

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

RAPAMUNE® 1 mg Kaplı Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her tablet 1 mg sirolimus içerir.

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat.....86.4 mg/tablet

Sukroz.....215.8 mg/tablet

Yardımcı maddeler için 6.1'e bkz.

2. FARMASÖTİK FORM

Kaplı Tablet

Bir yüzünde "RAPAMUNE® 1 mg" 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 antikor 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.

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 (bkz., Bölüm 4.5).

Uygulama şekli:

RAPAMUNE® sadece oral kullanım için tasarlanmıştır. İlaç absorpsiyonundaki değişkenliği önlemek için RAPAMUNE® düzenli ve 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 yetmezlik olan hastalarda sirolimus klerensi azalabilir. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda, idame dozun yaklaşık üçte bir ile yarısı oranında azaltılması önerilir.

Karaciğer fonksiyonlarında yetmezlik olan hastalarda sirolimus tam kan eşik seviyeleri takip edilmelidir. RAPAMUNE® yükleme dozunda değişiklik yapılmasına gerek yoktur.

Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalar, uzamış yarı ömürden dolayı kararlı hal durumuna ulaşmadaki gecikme sebebiyle doz yüklemesi veya doz ayarlaması ardından üç ardışık eşik seviyesi sabit sirolimus konsantrasyonu gösterene kadar her 5-7 gün süresince izlenmelidir.

Pediyatrik popülasyon:

RAPAMUNE®'ün 18 yaşın altındaki çocuklarda kullanımı ile ilgili etkililik ve güvenliliği belirlenmemiştir. Mevcut veriler 4.8, 5.1 ve 5.2 bölümlerinde sunulmuştur, ancak pozoloji için bir öneri bulunmamaktadır.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur. RAPAMUNE® ile yapılan klinik çalışmalarda 65 yaş üzeri yeterli sayıda hasta olmadığından, bu yaş grubundaki hastaların daha genç yaştaki hastalara kıyasla farklı yanıt verip vermeyeceği konusunda yeterli bilgi yoktur. Yaşı 65'in üzerinde olan 35 böbrek transplant hastasında, sirolimusun eşik konsantrasyon verileri, yaşları 18-65 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.

Siyah ırk:

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

Terapötik ilaç takibi:

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

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

Terapötik ilaç takibi, sirolimus tedavisinin düzenlenmesinde tek dayanak olmamalıdır. Klinik belirtiler/semptomlar, doku biyopsileri ve laboratuvar parametrelerine de dikkat edilmelidir. 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-saatlik en düşük konsantrasyon aralıkları kromatografik yöntemlere dayanmaktadır. Çeşitli miktar tayini metodolojileri sirolimus'un tam kan konsantrasyonlarını ölçmek için kullanılmıştır. Şu anki klinik uygulamada sirolimusun tam kan konsantrasyonları, hem kromatografik hem de immunolojik miktar tayini metodolojileriyle ölçülmektedir. Bu farklı metodolojilerle elde edilen konsantrasyon değerleri, birbirinin yerine kullanılamaz. Hedeflenen aralığa ilişkin ayarlamalar, sirolimusun en düşük konsantrasyonlarını belirlemek amacıyla, kullanılan miktar tayinine göre yapılmalıdır. Sonuçlar, miktar tayinine ve laboratuvara bağlı olduğundan ve zamanla değişebileceğinden, hedeflenen terapötik aralığa ilişkin ayarlama, merkeze özgü kullanılan miktar tayiniyle ilgili ayrıntılı bilgilerle yapılmalıdır.

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

Immunosupresif 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 anafilaktik/anafilaktoid reaksiyonlar, anjiyoödem, ekfoliyatif dermatit ve aşırı duyarlılığa bağlı vaskülitin de dahil olduğu hipersensitivite reaksiyonları görülmüştür (bkz., Bölüm 4.8).

Sirolimusun immunosupresif tedavideki etkililik ve güvenliliği karaciğer veya akciğer transplant hastalarında kanıtlanmadığından bu amaçla kullanımı önerilmez.

