджувалося.

За умови одночасного застосування препарату Рапамун і циклоспорину слід контролювати функцію нирок. Слід розглянути можливість відповідного коригування режиму імуносупресії у пацієнтів з підвищеним рівнем креатиніну в сироватці. Слід проявляти обережність у разі одночасного застосування з іншими препаратами, які, як відомо, мають згубний вплив на функцію нирок.

У пацієнтів, які отримували циклоспорин і препарат Рапамун більше 3 місяців, відзначався вищий рівень креатиніну в сироватці й більш низькі розрахункові швидкості клубочкової фільтрації порівняно з пацієнтами контрольної групи, які отримували циклоспорин і плацебо або азатіоприн. У пацієнтів, у яких було успішно припинено застосування циклоспорину, відзначався нижчий рівень креатиніну в сироватці й вища розрахована швидкість клубочкової фільтрації, а також нижча частота виникнення злоякісних новоутворень порівняно з пацієнтами, які продовжували приймати циклоспорин. Рекомендувати продовження

Україна
Представництво
ДЛЯ ДОКУМЕНТІВ

одночасного застосування циклоспорину й препарату Рапамун як підтримувальної терапії не можна.

Ґрунтуючись на інформації з подальших клінічних досліджень, використання препарату Рапамун, мікофенолату мофетилу й кортикостероїдів у поєднанні з індукцією антитіл до рецептора IL-2 (IL2R Ab) не рекомендується в разі пересадки нирки *de novo* (див. розділ 5.1).

Рекомендується виконувати періодичний кількісний аналіз виділення білка в сечі.
У дослідженні, у якому оцінювався перехід з інгібіторів кальциневрину на препарат Рапамун у пацієнтів з підтримуючою терапією після трансплантації нирки, підвищене виділення білка в сечі зазвичай спостерігалося через 6–24 місяці після переходу на препарат Рапамун (див. розділ 5.1). У 2 % пацієнтів у дослідженні також було зареєстровано новий початок нефрозу (нефротичний синдром) (див. розділ 4.8). Ґрунтуючись на інформації відкритого рандомізованого дослідження, перехід з інгібітора кальциневрину такролімусу на препарат Рапамун у пацієнтів з підтримуючою терапією після трансплантації нирки був пов'язаний з несприятливим профілем безпечності без підвищення ефективності й тому не може бути рекомендований (див. розділ 5.1).

Одночасне застосування препарату Рапамун з інгібітором кальциневрину може збільшити ризик появи індукованого інгібітором кальциневрину гемолітично-уремічного синдрому, тромботичної тромбоцитопенічної пурпури або тромботичної мікроангіопатії (ГУС/ТТП/ТМА).

Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази
У клінічних дослідженнях одночасне застосування препарату Рапамун й інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази та (або) фібратів переносилося добре. Під час терапії препаратом Рапамун із циклоспорином А або без нього за пацієнтами необхідно спостерігати на предмет підвищення рівня ліпідів, а за пацієнтами, які отримують інгібітор ГМГ-КоА-редуктази та (або) фібрат, слід спостерігати на предмет можливого розвитку рабдоміолізу та інших побічних реакцій, як це зазначається у відповідній короткій характеристиці лікарського засобу.

Ізоферменти цитохрому P450 та P-глікопротеїн
Спільне застосування сиролімусу із сильними інгібіторами CYP3A4 та/або ефлюксного транспортера лікарських засобів P-глікопротеїну (P-gp) (такими як кетоконазол, вориконазол, ітраконазол, телітроміцин або кларитроміцин) може призводити до підвищення концентрації сиролімусу в крові і не рекомендується.

Спільне застосування із сильними індукторами CYP3A4 та/або P-gp (такими як рифампін, рифабутин) не рекомендується.

Якщо уникнути спільного застосування індукторів або інгібіторів CYP3A4 та/або P-gp неможливо, рекомендується проводити моніторинг мінімальних концентрацій сиролімусу в цільній крові та клінічного стану пацієнта під час їх одночасного застосування із сиролімусом, а також після їх відміни. Може виникнути необхідність у корекції дози сиролімусу (див. розділи 4.2 та 4.5).

Набряк Квінке
Спільне застосування препарату Рапамун й інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) призвело до реакцій типу набряку Квінке. Підвищені рівні сиролімусу, наприклад, через взаємодію із сильними інгібіторами CYP3A4 (з супутніми інгібіторами АПФ або без них) також можуть посилювати набряк Квінке (див. розділ 4.5). У деяких випадках набряк Квінке зникає після припинення застосування або зменшення дози препарату Рапамун.

Підвищена частота підтвердженого біопсією гострого відторгнення (ПБГВ) у реципієнтів ниркового трансплантату спостерігалася в разі одночасного застосування сиролімусу з інгібіторами АПФ (див. розділ 5.1). У разі одночасного приймання інгібіторів АПФ слід

Україна Представництво ДЛЯ ДОКУМЕНТІВ

уважно спостерігати за пацієнтами, які отримують сиролімус.

Вакцинація
Імунодепресанти можуть впливати на відповідь на вакцинацію. Під час лікування імунодепресантами, зокрема препаратом Рапамун, вакцинація може бути менш ефективною. Під час лікування препаратом Рапамун слід уникати використання живих вакцин.

Злоякісне новоутворення

Імуносупресія може спричиняти підвищену схильність до інфекцій, а також можливий розвиток лімфоми та інших злоякісних новоутворень, особливо на шкірі (розділ 4.8). Як завжди для пацієнтів з підвищеним ризиком раку шкіри, вплив сонячного світла й ультрафіолетового (УФ) світла слід обмежувати за допомогою захисного одягу й використання сонцезахисного крему з високим коефіцієнтом захисту.

Інфекції

Надмірне пригнічення імунної системи може також збільшити схильність до інфекцій, включно з опортуністичними інфекціями (бактеріальні, грибкові, вірусні та найпростіші), летальними інфекціями та сепсисом.

Серед цих захворювань у реципієнтів ниркового трансплантату — нефропатія, пов'язана з вірусом ВК, і прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія (ПМЛ), пов'язана з вірусом Джона Каннінгема. Ці інфекції часто пов'язані з високим загальним імуносупресивним навантаженням і можуть призвести до серйозних або летальних станів, які лікарі повинні враховувати під час диференціальної діагностики в пацієнтів з ослабленим імунітетом з функцією нирок, що погіршується, або неврологічними симптомами.

Повідомлялося про випадки пневмонії, спричиненої *Pneumocystis carinii*, у реципієнтів ниркового трансплантату, які не отримували протимікробну профілактику. Тому протимікробну профілактику проти пневмонії, спричиненої *Pneumocystis carinii*, слід проводити протягом перших 12 місяців після трансплантації.

Профілактику інфекції, спричиненої цитомегаловірусом (ЦМВ), рекомендується проводити протягом 3 місяців після ниркової трансплантації, особливо в пацієнтів із підвищеним ризиком захворювання на ЦМВ.

Порушення функції печінки

У пацієнтів із порушенням функції печінки рекомендується ретельно контролювати залишкові рівні сиролімусу в цільній крові. У пацієнтів із тяжким порушенням функції печінки рекомендується зниження підтримуючої дози вполовину у зв'язку зі зниженням кліренсу (див. розділи 4.2 і 5.2). Оскільки в цих пацієнтів період напіввиведення збільшується, терапевтичний моніторинг лікарського засобу після навантажувальної дози або зміни дози слід проводити протягом тривалого періоду часу до досягнення стабільних концентрацій (див. розділи 4.2 і 5.2).

Популяції реципієнтів трансплантатів легенів і печінки

Безпечність і ефективність застосування препарату Рапамун як імуносупресивної терапії не встановлені в реципієнтів трансплантату легенів або печінки, а тому застосування препарату в таких пацієнтів не рекомендується.

У двох клінічних дослідженнях за участю пацієнтів, які перенесли трансплантацію печінки *de novo*, використання сиролімусу в поєднанні із циклоспорином або такролімусом було пов'язано зі збільшенням частоти тромбозу печінкової артерії, що в основному призводило до

Україна Представництво Для документів Pfizer Export B.V. м. Київ

втрати трансплантата або смерті.

Клінічне дослідження реципієнтів трансплантату печінки, відібраних випадково для переходу зі схеми на основі інгібітора кальциневрину (ІКН) на схему на основі сиролімусу порівняно з продовженням схеми на основі ІКН, протягом 6–144 місяців після трансплантації печінки не продемонструвало переваги в скоригованій за вихідним рівнем ШКФ через 12 місяців (–4,45 мл/хв і –3,07 мл/хв відповідно). У дослідженні також не вдалося продемонструвати не меншу ефективність за показниками швидкості комбінованої втрати трансплантата, відсутніх даних про виживання або летальних випадків у групі переходу на сиролімус порівняно з групою продовження терапії ІКН. Частота летальних наслідків у групі, що одержувала сиролімус, була вищою, ніж у групі продовження лікування ІКН, хоча різниця не мала статистичної значущості. Частота передчасного припинення участі в дослідженні, побічних реакцій загалом (і інфекцій зокрема) і підтвердженого біопсією гострого відторгнення трансплантата печінки через 12 місяців була суттєво вищою в групі переходу на сиролімус порівняно з групою продовження терапії ІКН.

Найбільш часті випадки неспроможності бронхіального анастомозу з летальними наслідками повідомлялись у пацієнтів після трансплантації легенів *de novo*, коли сиролімус застосовувався в рамках схеми імуносупресивного лікування.

Системний вплив

Повідомлялося про випадки порушення або сповільнення загоєння ран у пацієнтів, які отримували препарат Рапамун, зокрема лімфоцеле в реципієнтів трансплантату нирки та розходження країв рани. Згідно з даними з медичних джерел, пацієнти з індексом маси тіла (ІМТ) понад 30 кг/м^2 можуть зіткнутися з підвищеним ризиком порушення загоєння ран.

Також повідомлялося про випадки накопичення рідини, зокрема периферичний набряк, плевральний випіт і перикардіальний випіт (включно з гемодинамічно значущими випотами в дітей і дорослих) у пацієнтів, які отримували препарат Рапамун.

Застосування препарату Рапамун супроводжувалося підвищенням рівня холестерину та тригліцеридів у сироватці крові, що може потребувати відповідного лікування. За пацієнтами, яким вводять препарат Рапамун, слід спостерігати на предмет гіперліпідемії за допомогою лабораторних тестів, а в разі виявлення гіперліпідемії слід почати такі втручання, як дієта, фізичні вправи й гіполіпідемічні засоби. Перед початком імуносупресивного лікування за схемою з препаратом Рапамун слід розглянути співвідношення користі й ризику для пацієнтів із встановленою гіперліпідемією. Аналогічним чином слід переоцінити співвідношення користі й ризику щодо продовження терапії препаратом Рапамун у пацієнтів з тяжкою рефрактерною гіперліпідемією.

Сахароза й лактоза

Сахароза
Цей препарат не можна призначати пацієнтам з рідкісною спадковою непереносимістю фруктози, глюкозо-галактозною мальабсорбцією або недостатністю цукрази-ізомальтази.

Лактоза
Пацієнтам із такими рідкісними спадковими захворюваннями, як непереносимість галактози, лактазна недостатність саамів або синдром мальабсорбції глюкози та галактози, не слід приймати цей лікарський засіб.

4.5 Взаємодія з іншими лікарськими засобами й інші види взаємодій

Сиролімус інтенсивно метаболізується ізоферментом CYP3A4 у стінці кишківника й печінці. Сиролімус також є субстратом для ефлюксного насосу, що забезпечує множинну лікарську стійкість, Р-глікопротеїну (P-gp), розташованого в тонкому кишківнику. Отже, на абсорбцію

Україна Представництво ДЛЯ ДОКУМЕНТІВ

й подальше виведення сиролімусу можуть впливати речовини, що впливають на ці білки. Інгібітори CYP3A4 (такі як кетоконазол, вориконазол, ітраконазол, телітроміцин або кларитроміцин) знижують метаболізм сиролімусу й підвищують концентрацію сиролімусу. Індуктори CYP3A4 (такі як рифампіцин або рифабутин) збільшують метаболізм сиролімусу й знижують концентрацію сиролімусу. Спільне застосування сиролімусу із сильними інгібіторами CYP3A4 або індукторами CYP3A4 не рекомендується (див. розділ 4.4).

Рифампіцин (індуктор CYP3A4)

Уведення багаторазових доз рифампіцину знизило концентрацію сиролімусу в цільній крові після одноразового приймання 10 мг перорального розчину препарату Рапамун. Рифампіцин збільшував кліренс сиролімусу приблизно в 5,5 рази й знижував AUC і C_{max} приблизно на 82 % і 71 % відповідно. Спільне застосування сиролімусу й рифампіцину не рекомендується (див. розділ 4.4).

Кетоконазол (інгібітор CYP3A4)

Застосування багаторазових доз кетоконазолу суттєво впливало на швидкість і ступінь всмоктування та вплив сиролімусу з розчину препарату Рапамун для перорального застосування, що відображається збільшенням показників C_{max}, t_{max} і AUC сиролімусу в 4,4, 1,4 та 10,9 рази відповідно. Спільне застосування сиролімусу й кетоконазолу не рекомендується (див. розділ 4.4).

Вориконазол (інгібітор CYP3A4)

Повідомлялося, що спільне застосування сиролімусу (разова доза 2 мг) з багаторазовим прийманням вориконазолу для перорального застосування (400 мг кожні 12 годин протягом 1 дня, потім 100 мг кожні 12 годин протягом 8 днів) у здорових добровольців збільшує C_{max} і AUC сиролімусу в середньому в 7 і 11 разів відповідно. Спільне застосування сиролімусу й вориконазолу не рекомендується (див. розділ 4.4).

Дилтіазем (інгібітор CYP3A4)

Одночасне приймання розчину препарату Рапамун для перорального застосування в дозі 10 мг і дилтіазему в дозі 120 мг суттєво вплинуло на біодоступність сиролімусу. Показники C_{max}, t_{max} і AUC сиролімусу збільшувались у 1,4, 1,3 та 1,6 рази відповідно. Сиролімус не впливав на фармакокінетику ані дилтіазему, ані його метаболітів дезацетилдилтіазему та десметилдилтіазему. Якщо застосовується дилтіазем, слід контролювати рівень сиролімусу в крові й може знадобитися коригування дози.

Верапаміл (інгібітор CYP3A4)

Багаторазове приймання розчину верапамілу й сиролімусу для перорального застосування значно вплинуло на швидкість і ступінь всмоктування обох лікарських препаратів. Показники C_{max}, t_{max} і AUC сиролімусу в цільній крові збільшувались у 2,3, 1,1 та 2,2 рази відповідно. Показники C_{max} і AUC S-(-) верапамілу в плазмі крові були збільшені в 1,5 рази, а показник t_{max} знизився на 24 %. Слід контролювати рівні сиролімусу й розглянути питання про відповідне зниження доз обох лікарських препаратів.

Еритроміцин (інгібітор CYP3A4)

Багаторазове приймання розчину еритроміцину й сиролімусу для перорального застосування значно підвищило швидкість і ступінь всмоктування обох лікарських препаратів. Показники C_{max}, t_{max} і AUC сиролімусу в цільній крові збільшувались у 4,4, 1,4 та 4,2 рази відповідно. Показники Cmax, t_{max} і AUC еритроміцину основи в плазмі крові збільшувались у 1,6, 1,3 та 1,7 рази відповідно. Слід контролювати рівні сиролімусу й розглянути питання про відповідне зниження доз обох лікарських препаратів.

Україна Представництво ... м. Київ ... ДЛЯ ДОКУМЕНТІВ

Циклоспорин (субстрат CYP3A4)

Швидкість і ступінь всмоктування сиролімусу були значно збільшені циклоспорином А (CsA). Сиролімус, що вводиться одночасно (5 мг) і через 2 години (5 мг) і 4 години (10 мг) після введення CsA (300 мг), призводив до збільшення показника AUC сиролімусу приблизно на 183 %, 141 % і 80 % відповідно. Вплив CsA також позначався в збільшенні показників C_{max} і t_{max} сиролімусу. Під час приймання за 2 години до введення CsA показники C_{max} і AUC сиролімусу не змінилися. Разова доза сиролімусу не впливала на фармакокінетику циклоспорину (мікроемульсії) у здорових добровольців за умови одночасного введення або з інтервалом 4 години. Рекомендується вводити препарат Рапамун через 4 години після циклоспорину (мікроемульсії).

Канабідіол (інгібітор P-gp)

Надходили повідомлення про підвищення рівнів сиролімусу в крові в разі одночасного застосуванні з канабідіолом. У дослідженні за участю здорових добровольців одночасне застосування канабідіолу з іншим інгібітором mTOR для перорального застосування призводило до збільшення експозиції інгібітора mTOR приблизно у 2,5 рази як за показниками Cmax, так і AUC. Цей ефект зумовлений інгібуванням канабідіолом кишкового ефлюксу, опосередкованого P-gp.
Слід дотримуватися обережності при одночасному застосуванні канабідіолу та препарату Рапамун, здійснюючи ретельний моніторинг розвитку побічних реакцій. Необхідно контролювати рівні сиролімусу в крові та за потреби коригувати дозу (див. розділи 4.2 та 4.4).

Пероральні контрацептиви

Клінічно значущої фармакокінетичної взаємодії між розчином препарату Рапамун для перорального застосування і 0,3 мг норгестрелу/0,03 мг етинілестрадіолу не спостерігалося. Хоча результати дослідження взаємодії одноразової дози з пероральним контрацептивом припускають відсутність фармакокінетичної взаємодії, результати не можуть виключити можливість змін фармакокінетики, які можуть вплинути на ефективність перорального контрацептиву під час тривалого лікування препаратом Рапамун.

Інші можливі взаємодії

Інгібітори CYP3A4 можуть знижувати метаболізм сиролімусу й підвищувати рівень сиролімусу в крові. До таких інгібіторів належать певні протигрибкові засоби (наприклад, клотримазол, флуконазол, ітраконазол, вориконазол), певні антибіотики (наприклад, тролеандоміцин, телітроміцин, кларитроміцин), певні інгібітори протеаз (наприклад, ритонавір, індинавір, боцепревір і телапревір), нікардипін, бромокриптин, циметидин, даназол і летермовір.

