1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rapamune 0,5 mg omhulde tabletten
Rapamune 1 mg omhulde tabletten
Rapamune 2 mg omhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Rapamune 0,5 mg omhulde tabletten
Elke omhulde tablet bevat 0,5 mg sirolimus.

Rapamune 1 mg omhulde tabletten
Elke omhulde tablet bevat 1 mg sirolimus.

Rapamune 2 mg omhulde tabletten
Elke omhulde tablet bevat 2 mg sirolimus.

Hulpstoffen met bekend effect

Rapamune 0,5 mg omhulde tabletten
Elke tablet bevat 86,4 mg lactosemonohydraat en 215,7 mg sucrose.

Rapamune 1 mg omhulde tabletten
Elke tablet bevat 86,4 mg lactosemonohydraat en 215,8 mg sucrose.

Rapamune 2 mg omhulde tabletten
Elke tablet bevat 86,4 mg lactosemonohydraat en 214,4 mg sucrose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Omhulde tablet (tablet).

Rapamune 0,5 mg omhulde tabletten
Geelbruin gekleurde, driehoekige, omhulde tablet met op één kant de aanduiding “RAPAMUNE 0,5 mg”.

Rapamune 1 mg omhulde tabletten
Wit gekleurde, driehoekige, omhulde tablet met op één kant de aanduiding “RAPAMUNE 1 mg”.

Rapamune 2 mg omhulde tabletten
Geel tot beige gekleurde, driehoekige, omhulde tablet met op één kant de aanduiding “RAPAMUNE 2 mg”.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Rapamune is geïndiceerd voor gebruik bij volwassen patiënten met een laag tot matig immunologisch risico die een niertransplantatie hebben ondergaan voor de profylaxe van orgaanafstoting. Het wordt aanbevolen om Rapamune in eerste instantie te gebruiken in combinatie met ciclosporinemicro-emulsie en corticosteroïden gedurende 2 tot 3 maanden. Rapamune kan alleen worden voortgezet als onderhoudstherapie met corticosteroïden als de ciclosporine micro-emulsie progressief kan worden gestaakt (zie rubrieken 4.2 en 5.1).

Rapamune is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met sporadische lymfangioleiomyomatose met een matig ernstige longaandoening of een verslechterende longfunctie (rubriek 4.2 en 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Profylaxe van orgaanafstoting

Behandeling dient gestart te worden door en onder supervisie te blijven van een adequaat gekwalificeerde specialist in transplantatie.

Initiële therapie (2 tot 3 maanden na de transplantatie)
Het gebruikelijke doseringsschema voor Rapamune is een enkelvoudige orale oplaaddosis van 6 mg, toegediend zo snel mogelijk na de transplantatie, gevolgd door 2 mg eenmaal daags totdat de resultaten van therapeutische controle van het geneesmiddel beschikbaar zijn (zie *Therapeutische controle van het geneesmiddel en dosisaanpassing*). Daarna dient de dosis Rapamune individueel te worden aangepast om een dalconcentratie in volbloed van 4 tot 12 ng/ml te verkrijgen (chromatografisch assay). De Rapamune-therapie dient geoptimaliseerd te worden door middel van een afbouwregime van steroïden en ciclosporinemicro-emulsie. Het aanbevolen ciclosporinedalconcentratiebereik voor de eerste 2–3 maanden na transplantatie zijn 150-400 ng/ml (monoklonaal assay of gelijkwaardige techniek) (zie rubriek 4.5).

Om variabiliteit te minimaliseren, dient Rapamune steeds op hetzelfde tijdstip ten opzichte van ciclosporine te worden ingenomen, 4 uur na de dosis ciclosporine, en consequent met dan wel zonder voedsel (zie rubriek 5.2).

Onderhoudstherapie
Ciclosporine dient progressief te worden afgebouwd in 4 tot 8 weken en de dosis Rapamune dient te worden aangepast om dalconcentraties in volbloed van 12 tot 20 ng/ml (chromatografisch assay; zie *Therapeutische controle van het geneesmiddel en dosisaanpassing*) te verkrijgen. Rapamune moet met corticosteroïden worden gegeven. Bij patiënten voor wie het stoppen met ciclosporine niet succesvol is of niet geprobeerd kan worden, dient de combinatie van ciclosporine en Rapamune niet langer dan 3 maanden na de transplantatie gehandhaafd te worden. Bij zulke patiënten, dient, wanneer klinisch aangewezen, Rapamune te worden beëindigd en een alternatieve immunosuppressieve therapie te worden ingesteld.

Therapeutische controle van het geneesmiddel en dosisaanpassing
De concentratie van sirolimus in volbloed dient nauwlettend gecontroleerd te worden bij de volgende populaties:

(1) bij patiënten met leverinsufficiëntie
(2) als inductorsinductoren of remmers van CYP 3A4 en/of P glycoproteïne (P gp) gelijktijdig worden toegediend en na beëindiging van het gebruik hiervan (zie rubriek 4.5) en/of
(3) indien de dosis ciclosporine aanzienlijk is verlaagd of de toeding van cyclosporine is beëindigd, aangezien deze populaties waarschijnlijk een speciale dosering nodig hebben.

Therapeutische controle van het geneesmiddel mag niet de enige basis zijn voor aanpassing van de behandeling met sirolimus. Er dient goed gelet te worden op klinische tekenen/symptomen, weefselbiopten en laboratoriumparameters.

De meeste patiënten die 4 uur na ciclosporine 2 mg Rapamune kregen toegediend, hadden dalconcentraties van sirolimus in volbloed binnen het doelconcentratiebereik van 4 tot 12 ng/ml (uitgedrukt in chromatografische assaywaarden). Voor optimale behandeling is controle op een therapeutische concentratie van het geneesmiddel nodig bij alle patiënten.

In het optimale geval dienen aanpassingen in de Rapamune-dosering gebaseerd te zijn op meer dan 1 enkele dalconcentratie. Deze dienen meer dan 5 dagen na de vorige dosisaanpassing te worden gemeten.