Latent Viral enfeksiyonlar:

RAPAMUNE®’de dahil olmak üzere immunosupresanlarla tedavi gören hastalar, gizli viral enfeksiyonlar dahil olmak üzere fırsatçı enfeksiyonlar (bakteriyel, fungal, viral ve protozoal) bakımından artmış risk altındadırlar. Bu durumlar arasında BK virüs ile ilişkili nefropati ve JC virüs ile ilişkili progresif multifokal lökoensefalopati (PML) bulunmaktadır.

Bu enfeksiyonlar, sıklıkla toplam bağışıklık baskılayıcı ilaç yükünün yüksek olması ile ilişkilidir ve greft kaybı dahil ciddi ya da ölümcül sonuçlara yol açabilir. Hekimler, böbrek fonksiyonu kötüleşen ya da nörolojik semptomları olan bağışıklığı baskılanmış hastalara yönelik ayırıcı tanıda, latent viral enfeksiyonları dikkate almalıdır (Bkz. 4.8 İstenmeyen etkiler).

Karaciğer transplantasyonu:

Yüksek mortalite, greft kaybı ve hepatik arter trombozu (HAT): “de novo” karaciğer transplantasyonu yapılan hastaların dahil edildiği bir klinik çalışmada sirolimus ve takrolimusun kombine kullanımı ile yüksek mortalite ve greft 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 greft kaybı veya ölümle 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, KNİ tedavisine devam edilen gruba göre, anlamlı olmayan derecede arttığını göstermiştir.

Akciğer transplantasyonu:

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

Sirolimusun güçlü CYP3A4 inhibitörleri (ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, telitromisin ve klaritromisin gibi) ve/veya P-gp güçlü uyarıcıları (rifampin veya rifabutin gibi) ile birlikte uygulanması önerilmemektedir. Sirolimus barsak duvarı ve karaciğerdeki CYP3A4 tarafından önemli derecede metabolize edilir. CYP3A4 inhibitörleri 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, karında sıvı birikmesi ve perikardiyal efüzyonların da (çocuklarda ve yetişkinlerde hemodinamik açıdan önemli efüzyonlar) dahil olduğu sıvı birikimleri rapor edilmiştir.

Deri maligniteleri:

İmmünoşüpresyon, 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 inhibitörleri ve/veya fibratlar iyi tolere edilmiştir. CsA ile birlikte ya da CsA olmaksızın Rapamune tedavisi sırasında hastalar lipid düzeylerindeki yükselme açısından ve HMG-CoA redüktaz inhibitörü ve/veya fibrat uygulanan hastalar, olası rabdomiyoliz gelişimi ve bu ajanlara ilişkin ürün bilgilerinde açıklanan diğer advers etkiler açısından izlenmelidir.

Renal fonksiyon:

RAPAMUNE® ve siklosporin birlikte kullanıldığında böbrek fonksiyonları izlenmelidir. Serum kreatinin düzeylerinin yükseldiği hastalarda immünoşüpresif 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 glomerüler 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, immünoşüpresif 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 immünoşüpresif 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 glomerüler 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 yaşam süresi 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 kombinasyonun 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 (KNI) 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®'e değişimden önce üriner protein atılımı en yüksek olan hastalar (üriner protein ve kreatin oranı ≥ 0.27) değişimden hemen sonra protein atılımı en fazla artan hastalardır. Çalışmada yeni başlayan nefroz (nefrotik sendrom) hastaların 2%'sinde rapor edilmiştir. RAPAMUNE®'ün tedavisinin kesilmesiyle üriner protein atılım seviyesinde azalma gözlenmiştir. Renal transplant hastalarının idame tedavisinde kalsinörin inhibitörlerinden sirolimusa geçişin emniyet ve etkililiği kanıtlanmamıştır.