Індуктори CYP3 A4 можуть збільшувати інтенсивність метаболізму сиролімусу й знижувати рівень сиролімусу в крові (наприклад, звіробій *(Hypericum perforatum)*, протисудомні засоби: карбамазепін, фенобарбітал, фенітоїн).

Хоча сиролімус пригнічує мікросомальні цитохроми печінки людини родини P_{450} CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 і CYP3A4/5 *in vitro*, не очікується, що активна речовина буде пригнічувати активність цих ізоферментів *in vivo*, оскільки концентрації сиролімусу, необхідні для пригнічення, набагато вищі, ніж у пацієнтів, які отримують терапевтичні дози препарату Рапамун. Інгібітори P-gp можуть зменшувати відтік сиролімусу з клітин кишківника й підвищувати концентрацію сиролімусу.

Грейпфрутовий сік впливає на метаболізм, опосередкований CYP3A4, тому слід уникати його вживання.

Україна Представництво ДЛЯ ДОКУМЕНТІВ

Фармакокінетичні взаємодії можуть спостерігатися зі шлунково-кишковими прокінетичними препаратами, такими як цизаприд і метоклопрамід.

Клінічно значущої фармакокінетичної взаємодії між сиролімусом і будь-якою з таких речовин: ацикловір, аторвастатин, дигоксин, глібенкламід, метилпреднізолон, ніфедипін, преднізолон і триметоприм/сульфаметоксазол, не спостерігалося.

Популяція пацієнтів дитячого віку

Дослідження взаємодії лікарських засобів проводилися лише в дорослих пацієнтів.

4.6 Фертильність, вагітність і лактація

Жінки дітородного віку

Під час терапії препаратом Рапамун і протягом 12 тижнів після припинення приймання препарату Рапамун необхідно використовувати ефективні протизаплідні засоби (див. розділ 4.5).

Вагітність

Дані щодо застосування сиролімусу у вагітних жінок наразі обмежені або повністю відсутні. У ході досліджень на тваринах була виявлена репродуктивна токсичність (див. розділ 5.3). Потенційний ризик для людини невідомий. Препарат Рапамун не можна застосовувати під час вагітності, окрім випадків нагальної потреби. Під час терапії препаратом Рапамун і протягом 12 тижнів після припинення застосування препарату Рапамун необхідно використовувати ефективні протизаплідні засоби.

Застосування в період грудного вигодовування

Після приймання сиролімусу, міченого радіоактивним ізотопом, радіоактивність виділяється в молоко щурів, які годують. Невідомо, чи проникає сиролімус у грудне молоко людей. Через можливість виникнення побічних реакцій під впливом сиролімусу в немовлят, яких годують груддю, грудне вигодовування слід припинити під час лікування препаратом Рапамун.

Вплив на репродуктивну функцію

У деяких пацієнтів, які отримували препарат Рапамун, спостерігалися порушення показників сперми. У більшості випадків після припинення застосування препарату Рапамун ці ефекти були оборотними (див. розділ 5.3).

4.7 Здатність впливати на швидкість реакції під час керування автотранспортом або іншими механізмами

Відомостей щодо впливу препарату Рапамун на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами наразі немає. Дослідження впливу на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами не проводилися.

4.8 Небажані явища

Побічні реакції, що спостерігаються під час профілактики відторгнення органа в разі трансплантації нирки

Найчастішими побічними реакціями (зустрічаються у > 10 % пацієнтів) є тромбоцитопенія, анемія, гіпертермія, гіпертензія, гіпокаліємія, гіпофосфатемія, інфекція сечовивідних шляхів, гіперхолестеринемія, гіперглікемія, гіпертригліцеридемія, біль в області живота, лімфоцеле,

Україна Представництво м. Київ ДЛЯ ДОКУМЕНТІВ Експорт

периферичний набряк, біль у суглобах, акне, діарея, біль, закреп, нудота, головний біль, підвищення рівня креатиніну в крові й підвищення рівня лактатдегідрогенази (ЛДГ) у крові.

Частота виникнення будь-яких побічних реакцій може збільшуватися за збільшенням залишкового рівня сиролімусу.

Наведений нижче перелік побічних реакцій заснований на досвіді клінічних досліджень і досвіді використання в постреєстраційному періоді.

За системно-органними класами побічні реакції перелічено під заголовками частоти (кількість пацієнтів, у яких, як очікується, розвинеться реакція), з використанням таких категорій: дуже часто (≥ 1/10); часто (від ≥ 1/100 до < 1/10); нечасто (від ≥ 1/1000 до < 1/100); рідко (від ≥ 1/10 000 до < 1/1000); невідомо (неможливо оцінити за наявними даними).

У кожній групі частоти небажані реакції представлені в порядку зменшення серйозності.

Більшість пацієнтів проходили лікування за імуносупресивними схемами, які включали препарат Рапамун у поєднанні з іншими імунодепресантами.

Системно-органний клас	**Дуже часто (≥ 1/10)**	**Часто (від ≥ 1/100 до < 1/10)**	**Нечасто (від ≥ 1/1000 до < 1/100)**	**Рідко (від ≥ 1/10 000 до < 1/1000)**	**Частота невідома (не можна встановити на підставі наявних даних)**
Інфекційні та паразитарні захворювання	Пневмонія; грибкова інфекція; вірусна інфекція; бактеріальна інфекція; інфекція простого герпесу; інфекція сечовивідних шляхів	Сепсис; пієлонефрит; цитомегаловірусна інфекція; оперізуючий герпес, спричинений вірусом вітряної віспи	Коліт *Clostridium difficile*; мікобактеріальна інфекція (зокрема туберкульоз); інфекція вірусу Епштейна — Барр		
Доброякісні, злоякісні та неуточнені новоутворення (зокрема кісти та поліпи)		Немеланомний рак шкіри*	Лімфома*; злоякісна меланома*; посттрансплантаційне лімфопроліферативне захворювання		Нейроендокринна карцинома шкіри*
Розлади з боку кровоносної й лімфатичної систем	Тромбоцитопенія; анемія; лейкопенія	Гемолітико-уремічний синдром; нейтропенія	Панцитопенія; тромботична тромбоцитопенічна пурпура		

Україна Представництво ... м. Київ ... ДЛЯ ДОКУМЕНТІВ

Розлади з боку імунної системи		Гіперчутливість (зокрема ангіоневротичний набряк, анафілактична реакція й анафілактоїдна реакція)			
Метаболічні та аліментарні розлади	Гіпокаліємія; гіпофосфатемія; гіперліпідемія (зокрема гіперхолестеринемія); гіперглікемія; гіпертригліцеридемія; цукровий діабет				
Розлади з боку нервової системи	Головний біль				Синдром зворотної задньої енцефалопатії
Розлади з боку серця	Тахікардія	Перикардіальний випіт			
Судинні розлади	Гіпертензія; лімфоцеле	Венозний тромбоз (зокрема тромбоз глибоких вен)	Лімфедема		
Розлади з боку респіраторної системи, грудної клітки та середостіння		Легенева емболія; пневмоніт*; плевральний випіт; носова кровотеча	Легенева кровотеча	Альвеолярний протеїноз	
Розлади з боку шлунково-кишкового тракту	Біль у животі; закреп; діарея; нудота	Панкреатит; стоматит; асцит			
Гепатобіліарні розлади	Порушення функції печінки (зокрема підвищення рівня аланінамінотрансферази й підвищення рівня аспартатамінотрансферази)		Печінкова недостатність*		

Україна м. Київ Представництво ТОВ "Б.І.В." ДЛЯ ДОКУМЕНТІВ

Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини	Висип; вугровий висип		Ексфоліативний дерматит	Лейкокластичний васкуліт	
Розлади з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини	Артралгія	Остеонекроз			
Розлади з боку нирок і сечовивідної системи	Протеїнурія		Нефротичний синдром (див. розділ 4.4); фокально-сегментарний гломерулосклероз *		
Розлади з боку статевої системи та молочних залоз	Порушення менструального циклу (зокрема аменорея й менорагія)	Кіста яєчника			
Загальні розлади та реакції у місці введення	Набряк; периферичний набряк; пірексія; біль; порушення загоєння*				
Лабораторні дослідження	Підвищення лактатдегідрогенази в крові; підвищення креатиніну в крові				

* Див. розділ нижче.

Опис окремих побічних реакцій

Імуносупресія збільшує сприйнятливість до розвитку лімфоми та інших злоякісних новоутворень, особливо на шкірі (див. розділ 4.4).

Серед пацієнтів, які отримували імунодепресанти, зокрема препарат Рапамун, повідомлялося про випадки нефропатії, пов'язаної з вірусом ВК, а також про випадки прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії (ПМЛ), пов'язаної з вірусом Джона Каннінгема.

Повідомлялося про гепатотоксичність. Ризик може збільшуватися зі збільшенням залишкового рівня сиролімусу. Надходили рідкісні повідомлення про летальний некроз печінки з підвищеним залишковим рівнем сиролімусу.

Україна Представництво Pfizer Export B.V. Київ ДЛЯ ДОКУМЕНТІВ

Випадки інтерстиціальної хвороби легенів (зокрема пневмоніт і нечасто облітеруючий бронхіоліт з пневмонією, що організується (BOOP), і легеневий фіброз), деякі з летальними наслідками, без будь-якої встановленої інфекційної етіології спостерігались у пацієнтів, які отримували імуносупресивне лікування включно з препаратом Рапамун. У деяких випадках інтерстиціальна хвороба легенів зникає після припинення застосування препарату Рапамун або зменшення його дози. Ризик може збільшуватися зі збільшенням залишкового рівня сиролімусу.

Повідомлялося про порушення загоєння після трансплантації, зокрема розходження швів апоневрозу, післяопераційну грижу й порушення анастомозу (наприклад, рани, судин, дихальних шляхів, сечовивідних шляхів, жовчовивідних шляхів).

У деяких пацієнтів, які отримували препарат Рапамун, спостерігалися порушення показників сперми. У більшості випадків після припинення застосування препарату Рапамун ці ефекти були оборотними (див. розділ 5.3).

У пацієнтів із затримкою функції трансплантата сиролімус може відстрочити відновлення функції нирок.

Одночасне застосування сиролімусу з інгібітором кальциневрину може збільшити ризик появи ІКН-індукованого ГУС/ТТП/ТМА.

Повідомлялося про фокальний сегментарний гломерулосклероз.

Також повідомлялося про випадки накопичення рідини, зокрема периферичний набряк, плевральний випіт і перикардіальний випіт (включно з гемодинамічно значущими випотами в дітей і дорослих) у пацієнтів, які отримували препарат Рапамун.

Під час дослідження з оцінювання безпечності та ефективності переходу із застосування інгібіторів кальциневрину на застосування сиролімусу (цільові рівні становили 12–20 нг/мл у пацієнтів, які отримували підтримуючу терапію після трансплантації нирки, включення до дослідження було припинено в підгрупі пацієнтів (n = 90) із вихідною швидкістю клубочкової фільтрації менше 40 мл/хв (див. розділ 5.1)). У цій групі лікування сиролімусом спостерігався вищий рівень серйозних побічних реакцій, зокрема пневмонії, гострого відторгнення, втрати трансплантата й летальних наслідків (n = 60, медіанний час після трансплантації 36 місяців).

Повідомлялося про випадки появи кіст яєчників і порушення менструального циклу (зокрема аменорею й менорагію). Пацієнтів із симптоматичними кістами яєчників слід направляти для подальшого обстеження. Частота появи кіст яєчників може бути вищою в жінок у пременопаузі порівняно з жінками в постменопаузі. У деяких випадках кісти яєчників і такі порушення менструального циклу зникли після припинення застосування препарату Рапамун.

Популяція пацієнтів дитячого віку

Контрольовані клінічні дослідження з дозуванням, порівнянним із тим, яке наразі показане для використання препарату Рапамун у дорослих, не проводилися в дітей і підлітків молодше 18 років.

Оцінювання безпечності проводили протягом контрольованого клінічного дослідження за участю пацієнтів молодше 18 років після трансплантації нирки з високим імунологічним ризиком, який визначається як наявність в анамнезі одного або декількох епізодів гострого відторгнення алотрансплантату й (або) наявності підтвердженої за допомогою біопсії нирки хронічної трансплантаційної нефропатії (див. розділ 5.1). Застосування препарату Рапамун у комбінації з інгібіторами кальциневрину та кортикостероїдами супроводжувалося підвищеним ризиком погіршення функції нирок, порушенням рівня ліпідів у сироватці крові (зокрема підвищеним рівнем тригліцеридів і холестерину в сироватці крові) та інфекціями сечовивідних шляхів. Досліджувана схема лікування (тривале використання препарату Рапамун у поєднанні з інгібітором кальциневрину) не показана дорослим пацієнтам або

Україна м. Київ Представництво ДЛЯ ДОКУМЕНТІВ

пацієнтам дитячого віку (див. розділ 4.1).

В іншому дослідженні за участю пацієнтів у віці 20 років і молодше після трансплантації нирки, призначеного для оцінювання безпечності поступового припинення терапії кортикостероїдами (починаючи із шести місяців після трансплантації) з імуносупресивної схеми, ініційованої під час трансплантації, яка включала імуносупресію в повній дозі як препаратом Рапамун, так і інгібітором кальциневрину в поєднанні з індукцією препаратом базиліксимаб, з 274 включених пацієнтів 19 (6,9 %), як повідомлялося, мали посттрансплантаційний лімфопроліферативний синдром (ПТЛС). Повідомлялося, що серед 89 пацієнтів, у яких до трансплантації було зареєстровано серонегативний статус щодо вірусу Епштейна — Барр (ВЕБ), у 13 (15,6 %) розвинувся ПТЛС. Вік усіх пацієнтів, у яких розвинувся ПТЛС, був менше 18 років.

Накопиченого досвіду, щоб рекомендувати застосування препарату Рапамун дітям і підліткам, недостатньо (див. розділ 4.2).

Небажані явища, що спостерігаються в пацієнтів зі СЛАМ

Безпечність оцінювалася в контрольованому дослідженні за участю 89 пацієнтів з ЛАМ, з яких 81 пацієнт мав СЛАМ, а 42 лікувалися препаратом Рапамун (див. розділ 5.1). Побічні реакції на лікарський препарат, які спостерігалися в пацієнтів зі СЛАМ, відповідали відомому профілю безпечності препарату за показанням профілактики відторгнення органа в разі трансплантації нирок, а також повідомлялося про зменшення ваги з більшою частотою виникнення при застосуванні препарату Рапамун порівняно з плацебо (часто, 9,5 %, і часто, 2,6 %).

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливою процедурою. Це дає змогу здійснювати безперервний моніторинг співвідношення користі та ризику застосування лікарського засобу. Медичних працівників просять повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції за допомогою національної системи звітності, указаної в додатку V.

4.9 Передозування

Наразі накопичений досвід щодо передозування є мінімальним. В одного пацієнта стався епізод фібриляції передсердь після приймання 150 мг препарату Рапамун. Загалом, побічні явища передозування відповідають переліченим у розділі 4.8. У всіх випадках передозування слід розпочинати загальні підтримуючі заходи. Виходячи з низької розчинності у воді й високого рівня зв'язування препарату Рапамун з білками еритроцитів і плазми крові, передбачається, що препарат Рапамун не піддається діалізу в будь-якій значній мірі.

5. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

5.1 Фармакодинамічні властивості

Фармакотерапевтична група: імунодепресанти. АТХ код: L04AH01.

Сиролімус пригнічує активацію Т-клітин, спричинену більшістю стимулів, блокуючи кальцій-залежну й кальцій-незалежну передачу внутрішньоклітинного сигналу. Дослідження показали, що його вплив опосередкований механізмом, відмінним від механізму циклоспорину, такролімусу та інших імунодепресантів. Експериментальні дані свідчать про те, що сиролімус зв'язується зі специфічним цитозольним білком FKPB-12 і що комплекс FKPB 12-сиролімус пригнічує активацію мішені рапаміцину в клітинах ссавців (mTOR), кінази, критично важливої для розвитку клітинного циклу. Пригнічення mTOR призводить до блокування декількох специфічних шляхів передачі сигналу. Кінцевим результатом є пригнічення активації лімфоцитів, що призводить до імуносупресії.

Україна Представництво Київ ДЛЯ ДОКУМЕНТІВ

У тварин сиролімус має прямий вплив на активацію Т-клітин і В-клітин, пригнічуючи імуноопосередковані реакції, такі як відторгнення алотрансплантату.

ЛАМ характеризується інфільтрацію легеневої тканини із гладком'язовими клітинами, що містять інактивуючі мутації гена комплексу туберкульозного склерозу (TSC) (ЛАМ-клітини). Втрата функції гена TSC активує сигнальний шлях mTOR, що призводить до клітинної проліферації та вивільнення лімфангіогенних факторів росту. Сиролімус пригнічує активований шлях mTOR і, таким чином, проліферацію ЛАМ-клітин.

Клінічні дослідження

Профілактика відторгнення органа

Пацієнти з низьким і середнім імунологічних ризиком були вивчені в дослідженні фази 3 з елімінації циклоспорину й підтримуючої терапії препаратом Рапамун, яке включало пацієнтів, які отримували алотрансплантат нирки від донора трупної тканини або живого донора. Крім того, було включено реципієнтів з повторною трансплантацією, у яких попередні трансплантати вижили протягом не менше 6 місяців після трансплантації. Застосування циклоспорину не припиняли в пацієнтів з епізодами гострого відторгнення 3 ступеня за Банфф, які були залежні від діалізу, у яких рівень креатиніну в сироватці перевищував 400 мкмоль/л або в яких була недостатня функція нирок, що не давала можливості припинити застосування циклоспорину. Пацієнти з високим імунологічним ризиком втрати трансплантата не були оцінені в достатній кількості в дослідженнях з елімінації циклоспорину й підтримуючої терапії препаратом Рапамун, і їм не рекомендована ця схема лікування.

