

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

RAPAMUNE® 1 mg Kaplı Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etken madde: Her tablet 1 mg sirolimus içerir.

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat.....86.4 mg/tablet
Sukroz.....215.8 mg/tablet
Titanyum dioksit.....0.100 mg/tablet
Mikrokristal Selüloz..... 0.714 mg/tablet
Yardımcı maddeler için 6.1'e bkz.

2.1. FARMASÖTİK FORM

Kaplı Tablet

Bir yüzünde "RAPAMUNE 1mg" yazan beyaz üçgen şekilli tablet.

4. KLİNİK BİLGİLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

RAPAMUNE, böbrek transplantasyonu uygulanmış hastalarda organ rejeksiyonundan korunmada endikedir.

Düşük ve orta düzeyde immünolojik risk altında olan hastalarda, RAPAMUNE'ün başlangıçta siklosporin mikroemülsiyon ve kortikosteroidler ile birlikte kullanılması önerilmektedir.

Siklosporin, transplantasyondan 2 ila 4 ay sonra kesilmeli ve RAPAMUNE dozu önerilen kan konsantrasyonlarına erişmek için artırılmalıdır (*bkz., Bölüm 4.2*).

Siklosporin tedavisinin kesilmesi Banff 93 III'üncü derece akut rejeksiyon veya Siklosporin kesilmesinden önce vasküler rejeksiyon hastalarında, diyalize bağımlı olan hastalarda, veya serum kreatinini >4.5 mg/dL olan hastalarda, siyah hastalarda, renal re-transplantasyon hastalarında, çoklu-organ transplant hastalarında veya yüksek reaktif antikor paneli olan hastalarda çalışılmamıştır (*bkz., Bölüm 5*).

RAPAMUNE'ün yüksek immünolojik risk altında olan hastalarda (siyah hastalar ve/veya immünolojik gerekçelerle önceden bir allograft kaybı olan renal re-transplantasyon hastaları ve/veya yüksek reaktif antikor paneli olan hastalar (PRA; en yüksek PRA seviyesi > %80 olan) olarak tanımlanmışlardır) transplantasyonu takiben ilk yıl için takrolimus ve kortikosteroid kombinasyonu ile veya bir siklosporin ve kortikosteroid kombinasyonu ile kullanılması tavsiye edilmektedir (*bkz., Bölüm 4.2 ve 5.1*). Yüksek risk altındaki renal transplant hastalarında bu kombinasyonların güvenliliği ve etkinliği üzerine bir yıldan daha uzun süreli olarak çalışılmamıştır. Bu nedenle, transplantasyonu takiben birinci yıldan sonra hastaların klinik durumları göz önüne alınarak immunosupresif rejimde gerekli ayarlama yapılması düşünülmelidir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Tabletlerin; ezildikten, çiğnendikten veya bölündükten sonraki biyoyararlanımı belirlenmediğinden dolayı bu şekilde kullanımı önerilmemektedir.

2 miligram (mg) RAPAMUNE Oral Solüsyon'un 2 mg RAPAMUNE Kaplı tablet'e klinik eşdeğer olduğu gösterilmiştir; dolayısıyla mg-mg bazında birbirleri yerine kullanılabilirler. Buna karşılık daha yüksek dozlardaki RAPAMUNE Oral Solüsyon'un, yüksek doz RAPAMUNE Kaplı Tablet'lere mg-mg bazında klinik eşdeğer olup olmadığı bilinmemektedir.

RAPAMUNE sadece immunosupresyon tedavisi ve organ transplantasyonunda deneyimli hekimler tarafından reçete edilmelidir. İlacı alan hastalar, yeterli laboratuvar elemanı ve donanımı olan

merkezlerde tedavi edilmelidir. İdame tedavisinden sorumlu olan hekim hastanın takibi için gerekli tüm bilgilerden haberdar olmalıdır.

Düşük ve orta düzeyde immünolojik risk altında olan hastalarda RAPAMUNE ve Siklosporin Kombinasyon Tedavisi:

“De novo” transplantasyon hastalarında RAPAMUNE yükleme dozu, idame dozunun üç katı olarak verilmelidir. Renal transplantasyon hastalarına günlük idame dozu olarak 2 mg, yükleme dozu olarak 6 mg önerilmektedir. Klinik çalışmalarda idame dozu olarak 5 mg ve yükleme dozu olarak 15 mg oral solüsyonun emniyetli ve etkin olduğu gösterilmiş olmakla birlikte renal transplantasyon hastalarında 2 mg doza kıyasla bir üstünlük görülmemiştir. Günde 2 mg RAPAMUNE oral solüsyon alan hastalar günde 5 mg RAPAMUNE oral solüsyon alanlara göre daha iyi bir güvenlik profili göstermiştir. RAPAMUNE oral solüsyon ve tabletlerin başlangıçta bir siklosporin ve kortikosteroid rejimi içinde verilmesi önerilmektedir. Düşük ve orta derecede immünolojik risk altında olan hastalarda Siklosporin renal transplantasyondan 2 ile 4 ay sonra kesilmelidir, ve RAPAMUNE dozu önerilen kan konsantrasyonlarına erişmek için artırılmalıdır. Siklosporin tedavisinin kesilmesinin güvenliliği ve etkinliği Banff 93 III'üncü derece akut rejeksiyon veya Siklosporin kesilmesinden önce vasküler rejeksiyon hastalarında, diyalize bağımlı olan hastalarda, veya serum kreatinini >4.5 mg/dL olan hastalarda, siyah hastalarda, renal re-transplantasyon hastalarında, çoklu-organ transplant hastalarında veya yüksek reaktif antikör paneli olan hastalarda araştırılmamıştır

(bkz., Bölüm 4.1 ve 5).

Siklosporin kesilmesini takiben RAPAMUNE (RAPAMUNE İdame Rejimi, RMR, olarak belirtilir):

Başlangıç olarak hastalar RAPAMUNE ve Siklosporin kombinasyon tedavisi almalıdır. Transplantasyonu takiben 2 ile 4 ay sonra Siklosporin tedavisi, 4 ile 8 hafta içinde kademeli olarak kesilmeli ve RAPAMUNE dozu transplantasyondan sonraki ilk yıl, eşik kan konsantrasyonları 16 ile 24 ng/ml (kromatografik metod) arasında kalacak şekilde ayarlanmalıdır. Daha sonra hedeflenen sirolimus konsantrasyonu 12 ila 20 ng/ml (kromatografik metod) olmalıdır. Birinci ve 5 inci yıllardaki gerçek gözlemler (aşağıya bakınız) bu değerlere yakındır (bkz., Bölüm 4.2). RAPAMUNE tedavisini ayarlamak için serumda terapötik ilaç takibi tek yol olmamalıdır. Klinik belirti/bulgular, doku biyopsisi, ve laboratuvar parametreleri dikkatle incelenmelidir. Siklosporin, sirolimus'un metabolizma ve transportunu inhibe etmektedir, bu nedenle Siklosporin kesildiğinde RAPAMUNE dozu artırılmadığı takdirde, sirolimus konsantrasyonları azalacaktır. RAPAMUNE dozu, hem farmakokinetik etkileşimin yol açtığı eksiklik (yaklaşık 2 kat artış) ve hem de Siklosporin yokluğunda artan immünosupresif gereksinimi (yaklaşık 2-kat artış) karşılamak üzere yaklaşık 4 kat artırılmalıdır.

Yüksek immünolojik risk altındaki hastalarda RAPAMUNE Kombinasyon Tedavisi:

RAPAMUNE'ün yüksek immünolojik risk altında olan hastalarda (siyah hastalar ve/veya immünolojik gerekçelerle önceden bir allograft kaybı olan renal re-transplantasyon hastaları ve/veya yüksek reaktif antikör paneli olan hastalar (PRA; en yüksek PRA seviyesi > %80 olan) olarak tanımlanmışlardır) transplantasyonu takiben ilk yıl takrolimus ve kortikosteroid kombinasyonu ile veya siklosporin ve kortikosteroid kombinasyonu ile kullanılması tavsiye edilmektedir. Yüksek risk altındaki hastalarda bu kombinasyonların güvenliliği ve etkinliği üzerine bir yıldan daha uzun süreli olarak çalışılmamıştır. Bu nedenle, transplantasyonu takiben birinci yıldan sonra hastaların klinik durumları göz önüne alınarak immunosupresif rejimde gerekli ayarlama yapılması düşünülmelidir.

Takrolimusla birlikte RAPAMUNE alan hastalarda, RAPAMUNE tedavisine transplantasyondan sonra 1. ve 2. günlerde 10 mg'a kadar bir doz yüklemesi ile başlanmalıdır. 3. günden itibaren 5 mg/gün'lük bir başlangıç idame dozu verilmelidir. 5-7. günler arasında bir eşik değer elde edilmelidir ve günlük RAPAMUNE dozu tam kan sirolimus eşik konsantrasyonları 10-15 ng/mL'ye ulaşacak şekilde ayarlanmalıdır.

Siklosporinle birlikte RAPAMUNE alan hastalarda, RAPAMUNE tedavisine transplantasyondan sonra 1. günde 15 mg'a kadar bir doz yüklemesi ile başlanmalıdır. 2. günden itibaren 5 mg/gün olarak başlangıç idame dozu verilmelidir. 5-7. günler arasında bir eşik değer elde edilmelidir ve günlük RAPAMUNE dozu tam kan sirolimus eşik konsantrasyonları 10-15 ng/mL'ye ulaşacak şekilde ayarlanmalıdır.

Takrolimusun başlangıç dozu 0.2 mg/kg/gün'e kadar olup, bölünmüş dozlar halinde verilmelidir. Doz 2 hafta boyunca 10-15 ng/mL'lik, 2. haftadan 26. haftaya kadar 5-10 ng/mL'lik ve 26. haftadan 52. haftaya kadar 3-5 ng/mL'lik tam kan eşik konsantrasyonları sağlanacak şekilde ayarlanmalıdır. Prednison, en az 5 mg/gün dozunda uygulanmalıdır.

Siklosporinin başlangıç dozu 7 mg/kg/gün'e kadar olup, bölünmüş dozlar halinde verilmelidir. Takibinde doz 2 hafta boyunca 200-300 ng/mL'lik, 2. haftadan 26. haftaya kadar 150-200 ng/mL'lik ve 26. haftadan 52. haftaya kadar 100-150 ng/mL'lik tam kan eşik konsantrasyonları sağlanacak şekilde ayarlanmalıdır. Prednison, en az 5 mg/gün dozunda uygulanmalıdır.

Antikor indüksiyon tedavisi kullanılabilir (*bkz. bölüm 5*).

