

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Rapamune 1 mg/ml perorální roztok

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml obsahuje sirolimusum 1 mg.  
Jedna 60ml lahvička obsahuje sirolimusum 60 mg.

#### Pomocné látky se známým účinkem

Jeden ml obsahuje 20 mg ethanolu a 20 mg sójového oleje.

Úplný seznam pomocných látek, viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Perorální roztok  
Světle žlutý až žlutý roztok

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Rapamune je indikován u dospělých pacientů k profylaxi orgánové rejekce po transplantaci ledviny s nízkým až středním imunologickým rizikem. V prvních 2–3 měsících po transplantaci se přípravek Rapamune doporučuje podávat v kombinaci s mikroemulzí cyklosporinu a kortikosteroidy. V udržovací terapii přípravkem Rapamune s kortikosteroidy je možno pokračovat pouze tehdy, jestliže může být mikroemulze cyklosporinu postupně vysazena (viz bod 4.2 a 5.1).

Přípravek Rapamune je indikován k léčbě pacientů se sporadickou lymfangioleiomyomatózou se středně těžkým onemocněním plic nebo zhoršující se funkcí plic (viz body 4.2 a 5.1).

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba má být zahájena a udržována pod vedením dostatečně erudovaného odborníka v transplantační medicíně.

#### Dávkování

##### Profylaxe orgánové rejekce

##### *Počáteční terapie (2–3 měsíce po transplantaci)*

Obvyklým dávkovacím režimem pro přípravek Rapamune je podání jednorázové perorální dávky 6 mg co nejdříve po transplantaci a následovně 2 mg jednou denně, dokud nejsou k dispozici výsledky terapeutického monitorování léčivého přípravku (viz *Terapeutické monitorování léčivého přípravku a úprava dávkování*). Pak musí být dávka přípravku Rapamune individuálně upravena tak, aby bylo dosaženo minimální hladiny v rovnovážném stavu 4–12 ng/ml plné krve (stanoveno chromatograficky). Dávkování přípravku Rapamune má být optimalizováno s režimem postupného snižování dávky steroidů a mikroemulze cyklosporinu. Po první 2–3 měsíce po transplantaci se doporučuje udržovat minimální koncentraci cyklosporinu v rovnovážném stavu v rozmezí 150–400 ng/ml (stanoveno monoklonálně nebo tomu odpovídající technikou), (viz bod 4.5).

Ke snížení variability má být přípravek Rapamune podáván ve stejnou dobu ve vztahu k cyklosporinu, 4 hodiny po podání cyklosporinu, a vždy stejně, buď s jídlem, nebo bez jídla (viz bod 5.2).

#### *Udržovací terapie:*

Během 4–8 týdnů má být cyklosporin postupně vysazen a dávkování přípravku Rapamune má být upraveno tak, aby bylo dosaženo minimální hladiny v rovnovážném stavu 12–20 ng/ml plné krve (stanoveno chromatograficky; viz *Terapeutické monitorování léčivého přípravku a úprava dávkování*). Přípravek Rapamune má být podáván s kortikosteroidy. U pacientů, u kterých bylo vysazení cyklosporinu buď neúspěšné, nebo se o ně nelze pokusit, se kombinace cyklosporinu a přípravku Rapamune nemá podávat déle než 3 měsíce po transplantaci. U takových pacientů, je-li to klinicky vhodné, má být přípravek Rapamune vysazen a má být zahájen alternativní imunosupresivní režim.

#### *Terapeutické monitorování léčivého přípravku a úprava dávky*

Hladiny sirolimu v plné krvi mají být pečlivě monitorovány u následujících skupin pacientů:

- 1) pacientů s jaterními poruchami
- 2) při současném podávání induktorů nebo inhibitorů CYP3A4 a po jejich vysazení (viz bod 4.5) a/nebo
- 3) jestliže dávkování cyklosporinu je značně sníženo nebo ukončeno, neboť tyto skupiny budou mít s velkou pravděpodobností zvláštní požadavky na dávkování.

Terapeutické monitorování léčivého přípravku nemá být jediným podkladem pro úpravu léčby sirolimem. Mají být pečlivě sledovány klinické známky/symptomy, biopsie tkání a laboratorní parametry.

Většina pacientů, kteří dostávali 2 mg přípravku Rapamune 4 hodiny po podání cyklosporinu, měli minimální koncentraci sirolimu v rovnovážném stavu v plné krvi v cílovém rozmezí od 4 do 12 ng/ml (vyjádřeno v chromatograficky stanovených hodnotách). Optimální terapie vyžaduje monitorování terapeutických koncentrací léčiva u všech pacientů.

Optimálně má být úprava dávky přípravku Rapamune založena na více než jedné minimální hladině v rovnovážném stavu získané po více než 5 dnech po předchozí změně dávky.

Pacienti mohou být při léčbě převedeni z lékové formy perorálního roztoku na tablety při zachování stejného dávkování v mg. K potvrzení, že se hladina minimální koncentrace pohybuje v požadovaném cílovém rozmezí, se doporučuje měření minimální koncentrace za 1–2 týdny po změně lékové formy nebo síly tablety.

Po ukončení terapie cyklosporinem je doporučena cílová minimální koncentraci sirolimu v rovnovážném stavu v rozmezí od 12 do 20 ng/ml (stanoveno chromatograficky). Cyklosporin inhibuje metabolismus sirolimu, a proto při ukončení podávání cyklosporinu se hladina sirolimu sníží, pokud se dávka sirolimu nezvýší. Vezmeme-li v úvahu absenci farmakokinetické interakce (dvojnásobné zvýšení) a zvýšený imunosupresivní požadavek při absenci cyklosporinu (dvojnásobné zvýšení), bude nutná v průměru 4× vyšší dávka sirolimu. Podíl, o který se zvýšila dávka sirolimu, by měl odpovídat podílu odstraněného cyklosporinu.

Je-li potřeba upravit dávkování v průběhu udržovací terapie (po ukončení podávání cyklosporinu), u většiny pacientů může být úprava založena na jednoduchém výpočtu: nová dávka přípravku Rapamune = stávající dávka x (cílová koncentrace/stávající koncentrace). Je-li nezbytné podstatně zvýšit minimální koncentraci sirolimu, je třeba zvážit přidání ještě úvodní dávky k nové udržovací dávce: úvodní dávka přípravku Rapamune = 3 x (nová udržovací dávka – stávající udržovací dávka). Maximální dávka přípravku Rapamune podaná v jednom dni by neměla převýšit 40 mg. Jestliže v důsledku přidání úvodní dávky odhadovaná denní dávka převýší 40 mg, má být úvodní dávka podávána 2 dny. Minimální koncentrace sirolimu má být monitorována minimálně 3 až 4 dny po úvodní dávce (dávkách).

Doporučované rozmezí 24hodinové minimální koncentrace pro sirolimus je založeno na chromatografických metodách. K měření koncentrací sirolimu v plné krvi se používají různé analytické metody. Běžně se v klinické praxi měří koncentrace sirolimu v plné krvi chromatografickou metodou a imunoanalýzou. Hodnoty koncentrací získané těmito rozdílnými metodami nelze vzájemně zaměňovat. Všechny koncentrace sirolimu uváděné v tomto Souhrnu údajů o přípravku byly měřeny chromatograficky nebo byly přepočteny na ekvivalenty chromatografické metody. Úpravy dávek k cílovému rozmezí se provádí na základě metody použité ke stanovení minimálních koncentrací sirolimu v rovnovážném stavu. Protože výsledky jsou závislé na analytické metodě a laboratoři a mohou se v průběhu času měnit, úpravy dávek k cílovému terapeutickému rozmezí musí být provedeny s detailní znalostí použité místně specifické analytické metody. Lékaři by proto měli být průběžně informováni odpovědnými zástupci místních laboratoří o používaných metodách pro stanovení koncentrace sirolimu v dané laboratoři.

#### *Pacienti se sporadickou lymfangioleiomyomatózou (S-LAM)*

U pacientů s S-LAM má být počáteční dávka přípravku Rapamune 2 mg/den. Za 10 až 20 dní je třeba změřit minimální koncentraci sirolimu v rovnovážném stavu v plné krvi a upravit dávkování tak, aby se koncentrace udržovala v rozmezí 5 až 15 ng/ml.