Patiënten kunnen overgezet worden van Rapamune drank naar de tabletten op basis van mg per mg. Het wordt aanbevolen om 1 tot 2 weken na verandering van preparaat of tabletsterkte een dalconcentratie te bepalen om te bevestigen dat de dalconcentratie binnen het aanbevolen doelbereik valt.

Na het beëindigen van behandeling met ciclosporine wordt een doeldalconcentratie tussen 12 en 20 ng/ml (chromatografisch assay) aanbevolen. Ciclosporine remt het metabolisme van sirolimus en daardoor zal de sirolimusconcentratie dalen wanneer ciclosporine wordt beëindigd, tenzij de dosis sirolimus wordt verhoogd. Gemiddeld zal de dosering sirolimus met een factor 4 verhoogd moeten worden om te compenseren voor zowel de afwezigheid van de farmacokinetische interactie (2-voudige verhoging) als voor de gestegen behoefte aan immunosuppressie in afwezigheid van ciclosporine (2-voudige verhoging). De snelheid waarmee de dosis sirolimus wordt verhoogd, moet corresponderen met de snelheid waarmee

ciclosporine wordt geëlimineerd.

Indien verdere dosisaanpassing(en) noodzakelijk is/zijn gedurende onderhoudstherapie (na het beëindigen van ciclosporine) dan kunnen deze aanpassingen bij de meeste patiënten gebaseerd worden op een eenvoudige verhouding: nieuwe Rapamune-dosis = huidige dosis x (doelconcentratie/huidige concentratie). Een oplaaddosis dient overwogen te worden als aanvulling op een nieuwe onderhoudstherapie als het noodzakelijk is om de sirolimusdalconcentraties aanzienlijk te verhogen: Rapamune-oplaaddosis = 3 x (nieuwe onderhoudsdosis – huidige onderhoudsdosis). De maximale Rapamune-dosis die op een dag wordt toegediend mag niet groter zijn dan 40 mg. Als een berekende dagelijkse dosis groter is dan 40 mg vanwege de toevoeging van een oplaaddosis, dient de oplaaddosis in twee dagen toegediend te worden. Sirolimusdalconcentraties dienen minimaal 3 tot 4 dagen na een oplaaddosis gecontroleerd te worden.

Het aanbevolen 24-uurs dalconcentratiebereik voor sirolimus is gebaseerd op chromatografische methoden. Verschillende assaytechnieken zijn gebruikt om de volbloedconcentraties van sirolimus te meten. Op dit moment worden in de klinische praktijk sirolimusconcentraties in volbloed gemeten met zowel chromatografische als immuno-assaytechnieken. De concentraties die met deze verschillende technieken verkregen worden, zijn niet onderling uitwisselbaar. Alle sirolimusconcentraties die in deze Samenvatting van de Productkenmerken vermeld worden, zijn gemeten door middel van chromatografische methoden of omgezet in equivalenten van chromatografische methoden. Aanpassingen aan het doelbereik dienen gemaakt te worden aan de hand van de assay die gebruikt wordt om de dalconcentraties van sirolimus te bepalen. Aangezien de uitslagen assay- en laboratorium-afhankelijk zijn en na verloop van tijd kunnen veranderen, dient de beoogde therapeutische range aangepast te worden op basis van gedetailleerde kennis van de lokatie-specifieke assay die is gebruikt. Artsen dienen daarom voortdurend op de hoogte gehouden te worden door de verantwoordelijke vertegenwoordigers van hun lokale laboratorium over de testuitslagen van de lokaal gebruikte methode voor het bepalen van de sirolimusconcentratie.

Patiënten met sporadische lymfangioleiomyomatose (S-LAM)

De behandeling dient gestart te worden door en onder supervisie te blijven van een adequaat gekwalificeerde specialist.

Voor patiënten met S-LAM dient de initiële Rapamune-dosis 2 mg/dag te zijn. De dalconcentraties van sirolimus in volbloed dienen binnen 10 tot 20 dagen te worden gemeten, met aanpassing van de dosering om concentraties tussen 5 tot 15 ng/ml te houden.

Bij de meeste patiënten kunnen dosisaanpassingen gebaseerd worden op de eenvoudige verhouding: nieuwe Rapamune-dosis = huidige dosis x (doelconcentratie/huidige concentratie). Het regelmatig aanpassen van de Rapamune-dosis gebaseerd op niet-steady-stateconcentraties van sirolimus kunnen leiden tot overdosering of onderdosering omdat sirolimus een lange halfwaardetijd heeft. Zodra de Rapamune-onderhoudsdosis is aangepast, dienen patiënten de nieuwe onderhoudsdosis gedurende ten minste 7 tot 14 dagen te blijven gebruiken vóór verdere dosisaanpassing met controle van de concentratie. Zodra een stabiele dosis is bereikt, dient ten minste om de 3 maanden een controle van de therapeutische geneesmiddelconcentratie te worden uitgevoerd.

Gegevens van gecontroleerde onderzoeken voor behandeling van S-LAM van langer dan een jaar zijn momenteel niet beschikbaar, daarom moet bij langdurig gebruik het voordeel van de behandeling opnieuw worden beoordeeld.

Speciale populaties

Negroïde patiënten
Er is beperkte informatie waaruit blijkt dat negroïde (voornamelijk Afrikaans-Amerikaanse) donornierontvangers hogere doses en dalconcentraties sirolimus nodig hebben om eenzelfde effect te bereiken als bij niet-negroïde patiënten is waargenomen. De gegevens over werkzaamheid en veiligheid zijn te beperkt om specifieke aanbevelingen voor het gebruik van sirolimus bij negroïde patiënten mogelijk te maken.

Ouderen
Klinische onderzoeken met Rapamune-drank omvatten een onvoldoende aantal patiënten ouder dan 65 jaar om te kunnen bepalen of zij anders zullen reageren dan jongere patiënten (zie rubriek 5.2).

Nierinsufficiëntie
Aanpassing van de dosis is niet nodig (zie rubriek 5.2).