Renal allograft alıcılarında RAPAMUNE kullanımı:

RAPAMUNE'ün ilk dozu transplantasyondan sonra en kısa zamanda verilmelidir.

Sirolimusun yarılanma ömrü uzun olduğundan, kararsız durum sirolimus konsantrasyonlarına dayanarak RAPAMUNE dozunun sık sık ayarlanması, doz aşımı veya düşük doz kullanılmasına yol açacaktır. RAPAMUNE idame dozu bir kez ayarlandığında, izleme sonuçlarına bakarak yeni bir idame dozu ayarlamadan önce, hasta yeni idame dozuna en az 7 ile 14 gün devam etmelidir. Çoğu hastada doz ayarlaması basit orantı ile yapılır: yeni RAPAMUNE dozu = uygulanan doz x (hedef konsantrasyon/hali hazırdaki konsantrasyon). Sirolimus eşik konsantrasyonlarını artırmak gerektiğinde yeni idame dozuna ilave olarak bir yükleme dozu düşünülmelidir: RAPAMUNE yükleme dozu = 3 x (yeni idame dozu – halihazırdaki idame dozu). Bir günde uygulanan maksimum RAPAMUNE dozu 40 mg'ı geçmemelidir. Tahmin edilen günlük doz, yükleme doz ilavesinden dolayı, 40 mg'ı geçerse, yükleme dozu iki günde verilmelidir. Yükleme dozundan sonra en az 3 ile 4 gün sirolimus konsantrasyonları izlenmelidir.

RAPAMUNE maruziyetindeki değişkenliği minimize etmek için ilaç sürekli olarak ya besinle ya da aç karnına alınmalıdır. Greyfurt suyu CYP3A4 aracılı ilaç metabolizmasını azaltır ve potansiyel olarak ince barsak enterositlerinden P-glikoprotein (P-gp)- aracılı ilaç aktif transportunu azaltır. Bu nedenle, greyfurt suyu RAPAMUNE ile içilmemeli ve seyreltmek için kullanılmamalıdır.

RAPAMUNE siklosporin mikroemülsiyon dozundan 4 saat sonra alınması önerilmektedir.

Uygulama şekli:

RAPAMUNE sadece oral kullanım için tasarlanmıştır. İlaç absorpsiyonundaki değişkenliği önlemek için RAPAMUNE devamlı olarak ya besinlerle birlikte ya da aç karnına alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

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

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer fonksiyonlarında yetersizlik olan hastalarda idame dozun yaklaşık üçte bir ile yarısı oranından azaltılması önerilir. RAPAMUNE yükleme dozunda değişiklik yapılmasına gerek yoktur.

Karaciğer fonksiyonlarında yetersizlik olan hastalarda sirolimus tam kan eşik seviyeleri takip edilmelidir.

Pediyatrik popülasyon:

RAPAMUNE'ün 13 yaşın altındaki çocuklarda kullanımı ile ilgili etkinlik ve güvenliliği belirlenmemiştir.

Bir veya daha fazla akut rejeksiyon epizodu ve/veya kronik allograft nefropatisi nedeniyle yüksek immunolojik risk grubunda değerlendirilen pediyatrik ve adolesan (< 18 yaş) renal transplantasyon hastalarında yürütülen kontrollü bir çalışmanın etkinlik ve güvenlilik verileri, RAPAMUNE'ün kalsinörün inhibitörleri ve kortikosteroidlerle birlikte kullanımını desteklememektedir çünkü bu hastalarda lipid düzeylerinde anormallikler ve böbrek fonksiyonlarında bozulmalar saptanmış, buna karşılık akut rejeksiyon, graft sürvisi ve hasta sürvisi açısından anlamlı bir yarar sağlanmamıştır.

Düşük-orta düzeyde immunolojik risk taşıyan 13 yaş ve üzerindeki çocuklarda RAPAMUNE oral solüsyon ve RAPAMUNE tabletin emniyet ve güvenirliliği incelenmiştir.

RAPAMUNE oral solüsyon ve RAPAMUNE tabletin 13 yaş ve üzerindeki çocuklarda kullanılması, yetişkinlerde RAPAMUNE oral solüsyonun uygun ve iyi-kontrollü çalışmalarından elde edilen verilerle ve ek olarak pediyatrik renal transplantasyon hastalarındaki farmakokinetik verilerle desteklenmektedir.

Geriyatrik (>65 yaş) kullanım:

Yaşlı hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur. RAPAMUNE ile yapılan klinik çalışmalarda 65 yaş üzeri yeterli sayıda hasta olmadığından, bu yaş grubundaki hastaların daha genç yaşta hastalara kıyasla farklı yanıt verip vermeyeceği konusunda bir bilgi yoktur. Yaşı 65'in üzerinde olan 35 böbrek transplant hastasında, sirolimusun eşik konsantrasyon verileri, yaşı 18-65 yaş arasında bulunan yetişkin yaş grubu (n=822) ile benzer bulunmuştur. 65 yaş üzerinde olan 12 böbrek transplant hastasına, RAPAMUNE tablet uygulaması, 18 ila 65 yaş yetişkin hastalara (n=822) uygulama ile benzer sonuçlar vermiştir.

Terapötik ilaç takibi

Aşağıda belirtilen topluluklarda Sirolimus tam kan eşik konsantrasyonları yakından takip edilmelidir:

- konsantrasyon kontrollü RAPAMUNE kullanan hastalarda
- pediyatrik hastalarda,
- karaciğer yetersizliği olanlarda,
- CYP3A4 ve p-glikoprotein (P-gp) uyarıcıları ve baskılayıcıları ile birlikte uygulamada,
- siklosporin dozu ciddi düzeyde azaltıldığında veya kesildiğinde.

Solüsyondan karşılık gelen mg dozundaki tablete geçen hastalarda, eşik konsantrasyonların önerilen hedef aralıkta olup olmadığının teyit edilmesi için doz değişikliği yapıldıktan 1 veya 2 hafta sonra eşik konsantrasyona bakılması önerilmektedir.

Konsantrasyon-kontrollü bir klinik çalışmada, yüksek risk altındaki yetişkin hastalarda transplantasyonu takiben 9 ay ile 12 ay süresince ortalama tam kan sirolimus eşik konsantrasyonları, kromatografi ölçümüne göre, sirolimus/takrolimus grubunda 10.7 ng/mL (5.6-15.1 ng/mL aralığında (10.-90. persantil) (n=117) ve ortalama tam kan takrolimus eşik konsantrasyonları ise 5.3 ng/mL (3.0-8.6 ng/mL aralığında (10-90. persantil) idi. Ayrıca sirolimus/siklosporin grubunda sirolimusun ortalama tam kan eşik konsantrasyonları 11.2 ng/mL

(6.8-15.9 ng/mL aralığında (10.-90. persantil) (n=127) ve siklosporinin ortalama tam kan eşik konsantrasyonları ise 133 ng/mL (54-215 ng/mL aralığında (10.-90. persantil) idi.

Tayin metodolojisi

Sirolimus için önerilen 24-saat eşik konsantrasyon sınırları kromatografik metotlara dayanmaktadır. Sirolimus'un tam kan konsantrasyonlarını ölçmek için çeşitli tayin metodolojileri kullanılmaktadır. Klinik pratikte halen geçerli olarak sirolimus tam kan konsantrasyonu, hem kromatografik hem de immunoassay tayin metodu ile ölçülür. Bu farklı metodolojilerden elde edilen konsantrasyon değerleri birbirlerinin yerine kullanılamaz. Hedeflenen sınırlara uyarlama sirolimus eşik konsantrasyonunun tayini için faydalanılan metoda uygun olarak yapılır.

Kullanırken dikkat edilmesi gereken diğer konular

Siklosporin (mikroemülsiyon) ve diğer ilaç veya ilaç olmayan ürünler sirolimus ile etkileşime girebilir.

4.3. Kontrendikasyonlar

RAPAMUNE, sirolimus veya deriveleri veya içerdiği yardımcı maddelere karşı aşırı hassasiyeti olan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Immunosupressif etkiden dolayı enfeksiyonlara eğilim, olası lenfoma gelişimi ve özellikle ciltte habis oluşumların gelişme riskleri artabilir (bkz., Bölüm 4.8). İmmun sistemin aşırı baskılanması fırsatçı enfeksiyonlar, öldürücü enfeksiyonlar ve sepsis dahil enfeksiyonlara duyarlılığı da arttırabilir.

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

Sirolimusun immunosupressif tedavideki etkinlik ve güvenliliği karaciğer veya akciğer transplant hastalarında kanıtlanmadığından bu amaçla kullanımı önerilmez.

RAPAMUNE'de dahil olmak üzere immunosupresanlarla tedavi gören hastalar, fırsatçı enfeksiyonlar (bakteriyel, fungal, viral ve protozoal) bakımından artmış risk altındadırlar. Bu durumlar arasında nefropati ile ilişkili BK virüsü ve progresif multifokal lökoensefalopati ile ilişkili (PML) JC virüsü bulunmaktadır. Bu enfeksiyonlar sıklıkla yüksek bir toplam immunosupresif yük ile ilgili olabilir ve doktorların bozulan renal fonksiyonları ya da nörolojik semptomları olan immunosuprese hastalarda ayırt edici tanıda göz önünde bulundurmaları gereken ciddi veya öldürücü durumlara sebep olabilir.

Karaciğer transplantasyonu: Yüksek mortalite, graft kaybı ve hepatic arter trombozu (HAT): "de novo" karaciğer transplantasyonu yapılan hastaların dahil edildiği bir klinik çalışmada sirolimus ve takrolimusun kombine kullanımı ile yüksek mortalite ve graft kaybı görülmüştür. Bu hastaların çoğunda ölmeden önce enfeksiyon mevcuttu.

Bu çalışma ve "de novo" karaciğer transplant alıcıları ile yapılan başka bir çalışmada sirolimusun siklosporin ve takrolimus ile kombine kullanımı ile HAT'da artış gözlenmiştir: HAT vakalarının çoğu transplantasyonu takibeden 30 gün içinde görülmüş ve graft kaybı veya ölümlerle sonuçlanmıştır.

Karaciğer transplantasyon hastaları üzerinde yapılan bir klinik çalışma, karaciğer transplantasyonu sonrası 6-144 aylık bir kalsinörin inhibitörleri (KNİ) temelli tedavi rejimine devam edilmesine karşı sirolimus temelli bir tedavi rejimine geçişi randomize etmiş ve

sirolimusa geçiş grubundaki ölüm sayısının, KNI tedavisine devam edilen gruba göre, anlamlı olmayan derecede arttığını göstermiştir.