U většiny pacientů může být úprava dávky založena na jednoduchém výpočtu: nová dávka přípravku Rapamune = stávající dávka x (cílová koncentrace / stávající koncentrace). Časté úpravy dávky přípravku Rapamune vycházející z koncentrací sirolimu v nerovnovážném stavu mohou způsobit předávkování nebo poddávkování, neboť sirolimus má dlouhý poločas vylučování. Po úpravě udržovací dávky přípravku Rapamune musí pacienti dostávat tuto novou dávku po dobu nejméně 7 až 14 dní, než se provede další úprava dávkování na základě monitorování koncentrací. Po dosažení stabilní dávky se monitorování hladiny léku provádí alespoň jednou za 3 měsíce.

Údaje z kontrolovaných studií léčby S-LAM delší než jeden rok nejsou v současnosti k dispozici, přínosy léčby je tudíž nutné při dlouhodobém podávání vyhodnocovat opakovaně.

#### *Zvláštní skupiny pacientů*

##### *Černošská populace*

Existují pouze omezené informace svědčící o tom, že černošští příjemci transplantované ledviny (převážně Afroameričané) vyžadují vyšší dávky a vyšší minimální hladiny sirolimu k dosažení stejné účinnosti jako u nečernošských pacientů. Údaje o účinnosti a bezpečnosti jsou příliš omezené, než aby dovolily speciální doporučení pro použití sirolimu u černošských příjemců.

##### *Starší pacienti*

Klinické studie s přípravkem Rapamune ve formě perorálního roztoku neobsahovaly dostatečný počet pacientů starších 65 let, aby bylo možno určit, zda tito odpovídají na léčbu odlišně od mladších pacientů (viz bod 5.2).

##### *Porucha funkce ledvin*

Nevyžaduje se žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

##### *Porucha funkce jater*

U pacientů s poruchou jaterních funkcí může být snížena clearance sirolimu (viz bod 5.2). U pacientů se závažnou jaterní poruchou se doporučuje snížit udržovací dávku přípravku Rapamune přibližně o jednu polovinu.

U pacientů s poruchou jaterních funkcí se doporučuje pozorně monitorovat minimální hladinu sirolimu v rovnovážném stavu v plné krvi (viz *Terapeutické monitorování léčivého přípravku a úprava dávkování*). Není nutné upravovat úvodní dávku přípravku Rapamune.

Pacienti se závažnou jaterní poruchou mají být monitorováni každých 5 až 7 dnů, dokud 3 po sobě jdoucí minimální hladiny v rovnovážném stavu po úpravě dávky nebo po úvodní dávce neprokážou

stabilní koncentrace sirolimu, neboť kvůli prodlouženému poločasu vylučování se rovnovážného stavu dosahuje se zpožděním.

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku Rapamune u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyly stanoveny.

Údaje, které jsou v současné době k dispozici, jsou popsány v bodech 4.8, 5.1 a 5.2, nelze však poskytnout žádné doporučení k dávkování.

#### Způsob podání

Přípravek Rapamune je určen pouze k perorálnímu podávání.

Ke snížení variability má být přípravek Rapamune užíván vždy stejně buď s jídlem, nebo bez jídla.

Grapefruitový džus by měl být vyloučen ze stravy (viz bod 4.5).

Návod na ředění léčivého přípravku před podáním, viz bod 6.6.

### **4.3 Kontraindikace**

Přecitlivělost na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Přípravek Rapamune perorální roztok obsahuje sójový olej. Pacienti alergičtí na burské oříšky nebo sóju nesmí tento lék užívat.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Přípravek Rapamune nebyl dostatečně studován u pacientů po transplantaci ledviny s vysokým imunologickým rizikem, proto se u této skupiny pacientů nedoporučuje (viz bod 5.1).

U pacientů po transplantaci ledviny s opožděným nástupem funkce štěpu může sirolimus zpozdit obnovení jeho renálních funkcí.

#### Hypersenzitivní reakce

Podávání sirolimu bylo spojeno s hypersenzitivními reakcemi včetně anafylaktických/anafylaktoidních reakcí, angioedému, exfoliativní dermatitidy a alergické vaskulitidy (viz bod 4.8).

#### Současné podávání s jinými léky

##### *Imunosupresivní látky (pouze u pacientů po transplantaci ledviny)*

V klinických studiích byl sirolimus podáván současně s následujícími látkami: takrolimem, cyklosporinem, azathioprinem, mofetil-mykofenolátem, kortikosteroidy a cytotoxickými protilátkami. Sirolimus nebyl rozsáhle zkoušen v kombinaci s jinými imunosupresivními látkami.

Při současném podávání přípravku Rapamune a cyklosporinu mají být sledovány renální funkce. U pacientů se zvýšenou hladinou sérového kreatininu se má uvažovat o odpovídajícím přizpůsobení imunosupresivního režimu. Při současném podávání dalších látek, o nichž je známo, že poškozují renální funkce, je třeba zvýšené pozornosti.

Pacienti léčení cyklosporinem a přípravkem Rapamune měli po 3 měsících vyšší sérovou hladinu kreatininu a nižší vypočítanou hodnotu glomerulární filtrace ve srovnání s kontrolní skupinou pacientů léčených cyklosporinem a placebem nebo cyklosporinem a azathioprinem. Pacienti s úspěšně vysazeným cyklosporinem měli nižší sérové hladiny kreatininu a vyšší hodnoty vypočítané glomerulární filtrace, jakož i nižší výskyt malignit ve srovnání s pacienty, u nichž se pokračovalo v podávání cyklosporinu. Nelze doporučit nepřetržité podávání cyklosporinu současně s přípravkem

Rapamune v udržovací terapii.

Na základě informací z dalších klinických studií se nedoporučuje použití přípravku Rapamune, mofetil-mykofenolátu a kortikosteroidů v kombinaci s indukci protilátek (IL2R Ab) proti receptoru IL-2 u pacientů s *de novo* transplantovanou ledvinou (viz bod 5.1).

Doporučuje se pravidelné monitorování množství vylučovaných proteinů močí. Ve studii hodnotící konverzi z inhibitorů kalcineurinu na přípravek Rapamune v udržovací terapii pacientů po transplantaci ledviny bylo od 6. do 24. měsíce po konverzi na přípravek Rapamune často pozorováno zvýšené vylučování proteinů močí (viz bod 5.1). U 2 % pacientů ve studii byl také hlášen nový nástup nefrózy (nefrotický syndrom), (viz bod 4.8). V otevřené randomizované studii byla konverze z inhibitoru kalcineurinu takrolimu na přípravek Rapamune u pacientů po transplantaci ledviny spojována s nepříznivým bezpečnostním profilem bez přínosu účinnosti, a proto ji nelze doporučit (viz bod 5.1).

Současné podávání přípravku Rapamune s inhibitorem kalcineurinu může zvýšit riziko hemolyticko-uremického syndromu/tromboticko-trombocytopenické purpury/trombotické mikroangiopatie (HUS/TTP/TMA) vyvolaných inhibitorem kalcineurinu.

#### *Inhibitory HMG-CoA reductázy*

V klinických studiích bylo dobře tolerováno současné podávání přípravku Rapamune a inhibitorů HMG-CoA reductázy a/nebo fibrátů. Pacienti léčení přípravkem Rapamune s cyklosporinem nebo bez cyklosporinu mají být sledováni pro zvýšené lipidy a pacienti, kterým je podáván inhibitor HMG-CoA reductázy a/nebo fibrát, mají být v průběhu terapie sledováni pro možnost rozvoje rhabdomyolýzy a dalších nežádoucích účinků popsanych v SPC těchto látek.

#### *Isoenzymy cytochromu P450*

Nedoporučuje se podávat sirolimus současně se silnými inhibitory CYP3A4 (jako ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, telithromycin, nebo klarithromycin) nebo induktory CYP3A4 (jako rifampicin, rifabutin), (viz bod 4.5).

#### *Angioedém*

Současné podávání přípravku Rapamune s inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (ACE) vedlo k reakcím typu angioneurotického edému. Zvýšené hladiny sirolimu způsobené například interakcí se silnými inhibitory CYP3A4 (při současném podávání ACE inhibitorů či bez něj) mohou potencovat rozvoj angioedému (viz bod 4.5). V některých případech angioedém odezněl po ukončení podávání přípravku Rapamune či po snížení jeho dávky.

Zvýšené četnosti akutní rejeckce potvrzené biopsií (BCAR) byly pozorovány u pacientů po transplantaci ledviny při současném podávání sirolimu s ACE inhibitory (viz bod 5.1). Pacienti užívající sirolimus mají být při současném užívání ACE inhibitorů pečlivě sledováni.

#### *Očkování*

Imunosupresiva mohou ovlivňovat odpověď na očkování. V průběhu léčení imunosupresivy, včetně přípravku Rapamune, může být očkování méně účinné. V průběhu užívání přípravku Rapamune je třeba se vyhnout podání živých vakcín.