Leverinsufficiëntie
De klaring van sirolimus kan bij patiënten met een gestoorde leverfunctie verminderd zijn (zie rubriek 5.2). Bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie wordt aanbevolen de Rapamune-onderhoudsdosis met ongeveer de helft te verminderen.

Het wordt aanbevolen om de dalconcentratie van sirolimus in volbloed nauwlettend te controleren bij patiënten met leverinsufficiëntie (zie *Therapeutische controle van het geneesmiddel en dosisaanpassing)*. Het is niet nodig de Rapamune-oplaaddosis aan te passen.

Patiënten met ernstige leverinsufficiëntie dienen na dosisaanpassing of na een oplaaddosis elke 5 tot 7 dagen gecontroleerd te worden totdat uit 3 opeenvolgende dalconcentraties gebleken is dat de sirolimusconcentratie stabiel is omdat bij deze patiënten de steady-state vertraagd bereikt wordt als gevolg van de verlengde halfwaardetijd.

Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van Rapamune bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld.

De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 4.8, 5.1 en 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Wijze van toediening

Rapamune is alleen voor oraal gebruik.

Fijnmalen, kauwen of breken van de tabletten wordt niet aanbevolen aangezien de biologische beschikbaarheid van sirolimus uit fijngemalen, gekauwde of gebroken tabletten niet is vastgesteld.

Om de variabiliteit te minimaliseren dient Rapamune consistent met of zonder voedsel te worden ingenomen.

Grapefruitsap dient vermeden te worden (zie rubriek 4.5)

Meervouden van 0,5 mg tabletten dienen niet gebruikt te worden ter vervanging van 1 mg tabletten of van andere sterkten (zie rubriek 5.2).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Rapamune is onvoldoende bestudeerd bij niertransplantatiepatiënten met een hoog immunologisch risico, daarom wordt het gebruik niet aanbevolen in deze patiëntengroep (zie rubriek 5.1).

Bij niertransplantatiepatiënten met een vertraagde werking van het transplantaat kan sirolimus het herstel van de nierfunctie vertragen.

Overgevoeligheidsreacties

Overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylactische/anafylactoïde reacties, angio-oedeem, exfoliatieve dermatitis en hypersensitieve vasculitis, zijn in verband gebracht met de toediening van sirolimus (zie rubriek 4.8).

Gelijktijdige behandeling

Immunosuppressiva (alleen niertransplantatiepatiënten)
Sirolimus werd in klinische onderzoeken gelijktijdig toegediend met de volgende stoffen: tacrolimus, ciclosporine, azathioprine, mycofenolaatmofetil, corticosteroïden en cytotoxische antilichamen. Sirolimus in combinatie met andere immunosuppressiva is niet uitgebreid onderzocht.

Tijdens gelijktijdige toediening van Rapamune en ciclosporine dient de nierfunctie te worden gecontroleerd. Adequate aanpassing van het immunosuppressieve regime dient te worden overwogen bij patiënten met verhoogde creatinineconcentraties in serum. Voorzichtigheid dient te worden betracht wanneer andere middelen, waarvan bekend is dat ze een schadelijk effect hebben op de nierfunctie, tegelijkertijd worden toegediend.

Patiënten die werden behandeld met ciclosporine en Rapamune gedurende meer dan 3 maanden hadden hogere creatinineconcentraties in het serum en lagere berekende glomerulaire filtratiesnelheden in vergelijking met patiënten die werden behandeld met ciclosporine en placebo of controlepatiënten die azathioprine kregen. Patiënten die met succes stopten met ciclosporine hadden lagere creatinineconcentraties in het serum en hogere berekende glomerulaire filtratiesnelheden evenals een lagere incidentie van maligniteiten vergeleken met patiënten die ciclosporine bleven gebruiken. De voortgezette gelijktijdige toediening van ciclosporine en Rapamune als onderhoudstherapie kan niet worden aanbevolen.

Op basis van informatie uit opeenvolgende klinische onderzoeken wordt het gebruik van Rapamune, mycofenolaatmofetil en corticosteroïden in combinatie met inductie van IL-2-receptorantilichaam (IL2R Ab) niet aanbevolen bij de novo niertransplantaties (zie rubriek 5.1).

Periodieke kwantitatieve controle op eiwitexcretie via de urine is aanbevolen. In een onderzoek waarin conversie van calcineurineremmers naar Rapamune bij niertransplantatiepatiënten met een onderhoudsbehandeling geëvalueerd werd, werd 6 tot 24 maanden na conversie naar Rapamune vaak een verhoogde eiwitexcretie via de urine waargenomen (zie rubriek 5.1). Nieuw begonnen nefrose (nefrotisch syndroom) werd eveneens gemeld bij 2% van de patiënten in het onderzoek (zie rubriek 4.8). Gebaseerd op informatie uit een open-label, gerandomiseerd onderzoek ging conversie van de calcineurineremmer tacrolimus naar Rapamune bij niertransplantatiepatiënten met een onderhoudsbehandeling gepaard met een ongunstig veiligheidsprofiel zonder voordeel in werkzaamheid en kan daarom niet worden aanbevolen (zie rubriek 5.1).

Het gelijktijdig gebruik van Rapamune en een calcineurineremmer kan het risico op een door een calcineurineremmer-geïnduceerd hemolytisch-uremisch syndroom/trombotisch trombocytopenische purpura/trombotische micro-angiopathie (HUS/TTP/TMA) vergroten.

HMG-CoA-reductaseremmers
Tijdens klinische onderzoeken werd de gelijktijdige toediening van Rapamune en HMG-CoA-reductaseremmers en/of fibraten goed verdragen. Tijdens Rapamune-behandeling met of zonder CsA dienen patiënten gecontroleerd te worden op verhoogde lipiden en dienen patiënten die een HMG-CoA-reductaseremmer en/of een fibraat krijgen, gecontroleerd te worden op de mogelijke ontwikkeling van rabdomyolyse en andere bijwerkingen zoals beschreven in de betreffende Samenvattingen van de Productkenmerken van deze middelen.