Glomerüler filtrasyon hızı 40 ml/dak'dan düşük olan hastalarda RAPAMUNE®'e geçiş:

6-120 aylık post-transplant hastaların idame tedavisinde kalsinörün inhibitörlerinden (KNI) 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 etkilerin sıklığı daha yüksek bulunmuştur. Renal transplant hastalarının idame tedavisinde kalsinörin inhibitörlerinden RAPAMUNE®'e geçişin emniyet ve etkililiği kanıtlanmamıştır.

Kalsinörin inhibitörü (KNI) olmadan de novo kullanım:

Renal transplant hastalarında, kalsinörin inhibitörü (KNI) olmadan de novo RAPAMUNE® kullanımının güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. İki çok-merkezli klinik çalışmada, RAPAMUNE®, mikofenolat mofetil (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. KNI 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:

Sirolimus ve ACE inhibitörlerinin eşzamanlı olarak uygulanması anjiyotik ödem tipinde reaksiyonlarla sonuçlanmıştır.

İnterstisyel Akciğer Hastalığı:

RAPAMUNE® dahil, immunosupresif tedavi rejimlerini alan hastalarda, bazıları ölümcül olan ve herhangi bir enfeksiyöz etiyoloji saptanmayan 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 etkililiği 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).

HMG-CoA Redüktaz İnhibitörleri, Fibratlar

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

Aşılar

İmmunosupresanlar aşılar karşı oluşan cevabı etkileyebilir. RAPAMUNE® dahil immunosupresanlar ile tedavi sırasında aşının etkililiği azalabilir. RAPAMUNE® ile tedavi sırasında canlı aşıların yapılmasından kaçınılmalıdır.

Sukroz ve laktoz

Sirolimus tabletler sukroz ve laktoz içerir.

Sukroz

Nadir kalıtsal fruktoz intoleransı, glukoz-galaktoz malabsorpsiyon veya sükras-izomaltaz yetmezliği problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Laktoz

Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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

RAPAMUNE®'ün güçlü CYP3A4 inhibitörleri (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 inhibitörleri sirolimus seviyelerini artırabilir. CYP3A4 ve P-gp uyarıcıları sirolimus seviyelerini düşürebilir. Güçlü CYP3A4 ve P-gp inhibitörleri veya uyarıcıları verilen hastalarda, daha zayıf CYP3A4 ve P-gp inhibe edici veya uyarıcı alternatif ajanların verilmesi düşünülmelidir.

CYP3A4'ü inhibe ederek sirolimus kan seviyelerini artıran ilaçlar;

- Kalsiyum kanal blokörleri: diltiazem, nikardipin, verapamil
- Antifungal ajanlar: klotrimazol, flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol.
- Antibiyotikler: klaritromisin, eritromisin, telitromisin, treoleandomisin
- Gastrointestinal prokinetik ajanlar: sisaprid, metoklopramid
- Diğer ilaçlar: bromokriptin, simetidin, CsA, siklosporin, danazol, proteaz inhibitörleri (örn. ritonavir, indinavir, boseprevir ve telaprevir gibi HIV ve Hepatit C tedavisinde kullanılan ilaçlar)
- Greylift 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 ilaçlar için yapılmıştır:

Diltiazem

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

Verapamil

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

Eritromisin

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

Ketokonazol

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

Rifampisin

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

Siklosporin A (CsA), sirolimus emiliminin hızını ve derecesini belirgin derecede artırmıştır. Sirolimus'un (5 mg), CsA (300 mg) ile eş zamanlı, 2 saat sonrasında (5 mg) ve 4 saat sonrasında (10 mg) verilmesi, sirolimus EAA sonuçlarında sırasıyla yaklaşık olarak %183, %141 ve %80 artışa sebep olmuştur. CsA'nın etkisi ayrıca sirolimusun C_{maks} ve t_{maks} 'larındaki artışa da yansımıştır. CsA uygulamasından 2 saat önce verildiğinde sirolimusun C_{maks} ve EAA'sı etkilenmemiştir. Sağlıklı gönüllülere siklosporin ile 4 saat arayla ya da eş zamanlı tek doz sirolimus verildiğinde siklosporinin (mikroemülsiyon) farmakokinetiğini etkilememiştir.