#### Malignity

Imunosuprese může vést ke zvýšené vnímavosti k infekci a k možnému rozvoji lymfomu a dalších malignit, zejména kožních (viz bod 4.8). U pacientů se zvýšeným rizikem rakoviny kůže má být jako obvykle omezena expozice slunečnímu světlu a ultrafialovému (UV) záření nošením ochranného oděvu a používáním krémů s vysokým ochranným faktorem.

#### Infekce

Nadměrné potlačení imunitního systému může také zvýšit náchylnost k infekcím, včetně oportunních

infekcí (bakteriálních, mykotických, virových a protozoálních), fatálním infekcím a sepsi.

Mezi těmito stavy u pacientů po transplantaci ledviny jsou virová nefropatie spojená s BK virem a progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) spojená s JC virem. Tyto infekce mají často vztah k celkové vysoké imunosupresivní zátěži a mohou vést k závažným nebo fatálním stavům, o nichž by lékaři měli uvažovat při diferenciální diagnostice u imunosuprimovaných pacientů se zhoršující se renální funkcí nebo s neurologickými symptomy.

U pacientů po transplantaci ledviny, kterým nebyla podávána antimikrobiální profylaxe, byly hlášeny případy pneumonie vyvolané *Pneumocystis carinii*. Proto má být prvních 12 měsíců po transplantaci podávána antimikrobiální profylaxe proti *Pneumocystis carinii*.

První 3 měsíce po transplantaci ledviny se doporučuje profylaxe proti cytomegaloviru (CMV), obzvláště u pacientů se zvýšeným rizikem onemocnění CMV.

### Jaterní porucha

U pacientů s jaterní poruchou se doporučuje pečlivě sledovat minimální hladiny sirolimu v rovnovážném stavu v plné krvi. U pacientů se závažnou jaterní poruchou se doporučuje snížit udržovací dávku přibližně o jednu polovinu na základě snížené clearance (viz body 4.2 a 5.2). Protože tito pacienti mají prodloužený poločas vylučování, mělo by se terapeutické monitorování po úvodní dávce nebo po změně dávky provádět po delší časové období až do dosažení stabilních koncentrací (viz body 4.2 a 5.2).

### Populace po transplantaci plic a jater

Bezpečnost a účinnost přípravku Rapamune v rámci imunosupresivní terapie po transplantaci jater nebo plic nebyla stanovena, proto se takové podávání nedoporučuje.

Ve dvou klinických studiích u pacientů s *de novo* transplantovanými játry bylo podávání sirolimu s cyklosporinem nebo s takrolimem spojeno se zvýšeným počtem trombóz jaterních arterií, což většinou vedlo ke ztrátě štěpu nebo k úmrtí.

Klinická studie u pacientů po transplantaci jater, randomizovaných na pacienty, u nichž došlo ke konverzi z režimu založeného na inhibitech kalcineurinu (CNI) na režim založený na sirolimu, a pacienty, kteří pokračovali v režimu založeném na inhibitech kalcineurinu (CNI), 6-144 měsíců po transplantaci jater neprokázala superioritu glomerulární filtrace (GFR), upravené podle výchozích hodnot, po 12 měsících (-4,45 ml/min u skupiny, kde byla provedena konverze, versus -3,07 ml/min u skupiny, která pokračovala v režimu založeném na CNI). Studie také neprokázala non-inferioritu četnosti kombinované ztráty štěpu a chybí údaje o přežití nebo úmrtnosti ve skupině pacientů léčených sirolimem po konverzi v porovnání se skupinou pokračující v léčení CNI. Četnost úmrtí ve skupině léčené sirolimem po konverzi byla vyšší než ve skupině pokračující v léčení CNI, i když četnosti se nelišily významně. Četnosti předčasného ukončení studie, všech nežádoucích účinků (a zvláště infekcí), a akutní rejekce štěpu jater, prokázané biopsií po 12 měsících, byly všechny významně vyšší ve skupině pacientů léčených sirolimem po konverzi v porovnání se skupinou pokračující v léčení CNI.

U pacientů s *de novo* transplantovanými plicemi, u nichž byl sirolimus součástí imunosupresivního režimu, byly zjištěny případy dehiscence bronchiální anastomózy končící většinou smrtí.

### Systémové účinky

U pacientů užívajících přípravky Rapamune bylo také hlášeno zhoršené nebo opožděné hojení ran zahrnující lymfokélu u pacientů po transplantaci ledviny a dehiscenci ran. Podle údajů lékařské literatury mohou mít pacienti s body mass indexem (BMI) vyšším než 30 kg/m<sup>2</sup> zvýšené riziko abnormálního hojení ran.

U pacientů užívajících přípravek Rapamune bylo také hlášeno hromadění tekutiny zahrnující periferní edémy, lymfedém, pleurální výpotek a perikardiální výpotek (včetně hemodynamicky signifikantních výpotků u dětí a dospělých).

Použití přípravku Rapamune vyvolalo zvýšení hladin cholesterolu a triglyceridů v séru, které může vyžadovat léčení. Pacientům léčeným přípravkem Rapamune mají být laboratorně stanovovány hladiny tuků a při zjištění hyperlipidemie mají být provedena následná opatření, jako je dieta, cvičení a podávání léků snižujících hladinu lipidů. U pacientů se stanovenou hyperlipidemií má být před zahájením imunosupresivního režimu s přípravkem Rapamune vyhodnocen poměr rizika a přínosu. Podobně má být znovu vyhodnocen poměr rizika a přínosu při pokračování terapie přípravkem Rapamune u pacientů se závažnou neovládnutelnou hyperlipidemií.

#### Ethanol

Přípravek Rapamune perorální roztok obsahuje až 2,5 obj. % ethanolu (alkohol). 6 mg nárazové dávky obsahuje až 150 mg alkoholu, což odpovídá 3 ml piva nebo 1,25 ml vína. Tato dávka alkoholu může být škodlivá pro nemocné, kteří trpí alkoholismem, a měla by být brána v úvahu při podávání těhotným nebo kojícím ženám, dětem a vysoce rizikovým skupinám, jako jsou pacienti s onemocněním jater nebo epilepsií.

Udržovací dávky 4 mg nebo méně obsahují malé množství ethanolu (100 mg nebo méně) a je pravděpodobné, že jsou příliš nízké, aby byly škodlivé.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Sirolimus je rozsáhle metabolizován izozymem CYP3A4 ve střevní stěně a v játrech. Sirolimus je také substrátem pro efluxní pumpu mnoha léčiv, P-glykoprotein (P-gp), nacházející se v tenkém střevě. Proto absorpce a následné vylučování sirolimu mohou být ovlivňovány látkami, působícími na tyto proteiny. Inhibitory CYP3A4 (jako ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, telithromycin, nebo klarithromycin) snižují metabolismus sirolimu a zvyšují hladiny sirolimu. Induktory CYP3A4 (jako rifampicin nebo rifabutin) zvyšují metabolismus sirolimu a snižují hladiny sirolimu. Současné podávání sirolimu se silnými inhibitory CYP3A4 nebo induktory CYP3A4 se nedoporučuje (viz bod 4.4).

#### Rifampicin (induktor CYP3A4)

Podání opakovaných dávek rifampicinu po jedné dávce 10 mg perorálního roztoku přípravku Rapamune snížilo koncentraci sirolimu v plné krvi přípravku Rapamune. Rifampicin zvýšil clearance sirolimu přibližně 5,5-krát a snížil AUC přibližně o 82% a  $C_{max}$  přibližně o 71%. Současné podávání rifampicinu a sirolimu se nedoporučuje (viz bod 4.4).

#### Ketokonazol (inhibitor CYP3A4)

Podání opakovaných dávek ketokonazolu signifikantně ovlivnilo rychlost a rozsah absorpce a expozici sirolimu z perorálního roztoku přípravku Rapamune, což se projevilo zvýšením  $C_{max}$  4,4-krát,  $t_{max}$  1,4-krát a AUC 10,9-krát. Současné podávání sirolimu a ketokonazolu se nedoporučuje (viz bod 4.4).

#### Vorikonazol (inhibitor CYP3A4)

Po současném podávání sirolimu (jednotlivá dávka 2 mg) s vícedávkovým perorálním podáním vorikonazolu (první den 400 mg každých 12 hodin, pak 100 mg každých 12 hodin po 8 dní) zdravým subjektům bylo hlášeno zvýšení  $C_{max}$  a AUC o sedmkrát, resp. jedenáctkrát. Současné podávání sirolimu a vorikonazolu se nedoporučuje (viz bod 4.4).