Через 12, 24 та 36 місяців показники виживання трансплантату та пацієнтів були однаковими для обох груп. Через 48 місяців спостерігалася статистично значуща різниця у виживанні трансплантату на користь групи препарату Рапамун після елімінації циклоспорину порівняно з групою препарату Рапамун з терапією циклоспорином (включно з пацієнтами, зв'язок з якими був втрачений для подальшого спостереження, і без них). Протягом періоду після рандомізації до 12 місяців у групі елімінації циклоспорину частота першого підтвердженого біопсією відторгнення була значно вищою в групі елімінації циклоспорину порівняно з групою з підтримуючою терапією циклоспорином (9,8 % порівняно з 4,2 % відповідно). Після цього різниця між двома групами не була значущою.

Середня розрахована швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) через 12, 24, 36, 48 і 60 місяців була значно вищою в пацієнтів, які отримували препарат Рапамун після елімінації циклоспорину, ніж у пацієнтів у групі лікування препаратом Рапамун із циклоспорином. На підставі аналізу даних за 36 місяців і більше, який показав зростаючу різницю у виживанні трансплантату й нирковій функції, а також значно нижчий артеріальний тиск у групі елімінації циклоспорину, було вирішено припинити участь у дослідженні групи терапії препаратом Рапамун із циклоспорином. На 60 місяць частота злоякісних новоутворень, не пов'язаних зі шкірою, була значно вище в групі, що продовжувала застосування циклоспорину, порівняно з групою, в якій застосування циклоспорину було припинено (8,4 % порівняно з 3,8 % відповідно). Що стосується медіанного часу до першої появи карциноми шкіри, він значно збільшився.

Безпечність і ефективність переходу з інгібіторів кальциневрину на препарат Рапамун у пацієнтів з підтримуючою терапією після трансплантації нирки (6–120 місяців після трансплантації) оцінювалася в рандомізованому багатоцентровому контрольованому дослідженні, стратифікованому за розрахунковою ШКФ на вихідному рівні (20–40 мл/хв порівняно з понад 40 мл/хв). Супутні імуносупресанти включали мікофенолату мофетил, азатіоприн і кортикостероїди. Включення в групу пацієнтів з вихідною розрахованою ШКФ нижче 40 мл/хв було припинено через дисбаланс явищ безпеки (див. розділ 4.8).

Україна Представництво м. Київ ДЛЯ ДОКУМЕНТІВ Експорт

У групі пацієнтів з вихідною розрахованою ШКФ вище 40 мл/хв функція нирок у цілому не покращилася. Частота гострого відторгнення, втрати трансплантату та летальних наслідків була однаковою через 1 і 2 роки. Побічні реакції, що виникали під час лікування, частіше спостерігалися протягом перших 6 місяців після переходу на застосування препарату Рапамун. У групі з вихідною розрахованою ШКФ вище 40 мл/хв середнє й медіанне співвідношення білка в сечі й креатиніну були значно вище в групі переходу на препарат Рапамун порівняно з пацієнтами в групі продовження застосування інгібіторів кальциневрину через 24 місяці (див. розділ 4.4). Також було зареєстровано перше виникнення нефрозу (нефротичний синдром) (див. розділ 4.8).

Через 2 роки частота немеланомних злоякісних новоутворень шкіри була значно нижчою в групі, що перейшла на препарат Рапамун, порівняно з групою, в якій пацієнти продовжували терапію інгібіторами кальциневрину (1,8 % і 6,9 %). У підгрупі досліджуваних пацієнтів з вихідною ШКФ вище 40 мл/хв і нормальною екскрецією білка в сечі розрахункова ШКФ була вищою через 1 і 2 роки в пацієнтів, які перейшли на препарат Рапамун, ніж для відповідної підгрупи пацієнтів, які продовжували лікування інгібітором кальциневрину. Частота гострого відторгнення, втрати трансплантата й летальних наслідків була схожою, але екскреція білка в сечі була збільшена в групі лікування препаратом Рапамун цієї підгрупи.

Не спостерігалося будь-якої значущої різниці у функції нирок через 2 роки під час відкритого рандомізованого порівняльного багатоцентрового дослідження за участю пацієнтів після трансплантації нирки, які або переходили із застосування такролімусу на застосування сиролімусу через 3–5 місяців після трансплантації, або продовжували застосовувати такролімус. Було більше побічних реакцій (99,2 % порівняно з 91,1 %, p = 0,002*) і більше випадків припинення лікування через побічні реакції (26,7 % порівняно з 4,1 %, p < 0,001*) у групі, що перейшла на сиролімус, порівняно з групою, яка приймала такролімус. Частота підтвердженого біопсією гострого відторгнення була вище (p = 0,020*) у пацієнтів у групі сиролімусу (11, 8,4 %) порівняно з групою такролімусу (2, 1,6 %) протягом 2 років; більшість відторгнень мало легкий ступінь тяжкості (8 з 9 (89 %) ПБГВ, опосередковане Т-клітинами, 2 з 4 (50 %) ПБГВ, опосередковане антитілами) у групі сиролімусу. Пацієнти, у яких було як опосередковане антитілами відторгнення, так і опосередковане Т-клітинами відторгнення під час однієї й тієї самої біопсії, враховувалися один раз для кожної категорії. У більшості пацієнтів, які перейшли на сиролімус, вперше розвинувся цукровий діабет, який визначається як 30 днів або більше постійного або не менше 25 днів безперервного (без перерви) використання будь-якого протидіабетичного лікування після рандомізації, рівень глюкози натщесерце ≥ 126 мг/дл або рівень глюкози не натщесерце ≥ 200 мг/дл після рандомізації (18,3 % порівняно з 5,6 %, p = 0,025*). Нижча частота плоскоклітинного раку шкіри спостерігалася в групі сиролімусу (0 % порівняно з 4,9 %). * Примітка: p-значення не контролюються для багаторазових порівнянь.

У двох багатоцентрових клінічних дослідженнях пацієнти після трансплантації нирки *de novo*, які отримували сиролімус, мікофенолату мофетил (ММФ), кортикостероїди та антагоніст рецептора інтерлейкіну 2 (ІЛ-2), мали значно вищі показники гострого відторгнення та більш високий рівень смертності порівняно з пацієнтами, які отримували інгібітор кальциневрину, ММФ, кортикостероїди та антагоніст рецептора ІЛ-2 (див. розділ 4.4). Функція нирок була кращою в групах лікування сиролімусом *de novo* без інгібітору кальциневрину. В одному з досліджень використовувалася скорочена схема дозування даклізумабу.

Під час рандомізованого порівняльного оцінювання застосування раміприлу й плацебо для профілактики протеїнурії у пацієнтів з трансплантатом нирки, переведених з інгібіторів кальциневрину на сиролімус, спостерігалася різниця в кількості пацієнтів з ПБГВ протягом 52 тижнів (13 (9,5 %) порівняно з 5 (3,2 %) відповідно; p = 0,073). У пацієнтів, які почали лікування раміприлом 10 мг, частота ПБГВ була вищою (15 %) порівняно з пацієнтами, які почали лікування раміприлом 5 мг (5 %). Більшість відторгнень відбулася протягом перших шести місяців після переходу й була легкого ступеню тяжкості; про втрати трансплантату під час дослідження не повідомлялося (див. розділ 4.4).



Пацієнти зі спорадичним лімфангіолейоміоматозом (СЛАМ)

Протягом рандомізованого подвійного сліпого багатоцентрового контрольованого дослідження проводили оцінювання безпечності й ефективності препарату Рапамун щодо лікування СЛАМ. У цьому дослідженні порівнювали препарат Рапамун (дозу доведено до 5–15 нг/мл) з плацебо протягом 12-місячного періоду лікування з подальшим 12-місячним терміном після спостереження за пацієнтами з TSC-ЛАМ або СЛАМ. Вісімдесят дев'ять (89) пацієнтів було включено в 13 дослідницьких центрах у США, Канаді та Японії, з яких 81 пацієнт мав СЛАМ; із цих пацієнтів зі СЛАМ 39 було рандомізовано для отримання плацебо і 42 — для отримання препарату Рапамун. Ключовими критеріями включення були обсяг форсованого видиху після приймання бронходилататору за 1 секунду (ОФВ1) ≤ 70 % від прогнозованого під час візиту на вихідному рівні. Серед пацієнтів зі СЛАМ включені пацієнти мали помірно запущене захворювання легенів з вихідним ОФВ1 49,2 ± 13,6 % (середнє ± стандартне відхилення) від прогнозованого значення. Первинною кінцевою точкою була різниця швидкості змін (нахилу) за ОФВ1. Протягом періоду лікування в пацієнтів зі СЛАМ середній нахил ОФВ1 ± СВ становив –12 ± 2 мл на місяць у групі плацебо і 0,3 ± 2 мл на місяць у групі препарату Рапамун ($p < 0,001$). Абсолютна різниця між групами щодо середнього показника зміни ОФВ1 протягом періоду лікування становила 152 мл, або приблизно 11 % середнього ОФВ1 на момент включення до дослідження.

Порівняно з групою плацебо в групі сиролімусу спостерігалося поліпшення порівняно з вихідним рівнем до 12 місяців за показниками форсованої життєвої ємності легень (–12 ± 3 порівняно з 7 ± 3 мл на місяць відповідно, $p < 0,001$), вмісту фактору росту ендотелію судин D у сироватці (VEGF-D; –8,6 ± 15,2 порівняно з –85,3 ± 14,2 пг/мл на місяць відповідно, $p < 0,001$) й оцінювання якості життя (візуальна аналогова шкала — якість життя (VAS-QOL): –0,3 ± 0,2 порівняно з 0,4 ± 0,2 на місяць відповідно, $p = 0,022$) і функціональних характеристик (–0,009 ± 0,005 порівняно з 0,004 ± 0,004 на місяць відповідно, $p = 0,044$) у пацієнтів зі СЛАМ. Значних відмінностей між групами в цьому інтервалі в зміні функціональної залишкової ємності, дистанції 6-хвилинної ходьби, дифузійної здатності легень по монооксиду вуглецю або показника загального самопочуття в пацієнтів зі СЛАМ не було.

Популяція пацієнтів дитячого віку

Оцінювання препарату Рапамун проводили протягом 36-місячного контрольованого клінічного дослідження за участю пацієнтів молодше 18 років після трансплантації нирки з високим імунологічним ризиком, який визначається як наявність в анамнезі одного або декількох епізодів гострого відторгнення алотрансплантату й (або) наявності підтвердженою за допомогою біопсії нирки хронічною трансплантаційною нефропатії. Пацієнти повинні були отримувати препарат Рапамун (цільові концентрації сиролімусу від 5 до 15 нг/мл) у поєднанні з інгібітором кальциневрину й кортикостероїдами або отримувати імуносупресію на основі інгібітора кальциневрину без препарату Рапамун. Група препарату Рапамун не змогла продемонструвати перевагу над контрольною групою з точки зору першої появи підтвердженого біопсією гострого відторгнення, втрати трансплантата або летальних наслідків. У кожній групі було зареєстровано по одному летальному випадку. Застосування препарату Рапамун у комбінації з інгібіторами кальциневрину та кортикостероїдами супроводжувалося підвищеним ризиком погіршення функції нирок, порушенням рівня ліпідів у сироватці крові (зокрема підвищеним рівнем тригліцеридів і загального холестерину в сироватці крові) та інфекціями сечовивідних шляхів (див. розділ 4.8).

Неприйнятно висока частота ПТЛС була відзначена в клінічному дослідженні трансплантації серед пацієнтів дитячого віку, коли дітям і підліткам вводили повну дозу препарату Рапамун на додаток до повних доз інгібіторів кальциневрину з базиліксимабом і кортикостероїдами (див. розділ 4.8).

Україна Представництво м. Київ ДЛЯ ДО ОЗНАЙОМЛЕННЯ

У ретроспективному огляді веноокклюзійної хвороби (ВОХ) печінки в пацієнтів, які перенесли мієлоаблативну трансплантацію стовбурових клітин з використанням циклофосфаміду й тотального опромінення тіла, у пацієнтів, які отримували препарат Рапамун, спостерігали підвищену частоту ВОХ печінки, особливо за умови одночасного застосування метотрексату.

5.2 Фармакокінетика

Більшу частину загальної інформації щодо фармакокінетики було отримано з використанням розчину препарату Рапамун для перорального застосування; ця інформація коротко викладена на початку розділу. Інформація, яка безпосередньо стосується лікарської форми таблеток, конкретно узагальнена в розділі «Таблетка для перорального застосування».

Розчин для перорального застосування

Після приймання розчину препарату Рапамун для перорального застосування сиролімус швидко всмоктується, за такої умови час досягнення максимальної концентрації становить 1 годину в здорових добровольців, які отримують разові дози, і 2 години в пацієнтів зі стабільними нирковими алотрансплантатами, які отримують декілька доз. Системна доступність сиролімусу в поєднанні з одночасно прийнятим циклоспорином (Сандімун) становить приблизно 14 %. Під час повторного застосування середня концентрація сиролімусу в крові збільшується приблизно втричі. Кінцевий період напіввиведення в пацієнтів зі стабільним трансплантатом нирки після приймання багаторазових пероральних доз склав 62 ± 16 годин. Однак ефективний період напіввиведення коротший, і середні рівноважні концентрації були досягнуті через 5–7 днів. Відношення крові до плазми (К/П) 36 вказує на те, що сиролімус широко розподіляється у формені елементи крові.

Сиролімус є субстратом як для цитохрому Р450 IIIA4 (CYP3A4), так і для Р-глікопротеїну. Сиролімус інтенсивно метаболізується через О-деметилювання й (або) гідроксилювання. Сім основних метаболітів, зокрема гідроксильований, деметильований і гідроксидеметильований, ідентифікуються в цільній крові. Сиролімус є основним компонентом у цільній крові людини й відповідає за більш ніж 90 % імуносупресивної активності. Після одноразового приймання сиролімусу (^{14}C) клінічно здоровими добровольцями більша частина (91,1 %) радіоактивності виводиться з калом, і лише незначна кількість (2,2 %) виводиться із сечею.

Кількість пацієнтів старше 65 років у клінічних дослідженнях препарату Рапамун не була достатньою, щоб оцінити різницю у відповіді пацієнтів цієї вікової групи та молодших пацієнтів. Дані щодо залишкової концентрації сиролімусу в 35 пацієнтів після трансплантації нирки у віці старше 65 років були подібними до даних у дорослої групи (n = 822) від 18 до 65 років.

У пацієнтів дитячого віку, які перебувають на діалізі (зниження швидкості клубочкової фільтрації на 30–50 %), у віковому діапазоні від 5 до 11 років і від 12 до 18 років, середнє нормалізоване за масою тіла значення CL/F було більше в дітей молодшого віку (580 мл/год/кг), ніж у дітей старшого віку (450 мл/год/кг), порівняно з дорослими пацієнтами (287 мл/год/кг). Відмінності між людьми у вікових групах були значними.

Концентрація сиролімусу вимірювалася в дослідженнях з контрольованою концентрацією в пацієнтів дитячого віку, які перенесли трансплантацію нирки, які також отримували циклоспорин і кортикостероїди. Цільовий показник залишкової концентрації становив 10–20 нг/мл. У рівноважному стані 8 дітей у віці 6–11 років отримували середні ± СВ дози 1,75 ± 0,71 мг/добу (0,064 ± 0,018 мг/кг, 1,65 ± 0,43 мг/м^2), а 14 підлітків у віці 12–18 років отримували середні ± СВ дози 2,79 ± 1,25 мг/добу (0,053 ± 0,0150 мг/кг, 1,86 ± 0,61 мг/м^2). У молодших дітей було більш високе нормалізоване за вагою значення CL/F (214 мл/год/кг) порівняно з підлітками (136 мл/год/кг). Ці дані показують, що для досягнення аналогічних цільових концентрацій дітям молодшого віку можуть знадобитися більш високі дози з поправкою на масу тіла, ніж підліткам і дорослим. Однак розробка таких спеціальних

Україна Представництво Екселлент Ві. Ай. Ем. Київ для документів

рекомендацій щодо дозування для дітей вимагає більшої кількості даних для остаточного підтвердження.

У пацієнтів з порушенням функції печінки легкого та середнього ступеня тяжкості (А або В за класифікацією Чайлда — П'ю) середні значення AUC і $t_{1/2}$ сиролімусу були збільшені на 61 % і 43 % відповідно, а значення CL/F знизилося на 33 % порівняно з нормальними здоровими добровольцями. У пацієнтів з порушенням функції печінки тяжкого ступеня тяжкості (С за класифікацією Чайлда — П'ю) середні значення AUC і $t_{1/2}$ сиролімусу були збільшені на 210 % і 170 % відповідно, а значення CL/F знизилося на 67 % порівняно з нормальними здоровими добровольцями. Триваліший період напіввиведення, що спостерігається в пацієнтів із порушенням функції печінки, затримує досягнення рівноважного стану.

Фармакокінетичні/фармакодинамічні залежності

Фармакокінетика сиролімусу була подібною в різних популяціях, водночас функція нирок варіювала від нормальної до відсутньої (пацієнти на діалізі).

Таблетка для перорального застосування

Таблетка 0,5 мг не є повністю біоеквівалентною таблеткам 1 мг, 2 мг і 5 мг у разі порівняння C_{max}. Отже, таблетки по 0,5 мг в еквівалентній кількості не повинні використовуватися замість таблеток іншого дозування.

У здорових добровольців середня ступінь біодоступності сиролімусу після введення одноразової дози таблетованої лікарської форми приблизно на 27 % вище порівняно з розчином для перорального застосування. Середнє значення C_{max} знизилося на 35 %, а середнє значення t_{max} збільшилося на 82 %. Різниця в біодоступності була менш помітною під час рівноважного введення реципієнтам ниркового трансплантата, а терапевтична еквівалентність була продемонстрована в рандомізованому дослідженні серед 477 пацієнтів. За умови переведення пацієнтів з розчину для перорального застосування на таблетки рекомендується вводити ту ж дозу й перевіряти залишкову концентрацію сиролімусу через 1–2 тижні, щоб переконатися, що вона залишається в рекомендованих цільових діапазонах. Крім того, за умови переведення з таблеток однієї концентрації на таблетки іншої концентрації рекомендується перевірка залишкових концентрацій.