Cytochroom P450-isozymen en P glycoproteïne

Gelijktijdige toediening van sirolimus en krachtige CYP3A4-remmers en/of de multidrug effluxpomp P glycoproteïne (P gp) (zoals ketoconazol, voriconazol, itraconazol, telitromycine of claritromycine) kan de bloedspiegels van sirolimus verhogen en wordt niet aanbevolen.

Gelijktijdige toediening met krachtige inductoren van CYP3A4 en/of P gp (zoals rifampicine of rifabutine) wordt niet aanbevolen.

Indien gelijktijdige toediening van inductoren of remmers van CYP3A4 en/of P gp niet kan worden vermeden, wordt aanbevolen om de volbloeddalconcentraties van sirolimus en de klinische toestand van de patiënt te controleren terwijl deze tegelijkertijd met sirolimus worden toegediend, en na stopzetting ervan. Dosisaanpassingen van sirolimus kunnen nodig zijn (zie rubriek 4.2 en 4.5).

Angio-oedeem
Gelijktijdige toediening van Rapamune en angiotensine-converting enzyme (ACE) remmers heeft geresulteerd in angioneurotisch oedeemachtige reacties. Verhoogde sirolimusconcentraties, bijvoorbeeld vanwege interactie met sterke CYP3A4-remmers, kunnen (met of zonder gelijktijdige ACE-remmers) angio-oedeem ook potentiëren (zie rubriek 4.5). In sommige gevallen verdween het angio-oedeem na stopzetting of na dosisverlaging van Rapamune.

Bij gelijktijdig gebruik van sirolimus met ACE-remmers zijn bij niertransplantatiepatiënten verhoogde percentages van een door middel van biopt bevestigde acute afstoting (*biopsy confirmed acute rejection*, BCAR) waargenomen (zie rubriek 5.1). Patiënten die sirolimus krijgen, dienen

nauwlettend gecontroleerd te worden als zij tegelijkertijd ACE-remmers gebruiken.

Vaccinatie
Immunosuppressiva kunnen de respons op vaccinatie beïnvloeden. Vaccinatie kan minder effectief zijn tijdens behandeling met immunosuppressiva, waaronder Rapamune. Het gebruik van levende vaccins dient vermeden te worden tijdens behandeling met Rapamune.

Maligniteiten

Immunnosuppressie kan resulteren in een verhoogde gevoeligheid voor infecties en het ontstaan van lymfomen en andere maligniteiten, in het bijzonder van de huid (zie rubriek 4.8). Zoals gebruikelijk voor patiënten met een verhoogd risico op huidkanker moet blootstelling aan zonlicht en ultraviolet (UV-)licht beperkt worden door middel van het dragen van beschermende kleding en het gebruik van zonnebrandmiddelen met een hoge beschermingsfactor.

Infecties

Oversuppressie van het immuunsysteem kan ook de vatbaarheid voor infecties verhogen, inclusief opportunistische infecties (bacterieel, schimmel, viraal en protozoair), fatale infecties en sepsis.

Onder deze aandoeningen bij niertransplantatiepatiënten vallen nefropathie geassocieerd met het BK-virus en progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) geassocieerd met het JC-virus. Deze infecties zijn vaak gerelateerd aan een hoge totale immunosuppressieve belasting en kunnen leiden tot ernstige of fatale aandoeningen die artsen in overweging moeten nemen bij het stellen van de differentiaaldiagnose bij immuungecompromitteerde patiënten in geval van een achteruitgaande nierfunctie of bij neurologische symptomen.

Gevallen van *Pneumocystis carinii*-pneumonie zijn gerapporteerd bij niertransplantatiepatiënten die geen antimicrobiële profylaxe kregen. Daarom zou antimicrobiële profylaxe voor *Pneumocystis carinii*-pneumonie gedurende de eerste 12 maanden volgend op transplantatie moeten worden gegeven.

Cytomegalovirus (CMV)-profylaxe wordt aanbevolen gedurende 3 maanden na niertransplantatie, vooral voor patiënten met een verhoogd risico voor CMV-ziekte.

Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met leverinsufficiëntie wordt aanbevolen om de dalconcentratie van sirolimus in volbloed nauwgezet te controleren. Bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie wordt aanbevolen de onderhoudsdosis met de helft te verminderen, gebaseerd op verminderde klaring (zie de rubrieken 4.2 en 5.2). Aangezien de halfwaardetijd bij deze patiënten verlengd is, dient therapeutische controle van het geneesmiddel na een oplaaddosis of na een dosisaanpassing gedurende langere tijd uitgevoerd te worden tot stabiele concentraties bereikt worden (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Long- en levertransplantatiepatiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Rapamune als immunosuppressivum zijn niet vastgesteld voor lever- of longtransplantatiepatiënten en daarom wordt dergelijk gebruik niet aanbevolen.

In twee klinische onderzoeken bij *de novo* levertransplantatiepatiënten was het gebruik van sirolimus plus ciclosporine of tacrolimus geassocieerd met toename van trombose in de arteria hepatica, wat in de meeste gevallen leidde tot verlies van het transplantaat of overlijden.

Een klinisch onderzoek met levertransplantatiepatiënten gerandomiseerd naar conversie van een op calcineurineremmers CNI gebaseerde behandeling naar een op sirolimus gebaseerde behandeling versus voortzetting van een op CNI gebaseerde behandeling, 6-144 maanden na de levertransplantatie, toonde na 12 maanden geen superioriteit aan in GFR verandering ten opzichte van baseline (respectievelijk -4.45 ml/min en -3.07 ml/min). Het onderzoek toonde ook geen non-inferioriteit aan in het percentage gecombineerde transplantaatverliezen, ontbrekende overlevingsdata of overlijden voor de naar sirolimus geconverteerde groep vergeleken met de CNI voortzettingsgroep. Het percentage sterfgevallen in de naar sirolimus geconverteerde groep was hoger dan in de CNI voortzettingsgroep, hoewel de percentages niet significant verschilden. De percentages van vroegtijdige discontinuering van het onderzoek, bijwerkingen in het algemeen (en infecties in het bijzonder) en door biopsie aangetoonde acute levertransplantaatafstoting na 12 maanden waren allemaal significant hoger in de naar sirolimus geconverteerde groep vergeleken met de CNI voortzettingsgroep.