#### Diltiazem (inhibitor CYP3A4)

Podání 10 mg perorálního roztoku přípravku Rapamune současně se 120 mg diltiazemu signifikantně

ovlivnilo biologickou dostupnost sirolimu.  $C_{max}$  sirolimu byla zvýšena 1,4-krát,  $t_{max}$  zvýšen 1,3-krát a AUC zvýšen 1,6-krát. Sirolimus neovlivnil farmakokinetiku diltiazemu a metabolitů desacetyldiltiazemu a desmetyldiltiazemu. Při současném podání sirolimu a diltiazemu má být sledována hladina sirolimu v krvi a může být nezbytné upravit dávkování.

#### Verapamil (inhibitor CYP3A4)

Vícedávkové podávání verapamilu a sirolimu perorálního roztoku signifikantně ovlivnilo podíl a rozsah absorpce obou léků.  $C_{max}$  sirolimu v plné krvi se zvýšila 2,3-krát,  $t_{max}$  1,1-krát a AUC 2,2-krát.  $C_{max}$  a AUC S(-) verapamilu v plasmě se zvýšily 1,5-krát a  $t_{max}$  se snížila o 24%. Hladiny sirolimu by měly být monitorovány a mělo by se uvažovat o vhodném snížení dávek obou léků.

#### Erythromycin (inhibitor CYP3A4)

Vícedávkové podávání erythromycinu a sirolimu perorálního roztoku signifikantně zvýšilo podíl a rozsah absorpce obou léků.  $C_{max}$  sirolimu v plné krvi se zvýšila 4,4-krát,  $t_{max}$  1,4-krát a AUC 4,2-krát.  $C_{max}$  báze erythromycinu v plasmě se zvýšila 1,6-krát,  $t_{max}$  1,3-krát a AUC 1,7-krát. Hladiny sirolimu by měly být monitorovány a mělo by se uvažovat o vhodném snížení dávek obou léků.

#### Cyklosporin (substrát pro CYP3A4)

Rychlost a rozsah absorpce sirolimu byly signifikantně zvýšeny cyklosporinem A (CsA). Sirolimus podávaný současně (5 mg) s cyklosporinem a 2 hodiny (5 mg) a 4 hodiny (10 mg) po cyklosporinu (300 mg) měl za následek zvýšení AUC sirolimu přibližně o 183%, 141%, resp. 80%. Účinek cyklosporinu se rovněž odrazil zvýšením  $C_{max}$  a  $t_{max}$  sirolimu.  $C_{max}$  a AUC sirolimu zůstaly nezměněny, když byl sirolimus podán 2 hodiny před podáním cyklosporinu. Jednotlivá dávka sirolimu, pokud byla podána současně nebo se 4hodinovým odstupem, neovlivnila u zdravých dobrovolníků farmakokinetiku cyklosporinu (mikroemulze). Doporučuje se podávat přípravek Rapamune 4 hodiny po aplikaci cyklosporinu (mikroemulze).

#### Perorální antikoncepce

Nebyla pozorována signifikantní farmakokinetická interakce mezi perorálním roztokem přípravku Rapamune a 0,3 mg norgestrelu/0,03 mg ethinylestradiolu. I když výsledky studie interakcí po jednotlivé dávce léčiva svědčí o nepřítomnosti farmakokinetické interakce s perorálními kontraceptivy, výsledky nemohou vyloučit možnost změn farmakokinetiky, které mohou ovlivnit účinnost perorální antikoncepce v průběhu dlouhodobé terapie přípravkem Rapamune.

#### Další možné interakce

Inhibitory CYP3A4 mohou snížit metabolismus sirolimu a zvýšit jeho hladinu v krvi. Mezi tyto inhibitory patří některá antimykotika (např. klotrimazol, flukonazol, itraconazol, vorikonazol), některá antibiotika (např. troleandomycin, telithromycin, klarithromycin), některé inhibitory proteáz (např. ritonavir, indinavir, boceprevir, telaprevir), nikardipin, bromokryptin, cimetidin a danazol.

Induktory CYP3A4 mohou zvýšit metabolismus sirolimu a snížit jeho hladinu v krvi (jako třezalka tečkovaná – *Hypericum perforatum*, antikonvulziva: karbamazepin, fenobarbital, fenytoin).

I když sirolimus inhibuje lidský jaterní mikrosomální cytochrom P<sub>450</sub> CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 a CYP3A4/5 *in vitro*, nepředpokládá se, že inhibuje aktivitu těchto izozymů *in vivo*, protože k vyvolání inhibice jsou nutné mnohem vyšší koncentrace, než koncentrace, kterých bylo dosaženo u pacientů užívajících terapeutické dávky přípravku Rapamune. Inhibitory P-gp mohou snížit eflux sirolimu ze střevních buněk a zvýšit jeho hladinu.

Grapefruitový džus ovlivňuje metabolismus zprostředkovaný CYP3A4 a měl by proto být vyloučen ze stravy.



Po látkách zvyšujících kinetiku gastrointestinálního traktu jako cisaprid a metoklopramid mohou být pozorovány farmakokinetické interakce.

Klinicky významné farmakokinetické interakce nebyly pozorovány mezi sirolimem a následujícími látkami: aciklovir, atorvastatin, digoxin, glibenklamid, methylprednisolon, nifedipin, prednisolon a trimethoprim/sulfamethoxazol.

#### Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Ženy ve fertilním věku

V průběhu terapie přípravkem Rapamune a po 12 týdnů po ukončení jeho podávání musí být používána účinná antikoncepce (viz bod 4.5).

#### Těhotenství

Údaje o podávání sirolimu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko u lidí není známé. Přípravek Rapamune nemá být podáván v průběhu těhotenství, pokud to není zcela nezbytné. V průběhu terapie přípravkem Rapamune a po 12 týdnů po ukončení jeho podávání musí být používána účinná antikoncepce.

#### Kojení

Po podání radioaktivně značeného sirolimu je radioaktivita vylučována do mléka kojících potkanů. Není známo, zda se sirolimus vylučuje do lidského mateřského mléka. Pro možné nežádoucí účinky sirolimu na kojené děti má být kojení během léčby přípravkem Rapamune přerušeno.

#### Fertilita

U některých pacientů léčených přípravkem Rapamune bylo pozorováno zhoršení parametrů spermií. Tyto účinky byly ve většině případů reverzibilní po ukončení podávání přípravku Rapamune (viz bod 5.3.).

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Není známo, že by přípravek Rapamune ovlivňoval schopnost řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje. Nebyly provedeny studie sledující ovlivnění schopnosti řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### Nežádoucí účinky pozorované při profylaxi orgánové rejekce po transplantaci ledviny

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky léku (vyskytující se u > 10 % pacientů) jsou trombocytopenie, anemie, horečka, hypertenze, hypokalemie, hypofosfatemie, infekce močových cest, hypercholesterolemie, hypertriglyceridemie, hyperglykemie, bolest břicha, lymfokéla, periferní otok, artralgie, akné, průjem, bolest, obstipace, nauzea, bolest hlavy, zvýšená hladina kreatininu v krvi a zvýšená hladina laktátdehydrogenázy (LDH) v krvi.

Četnost jakýchkoli nežádoucích účinků se může zvyšovat se zvyšující se minimální hladinou sirolimu v rovnovážném stavu v krvi.

Následující seznam nežádoucích účinků je založen na zkušenostech z klinických studií a na postmarketingových zkušenostech.

V třídách orgánových systémů jsou nežádoucí účinky rozděleny do skupin četnosti výskytu (počet pacientů, u kterých se očekává daný nežádoucí účinek), s použitím následujících kategorií: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině četnosti výskytu jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Většina pacientů byla v imunosupresivních režimech zahrnujících přípravek Rapamune v kombinaci s jinými imunosupresivními látkami.