У 24 здорових добровольців, які отримували таблетки препарату Рапамун з їжею з високим вмістом жирів, величини C_{max}, t_{max} і AUC продемонстрували збільшення на 65 %, 32 % і 23 % відповідно. Щоб звести до мінімуму варіабельність, таблетки препарату Рапамун слід приймати постійно або з їжею, або без неї. Грейпфрутовий сік впливає на метаболізм, опосередкований CYP3A4, тому слід уникати його вживання.

Концентрації сиролімусу після приймання таблеток препарату Рапамун (5 мг) здоровими добровольцями у вигляді разових доз є пропорційними дозі від 5 до 40 мг.

Кількість пацієнтів старше 65 років у клінічних дослідженнях препарату Рапамун не була достатньою, щоб оцінити різницю у відповіді пацієнтів цієї вікової групи та молодших пацієнтів. Результати застосування таблеток препарату Рапамун у 12 пацієнтів з трансплантатом нирки старше 65 років були подібні до результатів у дорослих пацієнтів (n = 167) у віці від 18 до 65 років.

Початкова терапія (від 2 до 3 місяців після трансплантації). У більшості пацієнтів, які отримують таблетки препарату Рапамун з навантажувальною дозою 6 мг з подальшою початковою підтримуючою дозою 2 мг, залишкові концентрації сиролімусу в цільній крові швидко досягають рівноважних значень у рекомендованому цільовому діапазоні (від 4 до 12 нг/мл, хроматографічний аналіз). Фармакокінетичні параметри сиролімусу після добових доз таблеток препарату Рапамун 2 мг, що вводяться в комбінації з мікроемульсією

Україна Представництво ... м. Київ ... ДЛЯ ДОКУМЕНТІВ

циклоспорину (за 4 години до таблеток препарату Рапамун) і кортикостероїдами у 13 пацієнтів з трансплантацією нирки, на підставі даних, зібраних через 1 і 3 місяці після трансплантації, були такими: $C_{min,ss}$ 7,39 ± 2,18 нг/мл; $C_{max,ss}$ 15,0 ± 4,9 нг/мл; $t_{max,ss}$ 3,46 ± 2,40 год; $AUC_{\tau,ss}$ 230 ± 67 нг·год/мл; CL/F/WT, 139 ± 63 мл/год/кг (параметри розраховані за результатами аналізу РХ-МС/МС). Відповідні результати для розчину для перорального застосування в тому ж клінічному дослідженні: $C_{min,ss}$ 5,40 ± 2,50 нг/мл, $C_{max,ss}$ 14,4 ± 5,3 нг/мл, $t_{max,ss}$ 2,12 ± 0,84 год, $AUC_{\tau,ss}$ 194 ± 78 нг·год/мл, CL/F/W 173 ± 50 мл/год/кг. Концентрації сиролімусу в цільній крові, виміряні за допомогою РХ/МС/МС, достовірно корелювали (r^2 = 0,85) з $AUC_{\tau,ss}$.

За даними спостереження за всіма пацієнтами в період супутньої терапії циклоспорином, середні (10-й, 90-й процентиль) залишкові (виражається у вигляді значень, отриманих методом хроматографічного аналізу) значення й добові дози склали 8,6 ± 3,0 нг/мл (від 5,0 до 13 нг/мл) і 2,1 ± 0,70 мг (від 1,5 до 2,7 мг) відповідно (див. розділ 4.2).

Підтримуюча терапія. З 3 по 12 місяць після припинення приймання циклоспорину середні (10-й, 90-й процентиль) залишкові значення (виражені у вигляді значень, отриманих методом хроматографічного аналізу) і добові дози становили 19 ± 4,1 нг/мл (від 14 до 24 нг/мл) і 8,2 ± 4,2 мг (від 3,6 до 13,6 мг) відповідно (див. розділ 4.2). Отже, доза сиролімусу була приблизно в 4 рази вищою, щоб врахувати як відсутність фармакокінетичної взаємодії із циклоспорином (2-кратне збільшення), так і посилену потребу в імунодепресанті за відсутності циклоспорину (2-кратне збільшення).

Лімфангіолейоміоматоз (ЛАМ)

У клінічному дослідженні за участю пацієнтів з ЛАМ медіанна залишкова концентрація сиролімусу в цільній крові через 3 тижні застосування таблеток сиролімусу в дозі 2 мг/добу становила 6,8 нг/мл (міжквартильний діапазон від 4,6 до 9,0 нг/мл; n = 37). У разі контролю концентрації (цільові концентрації від 5 до 15 нг/мл) медіанна концентрація сиролімусу в кінці 12 місяців лікування становила 6,8 нг/мл (міжквартильний діапазон від 5,9 до 8,9 нг/мл; n = 37).

5.3 Доклінічні дані з безпечності препарату

Побічні реакції, що не спостерігалися в клінічних дослідженнях, але спостерігалися у тварин за умови рівнів впливу, схожих з рівнями клінічного впливу і, можливо, мають відношення до клінічного застосування, були такими: вакуолізація острівцевих клітин підшлункової залози, дегенерація канальців яєчка, виразки шлунково-кишкового тракту, переломи кісток і мозолі, кровотворення в печінці й фосфоліпідоз легень.

Сиролімус не проявив мутагенну дію в аналізі бактеріальної зворотної мутації *in vitro*, аналізах хромосомних аберацій клітин яєчників китайського хом'яка, аналізі мутації клітин лімфоми миші або мікроядерному аналізі *in vivo*.

Дослідження канцерогенності, проведені на мишах і щурах, показали підвищену захворюваність на лімфоми (самці й самиці мишей), гепатоцелюлярну аденому й карциному (самці мишей) і гранулоцитарний лейкоз (самиці мишей). Відомо, що можуть виникати злоякісні новоутворення (лімфома), вторинні по відношенню до хронічного застосування імунодепресантів, і в рідкісних випадках про них повідомлялося в пацієнтів. У мишей збільшувалися хронічні виразкові ураження шкіри. Зміни можуть бути пов'язані з хронічною імуносупресією. У щурів аденоми інтерстиціальних клітин яєчок, ймовірно, свідчили про видозалежні реакції на рівні лютеїнізуючого гормону й зазвичай вважаються такими, що мають обмежене клінічне значення.

У дослідженнях репродуктивної токсичності спостерігалося зниження фертильності в самців щурів. У 13-тижневому дослідженні на щурах було зареєстровано частково оборотне зниження кількості сперматозоїдів. У дослідженні на щурах і на мавпах спостерігалися зменшення ваги

Україна Представництво для документів Експорт

яєчок і (або) гістологічні ураження (наприклад, тубулярна атрофія й тубулярні гігантські клітини). У щурів сиролімус спричинив ембріональну токсичність і фетотоксичність, яка проявлялася в смертності й зниженні ваги плоду (з відповідною затримкою окостеніння кістяка) (див. розділ 4.6).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

6.1 Список допоміжних речовин

Ядро таблетки

Моногідрат лактози.
Макрогол.
Стеарат магнію.
Тальк.

Оболонка таблетки

Рапамун 0,5 мг, таблетки, вкриті оболонкою
Макрогол.
Моноолеат гліцеролу.
Фармацевтична глазур (шелак).
Сульфат кальцію.
Мікрокристалічна целюлоза.
Сахароза.
Титану діоксид.
Барвник заліза оксид жовтий (Е172).
Барвник заліза оксид коричневий (Е172).
Полоксамер 188.
α-токоферол.
Повідон.
Карнаубський віск.
Фарба для друку (шелак, оксид заліза червоний, пропіленгліколь [Е1520], концентрований розчин аміаку, симетикон).

Рапамун 1 мг, таблетки, вкриті оболонкою
Макрогол.
Моноолеат гліцеролу.
Фармацевтична глазур (шелак).
Сульфат кальцію.
Мікрокристалічна целюлоза.
Сахароза.
Титану діоксид.
Полоксамер 188.
α-токоферол.
Повідон.
Карнаубський віск.
Фарба для друку (шелак, оксид заліза червоний, пропіленгліколь [Е1520], концентрований розчин аміаку, симетикон).

Рапамун 2 мг, таблетки, вкриті оболонкою
Макрогол.
Моноолеат гліцеролу.
Фармацевтична глазур (шелак).
Сульфат кальцію.
Мікрокристалічна целюлоза.

Україна Представництво Експорт Фарм Інтернешнл Інк. м. Київ вул. Ві. ДЛЯ ДОКУМЕНТІВ

Сахароза.
Титану діоксид.
Барвник заліза оксид жовтий (Е172).
Барвник заліза оксид коричневий (Е172).
Полоксамер 188.
α-токоферол.
Повідон.
Карнаубський віск.
Фарба для друку (шелак, оксид заліза червоний, пропіленгліколь [Е1520], концентрований розчин аміаку, симетикон).

6.2 Несумісність

Не застосовується.

6.3 Термін придатності

Рапамун 0,5 мг, таблетки, вкриті оболонкою
3 роки.

Рапамун 1 мг, таблетки, вкриті оболонкою
3 роки.

Рапамун 2 мг, таблетки, вкриті оболонкою
3 роки.

6.4 Особливі запобіжні заходи під час зберігання

Зберігати за температури не вище 25 °С.

Зберігайте блістер всередині картонної коробки для захисту від світла.

6.5 Тип і вміст первинної упаковки

Прозорі алюмінієві блістерні упаковки з полівінілхлориду (ПВХ)/поліетилену (ПЕ)/поліхлортрифторетилену (Aclar) по 30 і 100 таблеток.

У продажу можуть бути упаковки не всіх розмірів.

6.6 Особливі запобіжні заходи щодо утилізації

Будь-який невикористаний лікарський засіб і відходи слід утилізувати згідно з місцевими вимогами.

7. ВЛАСНИК РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

Компанія Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Бельгія

8. НОМЕР(-И) РЕЄСТРАЦІЙНОГО(-ИХ) ПОСВІДЧЕННЯ (ПОСВІДЧЕНЬ)

Рапамун 0,5 мг, таблетки, вкриті оболонкою
EU/1/01/171/013-14

Представництво Україна
Для документів
Ідентифікаційний код 26627452

Рапамун 1 мг, таблетки, вкриті оболонкою
EU/1/01/171/007-8

Рапамун 2 мг, таблетки, вкриті оболонкою
EU/1/01/171/009-010

9. ДАТА ОТРИМАННЯ ПЕРШОГО РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ/ПОДОВЖЕННЯ ТЕРМІНУ ЧИННОСТІ РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

Дата отримання першого реєстраційного посвідчення: 13 березня 2001 р.
Дата останнього подовження терміну дії реєстраційного посвідчення: 13 березня 2011 р.

10. ДАТА ОСТАННЬОГО ПЕРЕГЛЯДУ ТЕКСТУ

Детальна інформація про цей лікарський засіб доступна на вебсайті Європейської агенції з лікарських засобів: http://www.ema.europa.eu.

Україна
Представництво
ДЛЯ ДОКУМЕНТІВ

Оновлена інструкція про застосування лікарського засобу викладена мовою оригіналу (мовою, відмінною від державної), затверджена відповідно до нормативних вимог країни Заявника / виробника /
Updated package leaflet for the medicinal product, presented in the original language (a language other than the state language), approved in accordance with the regulatory requirements of the Applicant's / manufacturer's country.

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказом Міністерства охорони здоров'я України
04.02.2022 № 229
Реєстраційне посвідчення
№ UA/19100/01/01

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказом Міністерства охорони здоров'я України
06.10.2026 № 1505

Інструкція про застосування лікарського засобу, викладена мовою оригіналу (мовою, відмінною від державної) затверджена відповідно до нормативних вимог країни Заявника/виробника

Заявник, країна: Пфайзер Ейч. Сі. Пі. Корпорейшн, США / Pfizer H.C.P. Corporation, USA

Виробник, країна:
Пфайзер Менюфекчуринг Дойчленд ГмбХ, Німеччина / Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Germany
(первинне та вторинне пакування, тестування при випуску та випробування стабільності, випуск серії)

Ново Нордіск Продакшн Ірландія Лімітед, Ірландія / Novo Nordisk Production Ireland Limited, Ireland
(виробництво та тестування при випуску проміжного продукту сиролімус наносистеми дисперсної)

Пфайзер Ірландія Фармасьютікалз Анлімітед Компані, Ірландія / Pfizer Ireland Pharmaceuticals Unlimited Company, Ireland
(тестування сиролімус наносистеми дисперсної, виробництво in bulk; первинне та вторинне пакування, тестування при випуску та випуск серії)

Пфайзер Інк., США / Pfizer Inc., USA
(випробування стабільності)

Рапамун / Rapamune®

Таблетки, вкриті оболонкою по 1 мг у блістерах №10х10



Prospecto: información para el usuario

Rapamune 0,5 mg comprimidos recubiertos
Rapamune 1 mg comprimidos recubiertos
Rapamune 2 mg comprimidos recubiertos
sirolimus

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Rapamune y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Rapamune
3. Cómo tomar Rapamune
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Rapamune
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Rapamune y para qué se utiliza

Rapamune contiene el principio activo sirolimus, que pertenece al grupo de medicamentos denominados inmunosupresores. Le ayuda a controlar su sistema inmune corporal después de haber recibido un trasplante de riñón.

Rapamune se usa en adultos para impedir el rechazo de los riñones trasplantados y normalmente se usa junto con otros medicamentos inmunosupresores denominados corticosteroides, e inicialmente (los primeros 2 a 3 meses) con ciclosporina.

Rapamune también se usa para el tratamiento de pacientes con linfangioleiomiomatosis esporádica (S-LAM) con enfermedad pulmonar moderada o deterioro de la función pulmonar. La S-LAM es una enfermedad pulmonar progresiva rara que afecta principalmente a mujeres en edad fértil. El síntoma más frecuente de la S-LAM es la dificultad para respirar.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Rapamune

No tome Rapamune

- si es alérgico a sirolimus o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Україна Представництво м. Київ ДЛЯ ДОКУМЕНТІВ

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Rapamune.

- Si tiene algún problema en el hígado o ha tenido alguna enfermedad que pueda haber afectado a su hígado, informe a su médico ya que esto puede determinar la dosis de Rapamune que recibe y puede ser motivo de que se le realicen otros análisis de sangre.
- Rapamune, como otros medicamentos inmunosupresores, puede reducir su capacidad para combatir las infecciones y puede aumentar el riesgo de desarrollar cáncer en los tejidos linfoides y en la piel.
- Si tiene un índice de masa corporal (IMC) por encima de 30 kg/m^2, puede presentar un mayor riesgo de cicatrización anormal de las heridas.
- Si usted está considerado como paciente con alto riesgo de sufrir un rechazo renal, por ejemplo si se sometió a un trasplante previo que rechazó.

Su médico le realizará pruebas para controlar sus niveles de Rapamune en sangre. También le realizará pruebas para controlar la función del riñón, para medir sus niveles de lípidos (colesterol y/o triglicéridos) en sangre, y posiblemente la función hepática, durante el tratamiento con Rapamune.

La exposición a la luz solar y a la luz UV debe limitarse cubriéndose la piel con ropa y usando un protector solar con elevado factor de protección, debido al incremento del riesgo de padecer cáncer de piel.

Niños y adolescentes

La experiencia sobre el uso de Rapamune en niños y adolescentes menores de 18 años de edad es limitada. No se recomienda el uso de Rapamune en esta población.

Toma de Rapamune con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

Algunos medicamentos pueden interferir con la acción de Rapamune y, por tanto, podría necesitar un ajuste de dosis. En particular, debe informar a su médico o farmacéutico si está tomando cualquiera de los siguientes medicamentos:

- cualquier otro medicamento inmunosupresor.
- antibióticos o medicamentos antifúngicos usados para tratar infecciones, por ejemplo, claritromicina, eritromicina, telitromicina, troleandomicina, rifabutina, clotrimazol, fluconazol e itraconazol. No se recomienda tomar Rapamune junto con rifampicina, ketoconazol o voriconazol.
- cualquier medicamento usado para la tensión alta o para problemas del corazón, incluyendo nicardipino, verapamilo y diltiazem.
- medicamentos antiepilépticos, incluyendo carbamazepina, fenobarbital y fenitoína.
- medicamentos utilizados para el tratamiento de úlceras u otros problemas gastrointestinales, tales como cisaprida, cimetidina o metoclopramida.
- bromocriptina (utilizada en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y varios trastornos hormonales), danazol (utilizado en el tratamiento de trastornos ginecológicos) o inhibidores de la proteasa (por ejemplo, para VIH y hepatitis C tales como ritonavir, indinavir, boceprevir y telaprevir).
- Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).
- letermovir (un medicamento antiviral para prevenir enfermar por citomegalovirus).
- cannabidiol (su uso incluye, entre otros, el tratamiento de las crisis epilépticas).

Se debe evitar el uso de vacunas vivas durante el tratamiento con Rapamune. Antes de la vacunación, informe a su médico o farmacéutico de que está recibiendo Rapamune.

Україна Представництво ДЛЯ ДОКУМЕНТІВ

El uso de Rapamune puede conducir a un incremento de los niveles de colesterol y triglicéridos en sangre (grasas sanguíneas) que puede requerir tratamiento. Los medicamentos conocidos como "estatinas" y "fibratos" utilizados para tratar el colesterol y los triglicéridos elevados, se han asociado con un riesgo incrementado de rotura de fibra de los músculos (rabdomiolisis). Informe a su médico si está tomando medicamentos para reducir las grasas sanguíneas.

El uso combinado de Rapamune e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) (un tipo de medicamentos utilizados para bajar la tensión arterial) puede provocar reacciones alérgicas. Informe a su médico si está tomando estos medicamentos.

Toma de Rapamune con alimentos y bebidas

Tome Rapamune siempre de la misma manera, con o sin comida. Si prefiere tomar Rapamune con alimentos, debe tomarlo siempre con ellos. Si prefiere tomar Rapamune sin alimentos, debe tomarlo siempre sin ellos. La comida puede alterar la cantidad de medicamento que entra en la sangre y, por tanto, al tomar su medicamento siempre de la misma manera, los niveles de Rapamune en sangre se mantienen más estables.