Er zijn gevallen, de meeste met fatale afloop, gemeld van dehiscentie van de bronchiale anastomose bij de novo longtransplantatiepatiënten wanneer sirolimus werd gebruikt als onderdeel van een immunosuppressief regime.

Systemische effecten

Er zijn meldingen van verstoorde of vertraagde wondgenezing, inclusief Lymfocèle bij niertransplantatiepatiënten en het opengaan van de wond, bij patiënten die Rapamune ontvingen. Op basis van gegevens uit de medische literatuur kunnen patiënten met een ‘body mass index’(BMI) groter dan 30 kg/m^2 een groter risico hebben op abnormale wondgenezing.

Er zijn ook meldingen van vochtophoping, inclusief perifeer oedeem, lymfoedeem, pleura-effusie, en pericardeffusie (inclusief hemodynamisch significante effusie bij kinderen en volwassenen) bij patiënten die Rapamune kregen.

Het gebruik van Rapamune was geassocieerd met verhoogd serumcholesterol en -triglyceriden waarbij behandeling noodzakelijk kan zijn. Patiënten die Rapamune krijgen toegediend, dienen gecontroleerd te worden op hyperlipidemie door laboratoriumtesten en als hyperlipidemie wordt gevonden, dienen daaropvolgende interventies te worden begonnen, zoals dieet, lichaamsbeweging en lipideverlagende middelen. De voordelen van therapie dienen te worden afgewogen tegen de risico’s bij patiënten met een vastgestelde hyperlipidemie voor het starten van een immunosuppressieve therapie, waaronder Rapamune. De voordelen en risico’s van voortgezette therapie met Rapamune dienen ook te worden heroverwogen bij patiënten met ernstige onbehandelbare hyperlipidemie.

Sucrose en lactose

Sucrose
Patiënten met de zeldzame erfelijke aandoeningen fructose-intolerantie, glucosegalactosemalabsorptie of sucrase-isomaltase-insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet in te nemen.

Lactose
Patiënten met de zeldzame erfelijke aandoeningen galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucosegalactosemalabsorptie dienen dit

geneesmiddel niet in te nemen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Sirolimus wordt uitgebreid gemetaboliseerd door het CYP3A4 iso-enzym in de darmwand en de lever. Sirolimus is ook een substraat voor de multidrug effluxpomp, P-glycoproteïne (P-gp), gelokaliseerd in de dunne darm. Daarom kunnen de absorptie en de daaropvolgende eliminatie van sirolimus worden beïnvloed door stoffen die deze eiwitten beïnvloeden. CYP3A4-remmers (zoals ketoconazol, voriconazol, itraconazol, telitromycine of claritromycine) verlagen het metabolisme van sirolimus en verhogen de sirolimusconcentraties. CYP3A4-inductoren (zoals rifampicine of rifabutine) verhogen het metabolisme van sirolimus en verlagen de sirolimusconcentraties. Gelijktijdige toediening van sirolimus en krachtige CYP3A4-remmers of CYP3A4-inductoren wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Rifampicine (CYP3A4-inductor):

Toediening van meervoudige doses rifampicine verlaagde de concentratie sirolimus in volbloed na een enkelvoudige dosis van 10 mg Rapamune-drank. Rifampicine verhoogde de klaring van sirolimus ongeveer 5,5-voudig en verlaagde de AUC en C_{max} met respectievelijk ongeveer 82 % en 71 %. Gelijktijdige toediening van sirolimus en rifampicine wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Ketoconazol (CYP3A4-remmer):

Toediening van meervoudige doses ketoconazol beïnvloedde de snelheid en mate van absorptie van en blootstelling aan sirolimus van Rapamune drank significant, gereflecteerd in een 4,4-, 1,4- en 10,9-voudige verhoging van respectievelijk de C_{max}, de t_{max} en de AUC van sirolimus. Gelijktijdige toediening van sirolimus en ketoconazol wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Voriconazol (CYP3A4-remmer):

Van gelijktijdige toediening van sirolimus (2 mg enkelvoudige dosis) en meervoudige doses orale voriconazol (400 mg elke 12 uur gedurende 1 dag, daarna 100 mg elke 12 uur gedurende 8 dagen) aan gezonde proefpersonen is gemeld dat het de sirolimus-C_{max} en -AUC gemiddeld respectievelijk 7- en 11-voudig verhoogt. Gelijktijdige toediening van sirolimus en voriconazol wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Diltiazem (CYP3A4-remmer):

De gelijktijdige orale toediening van 10 mg Rapamune-drank en 120 mg diltiazem beïnvloedde de biologische beschikbaarheid van sirolimus significant. De C_{max}, de t_{max} en de AUC van sirolimus waren respectievelijk 1,4-, 1,3- en 1,6-voudig verhoogd. Sirolimus beïnvloedde de farmacokinetiek noch van diltiazem noch van zijn metabolieten desacetyldiltiazem en desmethyldiltiazem. Als diltiazem wordt toegediend, dient de sirolimusconcentratie in bloed gecontroleerd te worden en kan aanpassing van de dosis nodig zijn.

Verapamil (CYP3A4-remmer):

Toediening van meervoudige doses verapamil en sirolimusdrank beïnvloedde de snelheid en mate van absorptie van beide geneesmiddelen significant. De C_{max}, de t_{max} en de AUC van sirolimus in volbloed werden respectievelijk 2,3-, 1,1- en 2,2-voudig verhoogd. De C_{max} en de AUC van S-(-)verapamil in plasma werden beide 1,5-voudig verhoogd en de t_{max} was met 24% afgenomen. Sirolimusconcentraties moeten gecontroleerd worden en toepasselijke dosisverlagingen van beide geneesmiddelen moeten overwogen worden.