<b>Třída tělesného orgánu</b>	<b>Velmi časté (<math>\geq 1/10</math>)</b>	<b>Časté (<math>\geq 1/100</math> až <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Méně časté (<math>\geq 1/1000</math> až <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Vzácné (<math>\geq 1/10\ 000</math> až <math>&lt; 1/1\ 000</math>)</b>	<b>Četnost není známa (z dostupných údajů nelze určit)</b>
Infekce a infestace	Pneumonie Mykotické infekce Virové infekce Bakteriální infekce Infekce virem herpes simplex Infekce močových cest	Sepse Pyelonefritis Infekce způsobená cytomegalovirem Herpes zoster způsobený virem varicella zoster	Kolitida vyvolaná <i>Clostridium difficile</i> Mykobakteriální infekce (včetně tuberkulózy) Infekce způsobená virem Epstein-Barrové		
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cisty a polypy)		Ne-melanomová rakovina kůže*	Lymfom*; maligní melanom*; posttransplantační lymfoproliferativní porucha		Neuroendokrinní karcinom kůže*
Poruchy krve a lymfatického systému	Trombocytopenie Anemie Leukopenie	Hemolyticko-uremický syndrom Neutropenie	Pancytopenie Trombotická trombocytopenická purpura		
Poruchy imunitního systému		Přecitlivělost (včetně angioedému, anafylaktické reakce a anafylaktoidní reakce)			

Třída tělesného orgánu	Velmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Méně časté (≥ 1/1000 až < 1/100)	Vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)	Četnost není známa (z dostupných údajů nelze určit)
Poruchy metabolismu a výživy	Hypokalemie Hypofosfatemie Hyperlipidemie (včetně hypercholesterolemie) Hyperglykemie Hypertriglyceridemie Diabetes mellitus				
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy				Syndrom zadní reverzibilní encefalopatie
Srdeční poruchy	Tachykardie	Perikardiální výpotek			
Cévní poruchy	Lymfokéla Hypertenze	Žilní trombóza (včetně hluboké žilní trombózy)	Lymfedém		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Plicní embolie Pneumonitida* Pleurální výpotek Epistaxe	Plicní hemoragie	Alveolární proteinóza	
Gastrointestinální poruchy	Bolest břicha Průjem Obstipace Nauzea	Pankreatitida Stomatitis Ascites			
Poruchy jater a žlučových cest	Abnormální funkční jaterní testy (včetně zvýšené alaninaminotransferázy a zvýšené aspartátaminotransferázy)		Selhání jater*		
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Vyrážka Akné		Exfoliativní dermatitida	Hypersenzitivní vaskulitida	
Poruchy pohybového systému a pojivové tkáně	Artralgie	Nekróza kostí			

Třída tělesného orgánu	Velmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Méně časté (≥ 1/1000 až < 1/100)	Vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)	Četnost není známa (z dostupných údajů nelze určit)
Poruchy ledvin a močových cest	Proteinurie		Nefrotický syndrom (viz bod. 4.4) Fokální segmentová glomeruloskleróza*		
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Porucha menstruace (včetně amenorey a menoragie)	Ovariální cysty			
Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání	Edém Periferní otok Horečka Bolest Porucha hojení*				
Abnormální klinické a laboratorní nálezy nezařazené jinde	Zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi Zvýšená hladina kreatininu v krvi				

\*Viz oddíl níže.

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

Imunosuprese zvyšuje citlivost k rozvoji lymfomu a dalších malignit, zejména kožních (viz bod 4.4).

U pacientů léčených imunosupresivou, včetně přípravku Rapamune, byly hlášeny případy virové nefropatie spojené s BK virem, jakož i případy progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) spojené s JC virem.

Byla zaznamenána hepatotoxicita. Riziko se může zvyšovat se zvyšující se minimální hladinou sirolimu v rovnovážném stavu v krvi. Při zvýšených minimálních hladinách sirolimu v rovnovážném stavu v krvi byla vzácně zaznamenána fatální hepatická nekróza.

U pacientů v imunosupresivních režimech s přípravkem Rapamune se vyskytly případy intersticiálního plicního onemocnění (zahrnující pneumonitidy a vzácně obliterující bronchiolitidy s obrazem pneumonie /BOOP/ a plicní fibrózy), některé z nich s fatálním průběhem a neidentifikovanou infekční etiologií. V některých případech intersticiální plicní onemocnění ustoupilo po ukončení nebo snížení dávek přípravku Rapamune. Riziko se může zvyšovat se zvyšující se minimální hladinou sirolimu v rovnovážném stavu v krvi.

Po transplantaci bylo zaznamenáno zhoršené hojení, včetně fasciální dehiscence, incizní hernie a disrupce anastomózy (např. rány, cévní, dýchacích cest, močovodů a žlučových cest).

U některých pacientů léčených přípravkem Rapamune bylo pozorováno zhoršení parametrů spermií. Tyto účinky byly ve většině případů reverzibilní po ukončení podávání přípravku Rapamune (viz bod 5.3).

U pacientů s opožděným nástupem funkce štetpu může sirolimus zpozdit obnovení jeho renálních funkcí.

Současné podávání sirolimu s inhibitory kalcineurinu může zvýšit riziko HUS/TTP/TMA vyvolaných inhibitory kalcineurinu.

Byla hlášena fokální segmentová glomeruloskleróza.

U pacientů, kterým byl podáván přípravek Rapamune, bylo také zaznamenáno hromadění tekutin včetně periferního edému, lymfedému, pleurálního výpotku a perikardiálních výpotků (včetně hemodynamicky významných výpotků u dětí a dospělých).

Ve studii, která hodnotí bezpečnost a účinnost konverze z kalcineurinových inhibitorů na sirolimus (cílová hladina 12-20 ng/ml) při udržovací terapii po transplantaci ledviny, bylo zastaveno zařazování pacientů z podskupiny (n=90) s úvodní hodnotou glomerulární filtrace nižší než 40 ml/min. (viz bod 5.1). Ve skupině pacientů léčených sirolimem byl vyšší podíl závažných nežádoucích účinků zahrnujících pneumonii, akutní rejekci, ztrátu štěpu a smrt (n=60, medián doby po transplantaci 36 měsíců).

Byly hlášeny ovariální cysty a menstruační poruchy (včetně amenorey a menoragie). Pacientky s příznaky ovariální cysty by měly být doporučeny na další vyšetření. Výskyt ovariálních cyst může být vyšší u premenopauzálních žen ve srovnání s postmenopauzálními ženami. V některých případech se ovariální cysty vstřebaly a menstruační poruchy vymizely po vysazení podávání přípravku Rapamune.

#### Pediatrická populace

U dětí a dospívajících (věk pod 18 let) nebyly provedeny kontrolované klinické studie při srovnatelném způsobu podávání a dávkování přípravku Rapamune.

Bezpečnost byla hodnocena v kontrolované klinické studii, do níž byli zařazeni pacienti po transplantaci ledviny ve věku pod 18 let s uvažovaným vysokým imunologickým rizikem, definovaným jako jedna nebo více akutních epizod rejekce alotransplantátu v anamnéze a/nebo přítomnost chronické nefropatie alotransplantátu, potvrzená biopsií ledviny (viz bod 5.1). Podávání přípravku Rapamune v kombinaci s inhibitory kalcineurinu a s kortikosteroidy bylo spojeno se zvýšeným rizikem zhoršení renální funkce, s poruchou hladin lipidů v séru (včetně zvýšení hladin triglyceridů a cholesterolu v krvi, aj.) a s infekcemi močových cest. Studovaný léčebný režim (nepřetržitě podávání přípravku Rapamune v kombinaci s inhibitory kalcineurinu) není indikován pro dospělé ani dětské pacienty (viz bod 4.1).

V jiné studii, do níž bylo zařazeno 274 pacientů po transplantaci ledviny ve věku do 20 let včetně, která měla hodnotit bezpečnost progresivního snižování dávky kortikosteroidů (zahájeného 6 měsíců po transplantaci) z imunosupresivního režimu iniciovaného po transplantaci, zahrnujícího plnou imunosupresivní dávku sirolimu a inhibitoru kalcineurinu v kombinaci s indukci basiliximabem, byl hlášen u 19 (6,9%) pacientů rozvoj posttransplantační lymfoproliferativní poruchy (PTLD). Z 89 pacientů, kteří byli před transplantací séronegativní na virus Epstein-Barrové (EBV), se u 13 (15,6%) rozvinul PTLD. Všichni pacienti, u nichž se PTLD rozvinul, byli mladší 18 let.

Nejsou dostatečné zkušenosti, aby mohlo být doporučeno podávání přípravku Rapamune u dětí a dospívajících (viz bod 4.2).

#### Nežádoucí účinky pozorované u pacientů s S-LAM

Bezpečnost byla hodnocena v kontrolované studii zahrnující 89 pacientů s LAM, z nichž 81 pacientů mělo S-LAM a 42 z nich bylo léčeno přípravkem Rapamune (viz bod 5.1). Nežádoucí účinky léčivého přípravku pozorované u pacientů s S-LAM odpovídaly již známému bezpečnostnímu profilu přípravku pro indikaci profylaxe orgánové rejekce po transplantaci ledviny a navíc byl pozorován úbytek tělesné hmotnosti, který byl ve studii hlášen s vyšší četností u přípravku Rapamune v porovnání s placebem (časté, 9,5 %, vs. časté, 2,6 %).