No tome Rapamune con zumo de pomelo.

Embarazo, lactancia y fertilidad

No debe utilizarse Rapamune durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. Debe usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Rapamune y durante las 12 semanas siguientes a la interrupción del tratamiento. Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

No se sabe si Rapamune pasa a la leche materna. Las pacientes que tomen Rapamune deben dejar la lactancia.

Se ha asociado una reducción del recuento de espermatozoides con el uso de Rapamune, que habitualmente vuelve a la normalidad después de suspender el tratamiento.

Conducción y uso de máquinas

Aunque no se espera que el tratamiento con Rapamune pueda afectar a su capacidad para conducir, si tiene alguna duda, consulte con su médico.

Rapamune contiene lactosa y sacarosa

Rapamune contiene 86,4 mg de lactosa y hasta 215,8 mg de sacarosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

3. Cómo tomar Rapamune

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Su médico decidirá la dosis exacta de Rapamune que debe tomar y la frecuencia con la que debe hacerlo. Siga exactamente las instrucciones de su médico y nunca cambie la dosis por su cuenta.

Rapamune es únicamente para uso oral. No machaque, mastique ni parta los comprimidos. Informe a su médico si tiene dificultades para tomar el comprimido.

Україна Представництво Київ ДЛЯ ДОКУМЕНТІВ Пфайзер

No debe tomar varios comprimidos de Rapamune 0,5 mg como sustitución de los comprimidos de 1 mg y 2 mg, ya que no son directamente intercambiables.

Tome Rapamune siempre de la misma manera, con o sin comida.

Trasplante renal
Su médico le dará una dosis inicial de 6 mg tan pronto como sea posible después de la operación de trasplante renal. Después necesitará tomar 2 mg de Rapamune todos los días hasta que su médico le indique otra cosa. Su dosis será ajustada dependiendo del nivel de Rapamune en sangre. Su médico necesitará realizar pruebas sanguíneas para medir las concentraciones de Rapamune.

Si también está tomando ciclosporina, tiene que espaciar la toma de los dos medicamentos aproximadamente 4 horas.

Se recomienda utilizar primero Rapamune en combinación con ciclosporina y corticosteroides. Al cabo de 3 meses, su médico puede suspender Rapamune o ciclosporina, ya que no se recomienda tomar juntos estos medicamentos pasado este tiempo.

Linfangioleiomiomatosis esporádica (S-LAM)
Su médico le dará 2 mg de Rapamune al día, hasta que le indique lo contrario. Su dosis se ajustará según el nivel de Rapamune en su sangre. Su médico deberá realizar análisis de sangre para medir las concentraciones de Rapamune.

Si toma más Rapamune del que debe

Si ha tomado más medicamento del que se le dijo, contacte lo antes posible con su médico o acuda a urgencias del hospital más cercano. Lleve siempre con usted el blíster etiquetado del medicamento, aunque esté vacío.

Si olvidó tomar Rapamune

Si olvidó tomar Rapamune, tómeselo en cuanto se acuerde pero no dentro de las 4 horas siguientes a la dosis de ciclosporina. Después de esto, continúe tomando el medicamento de la manera habitual. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas, y siempre tome Rapamune y ciclosporina con una diferencia de aproximadamente 4 horas. Si olvida por completo tomar una dosis de Rapamune, debe informar a su médico.

Si interrumpe el tratamiento con Rapamune

No deje de tomar Rapamune a menos que su médico le diga que lo haga, ya que se arriesgaría a perder el trasplante.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Reacciones alérgicas

Deberá acudir a su **médico inmediatamente** si presenta síntomas como hinchazón de cara, lengua y/o fondo de la boca (faringe) y/o dificultad para respirar (angioedema), o descamación de la piel (dermatitis exfoliativa). Podría tratarse de síntomas de una reacción alérgica grave.

Україна Представництво м. Київ ДЛЯ ДОКУМЕНТІВ Експорт Ідентифікація

Daño renal con bajos recuentos sanguíneos de células (púrpura trombocitopénica/síndrome hemolítico urémico)

Cuando se toma con medicamentos denominados inhibidores de la calcineurina (ciclosporina o tacrolimus) Rapamune puede incrementar el riesgo de un cuadro que combina daño renal con bajos recuentos sanguíneos de plaquetas y glóbulos rojos, con o sin irritación de la piel (púrpura trombocitopénica/síndrome hemolítico urémico). Si experimenta síntomas como moratones, erupciones de la piel, cambios en la orina, cambios de humor o cualquier otro síntoma que considere grave, inusual o prolongado en el tiempo, póngase en contacto con su médico.

Infecciones

Rapamune disminuye los mecanismos de defensa de su cuerpo. Como consecuencia, su cuerpo no será tan bueno como solía luchando contra las infecciones. Por lo tanto, si está tomando Rapamune, puede coger más infecciones de lo habitual, como infecciones de la piel, boca, estómago e intestino, pulmones y tracto urinario (ver listado más abajo). Debe contactar con su médico si experimenta síntomas que considera graves, inusuales o prolongados en el tiempo.

Frecuencia de efectos adversos

Muy frecuentes: afectan a más de 1 de cada 10 pacientes

- acumulación de líquidos alrededor del riñón
- hinchazón del cuerpo, incluyendo las manos y los pies
- dolor
- fiebre
- dolor de cabeza
- aumento de la tensión arterial
- dolor de estómago, diarrea, estreñimiento, náuseas
- disminución del número de glóbulos rojos, disminución del número de las plaquetas
- aumento de las grasas en sangre (colesterol y/o triglicéridos), aumento del azúcar en sangre, disminución del potasio en sangre, disminución del fósforo en sangre, aumento de la lactato-deshidrogenasa en sangre, aumento de la creatinina en sangre
- dolor de articulaciones
- acné
- infección del tracto urinario
- neumonía y otras infecciones bacterianas, virales y fúngicas
- disminución de las células de la sangre que luchan contra las infecciones (glóbulos blancos)
- diabetes
- anomalías en las pruebas que miden la función del hígado, elevación de las enzimas del hígado AST y/o ALT
- erupción en la piel
- elevación de las proteínas en orina
- trastornos menstruales (incluyendo períodos ausentes, poco frecuentes o abundantes)
- cicatrización lenta (esto puede incluir la separación de las capas de una herida quirúrgica o línea de sutura)
- aumento de la frecuencia cardiaca
- hay una tendencia general a que los fluidos se acumulen en diversos tejidos

Frecuentes: afectan a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes

- infecciones (incluyendo infecciones potencialmente mortales)
- coágulos de sangre en piernas
- coágulos de sangre en los pulmones
- llagas en la boca
- acumulación de líquido en el abdomen

Україна Представництво м. Київ ДЛЯ ДОКУМЕНТІВ

- lesión renal con disminución del número de plaquetas y de glóbulos rojos de la sangre, con o sin erupción cutánea (síndrome hemolítico urémico)
- disminución del número de un tipo de glóbulos blancos llamados neutrófilos
- deterioro del hueso
- inflamación que pueden dar lugar a una lesión en los pulmones, acumulación de líquido alrededor de los pulmones
- hemorragias nasales
- cáncer de piel
- infección en el riñón
- quistes en los ovarios
- acumulación de fluidos en la membrana que rodea el corazón que, en algunos casos, puede disminuir la capacidad del corazón para bombear sangre
- inflamación del páncreas
- reacciones alérgicas
- herpes
- infección por citomegalovirus

Poco frecuentes: afectan a entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes

- cáncer del tejido linfático (linfoma/trastorno linfoproliferativo post-trasplante), disminución conjunta de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas
- hemorragia en los pulmones
- proteínas en orina, en ocasiones grave y asociada a efectos adversos, como hinchazón
- proceso cicatricial del riñón que puede reducir la función del riñón
- exceso de fluidos en los tejidos debido a función linfática irregular
- disminución del número de plaquetas en la sangre, con o sin erupción en la piel (púrpura trombocitopénica)
- reacciones alérgicas graves que pueden provocar la descamación de la piel
- tuberculosis
- infección por virus de Epstein-Barr
- diarrea infecciosa por *Clostridium difficile*
- lesión del hígado grave

Raros: afectan a entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes

- depósito de proteínas en los saquitos aéreos de los pulmones que puede interferir con la respiración
- reacciones alérgicas graves que pueden afectar a los vasos sanguíneos (ver apartado de reacciones alérgicas)

Frecuencia no conocida: no puede estimarse su frecuencia a partir de los datos disponibles

- Síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) que es un síndrome grave del sistema nervioso que tiene los siguientes síntomas: dolor de cabeza, nauseas, vómitos, confusión, convulsiones y pérdida de visión. Si padeciera más de uno de estos síntomas, contacte con su médico.

Los pacientes con S-LAM experimentaron efectos adversos similares a los de los pacientes con trasplante renal, con la adición de pérdida de peso, que puede afectar a más de 1 de cada 10 personas.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.** Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

Україна Представництво Pfizer Export B.V. Київ ДЛЯ ДОКУМЕНТІВ

5. Conservación de Rapamune

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el blíster y en el estuche después de "EXP". La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 25°C.
Conservar el blíster en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Rapamune

El principio activo es sirolimus.
Cada comprimido recubierto de Rapamune 0,5 mg contiene 0,5 mg de sirolimus.
Cada comprimido recubierto de Rapamune 1 mg contiene 1 mg de sirolimus.
Cada comprimido recubierto de Rapamune 2 mg contiene 2 mg de sirolimus.

Los demás componentes son:

Núcleo de los comprimidos: lactosa monohidrato, macrogol, estearato de magnesio, talco
Recubrimiento de los comprimidos: macrogol, monooleato de glicerol, barniz farmacéutico, sulfato de calcio, celulosa microcristalina, sacarosa, dióxido de titanio, poloxamer 188, α-tocoferol, povidona, cera de carnauba, tinta de impresión (goma laca, óxido de hierro rojo, propilenglicol [E1520], solución concentrada de amoniaco, simeticona). Los comprimidos de 0,5 mg y 2 mg también contienen óxido de hierro amarillo (E172) y óxido de hierro marrón (E172).

Aspecto del producto y contenido del envase

Rapamune 0,5 mg se presenta en forma de comprimidos recubiertos triangulares de color marrón claro, que llevan grabado en una cara "RAPAMUNE 0.5 mg".

Rapamune 1 mg se presenta en forma de comprimidos recubiertos triangulares de color blanco, que llevan grabado en una cara "RAPAMUNE 1 mg".

Rapamune 2 mg se presenta en forma de comprimidos recubiertos triangulares de color entre amarillo y beige, que llevan grabado en una cara "RAPAMUNE 2 mg".

Los comprimidos se envasan en blísteres de 30 y 100 comprimidos. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Україна Представництво Пфайзер Експорт Б.В. м. Київ ДЛЯ ДОКУМЕНТІВ

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la Autorización de Comercialización:
Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

Responsable de la fabricación:
Pfizer Ireland Pharmaceuticals Unlimited Company
Little Connell
Newbridge
Co. Kildare
W12 HX57
Irlanda

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:
España
Pfizer, S.L.
Tel:+34914909900

Fecha de la última revisión de este prospecto: MM/AAAA

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu

Україна Представництво Пфайзер Експорт Бі.Ві. м. Київ ДЛЯ ДОКУМЕНТІВ

Оновлена коротка характеристика лікарського засобу, викладена мовою оригіналу (мовою, відмінною від державної), затверджена відповідно до нормативних вимог країни Заявника / виробника /
Updated Summary of Product Characteristics, presented in the original language (a language other than the state language), approved in accordance with the regulatory requirements of the Applicant's / manufacturer's country."

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказом Міністерства охорони здоров'я України
04.02.2022 № 229
Реєстраційне посвідчення
№ UA/19100/01/01

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказом Міністерства охорони здоров'я України
06.10.2026 № 1505

Коротка характеристика лікарського засобу, викладена мовою оригіналу (мовою, відмінною від державної), затверджена відповідно до нормативних вимог країни Заявника / виробника.

Заявник, країна: Пфайзер Ейч. Сі. Пі. Корпорейшн, США / Pfizer H.C.P. Corporation, USA

Виробник, країна:

Пфайзер Менюфекчуринг Дойчленд ГмбХ, Німеччина / Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Germany
(первинне та вторинне пакування, тестування при випуску та випробування стабільності, випуск серії)

Ново Нордіск Продакшн Ірландія Лімітед, Ірландія / Novo Nordisk Production Ireland Limited, Ireland
(виробництво та тестування при випуску проміжного продукту сиролімус наносистеми дисперсної)

Пфайзер Ірландія Фармасьютікалз Анлімітед Компані, Ірландія / Pfizer Ireland Pharmaceuticals Unlimited Company, Ireland
(тестування сиролімус наносистеми дисперсної, виробництво in bulk; первинне та вторинне пакування, тестування при випуску та випуск серії)

Пфайзер Інк., США / Pfizer Inc., USA
(випробування стабільності)

Рапамун / Rapamune®

Таблетки, вкриті оболонкою по 1 мг у блістерах №10х10



1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Rapamune 0.5 mg coated tablets
Rapamune 1 mg coated tablets
Rapamune 2 mg coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Rapamune 0.5 mg coated tablets
Each coated tablet contains 0.5 mg sirolimus.

Rapamune 1 mg coated tablets
Each coated tablet contains 1 mg sirolimus.

Rapamune 2 mg coated tablets
Each coated tablet contains 2 mg sirolimus.

Excipients with known effect

Rapamune 0.5 mg coated tablets
Each tablet contains 86.4 mg of lactose monohydrate and 215.7 mg of sucrose.

Rapamune 1 mg coated tablets
Each tablet contains 86.4 mg of lactose monohydrate and 215.8 mg of sucrose.

Rapamune 2 mg coated tablets
Each tablet contains 86.4 mg of lactose monohydrate and 214.4 mg of sucrose.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Coated tablet (tablet).

Rapamune 0.5 mg coated tablets
Tan-coloured, triangular-shaped, coated tablet marked "RAPAMUNE 0.5 mg" on one side.

Rapamune 1 mg coated tablets
White-coloured, triangular-shaped, coated tablet marked "RAPAMUNE 1 mg" on one side.

Rapamune 2 mg coated tablets
Yellow to beige-coloured, triangular-shaped, coated tablet marked "RAPAMUNE 2 mg" on one side.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Rapamune is indicated for the prophylaxis of organ rejection in adult patients at low to moderate immunological risk receiving a renal transplant. It is recommended that Rapamune be used initially in combination with ciclosporin microemulsion and corticosteroids for 2 to 3 months. Rapamune may be continued as maintenance therapy with corticosteroids only if ciclosporin microemulsion can be progressively discontinued (see sections 4.2 and 5.1).

Україна м. Київ Представництво "Пфізер Експорт Б.В." ДЛЯ ДОКУМЕНТІВ

Rapamune is indicated for the treatment of patients with sporadic lymphangioleiomyomatosis with moderate lung disease or declining lung function (see sections 4.2 and 5.1).

4.2 Posology and method of administration

Posology

Prophylaxis of organ rejection

Treatment should be initiated by and remain under the guidance of an appropriately qualified specialist in transplantation.

Initial therapy (2 to 3 months post-transplantation)
The usual dose regimen for Rapamune is a 6 mg single oral loading dose, administered as soon as possible after transplantation, followed by 2 mg once daily until results of therapeutic monitoring of the medicinal product are available (see *Therapeutic monitoring of the medicinal product and dose adjustment*). The Rapamune dose should then be individualised to obtain whole blood trough levels of 4 to 12 ng/mL (chromatographic assay). Rapamune therapy should be optimised with a tapering regimen of steroids and ciclosporin microemulsion. Suggested ciclosporin trough concentration ranges for the first 2-3 months after transplantation are 150-400 ng/mL (monoclonal assay or equivalent technique) (see section 4.5).

To minimise variability, Rapamune should be taken at the same time in relation to ciclosporin, 4 hours after the ciclosporin dose, and consistently either with or without food (see section 5.2).

Maintenance therapy
Ciclosporin should be progressively discontinued over 4 to 8 weeks, and the Rapamune dose should be adjusted to obtain whole blood trough levels of 12 to 20 ng/mL (chromatographic assay; see *Therapeutic monitoring of the medicinal product and dose adjustment*). Rapamune should be given with corticosteroids. In patients for whom ciclosporin withdrawal is either unsuccessful or cannot be attempted, the combination of ciclosporin and Rapamune should not be maintained for more than 3 months post-transplantation. In such patients, when clinically appropriate, Rapamune should be discontinued and an alternative immunosuppressive regimen instituted.

Therapeutic monitoring of the medicinal product and dose adjustment
Whole blood sirolimus levels should be closely monitored in the following populations:

(1) in patients with hepatic impairment
(2) when inducers or inhibitors of CYP3A4 and/or P-glycoprotein (P-gp) are concurrently administered and after their discontinuation (see section 4.5) and/or
(3) if ciclosporin dosing is markedly reduced or discontinued, as these populations are most likely to have special dosing requirements.

Therapeutic monitoring of the medicinal product should not be the sole basis for adjusting sirolimus therapy. Careful attention should be made to clinical signs/symptoms, tissue biopsies, and laboratory parameters.

Most patients who received 2 mg of Rapamune 4 hours after ciclosporin had whole blood trough concentrations of sirolimus within the 4 to 12 ng/mL target range (expressed as chromatographic assay values). Optimal therapy requires therapeutic concentration monitoring of the medicinal product in all patients.

Optimally, adjustments in Rapamune dose should be based on more than a single trough level obtained more than 5 days after a previous dosing change.

Україна Представництво м. Київ ДЛЯ ДОКУМЕНТІВ

Patients can be switched from Rapamune oral solution to the tablet formulation on a mg per mg basis. It is recommended that a trough concentration be taken 1 or 2 weeks after switching formulations or tablet strength to confirm that the trough concentration is within the recommended target range.