Siklosporin mikroemülsiyon

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

Kalsinörin inhibitörleri

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

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.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Sağlıklı kadınlarda norgestrel 0.3mg/etinil estradiol 0.03mg ve Rapamune ile yapılan çalışmalarda klinik olarak anlamlı farmakokinetik ilaç-ilac etkileşimi görülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: C

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*).

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.

Laktasyon dönemi

Sirolimus, emziren sıçanlarda 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:	≥ 1/10
Yaygın:	≥ 1/100 ila < 1/10
Yaygın olmayan:	≥ 1/1000 ila < 1/100
Seyrek:	≥ 1/10000 ila < 1/1000
Çok Seyrek:	< 1/10000
Bilinmiyor:	Eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Çok yaygın: İdrar yolu enfeksiyonları

Yaygın: Sepsis, pnömoni, piyelonefrit, Herpes simplex, fungal, viral ve bakteriyel enfeksiyonlar (örn; tüberküloz dahil mikobakteriyel enfeksiyonlar, Epstein-Barr virüsü, CMV ve Herpes zoster)

Bilinmiyor: *Clostridium difficile*'e bağlı enterokolit

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

Yaygın: Cilt kanseri

Yaygın olmayan: Lenfoma/transplantasyon sonrası lenfoproliferatif bozukluklar

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Trombositopeni, anemi

Yaygın: Trombotik, trombositopenik purpura/hemolitik üremi sendromu, lökopeni, nötropeni

Yaygın olmayan: Pansitopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Anafilaktik/anafilaktoid reaksiyonların anjiyoödem, eksfoliatif dermatit ve hipersensitivite vaskülitin dahil olduğu hipersensitivite reaksiyonları

Endokrin hastalıkları

Yaygın: Yumurtalık kistleri, menstrual bozukluklar (amenore ve menoraji dahil)

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın: Hipokalemi, hipofosfatemi, hiperkolestrolemi, hiperglisemi, hipertrigliseridemi
Yaygın: Diyabet

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş ağrısı

Kardiyak hastalıkları

Yaygın: Taşikardi

Yaygın olmayan: Perikardiyal efüzyon (çocuklarda ve yetişkinlerde hemodinamik açıdan önemli efüzyonlar dahil)

Vasküler hastalıkları

Çok yaygın: Lenfosel, hipertansiyon

Yaygın: Derin ven trombozu

Yaygın olmayan: Pulmoner embolizm

Seyrek: Lenfödem

Solunum, göğüs bozukları ve mediastinal

Yaygın: Pnömonit, plevral efüzyon, burun kanaması

Yaygın olmayan: Akciğerde kanama

Seyrek: Alveolar proteinozis

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Abdominal ağrı, diyare, kabızlık, bulantı

Yaygın: Stomatit, karında sıvı birikmesi

Yaygın olmayan: Pankreatit

Hepato-bilier hastalıkları:

Yaygın: Karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok yaygın: Akne

Yaygın: Döküntü

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Çok yaygın: Artralji

Yaygın: Kemik nekrozu

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın: Proteinüri

Yaygın olmayan: Nefrotik sendrom

Bilinmiyor: Fokal segmental glomerüloskleroz

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Periferik ödem, ateş, ağrı

Yaygın: Anormal yara iyileşmesi, ödem

Laboratuvar bulguları

Çok yaygın: Kanda laktik dehidrojenazda artma (LDH), kreatininde artış

Yaygın: Aspartat aminotransferazda artış, alanin aminotransferazda artış

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 kortikosteriod almıştır.

c: Hastalar RAPAMUNE® ve kortikosteriod 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 (güvenirlik 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 etkililiği 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 etiyolojisi tanımlanmamış interstisyel akciğer hastalığı (pnömoni ve seyrek olarak tıkalıcı bronşite yol açan pnömoni [BOOP: bronchiolitis obliterans organizing pneumonia] ve pulmoner fibroz dahil) oluşmuştur. Bazı durumlarda, interstisyel akciğer hastalığı RAPAMUNE®'ün kesilmesi veya doz düşürülmesini takiben düzelmiştir. Risk, sirolimus eşik seviyeleri artınca yükselebilir.