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv  
Šrobárova 48  
100 41 Praha 10  
Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## **4.9 Předávkování**

Dosud jsou minimální zkušenosti s předávkováním. Jeden pacient dostal záchvat síňové fibrilace po požití 150 mg přípravku Rapamune. Celkově jsou nežádoucí účinky po předávkování v souladu s účinky uvedenými v části 4.8. Ve všech případech předávkování mají být zahájena celková podpůrná opatření. Na základě špatné rozpustnosti přípravku Rapamune ve vodě a jeho vysoké vazby na erythrocyty lze očekávat, že přípravek Rapamune nebude ve významné míře dialyzovatelný.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresiva, selektivní imunosupresiva ATC kód: L04AA10.

Sirolimus inhibuje aktivaci T buněk, vyvolanou většinou podnětů, blokováním kalcium-dependentních a kalcium-independentních intracelulárních signálních transdukcí. Studie demonstrovaly, že jeho účinky jsou zprostředkovány mechanismem, který je odlišný od mechanismu účinku cyklosporinu, takrolimu a dalších imunosupresivních látek. Experimentální důkazy svědčí o tom, že sirolimus se váže na specifický cytosolový protein FKPB-12 a že komplex FKPB-12 - sirolimus inhibuje aktivaci savčího rapamycinového cíle (mTOR), rozhodující kinázy pro vývoj buněčného cyklu. Inhibice mTOR vede k blokadě mnoha specifických signálních transdukčních cest. Výsledkem je inhibice aktivity lymfocytů, která vede k imunosupresi.

U zvířat má sirolimus přímý účinek na aktivaci T a B buněk, potlačující tak reakce zprostředkované imunitním systémem, jako je rejekce aloštěpu.

LAM zahrnuje infiltraci tkáně plic buňkami podobnými buňkám hladké svaloviny, nesoucími inaktivující mutace genu TSC (komplex tuberózní sklerózy), (LAM buňky). Ztráta funkce genu TSC aktivuje signální dráhu mTOR, což následně vede k buněčné proliferaci a uvolnění lymfangiogenních růstových faktorů. Sirolimus inhibuje aktivovanou dráhu mTOR, a tím i proliferaci LAM buněk.

### Klinické studie

#### *Profylaxe orgánové rejekce*

Ve studiích 3. fáze zahrnujících pacienty s renálním aloštěpem od mrtvého nebo žijícího dárce byli studováni pacienti s nízkým až středním imunologickým rizikem s ukončeným podáváním cyklosporinu na udržovací terapii přípravkem Rapamune. Dodatečně byli zařazeni příjemci po opakované transplantaci, jejichž předchozí štěpy přežily nejméně 6 měsíců po transplantaci. U pacientů s rejekční epizodou 3. st. dle Banffské klasifikace, kteří byli závislí na dialýze a měli sérový kreatinin vyšší než 400  $\mu\text{mol/l}$ , nebo kteří měli nepřiměřenou funkci ledvin, aby jim mohl být cyklosporin vysazen, nebylo podávání cyklosporinu ukončeno. Ve studii s eliminací cyklosporinu při udržovací terapii přípravkem Rapamune nebylo dostatečné množství pacientů s vysokým imunologickým rizikem ztráty štěpu, a proto se jim tento léčebný režim nedoporučuje.

Po 12, 24 a 36 měsících bylo přežití štěpu a pacienta v obou skupinách podobné. Po 48 měsících byl statisticky signifikantní rozdíl v přežití štěpu ve prospěch přípravku Rapamune ve skupině, u které byl cyklosporin vysazen, v porovnání se skupinou léčenou přípravkem Rapamune a cyklosporinem (včetně pacientů, kteří vypadli v průběhu follow up, i bez nich). V období do 12 měsíců po randomizaci byl ve skupině, u které byl cyklosporin vysazen, signifikantně vyšší podíl první rejeckce potvrzené biopsií (9,8%) ve srovnání se skupinou s udržovací terapií cyklosporinem (4,2%). Později rozdíl mezi oběma skupinami nebyl signifikantní.

Po 12, 24, 36, 48 a 60 měsících ve skupině pacientů léčených přípravkem Rapamune, u nichž byl cyklosporin vysazen, byla signifikantně vyšší průměrná vypočítaná glomerulární filtrace (GFR) než ve skupině léčené přípravkem Rapamune s cyklosporinem. Na základě analýzy údajů z 36 měsíců a dále, které ukázaly rostoucí rozdíl v přežívání štěpu a renálních funkcích, jakož i signifikantně nižší tlak krve ve skupině, u níž byl cyklosporin vysazen, bylo rozhodnuto ukončit hodnocení ve skupině léčené přípravkem Rapamune s cyklosporinem. V období do 60 měsíců byla incidence nekožních malignit signifikantně vyšší v kohortě s pokračujícím podáváním cyklosporinu (8,4%) v porovnání se skupinou, ve které byl cyklosporin vysazen (3,8%). Střední doba prvního výskytu rakoviny kůže byla signifikantně prodloužena.

Bezpečnost a účinnost konverze z inhibitorů kalcineurinu na přípravek Rapamune u udržovací terapie pacientů po transplantaci ledviny (6-120 měsíců po transplantaci) byly hodnoceny v randomizované multicentrické kontrolované studii rozdělené podle úvodní vypočítané GFR (20-40 ml/min. vs. více než 40 ml/min.). Současně podávanými imunosupresivy byly mofetil-mykofenolát, azatioprin a kortikosteroidy. Zařazování do skupiny pacientů s úvodní vypočítanou GFR menší než 40 ml/min. bylo přerušeno kvůli nerovnováze v oblasti bezpečnosti (viz bod 4.8).

Ve skupině pacientů s úvodní vypočítanou GFR větší než 40 ml/min. nedošlo k celkovému zlepšení renálních funkcí. Po 1 a 2 letech byl podobný podíl akutních rejeckí, ztráty štěpu a úmrtí. Léčbu vyžadující nežádoucí účinky se vyskytovaly častěji v prvních 6 měsících po konverzi na přípravek Rapamune. Po 24 měsících ve skupině pacientů s úvodní vypočítanou GFR větší než 40 ml/min. byl průměrný a střední poměr proteinů a kreatininu v moči signifikantně vyšší ve skupině po konverzi na přípravek Rapamune než ve skupině pokračující v léčbě inhibitory kalcineurinu (viz bod 4.4). Byl také hlášen nový nástup nefrózy (nefrotický syndrom), (viz bod 4.8).

Po 2 letech byl podíl ne-melanomových kožních malignit signifikantně nižší ve skupině po konverzi na přípravek Rapamune (1,8%) v porovnání se skupinou pokračující v léčbě kalcineurinovými inhibitory (6,9%). V podskupině pacientů s úvodní GFR větší než 40 ml/min. a normálním vylučováním proteinů močí bylo vypočítané GFR po 1 a 2 letech vyšší v podskupině pacientů po konverzi na přípravek Rapamune než v odpovídající podskupině pokračující v léčbě inhibitory kalcineurinu. Podíl akutních rejeckí, ztráty štěpu a úmrtí byly podobné, avšak vylučování proteinů močí ve větvi léčené přípravkem Rapamune v této podskupině bylo vyšší.

V otevřené randomizované komparativní multicentrické studii pacienti po transplantaci ledviny přešli 3 až 5 měsíců po transplantaci z takrolimu na sirolimus, nebo nadále užívali takrolimus. V rámci této studie nebyl u těchto pacientů po uplynutí 2 let pozorován žádný významný rozdíl v renálních funkcích. Ve skupině pacientů, kteří přešli na sirolimus, se ve srovnání se skupinou užívající takrolimus vyskytlo výrazně více nežádoucích účinků (99,2 % vs. 91,1 %,  $p = 0,002^*$ ) a rovněž více případů vysazení léčby z důvodu nežádoucích účinků (26,7 % vs. 4,1 %,  $p < 0,001^*$ ). Akutní rejeckce potvrzená biopsií se vyskytovala častěji ( $p = 0,020^*$ ) u pacientů ve skupině léčené sirolimem (11 vs. 8,4 %) ve srovnání se skupinou léčenou takrolimem (2 vs. 1,6 %) po dobu 2 let; ve skupině léčené sirolimem měla většina rejeckí mírný průběh (8 z 9 [89 %] BCAR zprostředkovaná T-buňkami, 2 ze 4 [50 %] BCAR zprostředkovaná protilátkami). Pacienti, u kterých byla ze stejného bioptického vzorku zjištěna jak rejeckce zprostředkovaná protilátkami, tak rejeckce zprostředkovaná T-buňkami, byli započítáni do obou těchto kategorií. U více pacientů, kteří přešli na sirolimus, se nově rozvinul diabetes mellitus, který byl definován užíváním jakékoli nepřetržité diabetické léčby trvající 30 a více dní nebo nejméně 25 dní bez přerušování (non-stop) po randomizaci, s hodnotami glukózy nalačno  $\geq 126$  mg/dl / bez lačnění  $\geq 200$  mg/dl po randomizaci (18,3 % vs. 5,6 %,  $p = 0,025^*$ ). Ve skupině léčené sirolimem byl pozorován nižší výskyt kožního karcinomu skvamózních buněk (0 % vs. 4,9 %).