Erytromycine (CYP3A4-remmer):

Toediening van meervoudige doses erytromycine en sirolimusdrank verhoogde de snelheid en mate van absorptie van beide geneesmiddelen significant. De C_{max}, de t_{max} en de AUC van sirolimus in volbloed werden respectievelijk 4,4-, 1,4- en 4,2-voudig verhoogd. De C_{max}, t_{max} en AUC van erytromycinebase in plasma werden respectievelijk 1,6-, 1,3- en 1,7-voudig verhoogd. Sirolimusconcentraties moeten gecontroleerd worden en toepasselijke dosisverlagingen van beide geneesmiddelen moeten overwogen worden.

Ciclosporine (CYP3A4-substraat):

De snelheid en mate van absorptie van sirolimus werd significant verhoogd door ciclosporine A (CsA). Sirolimus (5 mg) dat gelijktijdig, en 2 uur (5 mg) en 4 uur (10 mg) na CsA (300 mg) werd toegediend, resulteerde in een respectievelijk ongeveer 183%, 141% en 80% verhoogde sirolimus-AUC. Het effect van CsA werd ook gereflecteerd door verhoging van de C_{max} en de t_{max} van sirolimus. Wanneer het 2 uur voor CsA-toediening werd gegeven, werden de sirolimus-C_{max} en -AUC niet beïnvloed. Een enkelvoudige dosis sirolimus beïnvloedde de farmacokinetiek van ciclosporine (micro-emulsie) bij gezonde vrijwilligers niet bij gelijktijdige toediening of met tussenpauzes van 4 uur. Het wordt aanbevolen om Rapamune 4 uur na ciclosporine (micro-emulsie) toe te dienen.

Cannabidiol (P gp-remmer)

Er zijn meldingen gedaan van verhoogde bloedspiegels van sirolimus bij gelijktijdig gebruik met cannabidiol. Gelijktijdige toediening van cannabidiol en een andere oraal toegediende mTOR remmer in een onderzoek bij gezonde vrijwilligers leidde tot een toename van de blootstelling aan de mTOR-remmer met een factor van ongeveer 2,5 voor zowel Cmax als AUC, als gevolg van de remming van intestinale P gp-efflux door cannabidiol. Voorzichtigheid is geboden wanneer cannabidiol en Rapamune gelijktijdig worden toegediend, waarbij nauwlettend op bijwerkingen moet worden gecontroleerd. Controleer de bloedspiegels van sirolimus en pas de dosis indien nodig aan (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Orale anticonceptiva

Er is geen klinisch significante farmacokinetische interactie waargenomen tussen Rapamune drank en 0,3 mg norgestrel/0,03 mg ethinyloestradiol. Alhoewel de resultaten van een geneesmiddelinteractie-onderzoek van een enkelvoudige dosis en een oraal anticonceptivum het ontbreken van een farmacokinetische interactie suggereert, kan op grond van de resultaten niet worden uitgesloten dat tijdens langdurige behandeling met Rapamune mogelijke veranderingen in de farmacokinetiek van invloed kunnen zijn op de werkzaamheid van het orale anticonceptivum.

Andere mogelijke interacties

Remmers van CYP3A4 kunnen het metabolisme van sirolimus verlagen en de sirolimusconcentratie in bloed verhogen. Zulke remmers omvatten bepaalde antischimmelmiddelen (bijvoorbeeld clotrimazol, fluconazol, itraconazol, voriconazol), bepaalde antibiotica (bijvoorbeeld troleandomycine, telitromycine, claritromycine), bepaalde proteaseremmers (bijvoorbeeld ritonavir, indinavir, boceprevir en telaprevir), nicardipine, bromocriptine, cimetidine, danazol en letermovir.

CYP3A4-inductoren kunnen het metabolisme van sirolimus verhogen en de sirolimusconcentratie in bloed verlagen (bijvoorbeeld St. Janskruid (*Hypericum perforatum*), anticonvulsiva: carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne).

Alhoewel sirolimus het humaan microsomale leverenzym cytochroom P_{450}, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 en CYP3A4/5 *in vitro* remt, wordt niet verwacht dat het actieve bestanddeel de activiteit van deze iso-enzymen *in vivo* zal remmen, aangezien de concentraties van sirolimus die nodig zijn voor remming veel hoger zijn dan de concentraties die gezien worden bij patiënten die therapeutische doses Rapamune ontvangen. Remmers van P-gp kunnen de efflux van sirolimus uit darmcellen verlagen en de concentratie van sirolimus verhogen.

Grapefruitsap beïnvloedt het door CYP3A4 tot stand gebrachte metabolisme en dient daarom te worden vermeden.

Farmacokinetische interacties met gastrointestinale prokinetische middelen zoals cisapride en metoclopramide kunnen worden waargenomen.

Geen klinisch significante farmacokinetische interactie werd waargenomen tussen sirolimus en enige van de volgende stoffen: aciclovir, atorvastatine, digoxine, glibenclamide, methylprednisolon, nifedipine, prednisolon en trimethoprim/sulfamethoxazol.

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Tijdens de behandeling met Rapamune en gedurende 12 weken na het stoppen met Rapamune dient effectieve anti-conceptie gebruikt te worden (zie rubriek 4.5).

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van sirolimus bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Rapamune dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk. Effectieve anticonceptie moet worden gebruikt gedurende Rapamune-behandeling en gedurende 12 weken nadat Rapamune is gestaakt.

Borstvoeding

Na toediening van radioactief gemerkt sirolimus wordt radioactiviteit uitgescheiden in de melk van lacterende ratten. Het is niet bekend of sirolimus in humane moedermelk wordt uitgescheiden. Vanwege de mogelijkheid van bijwerkingen van sirolimus bij zuigelingen die borstvoeding krijgen, dient de borstvoeding gedurende de behandeling met Rapamune te worden gestaakt.