Akciğer transplantasyonu: Bronşiyal Anastomozlarda Açıklık: “De novo” akciğer transplantasyonu hastalarında immunosupressif tedavinin bir parçası olarak sirolimus kullanıldığında, çoğu fatal olan bronşiyal anastomozlarda açıklık vakaları bildirilmiştir.

Sirolimusun güçlü CYP3A4 baskılayıcıları ve/veya P-gp (ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, telitromisin ve klaritromisin gibi) veya güçlü uyarıcıları ve/veya P-gp (rifampin veya rifabutin gibi) ile birlikte uygulanması önerilmemektedir. Sirolimus barsak duvarı ve karaciğerdeki CYP3A4 tarafından önemli derecede metabolize edilir. CYP3A4 baskılayıcıları sirolimus metabolizmasını azaltarak sirolimus seviyesini artırır. CYP3A4 uyarıcıları sirolimus metabolizmasını artırarak sirolimus seviyesini düşürür (*bkz., Bölüm 4.5*).

Yara iyileşmesi ve sıvı birikimi

Sirolimus gibi mTOR inhibitörlerinin anjiyogenez, fibroblast proliferasyonu ve vasküler geçirgenliği etkileyebilecek belirli büyüme faktörlerinin üretimini in vitro olarak inhibe ettikleri gösterilmiştir.

RAPAMUNE kullanımı ile lenfösel ve yara açılmasının da dahil olduğu yara iyileşmesi derecesinde azalma ve gecikmelerin meydana geldiği rapor edilmiştir. Renal transplantasyonun bilinen cerrahi bir komplikasyonu olan lenfösel, RAPAMUNE ile tedavi edilen hastalarda doza bağlı olarak anlamlı düzeyde daha sık görülmüştür. Medikal literatürden elde edilen verilere göre vücut kütle değeri (BMI) değeri 30 kg/m² üzerinde olan hastalar anormal yara iyileşmesi açısından yüksek risk altındadırlar (*bkz., Bölüm 4.8*).

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

Deri maligniteleri: İmmunosupresyon, lenfoma ve özellikle ciltte diğer habis oluşumların gelişim riskini artırabilir. Bu nedenle RAPAMUNE kullanan hastalar güneş ışığı ve UV ışığına karşı korunmak için koruyucu kıyafetler giymeli ve yüksek koruma faktörlü güneş kremleri kullanmalıdırlar (*bkz., Bölüm 4.8*).

Hiperlipidemi:Böbrek transplantasyonu uygulanmış hastalarda RAPAMUNE kullanılması ile, serum kolesterol ve trigliseridlerde tedavi gerektiren bir artma meydana gelebilir.Hastalar hiperlipidemi için izlenmelidir.

Rabdomiyoliz:Klinik çalışmalarda RAPAMUNE ile birlikte verilen HMG-CoA redüktaz baskılayıcıları ve/veya fibratlar iyi tolere edilmiştir. Bir HMG-CoA redüktaz baskılayıcı veya bir fibrat ile birlikte RAPAMUNE verilen hastalar rabdomiyoliz ve bu ajanlara bağlı diğer advers etkilere karşı dikkatle izlenmelidir.

Renal fonksiyon: RAPAMUNE ve siklosporin birlikte kullanıldığında böbrek fonksiyonları izlenmelidir. Serum kreatinin düzeylerinin yükseldiği hastalarda immunosupresif tedavide uygun ayarlama yapılması düşünülmelidir. Böbrek fonksiyonları üzerine zararlı etkileri olduğu bilinen diğer ilaçlarla birlikte kullanılırken dikkat edilmelidir.

RAPAMUNE ve siklosporin ile tedavi edilen hastalarda, siklosporin ile plasebo veya azatioprin kullanan kontrollere kıyasla daha yüksek serum kreatinin düzeyleri ve daha düşük glomerüller

filtrasyon hızı saptanmıştır. Böbrek fonksiyonunda azalma hızı RAPAMUNE ve siklosporin alan hastalarda kontrollere kıyasla daha fazladır. Bu nedenle, böbrek fonksiyonları izlenmeli ve serum kreatinin düzeyleri yüksek olan hastalarda, immünosupresif rejiminde gerekli ayarlamalar yapılmalıdır.

CsA ve RAPAMUNE ile tedavi gören hastalar, CsA ve plasebo ya da azatioprin kontrolleri ile tedavi gören hastalarla karşılaştırıldığında yüksek serum kreatinin seviyelerine ve düşük glomeruler filtrasyon oranlarına sahipti. Renal fonksiyondaki azalma oranı, RAPAMUNE ve CsA alan hastalarda kontrol terapilerine kıyasla büyüktü (*bkz. Bölüm 5*) Bu yüzden, siklosporinle RAPAMUNE'ün birlikte uygulanması süresince renal fonksiyon takip edilmelidir. Renal fonksiyon aynı zamanda takrolimusla RAPAMUNE'ün birlikte uygulanması süresince de yakından takip edilmelidir. Serum kreatinin seviyeleri yüksek olan hastalarda, RAPAMUNE ve/veya siklosporin ve/veya takrolimusun kesilmesini içeren immünosupresif rejimin uygun ayarlamaları dikkate alınmalıdır.

RAPAMUNE ve siklosporin rejiminin, siklosporinin transplantasyonu takiben 2-4 ay sonra kesildiği bir tedavi rejimi ile karşılaştırıldığı bir çalışmada, siklosporini kesilmeyen hastalarda anlamlı olarak yüksek serum kreatinin düzeyleri ve 12 ay ile 60 ay boyunca anlamlı olarak düşük glomeruler filtrasyon hızı ve 48 ay sonunda (ki bu noktada destekleyici RAPAMUNE ve siklosporin koluna ayrılan hastaların tedavisine devam etmeme kararı almıştır) anlamlı olarak daha düşük graft sürvisi gözlenmiştir. Protokol değiştirildiğinde hastaların hepsi 48 aya ulaşmış, ve bazıları 60 ayı tamamlamıştı.

Düşük ve orta immünolojik risk altında olan hastalarda, transplantasyonu takiben 4 ay boyunca siklosporin ile kombinasyon tedavisi, her bir hasta için bu kombinasyonunun yararları, riskine kıyasla üstünse düşünülmelidir (*bkz., Bölüm 4.4*).

Gecikmiş graft fonksiyonlu hastalarda, RAPAMUNE böbrek fonksiyonlarının iyileşmesini geciktirebilir.

Proteinüri: Üriner protein atılımının periyodik kantitatif kontrolü önerilmektedir. Renal transplant hastalarının idame tedavisinde kalsinörin inhibitörlerinden (CNI) RAPAMUNE'e geçişin araştırıldığı bir çalışmada; 6-120 ay post-transplant dönemde kalsinörin inhibitörü ile devam edilen gruba kıyasla RAPAMUNE'e geçişten sonra 6-24 aylık dönemde yaygın olarak üriner protein atılımı gözlenmiştir. (23.6%'ya karşı 12.8%, sırasıyla) (*bkz., Bölüm 4.8*). RAPAMUNE değişiminden sonra üriner protein atılımı en yüksek olan hastalar (üriner protein ve kreatin oranı ≥ 0.27) değişimden hemen sonra protein atılımı artan hastalardır. Çalışmada yeni başlayan nefroz (nefrotik sendrom) hastaların 2%'sinde rapor edilmiştir. RAPAMUNE'ün bırakılmasıyla üriner protein atılım seviyesinde azalma gözlenmiştir. Renal transplant hastalarının idame tedavisinde kalsinörin inhibitörlerinden sirolimusa geçişin emniyet ve etkinliği kanıtlanmamıştır.

Glomerüler filtrasyon hızı 40 ml/dak'dan düşük olan hastalarda RAPAMUNE'e geçiş: 6-120 aylık post-transplant hastaların idame tedavisinde kalsinörün inhibitörlerinden (CNI) RAPAMUNE'e geçişin araştırıldığı bir çalışmada glomerüler filtrasyon hızı 40 ml/dak'nın altında olan RAPAMUNE tedavi grubunda pnömoni, akut rejeksiyon, graft kaybı ve ölüm dahil olmak üzere ciddi yan etkiler görülmüştür. Renal transplant hastalarının idame tedavisinde kalsinörin inhibitörlerinden RAPAMUNE'e geçişin emniyet ve etkinliği kanıtlanmamıştır.

Kalsinörin inhibitörü (CNI) olmadan de novo kullanım: Renal transplant hastalarında, kalsinörin inhibitörü (CNI) olmadan de novo RAPAMUNE kullanımının güvenliliği ve etkinliği belirlenmemiştir. İki çok-merkezli klinik çalışmada, RAPAMUNE, MMF, steroidler ve bir IL-2 reseptör antagonistiyle tedavi edilen de novo renal transplant hastalarında, bir kalsinörin inhibitörü,

MMF, steroidler ve bir IL-2 reseptör antagonistiyle tedavi edilen hastalara kıyasla anlamlı biçimde daha yüksek akut rejeksiyon oranları ve sayısal olarak daha fazla ölüm saptanmıştır. CNI olmadan de novo RAPAMUNE kullanılan tedavi kollarında daha iyi böbrek fonksiyonu açısından bir yarar ortaya çıkmamıştır. Bu çalışmalardan birinde kısaltılmış bir daklizumab uygulama programının kullanıldığı dikkate alınmalıdır.

Kalsinörin inhibitörü ile indüklenmiş hemolitik üremik sendrom/trombotik trombositopenik purpura/trombotik mikroanjyopati (HUS/TTP/TMA): Sirolimus'un bir kalsinörin inhibitörü ile birlikte kullanımı kalsinörin inhibitörü ile indüklenmiş HUS/TTP/TMA riskini artırabilir.

Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörlerinin eşzamanlı kullanımı: Nadir vakalarda sirolimus ve ACE inhibitörlerinin eşzamanlı olarak uygulanması anjiyotetik ödem tipinde reaksiyonlarla sonuçlanmıştır.

İnterstisyel Akciğer Hastalığı: RAPAMUNE dahil, immunosupresif tedavi rejimlerini alan hastalarda, bazıları ölümcül olan ve enfeksiyon etiyojisi belirlenemeyen interstisyel akciğer hastalığı vakaları (pnömoni ve sık olmayan tıkayıcı bronşiolite yol açan pnömoni [BOOP: bronchiolitis obliterans organizing pneumonia] ve pulmoner fibrozis dahil) görülmüştür. Bazı vakalarda interstisyel akciğer hastalığı RAPAMUNE tedavisinin kesilmesi veya dozunun azaltılmasıyla ortadan kaldırılmıştır. Sirolimus eşik serum düzeylerinin artışı riski artırıyor olabilir (bkz., Bölüm 4.8-İnterstisyel Akciğer Hastalığı).