Following the discontinuation of ciclosporin therapy, a target trough range of 12 to 20 ng/mL (chromatographic assay) is recommended. Ciclosporin inhibits the metabolism of sirolimus, and consequently sirolimus levels will decrease when ciclosporin is discontinued, unless the sirolimus dose is increased. On average, the sirolimus dose will need to be 4-fold higher to account for both the absence of the pharmacokinetic interaction (2-fold increase) and the augmented immunosuppressive requirement in the absence of ciclosporin (2-fold increase). The rate at which the dose of sirolimus is increased should correspond to the rate of ciclosporin elimination.

If further dose adjustment(s) are required during maintenance therapy (after discontinuation of ciclosporin), in most patients these adjustments can be based on simple proportion: new Rapamune dose=current dose x (target concentration/current concentration). A loading dose should be considered in addition to a new maintenance dose when it is necessary to considerably increase sirolimus trough concentrations: Rapamune loading dose=3 x (new maintenance dose – current maintenance dose). The maximum Rapamune dose administered on any day should not exceed 40 mg. If an estimated daily dose exceeds 40 mg due to the addition of a loading dose, the loading dose should be administered over 2 days. Sirolimus trough concentrations should be monitored at least 3 to 4 days after a loading dose(s).

The recommended 24-hour trough concentration ranges for sirolimus are based on chromatographic methods. Several assay methodologies have been used to measure the whole blood concentrations of sirolimus. Currently in clinical practice, sirolimus whole blood concentrations are being measured by both chromatographic and immunoassay methodologies. The concentration values obtained by these different methodologies are not interchangeable. All sirolimus concentrations reported in this Summary of Product Characteristics were either measured using chromatographic methods or have been converted to chromatographic method equivalents. Adjustments to the targeted range should be made according to the assay being utilised to determine the sirolimus trough concentrations. Since results are assay and laboratory dependent, and the results may change over time, adjustment to the targeted therapeutic range must be made with a detailed knowledge of the site-specific assay used. Physicians should therefore remain continuously informed by responsible representatives for their local laboratory on the performance of the locally used method for concentration determination of sirolimus.

Patients with sporadic lymphangioleiomyomatosis (S-LAM)

Treatment should be initiated by and remain under the guidance of an appropriately qualified specialist.

For patients with S-LAM, the initial Rapamune dose should be 2 mg/day. Sirolimus whole blood trough concentrations should be measured in 10 to 20 days, with dosage adjustment to maintain concentrations between 5 to 15 ng/mL.

In most patients, dose adjustments can be based on simple proportion: new Rapamune dose=current dose x (target concentration/current concentration). Frequent Rapamune dose adjustments based on non-steady-state sirolimus concentrations can lead to overdosing or underdosing because sirolimus has a long half-life. Once Rapamune maintenance dose is adjusted, patients should continue on the new maintenance dose for at least 7 to 14 days before further dosage adjustment with concentration monitoring. Once a stable dose is achieved, therapeutic drug monitoring should be performed at least every 3 months.

Data from controlled studies for treatment of S-LAM longer than one year are currently not available, therefore the benefit of treatment should be reassessed when used long-term.

Україна
Представництво
ДЛЯ
ДОКУМЕНТІВ

Special populations

Black population
There is limited information indicating that Black renal transplant recipients (predominantly African-American) require higher doses and trough levels of sirolimus to achieve the same efficacy as observed in non-Black patients. The efficacy and safety data are too limited to allow specific recommendations for use of sirolimus in Black recipients.

Elderly
Clinical studies with Rapamune oral solution did not include a sufficient number of patients above 65 years of age to determine whether they will respond differently than younger patients (see section 5.2).

Renal impairment
No dose adjustment is required (see section 5.2).

Hepatic impairment
The clearance of sirolimus may be reduced in patients with impaired hepatic function (see section 5.2). In patients with severe hepatic impairment, it is recommended that the maintenance dose of Rapamune be reduced by approximately one-half.

It is recommended that sirolimus whole blood trough levels be closely monitored in patients with impaired hepatic function (see *Therapeutic monitoring of the medicinal product and dose adjustment*). It is not necessary to modify the Rapamune loading dose.

In patients with severe hepatic impairment, monitoring should be performed every 5 to 7 days until 3 consecutive trough levels have shown stable concentrations of sirolimus after dose adjustment or after loading dose due to the delay in reaching steady-state because of the prolonged half-life.

Paediatric population
The safety and efficacy of Rapamune in children and adolescents less than 18 years of age have not been established.

Currently available data are described in sections 4.8, 5.1 and 5.2, but no recommendation on a posology can be made.

Method of administration

Rapamune is for oral use only.

Bioavailability has not been determined for tablets after they have been crushed, chewed or split, and therefore this cannot be recommended.

To minimise variability, Rapamune should consistently be taken either with or without food.

Grapefruit juice should be avoided (see section 4.5).

Multiples of 0.5 mg tablets should not be used as a substitute for the 1 mg tablet or for other strengths (see section 5.2).

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

Представництво ... ДЛЯ ДОКУМЕНТІВ

4.4 Special warnings and precautions for use

Rapamune has not been adequately studied in renal transplant patients at high immunological risk, therefore use is not recommended in this group of patients (see section 5.1).

In renal transplant patients with delayed graft function, sirolimus may delay recovery of renal function.

Hypersensitivity reactions

Hypersensitivity reactions, including anaphylactic/anaphylactoid reactions, angioedema, exfoliative dermatitis, and hypersensitivity vasculitis, have been associated with the administration of sirolimus (see section 4.8).

Concomitant therapy

Immunosuppressive agents (Renal transplant patients only)
Sirolimus has been administered concurrently with the following agents in clinical studies: tacrolimus, ciclosporin, azathioprine, mycophenolate mofetil, corticosteroids and cytotoxic antibodies. Sirolimus in combination with other immunosuppressive agents has not been extensively investigated.

Renal function should be monitored during concomitant administration of Rapamune and ciclosporin. Appropriate adjustment of the immunosuppression regimen should be considered in patients with elevated serum creatinine levels. Caution should be exercised when co-administering other agents that are known to have a deleterious effect on renal function.

Patients treated with ciclosporin and Rapamune beyond 3 months had higher serum creatinine levels and lower calculated glomerular filtration rates compared to patients treated with ciclosporin and placebo or azathioprine controls. Patients who were successfully withdrawn from ciclosporin had lower serum creatinine levels and higher calculated glomerular filtration rates, as well as lower incidence of malignancy, compared to patients remaining on ciclosporin. The continued co-administration of ciclosporin and Rapamune as maintenance therapy cannot be recommended.

Based on information from subsequent clinical studies, the use of Rapamune, mycophenolate mofetil, and corticosteroids, in combination with IL-2 receptor antibody (IL2R Ab) induction, is not recommended in the *de novo* renal transplant setting (see section 5.1).

Periodic quantitative monitoring of urinary protein excretion is recommended. In a study evaluating conversion from calcineurin inhibitors to Rapamune in maintenance renal transplant patients, increased urinary protein excretion was commonly observed at 6 to 24 months after conversion to Rapamune (see section 5.1). New onset nephrosis (nephrotic syndrome) was also reported in 2% of the patients in the study (see section 4.8). Based on information from an open-label randomised study, conversion from the calcineurin inhibitor tacrolimus to Rapamune in maintenance renal transplant patients was associated with an unfavourable safety profile without efficacy benefit and can therefore not be recommended (see section 5.1).

The concomitant use of Rapamune with a calcineurin inhibitor may increase the risk of calcineurin inhibitor-induced haemolytic uraemic syndrome/thrombotic thrombocytopaenic purpura/thrombotic microangiopathy (HUS/TTP/TMA).

HMG-CoA reductase inhibitors
In clinical studies, the concomitant administration of Rapamune and HMG-CoA reductase inhibitors and/or fibrates was well-tolerated. During Rapamune therapy with or without CsA, patients should be monitored for elevated lipids, and patients administered an HMG-CoA reductase inhibitor and/or fibrate should be monitored for the possible development of rhabdomyolysis and other adverse reactions, as described in the respective Summary of Product Characteristics of these agents.

Україна Представництво м. Київ ДЛЯ ДОКУМЕНТІВ Експорт Ві.Ві.

Cytochrome P450 isozymes and P-glycoprotein
Co-administration of sirolimus with strong inhibitors of CYP3A4 and/or the multidrug efflux pump P-glycoprotein (P-gp) (such as ketoconazole, voriconazole, itraconazole, telithromycin or clarithromycin) may increase sirolimus blood levels and is not recommended.

Co-administration with strong inducers of CYP3A4 and/or P-gp (such as rifampin, rifabutin) is not recommended.

If co-administration of inducers or inhibitors of CYP3A4 and/or P-gp cannot be avoided, it is recommended that sirolimus whole blood trough concentrations and the clinical condition of the patient be monitored while they are concurrently administered with sirolimus and after their discontinuation. Dose adjustments of sirolimus may be required (see sections 4.2 and 4.5).

Angioedema
The concomitant administration of Rapamune and angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors has resulted in angioneurotic oedema-type reactions. Elevated sirolimus levels, for example due to interaction with strong CYP3A4 inhibitors, (with/without concomitant ACE inhibitors) may also potentiate angioedema (see section 4.5). In some cases, the angioedema has resolved upon discontinuation or dose reduction of Rapamune.

Increased rates of biopsy confirmed acute rejection (BCAR) in renal transplant patients have been observed with concomitant use of sirolimus with ACE inhibitors (see section 5.1). Patients receiving sirolimus should be monitored closely if taking ACE inhibitors concomitantly.

Vaccination
Immunosuppressants may affect response to vaccination. During treatment with immunosuppressants, including Rapamune, vaccination may be less effective. The use of live vaccines should be avoided during treatment with Rapamune.

Malignancy

Increased susceptibility to infection and the possible development of lymphoma and other malignancies, particularly of the skin, may result from immunosuppression (see section 4.8). As usual for patients with increased risk for skin cancer, exposure to sunlight and ultraviolet (UV) light should be limited by wearing protective clothing and using a sunscreen with a high protection factor.

Infections

Oversuppression of the immune system can also increase susceptibility to infection, including opportunistic infections (bacterial, fungal, viral and protozoal), fatal infections, and sepsis.

Among these conditions in renal transplant patients are BK virus-associated nephropathy and JC virus-associated progressive multifocal leukoencephalopathy (PML). These infections are often related to a high total immunosuppressive burden and may lead to serious or fatal conditions that physicians should consider in the differential diagnosis in immunosuppressed patients with deteriorating renal function or neurological symptoms.

Cases of *Pneumocystis carinii* pneumonia have been reported in renal transplant patients not receiving antimicrobial prophylaxis. Therefore, antimicrobial prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia should be administered for the first 12 months following transplantation.

Cytomegalovirus (CMV) prophylaxis is recommended for 3 months after renal transplantation, particularly for patients at increased risk for CMV disease.

Україна
Представництво
ДЛЯ ДОКУМЕНТІВ

Hepatic impairment

In hepatically impaired patients, it is recommended that sirolimus whole blood trough levels be closely monitored. In patients with severe hepatic impairment, reduction in maintenance dose by one-half is recommended based on decreased clearance (see sections 4.2 and 5.2). Since half-life is prolonged in these patients, therapeutic monitoring of the medicinal product after a loading dose or a change of dose should be performed for a prolonged period of time until stable concentrations are reached (see sections 4.2 and 5.2).

Lung and liver transplant populations

The safety and efficacy of Rapamune as immunosuppressive therapy have not been established in liver or lung transplant patients, and therefore such use is not recommended.

In two clinical studies in *de novo* liver transplant patients, the use of sirolimus plus ciclosporin or tacrolimus was associated with an increase in hepatic artery thrombosis, mostly leading to graft loss or death.

A clinical study in liver transplant patients randomised to conversion from a calcineurin inhibitor (CNI)-based regimen to a sirolimus-based regimen versus continuation of a CNI-based regimen 6-144 months post-liver transplantation failed to demonstrate superiority in baseline-adjusted GFR at 12 months (-4.45 mL/min and -3.07 mL/min, respectively). The study also failed to demonstrate non-inferiority of the rate of combined graft loss, missing survival data, or death for the sirolimus conversion group compared to the CNI continuation group. The rate of death in the sirolimus conversion group was higher than the CNI continuation group, although the rates were not significantly different. The rates of premature study discontinuation, adverse events overall (and infections, specifically), and biopsy-proven acute liver graft rejection at 12 months were all significantly greater in the sirolimus conversion group compared to the CNI continuation group.

Cases of bronchial anastomotic dehiscence, most fatal, have been reported in *de novo* lung transplant patients when sirolimus has been used as part of an immunosuppressive regimen.

Systemic effects

There have been reports of impaired or delayed wound healing in patients receiving Rapamune, including lymphocele in renal transplant patients and wound dehiscence. Patients with a body mass index (BMI) greater than 30 kg/m^2 may be at increased risk of abnormal wound healing based on data from the medical literature.

There have also been reports of fluid accumulation, including peripheral oedema, lymphoedema, pleural effusion and pericardial effusions (including haemodynamically significant effusions in children and adults), in patients receiving Rapamune.

The use of Rapamune was associated with increased serum cholesterol and triglycerides that may require treatment. Patients administered Rapamune should be monitored for hyperlipidaemia using laboratory tests and if hyperlipidaemia is detected, subsequent interventions such as diet, exercise, and lipid-lowering agents should be initiated. The risk/benefit should be considered in patients with established hyperlipidaemia before initiating an immunosuppressive regimen, including Rapamune. Similarly the risk/benefit of continued Rapamune therapy should be re-evaluated in patients with severe refractory hyperlipidaemia.

Sucrose and lactose

Sucrose
Patients with rare hereditary problems of fructose intolerance, glucose-galactose malabsorption or sucrase-isomaltase insufficiency should not take this medicine.

Представництво Pfizer Export B.V. у м. Київ
ДЛЯ ДОКУМЕНТІВ

Lactose
Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicine.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Sirolimus is extensively metabolised by the CYP3A4 isozyme in the intestinal wall and liver. Sirolimus is also a substrate for the multidrug efflux pump, P-glycoprotein (P-gp) located in the small intestine. Therefore, absorption and the subsequent elimination of sirolimus may be influenced by substances that affect these proteins. Inhibitors of CYP3A4 (such as ketoconazole, voriconazole, itraconazole, telithromycin, or clarithromycin) decrease the metabolism of sirolimus and increase sirolimus levels. Inducers of CYP3A4 (such as rifampin or rifabutin) increase the metabolism of sirolimus and decrease sirolimus levels. Co-administration of sirolimus with strong inhibitors of CYP3A4 or inducers of CYP3A4 is not recommended (see section 4.4).

Rifampicin (CYP3A4 inducer)

Administration of multiple doses of rifampicin decreased sirolimus whole blood concentrations following a single 10 mg dose of Rapamune oral solution. Rifampicin increased the clearance of sirolimus by approximately 5.5-fold and decreased AUC and C_{max} by approximately 82% and 71%, respectively. Co-administration of sirolimus and rifampicin is not recommended (see section 4.4).

Ketoconazole (CYP3A4 inhibitor)

Multiple-dose ketoconazole administration significantly affected the rate and extent of absorption and sirolimus exposure from Rapamune oral solution as reflected by increases in sirolimus C_{max}, t_{max}, and AUC of 4.4-fold, 1.4-fold, and 10.9-fold, respectively. Co-administration of sirolimus and ketoconazole is not recommended (see section 4.4).

Voriconazole (CYP3A4 inhibitor)

Co-administration of sirolimus (2 mg single dose) with multiple-dose administration of oral voriconazole (400 mg every 12 hours for 1 day, then 100 mg every 12 hours for 8 days) in healthy subjects has been reported to increase sirolimus C_{max} and AUC by an average of 7-fold and 11-fold, respectively. Co-administration of sirolimus and voriconazole is not recommended (see section 4.4).

Diltiazem (CYP3A4 inhibitor)

The simultaneous oral administration of 10 mg of Rapamune oral solution and 120 mg of diltiazem significantly affected the bioavailability of sirolimus. Sirolimus C_{max}, t_{max}, and AUC were increased 1.4-fold, 1.3-fold, and 1.6-fold, respectively. Sirolimus did not affect the pharmacokinetics of either diltiazem or its metabolites desacetyldiltiazem and desmethyldiltiazem. If diltiazem is administered, sirolimus blood levels should be monitored and a dose adjustment may be necessary.

Verapamil (CYP3A4 inhibitor)

Multiple-dose administration of verapamil and sirolimus oral solution significantly affected the rate and extent of absorption of both medicinal products. Whole blood sirolimus C_{max}, t_{max}, and AUC were increased 2.3-fold, 1.1-fold, and 2.2-fold, respectively. Plasma S-(-) verapamil C_{max} and AUC were both increased 1.5-fold, and t_{max} was decreased 24%. Sirolimus levels should be monitored, and appropriate dose reductions of both medicinal products should be considered.

Erythromycin (CYP3A4 inhibitor)

Multiple-dose administration of erythromycin and sirolimus oral solution significantly increased the rate and extent of absorption of both medicinal products. Whole blood sirolimus C_{max}, t_{max}, and AUC were increased 4.4-fold, 1.4-fold, and 4.2-fold, respectively. The C_{max}, t_{max}, and AUC of plasma

Україна Представництво ... ДЛЯ ДОКУМЕНТІВ ... Експорт

erythromycin base were increased 1.6-fold, 1.3-fold, and 1.7-fold, respectively. Sirolimus levels should be monitored and appropriate dose reductions of both medicinal products should be considered.

Ciclosporin (CYP3A4 substrate)

The rate and extent of sirolimus absorption was significantly increased by ciclosporin A (CsA). Sirolimus administered concomitantly (5 mg), and at 2 hours (5 mg) and 4 hours (10 mg) after CsA (300 mg), resulted in increased sirolimus AUC by approximately 183%, 141% and 80%, respectively. The effect of CsA was also reflected by increases in sirolimus C_{max} and t_{max}. When given 2 hours before CsA administration, sirolimus C_{max} and AUC were not affected. Single-dose sirolimus did not affect the pharmacokinetics of ciclosporin (microemulsion) in healthy volunteers when administered simultaneously or 4 hours apart. It is recommended that Rapamune be administered 4 hours after ciclosporin (microemulsion).