Vruchtbaarheid

Bij enkele met Rapamune behandelde patiënten zijn stoornissen van spermaparameters gemeld. In de meeste gevallen waren deze effecten reversibel na het staken van Rapamune (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Rapamune heeft geen bekende invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen waargenomen bij profylaxe van orgaanafstoting bij niertransplantatie

De meest frequent gemelde bijwerkingen (komen voor bij >10% van de patiënten) zijn trombocytopenie, anemie, pyrexie, hypertensie, hypokaliëmie, hypofosfatemie, urineweginfectie, hypercholesterolemie, hyperglykemie, hypertriglyceridemie, buikpijn, Lymfocèle, perifeer oedeem, artralgie, acne,

diarree, pijn, constipatie, misselijkheid, hoofdpijn, verhoogd creatinine in het bloed en verhoogd lactaatdehydrogenase (LDH) in bloed.

De incidentie van elke bijwerking kan toenemen naarmate de dalconcentratie van sirolimus hoger wordt.

Onderstaande lijst van bijwerkingen is gebaseerd op ervaring uit klinische onderzoeken en postmarketing ervaring.

Binnen iedere systeem/orgaanklasse zijn bijwerkingen gerangschikt naar frequentie (verwacht aantal patiënten dat de bijwerking krijgt), waarbij gebruik wordt gemaakt van de volgende categorieën: zeer vaak (≥1/10); vaak (≥1/100, <1/10); soms (≥1/1.000, <1/100); zelden (≥1/10.000, <1/1.000); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

De meeste patiënten kregen immunosuppressieve middelen waaronder Rapamune in combinatie met andere immunosuppressieve geneesmiddelen.

Systeem/ orgaanklasse	**Zeer vaak (≥1/10)**	**Vaak (≥1/100, <1/10)**	**Soms (≥1/1.000, <1/100)**	**Zelden (≥1/10.000, <1/1.000)**	**Frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)**
Infecties en parasitaire aandoeningen	Pneumonie Fungale infectie Virale infectie Bacteriële infectie Herpes simplex-infectie Urineweg-infectie	Sepsis Pyelonefritis Cytomegalovi-rus-infectie Herpes zoster veroorzaakt door het varicella-zostervirus	*Clostridium difficile* colitis Mycobacteriële infectie (inclusief tuberculose) Epstein-Barr-virusinfectie		
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)		Niet-melanome huidkanker*	Lymfoom* Maligne melanoom* Post-transplantatie lymfoprolifera-tieve aandoening		Neuro-endocrien carcinoom van de huid*
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	Trombocy-topenie Anemie Leukopenie	Hemolytisch-uremisch syndroom Neutropenie	Pancytopenie Trombotische trombocyto-penische purpura		
Immuun-systeem-aandoeningen		Overgevoe-ligheid (waaronder angio-oedeem, anafylactische reactie en anafylactoïde reactie)			
Voedings- en stofwisselings-stoornissen	Hypokalië-mie Hypofosfa-temie Hyperlipide-mie (waaronder hypercholes-terolemie) Hypergly-kemie Hypertrigly-ceridemie Diabetes mellitus				
Zenuwstelsel-aandoeningen	Hoofdpijn				Posterieur reversibel encephalopathie syndroom
Hartaandoeningen	Tachycardie	Pericardeffusie			
Bloedvataan-doeningen	Hypertensie Lymfocèle	Veneuze trombose (waaronder diepveneuze trombose)	Lymfoedeem		

Ademhalings-stelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		Longembolie Pneumonitis* Pleura-effusie Epistaxis	Longbloeding	Alveolaire proteïnose	
Maagdarm-stelsel-aandoeningen	Buikpijn Constipatie Diarree Misselijkheid	Pancreatitis Stomatitis Ascites			
Lever- en gal-aandoeningen	Abnormale leverfunctie-test (waaronder verhoogd alanineaminotransferase en verhoogd aspartaataminotransferase)		Leverfalen*		
Huid- en onderhuidaan-doeningen	Uitslag Acne		Exfoliatieve dermatitis	Hypersensitieve vasculitis	
Skeletspierstel-sel- en bindweefsel-aandoeningen	Artralgie	Osteonecrose			
Nier- en urinewegaan-doeningen	Proteïnurie		Nefrotisch syndroom (zie rubriek 4.4) Focale segmentale glomerulo-sclerose*		
Voortplantings-stelsel- en borstaandoe-ningen	Menstruatie-stoornissen (inclusief amenorroe en menorragie)	Eierstokcysten			
Algemene aandoeningen en toedienings-plaats-stoornissen	Oedeem Perifeer oedeem Pyrexie Pijn Verstoorde wondgene-zing*				
Onderzoeken	Verhoogd lactaatde-hydrogenase in bloed Verhoogd creatinine in het bloed				

*zie onderstaande rubriek

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Immunosuppressie verhoogt de vatbaarheid voor het ontstaan van lymfomen en andere maligniteiten, vooral van de huid (zie rubriek 4.4).

Er zijn gevallen gemeld van zowel BK-virus geassocieerd met nefropathie als van JC-virus geassocieerde progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) bij patiënten die behandeld werden met immunosuppressiva, waaronder Rapamune.

Hepatotoxiciteit is gemeld. Het risico kan verhoogd zijn naarmate de dalconcentraties van sirolimus hoger zijn. Er zijn zeldzame meldingen van gevallen van fatale levernecrose bij verhoogde dalconcentraties van sirolimus.

Bij patiënten die behandeld worden met immunosuppressiva, waaronder Rapamune, zijn gevallen voorgekomen van interstitiële longziekte (waaronder pneumonitis en soms bronchiolitis obliterans met organiserende pneumonie (BOOP) en pulmonale fibrosis), waarvan enkele fataal, zonder een geïdentificeerde infectieuze etiologie. In sommige gevallen verdween de interstitiële longziekte na het stoppen met of een dosis verlaging van Rapamune. Het risico kan verhoogd zijn met toenemende dalconcentraties van sirolimus.

Verstoorde genezing na transplantatiechirurgie is gemeld, waaronder fasciadehiscentie, incisionele hernia en disruptie van een anastomose (bijv. wond, vasculair, luchtweg, ureteraal, biliair).