Antimikrobiyal profilaksi: Transplantasyonu takip eden ilk 12 ay *Pneumocystis carinii* pnömonisine karşı profilaktik antimikrobiyal tedavi uygulanmalıdır. Özellikle artmış cytomegalovirus (CMV) riski olan hastalarda, transplantasyondan sonra 3 ay CMV profilaktik tedavisi önerilmektedir.

Yüksek riskli hastalarda kullanım: Yüksek renal transplantasyon riski olan hastalarda CsA tedavisinin kesilmesinin güvenliliği ve etkinliği yeterli düzeyde araştırılmamıştır ve bu yüzden bu şekildeki kullanım tavsiye edilmemektedir. Bu Banff 93 III'üncü derece akut rejeksiyon veya CsA kesilmesinden önce vasküler rejeksiyon olmuş hastaları, diyalize bağımlı olan hastaları veya serum kreatinini >4.5 mg/dL olan hastaları, siyah hastaları, renal re-transplantasyon hastalarını, çoklu-organ transplant hastalarını ve yüksek reaktif antikor paneli (PRA) olan hastaları kapsamaktadır (bkz.Bölüm 4.1 ve 5).

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Sitokrom P450 3A4 (CYP3A4) ve P-glikoprotein (P-gp) baskılayıcıları ve uyarıcıları

RAPAMUNE'ün güçlü CYP3A4 baskılayıcıları (ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, telitromisin veya klaritromisin gibi) veya uyarıcıları (rifampin veya rifabutin gibi) ile birlikte uygulanması önerilmemektedir.

Sirolimus bağırsak duvarında ve karaciğerde CYP3A4 izozimi tarafından önemli derecede metabolize edilir ve ince barsaktaki enterositlerden P-glikoprotein (P-gp) ilaç pompası aracılığı ile aktif transport yolu ile atılır. Bu nedenle sistemik olarak absorbe edilen sirolimusun absorpsiyon ve takibeden eliminasyonu, bu proteinlere etkili ilaçların mevcudiyetinde etkilenebilir. CYP3A4 ve P-gp baskılayıcıları sirolimus seviyelerini artırabilir. CYP3A4 ve P-gp uyarıcıları sirolimus seviyelerini düşürebilir. Güçlü CYP3A4 ve P-gp baskılayıcıları veya uyarıcıları verilen hastalarda, daha zayıf CYP3A4 ve P-gp baskılayıcı veya uyarıcı alternatif ajanların verilmesi düşünülmelidir.

CYP3A4'ü inhibe ederek sirolimus kan seviyelerini artıran ilaçlar:

- Kalsiyum kanal blokerleri: diltiazem, nikardipin, verapamil
- Antifungal ajanlar: klotrimazol, flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol.
- Antibiyotikler: klaritromisin, eritromisin, telitromisin, troleandomisin
- Gastrointestinal prokinetik ajanlar: sisaprid, metoklopramid
- Diğer ilaçlar: bromokriptin, simetidin, siklosporin, danazol, HIV proteaz inhibitörleri (örn. ritonavir, indinavir)
- Greyfurt suyu

CYP3A4'ü indükleyerek sirolimus kan seviyelerini düşüren ilaçlar:

- Antikonvülsanlar: karbamazepin, fenobarbital, fenitoin
- Antibiyotikler: rifabutin, rifampisin, rifapentin
- Bitkisel preparatlar : St. John's Wort (*Hypericum perforatum*, hiperisin)

Sirolimus ve beraber verilen ilaçların farmakokinetik etkileşimleri aşağıda tartışılmıştır. İlaç etkileşim çalışmaları aşağıdaki ajanlar için yapılmıştır:

Diltiazem

Diltiazem bir CYP3A4 ve P-gp substratı ve baskılayıcıdır. Beraber uygulandığında sirolimus seviyeleri takip edilmelidir, doz azaltılması gerekebilir.

Verapamil

Verapamil bir CYP3A4 baskılayıcıdır. Sirolimus seviyeleri takip edilerek her iki ilaçta da uygun doz azaltmalarının yapılması düşünülmelidir.

Eritromisin

Eritromisin bir CYP3A4 baskılayıcıdır. Sirolimus seviyeleri takip edilerek her iki ilaçta da uygun doz azaltmalarının yapılması düşünülmelidir.

Ketokonazol

Ketokonazol kuvvetli bir CYP3A4 ve P-gp baskılayıcıdır. Sirolimus ve ketokonazolün birlikte uygulanması önerilmemektedir.

Rifampisin

Rifampisin kuvvetli bir CYP3A4 ve P-gp baskılayıcıdır. Sirolimus ve rifampisinin birlikte uygulanması önerilmemektedir.

İlaç etkileşimi görülmeyenler

Aşağıdaki ilaçlar ile yapılan çalışmalarda farmakokinetik ilaç-ilaç etkileşimi görülmemiştir: asiklovir, atorvastatin, digoksin, glibenklamid (gliburid), nifedipin, norgestrel 0.3mg / etinil estradiol 0.03mg, metilprednizolon, sulfametoksazol/trimetoprim ve takrolimus.

Siklosporin

Siklosporin kuvvetli bir CYP3A4 ve P-gp baskılayıcıdır. Sirolimus'un siklosporin ile beraber uygulandığı hastalar rabdomiyoliz gelişimi için takip edilmelidir.

Siklosporin mikroemülsiyon

RAPAMUNE'ün siklosporin mikroemülsiyon uygulamasından 4 saat sonra alınması önerilir.

HMG-CoA Redüktaz Baskılayıcıları, Fibratlar

RAPAMUNE'ün HMG-CoA redüktaz baskılayıcıları ve/veya fibratlar ile birlikte uygulandığı hastalar rabdomiyoliz gelişimi için takip edilmelidir.

Kalsinörin inhibitörleri

Sirolimus ve kalsinörin inhibitörü alan hastalarda kalsinörin ile indüklenmiş hemolitik üremik sendrom/trombotik trombositopenik purpura/trombotik mikroanjiyopati (HUST/TTP/TMA) rapor edilmiştir.

Aşılar

İmmunosupresanlar aşılarla karşı oluşan cevabı etkileyebilir. RAPAMUNE dahil immunosupresanlar ile tedavi sırasında aşının etkinliği azalabilir. RAPAMUNE ile tedavi sırasında canlı aşıların yapılmasından kaçınılmalıdır.

Oral kontraseptifler

Sirolimus ile 0.3 mg norgestrel/0.03 mg etinil estradiol kullanımı arasında klinik açıdan önemli bir farmakokinetik etkileşim görülmemiştir. Oral kontraseptiflerle yapılan tek doz ilaç etkileşim çalışmalarının sonuçları herhangi bir farmakokinetik etkileşim göstermemiş olmasına rağmen, bulgular uzun süreli RAPAMUNE tedavisi ile oral kontraseptiflerin etkinliğini değiştirebilecek olası farmakokinetik farklılıkları tamamen dışlayamaz.

Yiyecekler

Oral solüsyon veya tablet uygulamasını takiben sirolimusun biyoyararlanımı birlikte alınan yiyeceklerden etkilenmektedir. RAPAMUNE kan seviyelerindeki farklılığı minimize etmek için muntazam olarak ya gıdalar ile birlikte ya da tek başına alınmalıdır. Greyfurt suyu CYP3A4 aracılı ilaç metabolizmasını azaltır ve ince barsaktaki enterositlerden P-gp aracılı ilaç aktif transportu önemli derecede artırır. Greyfurt suyu RAPAMUNE ile beraber alınmamalı veya seyreltme için kullanılmamalıdır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi C'dir.

Gebelik dönemi

RAPAMUNE'ün gebelerde kullanımı ile ilgili yeterli ve kontrollü çalışma yoktur. Hayvan çalışmalarında mortalite ve fetus ağırlığında azalma (iskelet kemik oluşumunda gecikme) ile embriyo/fetal toksisite saptanmıştır. Sirolimus ancak muhtemel yararı, embriyo/fetus'a karşı riskinden fazla ise kullanılmalıdır. RAPAMUNE tedavisi öncesi, RAPAMUNE ile tedavi süresince ve RAPAMUNE tedavisini bıraktıktan sonra 12 hafta süre ile etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanılmalıdır.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

Laktasyon dönemi:

Sirolimus, emziren sığırcılarda eser miktarda süte geçmiştir. İnsanlarda sirolimusun süte geçip geçmediği bilinmemektedir. Emzirme veya RAPAMUNE tedavisinin kesilmesi kararı verilmelidir.

Üreme yeteneği/ fertilite:

RAPAMUNE kullanımı, sperm sayısında azalmayla ilişkilidir ve RAPAMUNE kullanımı kesilince genellikle düzelir (*bkz., Bölüm 5.3*).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Makine kullanımına etkisini saptayacak bir çalışma yapılmamıştır.

4.8. İstenmeyen etkiler

RAPAMUNE'ün siklosporin ve kortikosteroidlerle tedavi edildiği hastalarda raporlanan reaksiyonları içeren istenmeyen etkilerin sıklığı aşağıda listelenmiştir. Sirolimus ile gözlemlenen etkiler genellikle doz veya konsantrasyona bağlıdır.

İstenmeyen etkiler aşağıdaki kategorilere göre listelenmiştir:

Çok yaygın:	$\geq 1/10$
Yaygın:	$\geq 1/100$ ila $< 1/10$
Yaygın olmayan:	$\geq 1/1000$ ila $< 1/100$
Seyrek:	$\geq 1/10000$ ila $< 1/1000$
Çok Seyrek:	$< 1/10000$

Tüm vücut:

Çok yaygın:	Lenfosel, periferik ödem, ateş, baş ağrısı, ağrı.
Yaygın:	Anormal yara iyileşmesi, ödem, mantar, viral ve bakteriyel enfeksiyonlar (örn; tüberküloz dahil mikobakteriyel enfeksiyonlar, Epstein-Barr virüsü, CMV ve Herpes zoster); Herpes simplex; sepsis.
Seyrek:	Lenfödem.

Kardiyovasküler:

Çok yaygın:	Hipertansiyon.
Yaygın:	Taşikardi, venöz tromboembolizm (pulmoner embolizm ve derin ven trombozu dahil).
Yaygın olmayan:	Perikardiyal efüzyon (çocuklarda ve yetişkinlerde hemodinamik açıdan önemli efüzyonlar dahil).