\*Poznámka: hodnota p nebyla u vícenásobného testování kontrolována.

Ve dvou multicentrických klinických studiích u pacientů s *de novo* transplantovanou ledvinou mělo léčení sirolimem, mofetil-mykofenolátem (MMF), kortikosteroidy a antagonisty receptoru IL-2 za následek signifikantně vyšší podíl akutních rejekcí a početně vyšší úmrtnost ve srovnání s pacienty léčenými inhibitory kalcineurinu, MMF, kortikosteroidy a antagonisty receptoru IL-2 (viz 4.4). V *de novo* větvích léčených sirolimem bez inhibitoru kalcineurinu nebyly renální funkce lepší. V jedné ze studií bylo použito zkrácené dávkovací schéma daklizumabu.

V randomizovaném komparativním porovnání ramiprilu a placebo z hlediska prevence proteinurie u pacientů s transplantovanou ledvinou, po konverzi inhibitorů kalcineurinu na sirolimus, byl pozorován rozdíl v počtu pacientů s BCAR v průběhu 52 týdnů [13 (9,5 %) vs. 5 (3,2 %);  $p = 0,073$ ]. U pacientů, kteří léčbu zahájili ramiprilem 10 mg, byla vyšší četnost BCAR (15 %) v porovnání s pacienty, kteří léčbu zahájili ramiprilem 5 mg (5 %). K většině rejekcí došlo v prvních šesti měsících po konverzi a jejich závažnost byla mírná; v průběhu studie nebyly hlášeny žádné ztráty štěpu (viz bod 4.4).

#### *Pacienti se sporadickou lymfangioleiomyomatózou (S-LAM)*

Bezpečnost a účinnost léčby S-LAM přípravkem Rapamune byla hodnocena v randomizované, dvojitě zaslepené multicentrické kontrolované studii. Tato studie srovnávala přípravek Rapamune (dávka upravena na 5-15 ng/ml) s placebem ve 12měsíčním léčebném období následovaném 12měsíčním obdobím pozorování u pacientů s TSC-LAM nebo S-LAM. Na 13 studijních pracovištích ve Spojených státech amerických, Kanadě a Japonsku bylo do studie zařazeno osmdesát devět (89) pacientů, z nichž 81 pacientů mělo S-LAM; z těchto pacientů s S-LAM bylo 39 pacientů randomizováno do skupiny dostávající placebo a 42 pacientů do skupiny dostávající přípravek Rapamune. Hlavním kritériem pro zařazení byl objem postbronchodilatačního usilovného výdechu za 1 sekundu (FEV1)  $\leq 70$  % předpokládané hodnoty při úvodní návštěvě. U pacientů s S-LAM měli zařazení pacienti středně pokročilé onemocnění plic a úvodní FEV1  $49,2 \pm 13,6$  % (průměr  $\pm$  SD) předpokládané hodnoty. Primárním cílovým parametrem byl rozdíl mezi skupinami ve změně (v křivce) FEV1. Během léčebného období u pacientů s S-LAM byla průměrná změna FEV1  $\pm$  SE  $-12 \pm 2$  ml za měsíc ve skupině s placebem a  $0,3 \pm 2$  ml za měsíc ve skupině s přípravkem Rapamune ( $p < 0,001$ ). Absolutní rozdíl mezi skupinami v průměrné změně FEV1 během léčebného období byl 152 ml neboli přibližně 11 % průměrného FEV1 v době zařazení do studie.

Při srovnání se skupinou dostávající placebo bylo u skupiny dostávající sirolimus pozorováno zlepšení od úvodního stavu do 12 měsíců v parametrech usilovné vitální kapacity ( $-12 \pm 3$  vs.  $7 \pm 3$  ml za měsíc,  $p < 0,001$ ), sérového vaskulárního endoteliálního růstového faktoru D (VEGF-D;  $-8,6 \pm 15,2$  vs.  $-85,3 \pm 14,2$  pg/ml za měsíc,  $p < 0,001$ ), kvality života (skóre v dotazníku kvality života VAS-QOL (Visual Analogue Scale – Quality of Life):  $-0,3 \pm 0,2$  vs.  $0,4 \pm 0,2$  za měsíc,  $p = 0,022$ ) a funkční výkonnosti ( $-0,009 \pm 0,005$  vs.  $0,004 \pm 0,004$  za měsíc,  $p = 0,044$ ) u pacientů s S-LAM. Za toto období nebyl pozorován žádný významný rozdíl mezi skupinami v parametrech funkční reziduální kapacity, změny vzdálenosti, kterou pacient ujde za 6 minut, difúzní kapacity plic pro oxid uhelnatý ani skóre obecného pocitu pohody u pacientů s S-LAM.

#### Pediatrická populace

Přípravek Rapamune byl hodnocen v kontrolované klinické studii trvající 36 měsíců, do níž byli zařazení pacienti po transplantaci ledviny ve věku pod 18 let s uvažovaným vysokým imunologickým rizikem, definovaným jako jedna nebo více akutních epizod rejekce alotransplantátu v anamnéze a/nebo přítomnost chronické nefropatie alotransplantátu, potvrzená biopsií ledviny. Pacienti dostávali přípravek Rapamune (cílová koncentrace sirolimu 5 až 15 ng/ml) v kombinaci s inhibitory kalcineurinu a s kortikosteroidy, nebo dostávali imunosupresivní terapii založenou na inhibitory kalcineurinu bez přípravku Rapamune. Skupina léčená přípravkem Rapamune nepotvrdila superioritu v prvním výskytu akutní rejekce, potvrzené biopsií, ani ve ztrátě štěpu, ani v úmrtnosti v porovnání s kontrolní skupinou. V každé skupině došlo k jednomu úmrtí. Použití přípravku Rapamune v kombinaci s inhibitory kalcineurinu a s kortikosteroidy bylo spojeno se zvýšeným rizikem zhoršení renální funkce, s poruchou hladin lipidů v séru (včetně zvýšení hladin triglyceridů a celkového



cholesterolu, aj.) a s infekcemi močových cest (viz bod 4.8).

V pediatrické klinické studii po transplantaci ledviny byla po podání plné dávky dětem a dospívajícím přidáné k plné dávce inhibitorů kalcineurinu s basiliximabem a kortikosteroidy pozorována nepříjemně vysoká četnost PTLD (viz bod 4.8).

V jednom retrospektivním hodnocení jaterního venookluzivního onemocnění (VOD) u pacientů, kteří se podrobili myeloablativní transplantaci kmenových buněk za použití cyklofosfamidu a celotělového ozáření, byl u pacientů léčených přípravkem Rapamune pozorován zvýšený výskyt jaterního venookluzivního onemocnění (VOD), zejména při současném užívání methotrexátu.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Perorální roztok

Sirolimus se po podání přípravku Rapamune perorálního roztoku rychle absorbuje a dosahuje u zdravých subjektů maximální koncentrace po 1 hodině po jednorázové dávce a u pacientů se stabilizovanou funkcí ledvinného štěpu po 2 hodinách po opakovaných dávkách. Systémová dostupnost sirolimu v kombinaci se současně podávaným cyklosporinem (Sandimmun) je přibližně 14%. Po opakovaném podání je průměrná koncentrace sirolimu v krvi zvýšena přibližně 3×. Terminální poločas u stabilizovaných pacientů s transplantovanou ledvinou po opakovaných perorálních dávkách byl  $62 \pm 16$  hodin. Účinný poločas je však kratší a průměrných koncentrací v ustáleném stavu bylo dosaženo po 5-7 dnech. Poměr krve k plazmě (B/P) na 36 případech naznačuje, že sirolimus je rozsáhle dělen do formovaných krevních elementů.