Cannabidiol (P-gp inhibitor)

There have been reports of increased blood levels of sirolimus during concomitant use with cannabidiol. Co-administration of cannabidiol with another orally administered mTOR inhibitor in a healthy volunteer study led to an increase in exposure to the mTOR inhibitor of approximately 2.5-fold for both C_{max} and AUC, due to inhibition of intestinal P-gp efflux by cannabidiol. Caution should be used when cannabidiol and Rapamune are co-administered, closely monitoring for side effects. Monitor sirolimus blood levels and adjust the dose as needed (see sections 4.2 and 4.4).

Oral contraceptives

No clinically significant pharmacokinetic interaction was observed between Rapamune oral solution and 0.3 mg norgestrel/0.03 mg ethinyl estradiol. Although the results of a single-dose interaction study with an oral contraceptive suggest the lack of a pharmacokinetic interaction, the results cannot exclude the possibility of changes in the pharmacokinetics that might affect the efficacy of the oral contraceptive during long-term treatment with Rapamune.

Other possible interactions

Inhibitors of CYP3A4 may decrease the metabolism of sirolimus and increase sirolimus blood levels. Such inhibitors include certain antifungals (e.g. clotrimazole, fluconazole, itraconazole, voriconazole), certain antibiotics (e.g. troleandomycin, telithromycin, clarithromycin), certain protease inhibitors (e.g. ritonavir, indinavir, boceprevir, and telaprevir), nicardipine, bromocriptine, cimetidine, danazol and letermovir.

Inducers of CYP3A4 may increase the metabolism of sirolimus and decrease sirolimus blood levels (e.g., St. John's Wort (*Hypericum perforatum*), anticonvulsants: carbamazepine, phenobarbital, phenytoin).

Although sirolimus inhibits human liver microsomal cytochrome P_{450} CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, and CYP3A4/5 *in vitro*, the active substance is not expected to inhibit the activity of these isozymes *in vivo* since the sirolimus concentrations necessary to produce inhibition are much higher than those observed in patients receiving therapeutic doses of Rapamune. Inhibitors of P-gp may decrease the efflux of sirolimus from intestinal cells and increase sirolimus levels.

Grapefruit juice affects CYP3A4-mediated metabolism, and should therefore be avoided.

Pharmacokinetic interactions may be observed with gastrointestinal prokinetic agents, such as cisapride and metoclopramide.

No clinically significant pharmacokinetic interaction was observed between sirolimus and any of the following substances: acyclovir, atorvastatin, digoxin, glibenclamide, methylprednisolone, nifedipine, prednisolone, and trimethoprim/sulfamethoxazole.

Україна Представництво ... ДЛЯ ДОКУМЕНТІВ

Paediatric population

Interaction studies have only been performed in adults.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential

Effective contraception must be used during Rapamune therapy and for 12 weeks after Rapamune has been stopped (see section 4.5).

Pregnancy

There are no or limited amount of data from the use of sirolimus in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown. Rapamune should not be used during pregnancy unless clearly necessary. Effective contraception must be used during Rapamune therapy and for 12 weeks after Rapamune has been stopped.

Breast-feeding

Following administration of radiolabelled sirolimus, radioactivity is excreted in the milk of lactating rats. It is unknown whether sirolimus is excreted in human milk. Because of the potential for adverse reactions in breast-fed infants from sirolimus, breast-feeding should be discontinued during treatment with Rapamune.

Fertility

Impairments of sperm parameters have been observed among some patients treated with Rapamune. These effects have been reversible upon discontinuation of Rapamune in most cases (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Rapamune has no known influence on the ability to drive and use machines. No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed.

4.8 Undesirable effects

Undesirable effects observed with prophylaxis of organ rejection in renal transplantation

The most commonly reported adverse reactions (occurring in >10% of patients) are thrombocytopaenia, anaemia, pyrexia, hypertension, hypokalaemia, hypophosphataemia, urinary tract infection, hypercholesterolaemia, hyperglycaemia, hypertriglyceridaemia, abdominal pain, lymphocoele, peripheral oedema, arthralgia, acne, diarrhoea, pain, constipation, nausea, headache, increased blood creatinine, and increased blood lactate dehydrogenase (LDH).

The incidence of any adverse reaction(s) may increase as the trough sirolimus level increases.

The following list of adverse reactions is based on experience from clinical studies and on postmarketing experience.

Within the system organ classes, adverse reactions are listed under headings of frequency (number of patients expected to experience the reaction), using the following categories: very common (≥1/10); common (≥1/100 to <1/10); uncommon (≥1/1,000 to <1/100); rare (≥1/10,000 to <1/1,000); not known (cannot be estimated from the available data).

Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

Україна Представництво ДЛЯ ДОКУМЕНТІВ

Most patients were on immunosuppressive regimens, which included Rapamune in combination with other immunosuppressive agents.

System organ class	Very common (≥1/10)	Common (≥1/100 to <1/10)	Uncommon (≥1/1,000 to <1/100)	Rare (≥1/10,000 to <1/1,000)	Frequency not known (cannot be estimated from available data)
Infections and infestations	Pneumonia; Fungal infection; Viral infection; Bacterial infection; Herpes simplex infection; Urinary tract infection	Sepsis; Pyelonephritis; Cytomegalo-virus infection; Herpes zoster caused by the varicella zoster virus	*Clostridium difficile* colitis; Mycobacterial infection (including tuberculosis); Epstein-Barr virus infection		
Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps)		Non-melanoma skin cancer*	Lymphoma*; Malignant melanoma*; Post transplant lympho-proliferative disorder		Neuroendo crine carcinoma of the skin*
Blood and lymphatic system disorders	Thrombo-cytopaenia; Anaemia; Leucopenia	Haemolytic uraemic syndrome; Neutropaenia	Pancytopaenia; Thrombotic thrombo-cytopaenic purpura		
Immune system disorders		Hyper-sensitivity (including angioedema, anaphylactic reaction, and anaphylactoid reaction)			
Metabolism and nutrition disorders	Hypokalaemia; Hypophos-phataemia; Hyperlipidaemia (including hypercholesterol-aemia); Hyperglycaemia; Hyper-triglyceridaemia; Diabetes mellitus				
Nervous system disorders	Headache				Posterior reversible encephalo-pathy syndrome

Україна Представництво Пфайзер Експорт Бі. Ві. м. Київ ДЛЯ ДОКУМЕНТІВ

System organ class	Very common (≥1/10)	Common (≥1/100 to <1/10)	Uncommon (≥1/1,000 to <1/100)	Rare (≥1/10,000 to <1/1,000)	Frequency not known (cannot be estimated from available data)
Cardiac disorders	Tachycardia	Pericardial effusion			
Vascular disorders	Hypertension; Lymphocele	Venous thrombosis (including deep vein thrombosis)	Lymphoedema		
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		Pulmonary embolism; Pneumonitis*; Pleural effusion; Epistaxis	Pulmonary haemorrhage	Alveolar proteinosis	
Gastrointestinal disorders	Abdominal pain; Constipation; Diarrhoea; Nausea	Pancreatitis; Stomatitis; Ascites			
Hepatobiliary disorders	Liver function test abnormal (including alanine aminotransferase increased and aspartate amino-transferase increased)		Hepatic failure*		
Skin and subcutaneous tissue disorders	Rash; Acne		Dermatitis exfoliative	Hypersen-sitivity vasculitis	
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Arthralgia	Osteonecrosis			
Renal and urinary disorders	Proteinuria		Nephrotic syndrome (see section 4.4); Focal segmental glomerulo-sclerosis*		
Reproductive system and breast disorders	Menstrual disorder (including amenorrhoea and menorrhagia)	Ovarian cyst			

Україна Київ Представництво ДЛЯ ДОКУМЕНТІВ

System organ class	Very common (≥1/10)	Common (≥1/100 to <1/10)	Uncommon (≥1/1,000 to <1/100)	Rare (≥1/10,000 to <1/1,000)	Frequency not known (cannot be estimated from available data)
General disorders and administration site conditions	Oedema; Oedema peripheral; Pyrexia; Pain; Impaired healing*				
Investigations	Blood lactate dehydrogenase increased; Blood creatinine increased				

*See section below.

Description of selected adverse reactions

Immunosuppression increases the susceptibility to the development of lymphoma and other malignancies, particularly of the skin (see section 4.4).

Cases of BK virus-associated nephropathy, as well as cases of JC virus-associated progressive multifocal leukoencephalopathy (PML), have been reported in patients treated with immunosuppressants, including Rapamune.

Hepatoxicity has been reported. The risk may increase as the trough sirolimus level increases. Rare reports of fatal hepatic necrosis have been reported with elevated trough sirolimus levels.

Cases of interstitial lung disease (including pneumonitis and infrequently bronchiolitis obliterans organising pneumonia (BOOP) and pulmonary fibrosis), some fatal, with no identified infectious aetiology have occurred in patients receiving immunosuppressive regimens including Rapamune. In some cases, the interstitial lung disease has resolved upon discontinuation or dose reduction of Rapamune. The risk may be increased as the trough sirolimus level increases.

Impaired healing following transplant surgery has been reported, including fascial dehiscence, incisional hernia, and anastomotic disruption (e.g., wound, vascular, airway, ureteral, biliary).

Impairments of sperm parameters have been observed among some patients treated with Rapamune. These effects have been reversible upon discontinuation of Rapamune in most cases (see section 5.3).

In patients with delayed graft function, sirolimus may delay recovery of renal function.

The concomitant use of sirolimus with a calcineurin inhibitor may increase the risk of calcineurin inhibitor-induced HUS/TTP/TMA.

Focal segmental glomerulosclerosis has been reported.

There have also been reports of fluid accumulation, including peripheral oedema, lymphoedema, pleural effusion and pericardial effusions (including haemodynamically significant effusions in children and adults) in patients receiving Rapamune.

Україна Київ Представництво ДЛЯ ДОКУМЕНТІВ

In a study evaluating the safety and efficacy of conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus (target levels of 12-20 ng/mL in maintenance renal transplant patients, enrollment was stopped in the subset of patients (n=90) with a baseline glomerular filtration rate of less than 40 mL/min (see section 5.1). There was a higher rate of serious adverse events, including pneumonia, acute rejection, graft loss and death, in this sirolimus treatment arm (n=60, median time post-transplant 36 months).

Ovarian cysts and menstrual disorders (including amenorrhoea and menorrhagia) have been reported. Patients with symptomatic ovarian cysts should be referred for further evaluation. The incidence of ovarian cysts may be higher in premenopausal females compared to postmenopausal females. In some cases, ovarian cysts and these menstrual disorders have resolved upon discontinuation of Rapamune.

Paediatric population

Controlled clinical studies with posology comparable to that currently indicated for the use of Rapamune in adults have not been conducted in children or adolescents below 18 years of age).

Safety was assessed in a controlled clinical study enrolling renal transplant patients below 18 years of age considered of high immunologic risk, defined as a history of one or more acute allograft rejection episodes and/or the presence of chronic allograft nephropathy on a renal biopsy (see section 5.1). The use of Rapamune in combination with calcineurin inhibitors and corticosteroids was associated with an increased risk of deterioration of renal function, serum lipid abnormalities (including, but not limited to, increased serum triglycerides and cholesterol), and urinary tract infections. The treatment regimen studied (continuous use of Rapamune in combination with calcineurin inhibitor) is not indicated for adult or paediatric patients (see section 4.1).

In another study enrolling renal transplant patients 20 years of age and below that was intended to assess the safety of progressive corticosteroid withdrawal (beginning at six months post-transplantation) from an immunosuppressive regimen initiated at transplantation that included full-dose immunosuppression with both Rapamune and a calcineurin inhibitor in combination with basiliximab induction, of the 274 patients enrolled, 19 (6.9%) were reported to have developed post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD). Among 89 patients known to be Epstein-Barr virus (EBV) seronegative prior to transplantation, 13 (15.6%) were reported to have developed PTLD. All patients who developed PTLD were aged below 18 years.

There is insufficient experience to recommend the use of Rapamune in children and adolescents (see section 4.2).

Undesirable effects observed with patients with S-LAM

Safety was assessed in a controlled study involving 89 patients with LAM, of which 81 patients had S-LAM and 42 of whom were treated with Rapamune (see section 5.1). The adverse drug reactions observed in patients with S-LAM were consistent with the known safety profile of the product for the indication prophylaxis of organ rejection in renal transplantation with the addition of weight decreased, which was reported in the study at a greater incidence with Rapamune when compared to that observed with placebo (common, 9.5% vs. common, 2.6%).

Reporting of suspected adverse reactions
Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via **the national reporting system listed in** Appendix V.

4.9 Overdose

At present, there is minimal experience with overdose. One patient experienced an episode of atrial fibrillation after ingestion of 150 mg of Rapamune. In general, the adverse effects of overdose are consistent with those listed in section 4.8. General supportive measures should be initiated in all cases

Україна Представництво ДЛЯ ДОКУМЕНТІВ

of overdose. Based on the poor aqueous solubility and high erythrocyte and plasma protein binding of Rapamune, it is anticipated that Rapamune will not be dialysable to any significant extent.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Immunosuppressants, ATC code: L04AH01.

Sirolimus inhibits T-cell activation induced by most stimuli, by blocking calcium-dependent and calcium-independent intracellular signal transduction. Studies demonstrated that its effects are mediated by a mechanism that is different from that of ciclosporin, tacrolimus, and other immunosuppressive agents. Experimental evidence suggests that sirolimus binds to the specific cytosolic protein FKPB-12, and that the FKPB 12-sirolimus complex inhibits the activation of the mammalian Target Of Rapamycin (mTOR), a critical kinase for cell cycle progression. The inhibition of mTOR results in blockage of several specific signal transduction pathways. The net result is the inhibition of lymphocyte activation, which results in immunosuppression.

In animals, sirolimus has a direct effect on T- and B-cell activation, suppressing immune-mediated reactions, such as allograft rejection.

LAM involves lung tissue infiltration with smooth muscle-like cells that harbour inactivating mutations of the tuberous sclerosis complex (TSC) gene (LAM cells). Loss of TSC gene function activates the mTOR signaling pathway, resulting in cellular proliferation and release of lymphangiogenic growth factors. Sirolimus inhibits the activated mTOR pathway and thus the proliferation of LAM cells.

Clinical studies

Prophylaxis of Organ Rejection

Patients at low to moderate immunological risk were studied in the phase 3 ciclosporin elimination-Rapamune maintenance study, which included patients receiving a renal allograft from a cadaveric or living donor. In addition, re-transplant recipients whose previous grafts survived for at least 6 months after transplantation were included. Ciclosporin was not withdrawn in patients experiencing Banff Grade 3 acute rejection episodes, who were dialysis-dependent, who had a serum creatinine higher than 400 µmol/L, or who had inadequate renal function to support ciclosporin withdrawal. Patients at high immunological risk of graft loss were not studied in sufficient number in the ciclosporin elimination-Rapamune maintenance studies and are not recommended for this treatment regimen.

At 12, 24 and 36 months, graft and patient survival were similar for both groups. At 48 months, there was a statistically significant difference in graft survival in favour of the Rapamune following ciclosporin elimination group compared to the Rapamune with ciclosporin therapy group (including and excluding loss to follow-up). There was a significantly higher rate of first biopsy-proven rejection in the ciclosporin elimination group compared to the ciclosporin maintenance group during the period post-randomisation to 12 months (9.8% vs. 4.2%, respectively). Thereafter, the difference between the two groups was not significant.

The mean calculated glomerular filtration rate (GFR) at 12, 24, 36, 48 and 60 months was significantly higher for patients receiving Rapamune following ciclosporin elimination than for those in the Rapamune with ciclosporin therapy group. Based upon the analysis of data from 36 months and beyond, which showed a growing difference in graft survival and renal function, as well as significantly lower blood pressure in the ciclosporin elimination group, it was decided to discontinue subjects from the Rapamune with ciclosporin group. By 60 months, the incidence of non-skin malignancies was significantly higher in the cohort who continued ciclosporin as compared with the

Україна м. Київ Представництво ТОВ "Вістер Експорт" ЄДРПОУ 26627452 ДЛЯ ДОКУМЕНТІВ

cohort who had ciclosporin withdrawn (8.4% vs. 3.8%, respectively). For skin carcinoma, the median time to first occurrence was significantly delayed.

The safety and efficacy of conversion from calcineurin inhibitors to Rapamune in maintenance renal transplant patients (6-120 months after transplantation) was assessed in a randomised, multicentre, controlled trial, stratified by calculated GFR at baseline (20-40 mL/min vs. above 40 mL/min). Concomitant immunosuppressive agents included mycophenolate mofetil, azathioprine, and corticosteroids. Enrollment in the patient stratum with baseline calculated GFR below40 mL/min was discontinued due to an imbalance in safety events (see section 4.8).

In the patient stratum with baseline calculated GFR above 40 mL/min, renal function was not improved overall. The rates of acute rejection, graft loss, and death were similar at 1 and 2 years. Treatment emergent adverse events occurred more frequently during the first 6 months after Rapamune conversion. In the stratum with baseline calculated GFR above 40 mL/min, the mean and median urinary protein to creatinine ratios were significantly higher in the Rapamune conversion group as compared to those of the calcineurin inhibitors continuation group at 24 months (see section 4.4). New onset nephrosis (nephrotic syndrome) was also reported (see section 4.8).

At 2 years, the rate of non-melanoma skin malignancies was significantly lower in the Rapamune conversion group as compared to the calcineurin inhibitors continuation group (1.8% and 6.9%). In a subset of the study patients with a baseline GFR above 40 mL/min and normal urinary protein excretion, calculated GFR was higher at 1 and 2 years in patients converted to Rapamune than for the corresponding subset of calcineurin inhibitor continuation patients. The rates of acute rejection, graft loss, and death were similar, but urinary protein excretion was increased in the Rapamune treatment arm of this subset.