Gastrointestinal :

Çok yaygın:	Abdominal ağrı, diyare, kabızlık, bulantı.
Yaygın:	Stomatit.
Yaygın olmayan:	Pankreatit.

Kan ve lenfatik sistem :

Çok yaygın:	Özellikle yüksek dozlarda: anemi, trombositopeni.
Yaygın:	Lökopeni; nötropeni; trombotik trombositopenik purpura/hemolitik üremi sendromu.
Yaygın olmayan:	Lenfoma/transplantasyon sonrası lenfoproliferatif bozukluklar, pansitopeni.

İmmun sistem:

Seyrek:	Sirolimusun kullanımı ile anaflaktik/anaflaktoid reaksiyonların anjiyoödem ve hipersensitivite vaskülitin dahil olduğu hipersensitivite reaksiyonları görülmüştür (bkz., Bölüm 4.4).
---------	--

Metabolizma ve beslenme :

Çok yaygın:	Hipertrigliseridemi (hiperlipemi); hiperkolestrolemi; hipofosfatemi; hiperglisemi; hipokalemi; laktik dehidrojenazda artma (LDH), kreatininde artış.
Yaygın:	Karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik, SGOT ve SGPT'de yükselme.

Kas-İskelet :

Çok yaygın: Artralji.
Yaygın: Kemik nekrozu.

Solunum:

Yaygın : Burun kanaması, plevral efüzyon, pnömoni, pnömonit.
Yaygın olmayan: Akciğer kanaması.
Seyrek: Alveolar proteinozis.

Cilt:

Çok yaygın: Akne.
Yaygın: Döküntü, skuamöz hücreli karsinom, bazal hücreli karsinom, cilt kanseri
Yaygın olmayan: Melanom.
Seyrek: Eksfoliyatif dermatit (*bkz., Bölüm 4.4*).

Ürogenital :

Çok yaygın: İdrar yolu enfeksiyonları.
Yaygın: Piyelonefrit, proteinüri.
Yaygın olmayan: Nefrotik sendrom.

Sıklığı bilinmeyen advers reaksiyonlar: Fokal segmenter glomeruloskleroz.

RAPAMUNE de dahil olmak üzere immunosupresanlarla tedavi gören hastalarda progresif multifokal lökoensefalopati (PML) ile ilgili JC virüsü vakaları kadar, nefropati ile ilgili BK virüsü vakaları da bildirilmiştir.

Siklosporinin kesilmesini takiben RAPAMUNE: Randomize bir çok merkezli çalışmada siklosporinin kesilmesini takiben RAPAMUNE idame rejimi alan 215 renal transplant hastası ile siklosporin ile birlikte RAPAMUNE alan 215 hastada 60 ay boyunca advers olayların insidansı belirlenmiştir. Hastaların hepsi kortikosteroid ile tedavi edilmiştir. Randomizasyon öncesi (Siklosporin kesilmesinden önce) emniyet profili Siklosporin ile RAPAMUNE kombinasyonu çalışmalarındaki 2-mg RAPAMUNE grubu ile benzerdir. Randomizasyonu takiben (3üncü ayda), tedavilerinden siklosporin çıkarılan hastaların AST/SGOT insidansında anlamlı yükselme ve ALT/SGPT'de yükselmiş karaciğer harabiyeti, hipokalemi, trombositopeni, iyileşmede anormallik, akne, ileus ve eklem rahatsızlıklarında artış yaşanmıştır. Tersine asidoz, hipertansiyon, siklosporin toksisitesi, kreatinin artışı, anormal böbrek fonksiyonu, toksik nefropati, ödem, hiperürisemi, gut, ve diş eti hiperplazisi insidansı siklosporin tedavisine devam eden hastalarda siklosporin tedavisi kesilen hastalardan daha yüksek olmuştur. Siklosporin kesilmesini takiben ortalama sistolik ve diastolik kan basıncı anlamlı olarak düzelmiştir.

Siklosporin kesilmesini takiben (60'ıncı ayda), Herpes zoster enfeksiyonu insidansı RAPAMUNE alan hastalarda RAPAMUNE ve Siklosporin almaya devam eden hastalardan anlamlı olarak düşük olmuştur.

Siklosporin kesilmesini takiben görülen, belirgin kategorilere dayanan maligniteler, aşağıdaki tabloda sunulmuştur. Lenfoma/lenfoproliferatif hastalık tüm tedavi gruplarında benzerdir. Toplamda malignite insidansı, bir veya daha fazla malignitesi olan hastaların sayısı, Siklosporin tedavisi kesilen hastalarda RAPAMUNE artı Siklosporin alan hastalara oranlara daha azdır.(sırasıyla %10.7 ye karşı % 15.8).

TRANSPLANTASYONDAN 60 AY SONRAKİ MALİGNİTE İNSİDANSI (%)^a

Malignite ^d	Randomize edilmemiş ^b	RAPAMUNE ile Siklosporin tedavisi ^c	Siklosporin kesilmesini takiben RAPAMUNE tedavisi ^d
	n = 95	n = 215	n = 215
Lenfoma/lenfoproliferatif hastalık	1.1	1.4	0.5
Cilt kanseri			
Melanoma dışı karsinom	5.3	8.8	7.0
Melanoma	0.0	0.5	0.5
Diğer malignite	5.3	7.0	3.3

a: Tedaviyi erken bırakan hastaları da içerir

b: Hastalar RAPAMUNE, siklosporin ve kortikosteroid almıştır.

c: Hastalar RAPAMUNE ve kortikosteroid almıştır.

d: Birden fazla kategoride sayılabilecek olan hastalar

60 ıncı ayda, cilt dışı maligniteler (lenfoma/lenfoproliferatif artı yukarıdaki tabloda yer alan diğer maligniteler), Siklosporin'e devam eden kohort grubunda Siklosporin tedavisi kesilmiş olan kohort gruba kıyasla anlamlı olarak daha yüksektir (sırasıyla %8.4 e karşı %3.8). Cilt kanserinde ilk kez meydana gelme medyan süresi anlamlı olarak gecikmiş (491 güne karşılık 1126 gün) ve bir hastanın multipl cilt kanseri olabileceği hesaba katıldığında, cilt kanserine yakalanmak için relatif risk (RR=0.346) Siklosporin tedavisinin kesildiği grupta Siklosporin'e devam eden gruba göre anlamlı olarak azalmıştır.

İlacın güvenliliği, araştırma konusu ilacı en az bir doz kullanan (güvenlilik popülasyonu) 448 hastayı kapsayan kontrollü bir çalışmada değerlendirilmiştir: burada 224 hasta takrolimusla birlikte sirolimustan en az bir doz almışlar ve 224 hasta ise siklosporinle birlikte sirolimustan en az bir doz almışlardır. Genel olarak, advers olayların insidansı ve doğası RAPAMUNE ile yapılan daha önceki kombinasyon çalışmalarında görülenlerle benzerdi. Sirolimus ve takrolimus alan hastalarda diyare ve herpes simpleks vakaları anlamlı derecede daha sık olarak meydana gelirken, sirolimus ve siklosporin alan hastalarda ise hipertansiyon, kardiyomegali, lenfosel, artmış kreatinin seviyesi, akne, idrar yolu hastalıkları, over kisti ve kalsinörin inhibitörü toksisitesi anlamlı derecede yüksek oranda meydana gelmiştir. Malignite insidansı düşüktü (her bir grupta %1.3).

Bir ya da daha fazla akut allograft rejeksiyon epizodu ve/veya renal biyopside kronik allograft nefropati saptanan ve bu nedenle yüksek immunolojik risk grubunda değerlendirilen pediatrik (<18 yaş) renal transplant hastalarında yürütülen kontrollü bir klinik çalışmada güvenliliği değerlendirilmiştir. RAPAMUNE'ün kalsinörin inhibitörleri ve kortikosteroidlerle birlikte kullanılması, renal fonksiyonlarda bozulma riskinde artış, serum lipid düzeylerinde anormallikler (trigliserit ve kolesterol düzeylerinde artış dahil fakat bunlarla sınırlı olmayan) ve üriner sistem enfeksiyonları ile ilişkili bulunmuştur.

Renal transplant hastalarının idame tedavisinde kalsinörin inhibitörlerinden RAPAMUNE'e geçişin emniyet ve etkinliği kanıtlanmamıştır. Renal transplant hastalarının idame tedavisinde kalsinörin inhibitörlerinden RAPAMUNE'e geçişin (hedef sirolimus düzeyleri kromatografik tayin metodu ile 12-20 ng/mL) emniyet ve etkinliğinin araştırıldığı devam eden bir çalışmada, başlangıç glomerüler filtrasyon hızı 40 ml/gün olan hasta alt grubunda çalışmaya hasta alımı durdurulmuştur (n = 90). Bu RAPAMUNE tedavi kolunda (n = 60, medyan transplantasyon sonrası süre 36 ay) pnömoni, akut rejeksiyon, graft kaybı ve ölüm dahil olmak üzere ciddi advers olayların oranında artış görülmüştür.

Sirolimus'un bir kalsinörin inhibitörü ile birlikte kullanılması kalsinörin inhibitörü ile indüklenmiş (HUS/TTP/TMA) riskini artırabilir.

Gecikmiş graft fonksiyonlu hastalarda, RAPAMUNE böbrek fonksiyonlarının iyileşmesini geciktirebilir (*bkz., Bölüm 4.4 Renal Fonksiyon*).

İnterstisyel Akciğer Hastalığı

RAPAMUNE dahil immunosupresif tedavi uygulanan hastalarda bazen fatal olabilen ve enfeksiyon etiolojisi tanımlanmamış interstisyel akciğer hastalığı (pnömoni ve seyrek olarak tıkayıcı bronşite yol açan pnömoni [BOOP: bronchiolitis obliterans organizing pneumonia] ve pulmoner fibroz dahil) oluşmuştur. Bazı durumlarda, interstisyel akciğer hastalığı RAPAMUNE'un kesilmesi veya doz düşürülmesini takiben düzelmiştir. Risk, sirolimus eşik seviyeleri artınca yükselebilir.

Geçmişinde bir ya da daha fazla akut allograft rejeksiyon epizodu ve/veya renal biyopside kronik allograft nöropati varlığı nedeniyle yüksek immunolojik risk taşıdığı düşünülen pediatrik (< 18 yaş) renal transplant hastalarında yapılan kontrollü bir klinik çalışmada güvenliliği araştırılmıştır. RAPAMUNE'in kortikosteroidler ve kalsinörin inhibitörleri ile kombine kullanımı, üriner sistem enfeksiyonları, serum lipit anormallikleri (yükselmiş serum trigliseritleri ve kolesterol dahil fakat bunlarla sınırlı olmayan) ve renal fonksiyonların kötüleşme riskinde artış ile bağlantılı bulunmuştur.