Sirolimus je substrátem pro cytochrom P450 IIIA4 (CYP3A4) a P-glykoprotein. Sirolimus je rozsáhle metabolizován O-demetylací a/nebo hydroxylací. V plné krvi bylo identifikováno 7 hlavních metabolitů včetně hydroxyl-, demetyl- a hydroxymetyl- derivátu. Sirolimus je nejvýznamnější složkou v plné krvi a přispívá více než z 90% na imunosupresivní účinek. Po jednorázové dávce značeného ( $^{14}\text{C}$ ) sirolimu u zdravých dobrovolníků byla většina radioaktivity (91,1%) získána ze stolice a pouze menší množství (2,2 %) bylo vyloučeno močí.

Klinické studie přípravku Rapamune neobsahovaly dostatečné množství pacientů ve věku nad 65 let ke stanovení, zda tito budou reagovat odlišně od mladších pacientů. Údaje o minimálních koncentracích sirolimu v rovnovážném stavu u 35 pacientů starších 65 let s transplantací ledviny byly podobné koncentracím u populace ( $n = 822$ ) ve věku od 18 do 65 let.

U dialyzovaných pediatrických pacientů (30% - 50% snížení glomerulární filtrace) ve věku od 5 do 11 let a od 12 do 18 let byla průměrná CL/F normalizovaná dle hmotnosti vyšší pro mladší pediatrické pacienty (580 ml/hod/kg) než pro starší pediatrické pacienty (450 ml/hod/kg) ve srovnání s dospělými (287 ml/hod/kg). Ve věkových skupinách byla velká individuální variabilita.

Koncentrace sirolimu byly měřeny v klinických studiích řízených koncentrací u dětských pacientů po transplantaci ledviny, kteří dostávali také cyklosporin a kortikosteroidy. Cílová minimální koncentrace v ustáleném stavu byla 10-20 ng/ml. V ustáleném stavu dostávalo 8 dětí ve věku 6-11 let střední dávky  $1,75 \pm 0,71$  mg/den ( $0,064 \pm 0,018$  mg/kg,  $1,65 \pm 0,43$  mg/m<sup>2</sup>), zatímco 14 dospívajících ve věku 12-18 let dostávalo střední dávky  $2,79 \pm 1,25$  mg/den ( $0,053 \pm 0,0150$  mg/kg,  $1,86 \pm 0,61$  mg/m<sup>2</sup>). Mladší děti měly vyšší podíl CL/F vzhledem k hmotnosti (214 ml/hod/kg) ve srovnání s dospívajícími (136 ml/hod/kg). Tyto údaje svědčí o tom, že mladší děti by k dosažení podobné cílové minimální koncentrace v ustáleném stavu mohly vyžadovat podání vyšší dávky na jednotku hmotnosti než dospívající a dospělí. Vývoj takových speciálních dávkovacích doporučení pro děti by však vyžadoval definitivní potvrzení větším množstvím údajů.

U pacientů s mírným a středním jaterním poškozením (Child-Pughova klasifikace A nebo B) byla průměrná hodnota AUC sirolimu zvýšena o 61%, hodnota  $t_{1/2}$  zvýšena o 43% a hodnota CL/F snížena o 33% ve srovnání s normálními zdravými subjekty. U pacientů s těžkým jaterním poškozením (Child-Pughova klasifikace C) byla průměrná hodnota AUC sirolimu zvýšena o 210%, hodnota  $t_{1/2}$  zvýšena o

170% a hodnota CL/F snížena o 67% ve srovnání s normálními zdravými subjekty. U pacientů s jaterním poškozením byly pozorovány delší poločasy vylučování a dosahovalo se u nich ustáleného stavu se zpožděním.

#### Farmakokinetický/farmakodynamický vztah

Farmakokinetika sirolimu byla podobná u skupin s různými renálními funkcemi od normální až po chybějící (dialyzovaní pacienti).

#### Lymfangioleiomyomatóza (LAM)

V klinické studii pacientů s LAM byl medián minimální koncentrace sirolimu v rovnovážném stavu v plné krvi po 3 týdnech podávání tablet se sirolimem v dávce 2 mg/den 6,8 ng/ml (mezikvartilové rozpětí 4,6 až 9,0 ng/ml; n = 37). Při řízených koncentracích (cílová koncentrace 5 až 15 ng/ml) byl medián koncentrace sirolimu na konci 12měsíční léčby 6,8 ng/ml (mezikvartilové rozpětí 5,9 až 8,9 ng/ml; n = 37).

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Následující nežádoucí účinky nebyly pozorovány v klinických studiích, ale byly pozorovány u zvířat při dosažených hladinách podobných klinicky dosaženým hladinám a s možným významem pro klinické použití: vakuolizace buněk pankreatických Langerhansových ostrůvků, degenerace testikulárních tubulů, gastrointestinální ulcerace, fraktury a svalky na kostech, jaterní hematopoéza a plicní fosfolipidóza.

Sirolimus nebyl mutagenní v *in vitro* bakteriálním testu reverzní mutace, ve zkoušce chromozomální aberace ovariálních buněk čínské křečka, v testu mutací na myších lymfomových buňkách nebo v *in vivo* mikronukleárním testu na myších.

Zkoušky kancerogenity provedené na myších a potkanech ukázaly zvýšenou incidenci lymfomů (myší samci a samice), hepatocelulárního adenomu a karcinomu (samci myši) a granulocytární leukemie (myší samice). Je známo, že se po chronickém podávání imunosupresivních látek mohou vyskytnout malignity (lymfomy) a byly ve vzácných případech u pacientů hlášeny. U myši došlo ke zvýšení počtu chronických vředových kožních lézí. Změny mohou být vztaheny k chronické imunosupresi. Testikulární adenomy intersticiálních buněk potkanů pravděpodobně svědčí o druhově závislé odpovědi na hladinu luteinizačního hormonu a jsou obvykle považovány za omezeně klinicky významné.

Ve studiích reprodukční toxicity byla pozorována snížená fertilita u potkaních samců. Ve 13týdenní studii na potkanech bylo hlášeno částečně reverzibilní snížení počtu spermií. Ve studii na potkanech a opicích bylo pozorováno snížení testikulární hmotnosti a/nebo histologická poškození (jako tubulární atrofie a tubulární obrí buňky). U potkanů sirolimus způsoboval embryo/fetotoxicitu, která se projevovala mortalitou a sníženou hmotností plodů (spojená s opožděním osifikace kostí), (viz bod 4.6).

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Polysorbát 80 (E433)

Roztok fosfolipidů 50% (lecithin, propylenglykol, směs mono a diacylglycerolů, ethanol, sójové mastné kyseliny a askorbyl-palmitát).

### **6.2 Inkompatibility**

Přípravek Rapamune se nesmí ředit grapefruitovým džusem ani jinými tekutinami kromě vody nebo pomerančového džusu (viz bod 6.6).

Přípravek Rapamune perorální roztok obsahuje polysorbát 80, o němž je známo, že zvyšuje míru vyluhování bis- (2-ethylhexyl)-ftalátu (DEHP) z polyvinylchloridu (PVC). Je důležité postupovat podle návodu a vypít přípravek Rapamune perorální roztok ihned, jestliže se k ředění a/nebo podání použije nádoba z plastické hmoty (viz bod 6.6).

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky.

Po prvním otevření maximálně 30 dnů.

V dávkovací stříkačce maximálně 24 hodin (při pokojové teplotě do 25 °C).

Po rozředění (viz bod 6.6) musí být přípravek ihned spotřebován.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Uchovávejte v původní lahvičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Je-li nezbytné, mohou pacienti po krátkou dobu (až 24 hodin) uchovávat lahvičky při pokojové teplotě do 25 °C.

Podmínky uchovávání po naředění léčivého přípravku, viz bod 6.3.

### **6.5 Druh obalu a velikost balení**

Každé balení obsahuje: jednu lahvičku (ze skla jantarové barvy) obsahující 60 ml roztoku přípravku Rapamune, jeden adaptér na stříkačku, 30 dávkovacích injekčních stříkaček (z polypropylenu jantarové barvy) a jedno ochranné pouzdro na injekční stříkačky.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Návod k použití přípravku a zacházení s ním:

Dávkovací stříkačka má být použita k natažení předepsaného množství přípravku Rapamune z lahvičky. Vypusťte správné množství přípravku Rapamune ze stříkačky pouze do skleněné nebo plastové nádoby s minimálně 60 ml vody nebo pomerančového džusu. Žádná jiná tekutina, včetně grapefruitového džusu, nesmí být k ředění použita. Dobře zamíchejte a naráz vypijte. Znovu naplňte nádobu alespoň 120 ml vody nebo pomerančového džusu, dobře zamíchejte a naráz vypijte.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/01/171/001

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE /PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 13. března 2001

Datum posledního prodloužení registrace: 13. března 2011

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

11. ledna 2019

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.