Latent Viral Enfeksiyonlar

Rapamune dahil immunosupresif tedavi uygulanan hastalarda BK virüsü ile ilişkili nefropati ve ilerleyici multifokal lökoensefalopati (PML) gözlenmiştir. Bu enfeksiyonlar, renal greft kaybı dahil ciddi ya da ölümcül sonuçlara neden olabilir. (Bkz. Özel uyarılar ve önlemler, Latent Viral Enfeksiyonlar).

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.

Sirolimus alan hastalarda *Clostridium difficile* enterokoliti bildirilmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

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

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Aşırı doz ile ilgili deneyimler kısıtlıdır. 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: Immünoşüpresif ajanlar
ATC Kodu: L04AA10

Sirolimus diğer immunosupresanlardan farklı bir mekanizma ile antijen ve sitokin uyarılmasına cevap olarak oluşan T-lenfosit aktivasyonunu ve çoğalmasını önler. Sirolimus ayrıca antikör meydana gelmesini de önler. Sirolimus immunosupresif kompleks oluşturmak üzere hücrelerde immunofilin, FK bağlayıcı protein-12 (FKBP-12)'e bağlanır. Sirolimusun FKBP-12 kompleksinin kalsinörin aktivitesi üzerine herhangi bir etkisi yoktur. Bu kompleks memelilerde hücre siklusunu düzenleyici bir kinaz olan “Target of Rapamisin” (TOR) ’a bağlanarak aktif hale gelmesini önler. TOR’un aktif hale gelmesinin önlenmesi çeşitli spesifik sinyal transdüksiyon yollarının blokajı ile sonuçlanır. Net etki lenfosit aktivasyonunun inhibisyonudur ki bu immunosupresyonla sonuçlanır.

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; KNI’ya devam, n=246): Nankivell GFR’da başlangıca kıyasla klinik ya da istatistiksel açıdan anlamlı bir düzelme olmamıştır.

Rapamune®'e Geçiş Çalışması (5. Çalışma) Başlangıç GFR>40 ml/dak Olan Stabil Renal Transplant Hastalarında Böbrek Fonksiyonları

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 Hesaplanan GFR >40 ml/dak Olan Hasta Grubunda Başlangıç, 1 ve 2. Yılda, Tedavi Gruplarındaki İdrarda Protein/Kreatinin Oranı Ortalama ve Medyan Değerleri(mg/mg)

Çalışma süresi	Sirolimus'a geçiş			KNİ'ye devam			
	N	Ortalama±SS	Medyan	N	Ortalama±SS	Medyan	p-değeri
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

Genel özellikler:

Emilim:

Tablet uygulamasını takiben sağlıklı gönüllülerde tek doz ve renal transplant hastalarında tekrarlanmış dozlardan sonra sirolimus t_{maks} değeri yaklaşık 3 saat idi. Tablet uygulamasını takiben sirolimus F'in % 17 olduğu tahmin edilmektedir. Sirolimus konsantrasyonları, sağlıklı gönüllülerde ise tablet uygulamasını takiben 5 ve 40 mg/m² arasında değişmektedir.

Dağılım:

Sirolimus plazma proteinlerine yoğun bir şekilde (yaklaşık % 92) bağlanır. İnsan tam kanında sirolimus bağlanması daha çok serum albumin(%97),□□ α1-asit glikoprotein ve lipoproteinler ile ilgilidir.

Biyotransformasyon:

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 ± SD terminal eliminasyon yarı ömrü (t_{1/2}) , yaklaşık 62±16 saat olarak bulunmuştur.