Hepatotoksisite

Fatal hepatik nekrozu içeren hepatotoksisite bildirilmiştir, risk sirolimus eşik seviyelerinin yükselmesi ile artabilir.

İyileşmede Anormallik

Transplant cerrahisini takiben fasyal açılma, insizyonal herni ve anastomoz açılması (örn. yara, damar, hava yolu, ureteral, biliyer) dahil iyileşmede anormallik bildirilmiştir.

Diğer klinik deneyimler

RAPAMUNE kullanımı ile birlikte azospermi rapor edilmiştir ve çoğu durumda RAPAMUNE kullanımının durdurulmasıyla tersine dönmektedir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Aşırı doz ile ilgili deneyimler kısıtlıdır. Genelde doz aşımında gözlenen etkiler, advers etkiler bölümünde listelenmiş etkiler ile aynıdır. Aşırı doz durumunda genel destek tedavisi başlanmalıdır. Sirolimusun sudaki çözünürlüğü az olduğundan ve eritrositlere ve plazma proteinlerine bağlanma oranı yüksek olduğundan iyi diyaliz edilemeyeceği düşünülmektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 .Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapotik grup: Immünsüpresif ajanlar
ATC Kodu: L04AA07

Sirolimus diğer immunosupresanlardan farklı bir mekanizma ile antijen ve sitokin uyarılmasına cevap olarak oluşan T-lenfosit aktivasyonunu ve çoğalmasını önler. Sirolimus ayrıca antikor meydana gelmesini de önler. Sirolimus immunosupresif kompleks oluşturmak üzere hücrelerde immunofilin, FK bağlayıcı protein-12 (FKBP-12)'e bağlanır. Sirolimus:FKBP-12 kompleksinin kalsinörin aktivitesi üzerine hiç bir etkisi yoktur. Bu kompleks memelilerde düzenleyici bir kinaz olan "Target of Rapamisin" (TOR) 'a bağlanarak aktif hale gelmesini önler. TOR'un aktif hale

gelmesinin önlenmesi ile hücre siklusunun G1 fazından S fazına geçmesi önlenerek sitokine bağlı T-hücre çoğalması baskılanır.

RAPAMUNE ile tedavi edilen hastalarda biyopsi ile kanıtlanmış ilk akut rejeksiyon epizodu insidansında, karşılaştırılan ajanlara kıyasla görülen azalma, rejeksiyonun tüm derecelerinde azalmayı kapsamaktadır.

Çalışma başlangıcında hesaplanan GFR 40 mL/dak'dan büyük olan hasta popülasyonu ile ilgili bulgular aşağıdaki tabloda gösterilmektedir (RAPAMUNE'e geçiş, n=497; CNI'a devam, n=246): Nankivell GFR'da başlangıca kıyasla klinik ya da istatistiksel açıdan anlamlı bir düzelme olmamıştır.

RAPAMUNE'E GEÇİŞ ÇALIŞMASI (5. ÇALIŞMA) BAŞLANGIÇ GFR>40 mL/dak OLAN STABİL RENAL TRANSPLANT HASTALARINDA BÖBREK FONKSİYONLARI

Parametre	RAPAMUNE'a geçiş N=496	KNİ'ye devam N=245	Fark (%95 CI)
1. yılda GFR mL/dak (Nankivell)	59.0	57.7	1.3(-1.1, 3.7)
2. yılda GFR mL/dak (Nankivell)	53.7	52.1	1.6 (-1.4, 4.6)

KNİ: Kalsinörin inhibitörleri

Sirolimus'a geçiş grubunda pnömoni oranları anlamlı düzeyde daha yüksektir.

İdrarda protein/kreatinin oranları için başlangıçtaki ortalama ve medyan değerler tedavi gruplarında benzer iken, RAPAMUNE'e geçiş yapılan grupta 1. ve 2. yılda idrarda protein atılım düzeyleri ortalama ve medyan değerleri, aşağıdaki tabloda gösterildiği gibi anlamlı düzeyde daha yüksektir. Buna ek olarak, kalsinörin inhibitörleri ile tedaviye devam edilen hastalarla karşılaştırıldığında sirolimus'a geçiş yapıldıktan sonra 1. ve 2. yılda idrarda protein/kreatinin oranı >1 olan hasta yüzdesi de daha yüksektir. Bu fark, başlangıçta idrarda protein/kreatinin oranı ≤ 1 olan hastaların yanı sıra >1 olan hastalarda da gözlemlenmiştir. Sirolimus'a geçiş yapılan grupta daha fazla sayıda hastada, başlangıçta nefrotik düzeyde proteinürisi olan hastaların dışlanmış olmasına rağmen, idrarda protein/kreatinin oranı >3.5 (46/482[%9.5]'e karşılık 9/239 [%3.8]) şeklinde tanımlanan nefrotik düzeyde proteinüri gelişmiştir. Başlangıçta nefrotik düzeyde proteinürisi olan hastalar dışlandığında, başlangıç idrarda protein/kreatinin oranı >1 olan hastalardan sirolimus'a geçiş yapılan grupta nefrotik düzeyde proteinüri oranı, kalsinörin'e devam edilen gruba kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur (13/29'a karşılık 1/14).

BAŞLANGIÇTA HESAPLANAN GFR >40 mL/dak OLAN HASTA GRUBUNDA BAŞLANGIÇ, 1 VE 2. YILDA, TEDAVİ GRUPLARINDAKİ İDRARDA PROTEİN/KREATİNİN ORANI ORTALAMA VE MEDİYAN DEĞERLERİ(mg/mg)

Çalışma süresi	Sirolimus'a geçiş			KNİ'ye devam			p-değeri
	N	Ortalama±SS	Medyan	N	Ortalama±SS	Medyan	
Başlangıç	410	0.35±0.76	0.13	207	0.28±0.61	0.11	0.381
1. yıl	423	0.88±1.61	0.31	203	0.37±0.88	0.14	<0.001
2. yıl	373	0.86±1.48	0.32	190	0.47±0.98	0.13	<0.001

KNİ: Kalsinörin inhibitörleri

Böbrek fonksiyonları stabil olan renal transplant hastalarında kalsinörün inhibitörlerinden RAPAMUNE'e geçiş yapılması düşünüldüğünde, geçiş sonrası renal fonksiyonlarda düzelme olduğunu gösteren verilerin eksikliği, RAPAMUNE'e geçişten sonra idrarda protein atılımındaki artış ve tedaviyle ortaya çıkan nefrotik düzeyde proteinüri insidansındaki artış nedeniyle, yukarıda

yer alan bilgiler dikkate alınmalıdır. Bu bulgular, özellikle RAPAMUNE'e geçiş öncesinde idrarda protein atılımı normalin üzerinde olan hastalar için geçerlidir.

5.2. Farmakokinetik Özellikler

Emilim

Oral solüsyon uygulamasını takiben sirolimus süratle absorbe edilir ve tek doz uygulanmış sağlıklı gönüllülerde yaklaşık 1 saat, tekrarlanan dozlar almış sabit renal transplant hastalarında yaklaşık 2 saat içinde doruk konsantrasyon düzeylerine ulaşır. Tablet uygulamasını takiben sağlıklı gönüllülerde tek doz ve renal transplant hastalarında tekrarlanmış dozlardan sonra sirolimus t_{max} yaklaşık 3 saat idi. Oral solüsyonda sistemik yararlanım (F) yaklaşık %14 olarak bulunmuştur. Tablet uygulamasını takiben sirolimus F'nin % 17 olduğu tahmin edilmektedir. Sirolimus konsantrasyonları, dengeli renal transplant hastalarında oral solüsyon uygulamasını takiben dozla orantılı olarak, 3 ve 12 mg/m² arasında, sağlıklı gönüllülerde ise tablet uygulamasını takiben 5 ve 40 mg/m² arasında değişmektedir.

Dağılım

Dengeli renal transplant hastalarında oral solüsyon uygulamasını takiben sirolimus ortalama (\pm SD) kan/plazma oranı 36 (\pm 17.9) idi, bu da sirolimusun önemli miktarda oluşmuş kan elementlerine bölündüğünü göstermektedir. Oral solüsyon ile sirolimusun ortalama dağılım hacmi (V_{ss}/F) 12 \pm 7,52 L/kg'dır. Sirolimus plazma proteinlerine yoğun bir şekilde (yaklaşık % 92) bağlanır. İnsan tam kanında sirolimus bağlanması daha çok serum albumin(%97), α 1-asit glikoprotein ve lipoproteinler ile ilgilidir.

Metabolizma

Sirolimus, hem sitokrom CYP3A4 hem de P-glikoprotein substratıdır. Sirolimus geniş çapta o-demetilasyon ve/veya hidroksilasyona uğrayarak metabolize edilir. Hidroksil, demetil ve hidroksidemetil dahil yedi ana metaboliti tam kanda saptanabilmektedir. Bu metabolitlerin bazıları aynı zamanda plazma, feçes ve idrar numunelerinde de tayin edilebilir. Hiç bir biyolojik matrikste glukuronit ve sülfat konjugatlarına rastlanmaz. Sirolimus insan tam kanındaki ana bileşik olup, immunosupressif etkide % 90'dan fazla payı vardır.

Eliminasyon

Sağlıklı gönüllülere tek doz [¹⁴C] sirolimus verildiğinde, radyoaktivitenin çoğunluğu (% 91) feçes, az miktarı da (%2.2) idrarda saptanır. Sabit renal transplant hastalarında oral solüsyonun çoklu dozlarını takiben sirolimus ortalama \pm SD terminal eliminasyon yarı ömrü ($t_{1/2}$) , yaklaşık 62 \pm 16 saat olarak bulunmuştur.

Doğrusal/ Doğrusal olmayan durum

Sağlıklı gönüllülerde 3 ila 12 mg/m² doz aralığında RAPAMUNE tabletin kullanımından sonra sirolimus konsantrasyonları doz ile orantılıdır.