In an open-label, randomised, comparative, multi-centre study where renal transplant patients were either converted from tacrolimus to sirolimus 3 to 5 months post-transplant or remained on tacrolimus, there was no significant difference in renal function at 2 years. There were more adverse events (99.2% vs. 91.1%, p=0.002*) and more discontinuations from the treatment due to adverse events (26.7% vs. 4.1%, p<0.001*) in the group converted to sirolimus compared to the tacrolimus group. The incidence of biopsy confirmed acute rejection was higher (p=0.020*) for patients in the sirolimus group (11, 8.4%) compared to the tacrolimus group (2, 1.6%) through 2 years; most rejections were mild in severity (8 of 9 [89%] T-cell BCAR, 2 of 4 [50%] antibody mediated BCAR) in the sirolimus group. Patients who had both antibody-mediated rejection and T-cell-mediated rejection on the same biopsy were counted once for each category. More patients converted to sirolimus developed new onset diabetes mellitus defined as 30 days or longer of continuous or at least 25 days non-stop (without gap) use of any diabetic treatment after randomisation, a fasting glucose ≥126 mg/dL or a non-fasting glucose ≥200 mg/dL after randomisation (18.3% vs. 5.6%, p=0.025*). A lower incidence of squamous cell carcinoma of the skin was observed in the sirolimus group (0% vs. 4.9%). *Note: p-values not controlled for multiple testing.

In two multi-centre clinical studies, *de novo* renal transplant patients treated with sirolimus, mycophenolate mofetil (MMF), corticosteroids, and an IL-2 receptor antagonist had significantly higher acute rejection rates and numerically higher death rates compared to patients treated with a calcineurin inhibitor, MMF, corticosteroids, and an IL-2 receptor antagonist (see section 4.4). Renal function was not better in the treatment arms with *de novo* sirolimus without a calcineurin inhibitor. An abbreviated dosing schedule of daclizumab was used in one of the studies.

In a randomised, comparative evaluation of ramipril versus placebo for the prevention of proteinuria in kidney transplant patients converted from calcineurin inhibitors to sirolimus, a difference in the number of patients with BCAR through 52 weeks was observed [13 (9.5%) vs. 5 (3.2%), respectively; p=0.073]. Patients initiated on ramipril 10 mg had a higher rate of BCAR (15%) compared to patients initiated on ramipril 5 mg (5%). Most rejections occurred within the first six months following conversion and were mild in severity; no graft losses were reported during the study (see section 4.4).

Україна м. Київ Представництво ДЛЯ ДОКУМЕНТІВ ідентифікований "Фармзахідекспорт" 26627452

Sporadic Lymphangioleiomyomatosis (S-LAM) Patients

The safety and efficacy of Rapamune for treatment of S-LAM were assessed in a randomised, double-blind, multicentre, controlled trial. This study compared Rapamune (dose adjusted to 5-15 ng/mL) with placebo for a 12-month treatment period, followed by a 12-month observation period in patients with TSC-LAM or S-LAM. Eighty-nine (89) patients were enrolled at 13 study sites in the United States, Canada, and Japan of which 81 patients had S-LAM; of these patients with S-LAM, 39 were randomised to receive placebo and 42 to receive Rapamune. The key inclusion criteria was post-bronchodilator forced expiratory volume in 1 second (FEV1) ≤70% of predicted during the baseline visit. In patients with S-LAM, enrolled patients had moderately advanced lung disease, with baseline FEV1 of 49.2±13.6% (mean ±SD) of the predicted value. The primary endpoint was the difference between the groups in the rate of change (slope) in FEV1. During the treatment period in patients with S-LAM, the mean ±SE FEV1 slope was -12±2 mL per month in the placebo group and 0.3±2 mL per month in the Rapamune group ($p<0.001$). The absolute between-group difference in the mean change in FEV1 during the treatment period was 152 mL, or approximately 11% of the mean FEV1 at enrollment.

As compared with the placebo group, the sirolimus group had improvement from baseline to 12 months in measures of forced vital capacity (-12±3 vs. 7±3 mL per month, respectively, $p<0.001$), serum vascular endothelial growth factor D (VEGF-D; -8.6±15.2 vs. -85.3±14.2 pg/mL per month, respectively, $p<0.001$), and quality of life (Visual Analogue Scale – Quality of Life [VAS-QOL] score: -0.3±0.2 vs. 0.4±0.2 per month, respectively, $p=0.022$) and functional performance (-0.009±0.005 vs. 0.004±0.004 per month, respectively, $p=0.044$) in patients with S-LAM. There was no significant between-group difference in this interval in the change in functional residual capacity, 6-minute walk distance, diffusing capacity of the lung for carbon monoxide, or general well-being score in patients with S-LAM.

Paediatric population

Rapamune was assessed in a 36-month controlled clinical study enrolling renal transplant patients below 18 years of age considered at high-immunologic risk, defined as having a history of one or more acute allograft rejection episodes and/or the presence of chronic allograft nephropathy on a renal biopsy. Subjects were to receive Rapamune (sirolimus target concentrations of 5 to 15 ng/mL) in combination with a calcineurin inhibitor and corticosteroids or to receive calcineurin-inhibitor-based immunosuppression without Rapamune. The Rapamune group failed to demonstrate superiority to the control group in terms of the first occurrence of biopsy confirmed acute rejection, graft loss, or death. One death occurred in each group. The use of Rapamune in combination with calcineurin inhibitors and corticosteroids was associated with an increased risk of deterioration of renal function, serum lipid abnormalities (including, but not limited to, increased serum triglycerides and total cholesterol), and urinary tract infections (see section 4.8).

An unacceptably high frequency of PTLD was seen in a paediatric clinical transplant study when full-dose Rapamune was administered to children and adolescents in addition to full-dose calcineurin inhibitors with basiliximab and corticosteroids (see section 4.8).

In a retrospective review of hepatic veno-occlusive disease (VOD) in patients who underwent myeloablative stem cell transplantation using cyclosphophamide and total body irradiation, an increased incidence of hepatic VOD was observed in patients treated with Rapamune, especially with concomitant use of methotrexate.

5.2 Pharmacokinetic properties

Much of the general pharmacokinetic information was obtained using the Rapamune oral solution, which is summarised first. Information directly related to the tablet formulation is summarised specifically in the Oral tablet section.

Україна Представництво м. Київ ДЛЯ ДОКУМЕНТІВ Pfizer Export B.V.

Oral solution

Following administration of the Rapamune oral solution, sirolimus is rapidly absorbed, with a time to peak concentration of 1 hour in healthy subjects receiving single doses and 2 hours in patients with stable renal allografts receiving multiple doses. The systemic availability of sirolimus in combination with simultaneously administered ciclosporin (Sandimune) is approximately 14%. Upon repeated administration, the average blood concentration of sirolimus is increased approximately 3-fold. The terminal half-life in stable renal transplant patients after multiple oral doses was 62 ± 16 hours. The effective half-life, however, is shorter and mean steady-state concentrations were achieved after 5 to 7 days. The blood to plasma ratio (B/P) of 36 indicates that sirolimus is extensively partitioned into formed blood elements.

Sirolimus is a substrate for both cytochrome P450 IIIA4 (CYP3A4) and P-glycoprotein. Sirolimus is extensively metabolised by O-demethylation and/or hydroxylation. Seven major metabolites, including hydroxyl, demethyl, and hydroxydemethyl, are identifiable in whole blood. Sirolimus is the major component in human whole blood and contributes to greater than 90% of the immunosuppressive activity. After a single dose of [^{14}C] sirolimus in healthy volunteers, the majority (91.1%) of radioactivity was recovered from the faeces, and only a minor amount (2.2%) was excreted in urine.

Clinical studies of Rapamune did not include a sufficient number of patients above 65 years of age to determine whether they will respond differently than younger patients. Sirolimus trough concentration data in 35 renal transplant patients above 65 years of age were similar to those in the adult population (n=822) from 18 to 65 years of age.

In paediatric patients on dialysis (30% to 50% reduction in glomerular filtration rate) within age ranges of 5 to 11 years and 12 to 18 years, the mean weight-normalised CL/F was larger for younger paediatric patients (580 mL/h/kg) than for older paediatric patients (450 mL/h/kg) as compared with adults (287 mL/h/kg). There was a large variability for individuals within the age groups.

Sirolimus concentrations were measured in concentration-controlled studies of paediatric renal-transplant patients who were also receiving ciclosporin and corticosteroids. The target for trough concentrations was 10-20 ng/mL. At steady-state, 8 children aged 6-11 years received mean ± SD doses of 1.75 ± 0.71 mg/day (0.064 ± 0.018 mg/kg, 1.65 ± 0.43 mg/m^2) while 14 adolescents aged 12-18 years received mean ± SD doses of 2.79 ± 1.25 mg/day (0.053 ± 0.0150 mg/kg, 1.86 ± 0.61 mg/m^2). The younger children had a higher weight-normalised CL/F (214 mL/h/kg) compared with the adolescents (136 mL/h/kg). These data indicate that younger children might require higher bodyweight-adjusted doses than adolescents and adults to achieve similar target concentrations. However, the development of such special dosing recommendations for children requires more data to be definitely confirmed.

In mild and moderate hepatically impaired patients (Child-Pugh classification A or B), mean values for sirolimus AUC and $t_{1/2}$ were increased 61% and 43%, respectively, and CL/F was decreased 33% compared to normal healthy subjects. In severe hepatically impaired patients (Child-Pugh classification C), mean values for sirolimus AUC and $t_{1/2}$ were increased 210% and 170%, respectively, and CL/F was decreased by 67% compared to normal healthy subjects. The longer half-lives observed in hepatically impaired patients delay reaching steady-state.

Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship

The pharmacokinetics of sirolimus were similar in various populations, with renal function ranging from normal to absent (dialysis patients).

Oral tablet

The 0.5 mg tablet is not fully bioequivalent to the 1 mg, 2 mg and 5 mg tablets when comparing C_{max}. Multiples of the 0.5 mg tablets should therefore not be used as a substitute for other tablet strengths.

Україна Представництво м. Київ ДЛЯ ДОКУМЕНТІВ

In healthy subjects, the mean extent of bioavailability of sirolimus after single-dose administration of the tablet formulation is about 27% higher relative to the oral solution. The mean C_{max} was decreased by 35%, and mean t_{max} increased by 82%. The difference in bioavailability was less marked upon steady-state administration to renal transplant recipients, and therapeutic equivalence has been demonstrated in a randomised study of 477 patients. When switching patients between oral solution and tablet formulations, it is recommended to give the same dose and to verify the sirolimus trough concentration 1 to 2 weeks later to assure that it remains within recommended target ranges. Also, when switching between different tablet strengths, verification of trough concentrations is recommended.

In 24 healthy volunteers receiving Rapamune tablets with a high-fat meal, C_{max}, t_{max} and AUC showed increases of 65%, 32%, and 23%, respectively. To minimise variability, Rapamune tablets should be taken consistently with or without food. Grapefruit juice affects CYP3A4-mediated metabolism and must, therefore, be avoided.

Sirolimus concentrations, following the administration of Rapamune tablets (5 mg) to healthy subjects as single doses are dose proportional between 5 and 40 mg.

Clinical studies of Rapamune did not include a sufficient number of patients above 65 years of age to determine whether they will respond differently than younger patients. Rapamune tablets administered to 12 renal transplant patients above 65 years of age gave similar results to adult patients (n=167) 18 to 65 years of age.

Initial Therapy (2 to 3 months post-transplant): In most patients receiving Rapamune tablets with a loading dose of 6 mg followed by an initial maintenance dose of 2 mg, whole blood sirolimus trough concentrations rapidly achieved steady-state concentrations within the recommended target range (4 to 12 ng/mL, chromatographic assay). Sirolimus pharmacokinetic parameters following daily doses of 2 mg Rapamune tablets administered in combination with ciclosporin microemulsion (4 hours prior to Rapamune tablets) and corticosteroids in 13 renal transplant patients, based on data collected at months 1 and 3 after transplantation, were: $C_{min,ss}$ 7.39 ± 2.18 ng/mL; $C_{max,ss}$ 15.0 ± 4.9 ng/mL; $t_{max,ss}$ 3.46 ± 2.40 hours; $AUC_{\tau,ss}$ 230 ± 67 ng.h/mL; CL/F/WT, 139 ± 63 mL/h/kg (parameters calculated from LC-MS/MS assay results). The corresponding results for the oral solution in the same clinical study were $C_{min,ss}$ 5.40 ± 2.50 ng/mL, $C_{max,ss}$ 14.4 ± 5.3 ng/mL, $t_{max,ss}$ 2.12 ± 0.84 hours, $AUC_{\tau,ss}$ 194 ± 78 ng.h/mL, CL/F/W 173 ± 50 mL/h/kg. Whole blood trough sirolimus concentrations, as measured by LC/MS/MS, were significantly correlated (r^2=0.85) with $AUC_{\tau,ss}$.

Based on monitoring in all patients during the period of concomitant therapy with ciclosporin, mean (10^{th}, 90^{th} percentiles) troughs (expressed as chromatographic assay values) and daily doses were 8.6 ± 3.0 ng/mL (5.0 to 13 ng/mL) and 2.1 ± 0.70 mg (1.5 to 2.7 mg), respectively (see section 4.2).

Maintenance therapy: From month 3 to month 12, following discontinuation of ciclosporin, mean (10^{th}, 90^{th} percentiles) troughs (expressed as chromatographic assay values) and daily doses were 19 ± 4.1 ng/mL (14 to 24 ng/mL) and 8.2 ± 4.2 mg (3.6 to 13.6 mg), respectively (see section 4.2). Therefore, the sirolimus dose was approximately 4-fold higher to account for both the absence of the pharmacokinetic interaction with ciclosporin (2-fold increase) and the augmented immunosuppressive requirement in the absence of ciclosporin (2-fold increase).

Lymphangioleiomyomatosis (LAM)

In a clinical trial of patients with LAM, the median whole blood sirolimus trough concentration after 3 weeks of receiving sirolimus tablets at a dose of 2 mg/day was 6.8 ng/mL (interquartile range 4.6 to 9.0 ng/mL; n=37). With concentration-control (target concentrations 5 to 15 ng/mL), the median sirolimus concentration at the end of 12 months of treatment was 6.8 ng/mL (interquartile range 5.9 to 8.9 ng/mL; n=37).

Україна
Представництво
ДЛЯ ДОКУМЕНТІВ
Ідентифікаційний код 26627452
Експерт
м. Київ

5.3 Preclinical safety data

Adverse reactions not observed in clinical studies, but seen in animals at exposure levels similar to clinical exposure levels and with possible relevance to clinical use, were as follows: pancreatic islet cell vacuolation, testicular tubular degeneration, gastrointestinal ulceration, bone fractures and calluses, hepatic haematopoiesis, and pulmonary phospholipidosis.

Sirolimus was not mutagenic in the *in vitro* bacterial reverse mutation assays, the Chinese Hamster Ovary cell chromosomal aberration assay, the mouse lymphoma cell forward mutation assay, or the *in vivo* mouse micronucleus assay.

Carcinogenicity studies conducted in mouse and rat showed increased incidences of lymphomas (male and female mouse), hepatocellular adenoma and carcinoma (male mouse) and granulocytic leukaemia (female mouse). It is known that malignancies (lymphoma) secondary to the chronic use of immunosuppressive agents can occur and have been reported in patients in rare instances. In mouse, chronic ulcerative skin lesions were increased. The changes may be related to chronic immunosuppression. In rat, testicular interstitial cell adenomas were likely indicative of a species-dependent response to lutenising hormone levels and are usually considered of limited clinical relevance.

In reproduction toxicity studies decreased fertility in male rats was observed. Partly reversible reductions in sperm counts were reported in a 13-week rat study. Reductions in testicular weights and/or histological lesions (e.g., tubular atrophy and tubular giant cells) were observed in rats and in a monkey study. In rats, sirolimus caused embryo/foetotoxicity that was manifested as mortality and reduced foetal weights (with associated delays in skeletal ossification) (see section 4.6).

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet core:

Lactose monohydrate
Macrogol
Magnesium stearate
Talc

Tablet coating:

Rapamune 0.5 mg coated tablets
Macrogol
Glycerol monooleate
Pharmaceutical glaze (shellac)
Calcium sulfate
Microcrystalline cellulose
Sucrose
Titanium dioxide
Yellow iron oxide (E172)
Brown iron oxide (E172)
Poloxamer 188
α-tocopherol
Povidone
Carnauba wax
Printing ink (Shellac, Iron Oxide Red, Propylene Glycol [E1520], Concentrated Ammonia Solution, Simethicone)

Україна Представництво ... ДЛЯ ДОКУМЕНТІВ ... Експорт

Rapamune 1 mg coated tablets
Macrogol
Glycerol monooleate
Pharmaceutical glaze (shellac)
Calcium sulfate
Microcrystalline cellulose
Sucrose
Titanium dioxide
Poloxamer 188
α-tocopherol
Povidone
Carnauba wax
Printing ink (Shellac, Iron Oxide Red, Propylene Glycol [E1520], Concentrated Ammonia Solution, Simethicone)

Rapamune 2 mg coated tablets
Macrogol
Glycerol monooleate
Pharmaceutical glaze (shellac)
Calcium sulfate
Microcrystalline cellulose
Sucrose
Titanium dioxide
Yellow iron oxide (E172)
Brown iron oxide (E172)
Poloxamer 188
α-tocopherol
Povidone
Carnauba wax
Printing ink (Shellac, Iron Oxide Red, Propylene Glycol [E1520], Concentrated Ammonia Solution, Simethicone)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

Rapamune 0.5 mg coated tablets
3 years.

Rapamune 1 mg coated tablets
3 years.

Rapamune 2 mg coated tablets
3 years.

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 25°C.

Keep the blister in the outer carton in order to protect from light.

Україна
Представництво
ДЛЯ ДОКУМЕНТІВ
Пфайзер Експорт
м. Київ

6.5 Nature and contents of container

Clear polyvinyl chloride (PVC)/polyethylene (PE)/polychlorotrifluoroethylene (Aclar) aluminium blister packages of 30 and 100 tablets.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

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

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

Rapamune 0.5 mg coated tablets
EU/1/01/171/013-14

Rapamune 1 mg coated tablets
EU/1/01/171/007-8

Rapamune 2 mg coated tablets
EU/1/01/171/009-010

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 13 March 2001
Date of latest renewal: 13 March 2011

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu.

Україна Представництво Пфайзер Експорт Бі.Ві. м. Київ ДЛЯ ДОКУМЕНТІВ