Doğrusallık/ 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-yag kaynaklı) oral solüsyon uygulamasını takiben sirolimusun biyoyararlanım özelliklerini değiştirmiştir. Açlık durumuna kıyasla, doruk kan sirolimus konsantrasyonunda (C_{maks}) %34 oranında azalma, doruk konsantrasyona erişim süresinde (t_{maks}) 3.5-kat artma ve total maruz kalma değerinde (EAA) %35 artma saptanmıştır. Bir başka benzer çalışmada 24 sağlıklı kişiye sirolimus tablet olarak uygulanmıştır. C_{maks}, t_{maks} ve EAA 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. EAA ve C_{maks} değerlerine dayanan biyoeşdeğerlik 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

Yetişkin renal transplant hastalarında, siklosporin ve kortikosteroidlerle kombinasyon halinde günlük 2 mg dozunda RAPAMUNE® ile çoklu dozajlamayı takiben LC/MS/MS (sıvı kromatografisi/tandem kütle spektrometresi) ile ölçülen tam kan eşik sirolimus konsantrasyonları EAA_{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 çalışmalarında yer alan renal transplant hastalarında gözlenen tam kan sirolimus eşik konsantrasyonlarına bakılmıştır.

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.

Böbrek Yetmezliği 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.

Karaciğer Yetmezliği Olan Hastalar:

Karaciğer fonksiyonları normal olan ve primer karaciğer yetmezliği 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 yetmezliği olan hastalarda sirolimus için, % 43, %94 ve % 189 daha yüksek ortalama EAA değerleri ve daha düşük CL/F değeri saptanmıştır. Karaciğer rahatsızlığı bulunan hastalarda sabit kalan sirolimus C_{maks} ve t_{maks} değerlerinden anlaşıldığı üzere absorpsiyon hızında değişiklik olmamıştır. RAPAMUNE®'ün idame dozu, azalan klerens 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 pediyatrik 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 $\pm$ 0.71 mg /gün (0.064 $\pm$ 0.018 mg/kg, 1.65 $\pm$ 0.43 mg/m²)'dir. 12-18 yaş grubu çocuklarda (n=14) alınan ortalama $\pm$ SS dozu 2.79 $\pm$ 1.25 mg /gün (0.053 $\pm$ 0.0150 mg/kg, 1.86 $\pm$ 0.61 mg/m²)'dir. Günde 1 defa siklosporin dozundan 16 saat sonra sirolimus dozu alan bu pediyatrik hastaların çoğunluğunda (% 80'i) farmakokinetik değerlendirme için Sirolimus kan numuneleri alınmıştır.

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 klerensi, 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 klerensinde cinsiyetle ilişkili benzer etkiler elde edilmiştir. Bu farmakokinetik farklılıklar, cinsiyete bağlı doz ayarlamasını gerektirmemektedir.

Irk:

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 EAA değerlerinde zaman içerisinde anlamlı herhangi bir farklılık saptanmadı.

5.3. Klinik öncesi güvenlik 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) dozlarında 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.

Reproduktif 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 bunula 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 fertilite etkisi görülmemiştir. Erkek farelerde, 2 mg / kg dozunda (vücut yüzey alanı için ayarlanan klinik dozun 4 ila 11 katı) kontrolle karşılaştırıldığında fertilite 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 ayarlanan 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
- Kalsiyum sülfat anhidrus
- 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

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

36 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.

Bu ilacın güncel fiyatını, SGK tarafından karşılanıp karşılanmadığını, muadil ilaçları ve reçete durumunu görmek için tıklayın.
<https://ilacin.com/ilacilar/rapamune-1-mg-100-film-draje-8681308127464/>

7. RUHSAT SAHİBİ

Pfizer İlaçları Ltd. Şti. Muallim Naci Cad. No:55 34347 Ortaköy-İSTANBUL
Telefon no: (212) 310 70 00 - Faks no: (212) 310 70 58

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

04.07.2013