Yiyeceklerin Etkisi

22 sağlıklı gönüllüde yüksek yağ oranlı kahvaltı (860 kcal, %55 kcal-yağ kaynaklı) oral solüsyon uygulamasını takiben sirolimusun biyoyararlanım özelliklerini değiştirmiştir. Açlık durumuna kıyasla, doruk kan sirolimus konsantrasyonunda (C_{max}) %34 oranında azalma, doruk konsantrasyona erişim süresinde (t_{max}) 3.5-kat artma ve total maruz kalma değerinde (AUC) %35 artma saptanmıştır. Bir başka benzer çalışmada 24 sağlıklı kişiye sirolimus tablet olarak uygulanmıştır. C_{max}, t_{max} ve AUC sırasıyla %65, %32 ve %23 artış göstermiştir. Görüldüğü gibi yüksek yağ oranlı yiyecek, iki formülasyon arasında emilim hızı olarak farklılık göstermekte ancak emilim derecesinde farklılık göstermemektedir.

Sirolimus, kan düzeylerindeki değişkenliği minimize etmek amacı ile tedavi süresince aynı kalmak kaydı ile gıdalarla birlikte veya tek başına alınmalıdır. AUC ve C_{max} değerlerine dayanan

biyoşdeğerlik çalışmaları sirolimusun portakal suyu ile birlikte alınmasının, suyla birlikte alınmasına eşdeğer olduğunu göstermiştir. Bu nedenle portakal suyu ve su, oral solüsyonun seyreltilmesi amacıyla dönüşümlü olarak kullanılabilir. Greyfurt suyu, CYP3A4'e bağlı ilaç metabolizmasını azaltmakta ve ince barsaktaki enterositlerden P-gp aracılı aktif transportu hızlandırma potansiyeline sahiptir; bu nedenle RAPAMUNE solüsyonunu seyreltme için kullanılmamalı veya birlikte içilmemelidir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Renal Transplant Hastaları

Renal transplant hastalarına siklosporin ve kortikosteroidler ile birlikte sirolimusun oral solüsyon olarak günlük uygulamasını takiben transplantasyondan 1, 3 ve 6 ay sonra ortalama (\pm SD) farmakokinetik parametreler saptanmıştır. Tedavi grubu ve aylar arasında C_{max} , t_{max} , AUC veya CL/F değerlerinde farklılıklar görülmemiştir.

Sirolimus'un renal transplant hastalarına günlük oral solüsyon veya tablet olarak uygulanması sonrasında C_{max} , AUC ve CL/F değerlerinde farklılık görülmemiş ancak t_{max} değeri oldukça farklı bulunmuştur.

Bir çoklu doz çalışmasında, oral solüsyonun başlangıç yükleme dozu uygulanmadan günde iki kez tekrarlayan dozda uygulanması sonucunda, sirolimus tam kan ortalama eşik konsantrasyonları, tedavinin ilk 6 günlük sabit duruma ulaşılan zamanına oranla 2 ila 3 kat artmıştır. İdame dozun üç katı dozlarda yükleme dozu alan renal transplantlı hastalarda ortalama tam kan eşik konsantrasyonları, ilk dozu takibeden 24 saat içerisinde sabit duruma ulaşır.

Böbrek Yetersizliği Olan Hastalar

İlaç veya metabolitlerin böbreklerden atılımı en düşük seviyededir. Sirolimus'un farmakokinetiği, böbrek fonksiyonu normal olanlar ile ileri derecede bozuk olup diyalize bağımlı hastalarda benzerlik göstermektedir.

Yüksek riskli hastalar

Yüksek risk altındaki renal transplantasyon hastalarında (bkz. Bölüm 5.1) siklosporin veya takrolimus ile kortikosteroid kombinasyonu içinde günlük olarak verilen tabletler için ortalama RAPAMUNE dozu ve sirolimusun tam kan eşik değer konsantrasyonları aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

YÜKSEK RİSK ALTINDAKİ RENAL TRANSPLANT HASTALARINDA ÇOKLU DOZ TABLET VERİLMESİNDEN SONRA ORTALAMA RAPAMUNE DOZLARI VE SİROLİMUS EŞİK KONSANTRASYONLARI (ORTALAMA \pm SD)

	Rapamune ile Takrolimus Tedavisi	Rapamune ile Siklosporin Tedavisi
Rapamune Dozu (mg/gün)		
3-6 ay ^a	6.5 \pm 3.0	5.1 \pm 2.4
9-12 ay ^b	6.5 \pm 3.0	5.0 \pm 2.3
Sirolimus C_{min} (ng/mL) ^c		
3-6 ay	11.5 \pm 6.2	11.8 \pm 4.2
9-12 ay	10.7 \pm 3.6	11.2 \pm 3.8

a: Rapamune /Takrolimus Grubunda n=110, RAPAMUNE/Siklosporin Grubunda n=109

b: Rapamune /Takrolimus Grubunda n=117, RAPAMUNE/Siklosporin Grubunda n=127

c: Kromatografi ile ölçülen.

RAPAMUNE ve takrolimus kombinasyonu ile tedavi gören hastalar, hedef sirolimus konsantrasyonlarına ulaşmak için RAPAMUNE ve siklosporin kombinasyonu ile tedavi gören hastalardan daha yüksek RAPAMUNE dozlarına gereksinim duymuşlardır.

Yetişkin renal transplant hastalarında, siklosporin ve kortikosteroidlerle kombinasyon halinde günlük 2 mg dozunda RAPAMUNE ile çoklu dozajlamayı takiben sirolimusun farmakokinetik parametreleri aşağıdaki tabloda özetlenmiştir

YETİŞKİN RENAL TRANSPLANT HASTALARINDA GÜNLÜK 2 MG DOZUNDA RAPAMUNE UYGULAMASINI TAKİBEN ORTALAMA ± SD KARARLI DURUM SİROLİMUS FARMAKOKİNETİK PARAMETRELERİ^{a,b}

	Çoklu Doz (günlük doz)	
	Solüsyon	Tablet
C _{max} (ng/mL)	14.4 ± 5.3	15.0 ± 4.9
T _{max} (s)	2.1 ± 0.8	3.5 ± 2.4
AUC (ng . s/mL)	194 ± 7.8	230 ± 67
C _{min} (ng/mL) ^c	7.1 ± 3.5	7.6 ± 3.1
CL/F (mL/s/kg)	173 ± 50	139 ± 63

a: Rapamune dozajından 4 saat önce siklosporin verilmesi durumunda.

b: Transplantasyon sonrası 1 ve 3. saatlerde toplanan verilere dayanmaktadır.

c: 6 aylık ortalama C_{min}.

Renal transplantasyon hastalarında LC/MS/MS ile ölçülen tam kan eşik sirolimus konsantrasyonları AUC_{T,SS} ile önemli derecede korele idi. Tekrarlanma üzerine, yapılan bir çoklu doz çalışmasında başlangıç yükleme dozu yapılmaksızın günde iki kere uygulama ile ortalama sirolimus eşik konsantrasyonunun kararlı duruma ulaşma zamanı, tedavinin ilk 6 gününde yaklaşık olarak 2-3 kat artmıştır. İdame dozunun üç katı bir yükleme dozu uygulanması ile çok sayıda hastada 1 gün içinde kararlı duruma yakın konsantrasyon sağlayacaktır.

Faz 3 Klinik Çalışmalarda Gözlenen Sirolimus Konsantrasyonları (Kromatografik Eşdeğer)

Faz 3 klinik çalışmalarda aşağıdaki sirolimus konsantrasyonları (kromatografik eşdeğer) gözlenmiştir (Bkz. *Farmakodinamik Özellikler, Klinik Etkinlik*).

FAZ 3 ÇALIŞMALARINDA YER ALAN RENAL TRANSPLANT HASTALARINDA GÖZLENEN TAM KAN SİROLİMUS EŞİK KONSANTRASYONLARI

Hasta Popülasyonu Çalışma sayısı)	Tedavi	Yıl 1		Yıl 3	
		Ortalama (ng/mL)	10. – 90. yüzdeler (ng/mL)	Ortalama (ng/mL)	10. – 90. yüzdeler (ng/mL)
(Çalışma 1&2)	Rapamune (2 mg/gün) + CsA	7.2	3.6 – 11	-	-
	Rapamune (5 mg/gün) + CsA	14	8 – 22	-	-
Düşük-Orta dereceli risk (Çalışma 3)	Rapamune + CsA	8.6	5 – 13 ^a	9.1	5.4 - 14
	Rapamune tek başına	19	14-22 ^a	16	11 22
Yüksek risk (Çalışma 4)	Rapamune + CsA	15.7	5.4 – 27.3 ^b		
		11.8	6.2 – 16.9 ^c		
		11.5	6.3 – 17.3 ^d	-	-

a: 4-12 ay

b: 2. haftaya kadar; gözlenen CsA C_{min} aralığı 217 (56 – 432) ng/mL

c: 2. haftadan 26. haftaya kadar; gözlenen CsA C_{min} aralığı 174 (71 – 288) ng/mL

d: 26. haftadan 52. haftaya kadar; gözlenen CsA C_{min} aralığı 136 (54.5 – 218) ng/mL

Siklosporinin kesilmesi ve eş zamanlı olarak sirolimusun eşik kararlı durum konsantrasyonuna artışı yaklaşık olarak 6 haftalık bir süre gerektirmiştir. Siklosporinin kesilmesini takiben, sirolimus metabolizması ve transportu siklosporin tarafından inhibe edilemeyeceğinden dolayı, konsantrasyon kontrollü uygulama süresince en yüksek hedef sirolimus konsantrasyonlarına ulaşmak için yüksek RAPAMUNE dozları gerekmiştir.

Karaciğer Yetersizliği Olan Hastalarda

Karaciğer fonksiyonları normal olan ve primer karaciğer yetersizliği Child-Pugh sınıflandırmasında A (hafif), B (orta) veya C (şiddetli) olan hastalara sirolimus (15 mg) tek doz oral solüsyon uygulanmıştır. Karaciğer fonksiyonları normal olan gruba kıyasla hafif, orta ve şiddetli karaciğer yetersizliği olan hastalarda sirolimus için, % 43, %94 ve % 189 daha yüksek ortalama AUC değerleri ve daha düşük CL/F değeri saptanmıştır. Karaciğer rahatsızlığı bulunan hastalarda sabit kalan sirolimus C_{max} ve t_{max} değerlerinden anlaşıldığı üzere absorpsiyon hızında değişiklik olmamıştır. RAPAMUNE'ün idame dozu, azalan klirens baz alınarak, düşük ve orta düzeyde karaciğer yetmezliği olan hastalarda yaklaşık üçte bir oranında ve şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda yarı yarıya azaltılmalıdır. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda sirolimus kan seviyelerinin takibi önerilmektedir. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda, uzamış yarı-ömür nedeniyle kararlı-duruma ulaşmada gecikme olabileceğinden dolayı, doz ayarlamaları veya yükleme dozundan sonra her 5-7 günde bir uygulanan sirolimus kan seviyesi takibi, daha uzun bir süre uygulanmalıdır.

Çocuklar

Sirolimus farmakokinetik verileri siklosporin ve kortikosteroid alan renal transplantasyonlu pediatrik hastaların konsantrasyon-kontrollü çalışmalarından toplanmıştır. Konsantrasyon aralığı için hedeflenen sınırlar tablet alan 21 çocukta ya 10-20 ng/ml ya da oral solüsyon alan 1 çocukta 5-15 ng/ml' ydi. 6-11 yaş grubu çocuklarda (n=8) alınan ortalama \pm SS dozu 1.75 ± 0.71 mg /gün (0.064 ± 0.018 mg/kg, 1.65 ± 0.43 mg/m²)'dir. 12-18 yaş grubu çocuklarda (n=14) alınan ortalama \pm SS dozu 2.79 ± 1.25 mg /gün (0.053 ± 0.0150 mg/kg, 1.86 ± 0.61 mg/m²)'dir. Günde 1 defa siklosporin dozundan 16 saat sonra sirolimus dozu alan bu pediatrik hastaların çoğunluğunda (% 80'i) farmakokinetik değerlendirme için Sirolimus kan numuneleri alınır.

(ÇOKLU DOZ KONSANTRASYON KONTROLLÜ) RENAL TRANSPLANTASYONLU PEDIYATRİK HASTALARIN SİROLİMUS FARMAKOKİNETİK PARAMETRELERİ (ORTALAMA \pm SD) ^{a,b}

Yaş (y)	n	Vücut ağırlığı (kg)	$C_{max,ss}$ (ng/ml)	$T_{max,ss}$ (s)	$C_{min,ss}$ (ng/ml)	AUC \bar{x}_{ss} (ng•s/ml)	CL/F ^c (mL/s/kg)	CL/F ^c (L/s/m ²)
6-11	8	27 \pm 10	22.1 \pm 8.9	5.88 \pm 4.05	10.6 \pm 4.3	356 \pm 127	214 \pm 129	5.4 \pm 2.8
12-18	14	52 \pm 15	34.5 \pm 12.2	2.7 \pm 1.5	14.7 \pm 8.6	466 \pm 236	136 \pm 57	4.7 \pm 1.9

a: Sirolimus siklosporin oral solüsyon ile birlikte uygulandığında (MODİFİYE EDİLMİŞ) (örn. Neoral Oral Solüsyon) ve /veya siklosporin kapsül (MODİFİYE EDİLMİŞ)(örn. Neoral Yumuşak Jelatin Kapsül).

b: Sıvı Kromatografisi/ Tandem Kitle Spektrometrik Metod (LC/MS/MS) ile ölçüldüğü gibi

c: Oral doz klirensi ya vücut ağırlığı (kg) ya da vücut yüzey alanı (m²) ile ayarlanır.

STABİL KRONİK RENAL YETMEZLİĞİ NEDENİYLE HEMODİYALİZ VEYA PERİTON DİYALİZİ (1, 3, 9, 15 MG/M² TEK DOZ) UYGULANAN PEDİYATRİK HASTALARDA SİROLİMUS FARMAKOKİNETİK PARAMETRELERİ (ORTALAMA ± SD)*

Yaş (y)	n	T _{max} (s)	T _{1/2} (s)	CL/F(mL/s/kg)
5-11	9	1.1 ± 0.5	71 ± 40	580 ± 450
12-18	11	0.79 ± 0.17	55 ± 18	450± 232

*Bütün denekler Rapamune Oral Solüyon almışlardır.

Yaşlılar

Yaşlı hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur. RAPAMUNE klinik çalışmalarına dahil edilen >65 yaş hastaların sayısı, genç hastalardan farklı yanıt verip vermeyeceklerinin belirlenmesini sağlamak için yeterli değildir. 65 yaşın üzerindeki 35 renal transplant hastasında RAPAMUNE Oral Solüsyondan sonra elde edilen en düşük sirolimus konsantrasyonu verileri, 18 ile 65 yaş arasındaki erişkin popülasyonundakilere (n=822) benzerdi.

Cinsiyet

Cinsiyete göre doz ayarlamasına gerek yoktur. Erkeklerde RAPAMUNE Oral Solüsyondan sonra RAPAMUNE oral doz klirensi, kadınlardakinden %12 oranında daha düşüktü; erkek deneklerde t_{1/2} kadın deneklerdekinden anlamlı düzeyde uzundu (72.3 saate karşılık 61.3 saat). RAPAMUNE Tablet uygulamasından sonra da oral doz klirensinde cinsiyetle ilişkili benzer etkiler elde edilmiştir. Bu farmakokinetik farklılıklar, cinsiyete bağlı doz ayarlamasını gerektirmemektedir.

İrk

RAPAMUNE ve siklosporin mikroemülsiyon [(cyclosporine, USP) MODİFİYE]'un kullanıldığı geniş kapsamlı faz III çalışmalarda, RAPAMUNE 2 mg/gün ve 5 mg/gün oral solüsyon dozlarıyla transplantasyondan sonraki ilk 6 ay içinde, siyah (n=139) ve siyah-olmayan (n=724) hastalar arasında en düşük ortalama sirolimus konsantrasyonları veya AUC değerlerinde zaman içerisinde anlamlı hiçbir farklılık saptanmadı.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Karsinojenite

Karsinojenite çalışmaları dişi farelerde, erkek ve dişi sıçanlarda yapılmıştır. Karsinojenite çalışmaları erkek sıçanlarda tamamlanmamıştır. 86 haftalık erkek sıçanlarda 0, 12.5, 25 ve 50/6 (31. hafta doz 50'den 6 mg/kg'a düşürülür) dozlarda yapılan çalışmalarda tüm dozajlarda (vücut yüzey alanı için ayarlanan klinik dozun yaklaşık 16 ila 135 katı) malign lenfomada istatistiksel olarak anlamlı bir artış olmuştur. Klinik dozların yaklaşık 3 ile 16 katı dozlarda (vücut yüzey alanına adapte edilmiş) yapılan ikinci bir fare çalışmasında, hepatoselüler adenom ve karsinoma'nın (erkeklerde) sirolimus'la ilişkili olduğu kabul edilmiştir. 104 haftalık fare çalışmalarında 0, 0.05, 0.1 ve 0.2 mg/kg/gün dozlarında 0.1 ve 0.2 mg/kg/gün grubunda(vücut yüzey alanı için ayarlanan klinik dozun yaklaşık 0.4 ila 1 katı) testiküler adenom insidansında en yüksek doz grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir.

Mutajenite

Sirolimusun, *in vitro* bakterial ters mutasyon, Çin hamster over hücre kromozom aberasyon tayini, fare lenfoma hücre ileri mutasyon tayini ve *in vivo* fare mikronükleus testleri ile genotoksik olmadığı saptanmıştır.

Reprodüktif toksisite

Sirolimus 0.1 mg / kg ve daha yukarı dozlarda (vücut yüzey alanı için ayarlanan klinik dozun yaklaşık 0.2 ila 0.5 katı) farelerde embriyo/fetal toksisite göstermiştir. Embriyo/fetal toksisite

mortalite ve fetal ağırlıkta azalma (iskelet osifikasyonunda bununla ilgili gecikmeler ile) şeklinde kendini gösterir. Mamafih, teratojenezis görülmemiştir. CsA ile kombinasyonunda, tek başına sirolimus ile karşılaştırmada farelerde embriyo/ fetal mortalite azalmaktadır. 0.05 mg / kg maternal toksik dozunda (vücut yüzey alanı için ayarlanan klinik dozun yaklaşık 0.3 ila 0.8 katı) tavşanlarda gelişen etki görülmemiştir.

0.5 mg/kg'a kadar (vücut yüzey alanı için ayarlanan klinik dozun 1 ila 3 katı) uygulanan sirolimus dozlarını takiben dişi farelerde üzerinde fertilitate etkisi görülmemiştir. Erkek farelerde, 2 mg / kg dozunda (vücut yüzey alanı için ayarlanan klinik dozun 4 ila 11 katı) kontrolle karşılaştırıldığında fertilitate oranında çok az bir düşüş görülmüştür. İkinci bir çalışma, bu verileri desteklemede başarısız olmuştur. Sıçanlarda 0.65 mg / kg ve üzeri dozlarda (vücut yüzey alanı için ayarlanan klinik dozun 1 ila 3 katı) ve maymunlarda 0.1 mg / kg ve üzeri (vücut yüzey alanı için ayarlanan klinik dozun 0.4 ila 1 katı) yapılan bir çalışmada, testiküler ağırlıkta azalma ve/veya histolojik lezyonlar (örneğin tübüler atrofi ve tübüler dev hücreler) olduğu gözlenmiştir. Sıçanlarda 13 hafta 6 mg/ kg dozda (vücut yüzey alanına uyarlanan klinik dozun yaklaşık 12 ila 32 katı) sürdürülen bir çalışmada, sperm sayılarında azalma göstermiştir, fakat dozlama durduktan 3 ay sonra iyileşme görülmüştür.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Tablet çekirdeği

- Laktoz Monohidrat
- Macrogol 8000
- Magnezyum stearat
- Talk

Kaplama:

- Polietilen Glikol (Macrogol)
- Gliserol Mono-oleat
- Farmasötik cila
- Anhidrus kalsiyum sülfat
- Mikrokristal Selüloz
- Sukroz
- Saf su
- Vitamin E (dl- α -tokoferol)
- Povidon
- Poloxamer 188
- Karnauba mumu
- Titanyum dioksit
- Kokusuz mineral alkol çözeltisi
- Kırmızı Opacode S-1-15095

6.2. Geçimsizlikler

RAPAMUNE tablet greyfruit suyu ile alınmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

24 aydır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C 'nin altında oda sıcaklığında saklayınız. Işıktan korumak için blisteri karton kutu içerisinde saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

RAPAMUNE tabletler ısı ile aktive olan yapışkan ile alüminyum folyo levhaya veya "kapak" a yapıştırılmış şeffaf plastik kaplama veya "kubbe" den oluşan, çekilerek açılan veya tablet itilerek çıkarılan (PVC/PE/ACLAR) blister ambalaj içerisinde ambalajlanacaktır. Blisterler karton kutu içerisine yerleştirilecektir.

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

WYETH İLAÇLARI A.Ş.

Büyükdere cad. Maya Akar Center

No:100-102 Kat 9

34394 Esentepe-İSTANBUL

Tel: (212) 355 90 00 (6 hat)

Fax: (212) 211 76 16

8. RUHSAT NUMARASI

113/17

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 30.10.2002

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

9 Nisan 2009