Bij enkele met Rapamune behandelde patiënten zijn stoornissen van spermaparameters gemeld. In de meeste gevallen waren deze effecten reversibel na het staken van Rapamune (zie rubriek 5.3).

Bij patiënten met een vertraagde werking van transplantaat kan sirolimus het herstel van de nierfunctie vertragen.

Het gelijktijdig gebruik van sirolimus en een calcineurineremmer kan het risico op calcineurineremmer-geïnduceerde HUS/TTP/TMA vergroten.

Er is focale segmentale glomerulosclerose gemeld.

Er zijn ook meldingen geweest van vochtophoping, zoals perifeer oedeem, lymfe-oedeem, pleurale effusie en pericardiale effusies (inclusief hemodynamisch significante effusies bij kinderen en volwassenen) bij patiënten die Rapamune kregen.

In een onderzoek, waarin de veiligheid en werkzaamheid wordt geëvalueerd van conversie van calcineurineremmers naar sirolimus (streefwaarden van 12 tot 20 ng/ml) bij niertransplantatiepatiënten met een onderhoudsbehandeling, werd de werving gestopt in de subgroep patiënten (n=90) met een uitgangswaarde van de glomerulusfiltratiesnelheid lager dan 40 ml/min (zie rubriek 5.1). Er was een groter aantal ernstige bijwerkingen waaronder pneumonieën, acute afstoting, verlies van het transplantaat en overlijden in deze behandelingsarm met sirolimus (n=60, mediane tijd na transplantatie 36 maanden).

Er zijn eierstokcysten en menstruatiestoornissen (inclusief amenorroe en menorragie) gemeld. Patiënten met symptomatische eierstokcysten dienen doorverwezen te worden voor een verdere evaluatie. De incidentie van eierstokcysten is mogelijk hoger bij premenopauzale vrouwen dan bij postmenopauzale vrouwen. In sommige gevallen verdwenen de eierstokcysten en deze menstruatiestoornissen na het stoppen met Rapamune.

Pediatrische patiënten

Gecontroleerde klinische onderzoeken met doseringen vergelijkbaar met de gebruikelijke indicatie voor het gebruik van Rapamune bij volwassenen zijn niet uitgevoerd met kinderen en adolescenten (jonger dan 18 jaar).

De veiligheid werd beoordeeld in een gecontroleerd klinisch onderzoek onder niertransplantatiepatiënten jonger dan 18 jaar met een verondersteld hoog immunologisch risico, gedefinieerd als een verleden met één of meer acute transplantaatafstotingen en/of de aanwezigheid van transplantaat-nefropathie in een nierbiopt (zie rubriek 5.1). Het gebruik van Rapamune in combinatie met calcineurineremmers en corticosteroïden werd in verband gebracht met een verhoogd risico op achteruitgang van de nierfunctie, afwijkende lipidewaarden in het serum (inclusief, maar niet beperkt tot verhoogde serumtriglyceriden en cholesterol) en urineweginfecties. Het bestudeerde behandelschema (continu gebruik van Rapamune in combinatie met calcineurineremmer) is niet geïndiceerd voor volwassenen of kinderen (zie rubriek 4.1).

In een ander onderzoek met niertransplantatiepatiënten van 20 jaar of jonger die was bedoeld om de veiligheid van progressieve afbouw van corticosteroïden (te beginnen zes maanden na transplantatie) uit een immunosuppressieve behandeling die bij de transplantatie werd geïnitieerd en bestond uit een volledige immunosuppressieve dosis met zowel Rapamune als een calcineurineremmer in combinatie met basiliximab-inductie te bepalen, werd bij 19 (6,9%) van de 274 geïncludeerde patiënten ontwikkeling van post-transplantatie lymfoproliferatie-aandoening (PTLD) gemeld. Onder 89 patiënten waarvan bekend was dat ze Epstein-Barr-virus (EBV) seronegatief waren voorafgaand aan de transplantatie, werd van 13 (15.6%) gemeld dat ze PTLD hadden ontwikkeld. Alle patiënten die PTLD hadden ontwikkeld waren jonger dan 18 jaar.

Er is onvoldoende ervaring om het gebruik van Rapamune bij kinderen en adolescenten aan te bevelen (zie rubriek 4.2).

Bijwerkingen waargenomen bij patiënten met S-LAM

De veiligheid werd beoordeeld in een gecontroleerd onderzoek bij 89 patiënten met LAM, waarvan 81 patiënten met S-LAM en van wie er 42 werden behandeld met Rapamune (zie rubriek 5.1). De bijwerkingen die in dit onderzoek werden waargenomen bij patiënten met S-LAM kwamen overeen met het bekende veiligheidsprofiel van het product voor de indicatie profylaxe van orgaanafstoting bij niertransplantatie, met als extra bijwerking gewichtsafname. Deze extra bijwerking werd in het onderzoek met een grotere incidentie gemeld voor Rapamune dan voor placebo (vaak, 9,5% vs. vaak, 2,6%).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via :

België: Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be - Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

Nederland: Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Tot op heden is er minimale ervaring met overdosering. Eén patiënt kreeg een episode van atriumfibrilleren na inname van 150 mg Rapamune. In het algemeen komen de bijwerkingen na een overdosis overeen met die genoemd in rubriek 4.8. Algemeen ondersteunende maatregelen dienen te worden genomen in alle gevallen van overdosering. Op basis van de slechte oplosbaarheid in water en de hoge mate van binding aan erytrocyten en plasma-eiwit van Rapamune wordt aangenomen dat Rapamune niet in enige significante mate uit te dialyseren zal zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Immunosuppressiva, ATC-code: L04AH01

Sirolimus remt T-cel-activatie die geïnduceerd wordt door de meeste stimuli door zowel calcium-afhankelijke als calciumonafhankelijke intracellulaire signaaltransductie te blokkeren. Onderzoek toont aan dat deze effecten worden bewerkstelligd door een mechanisme dat verschilt van dat van ciclosporine, tacrolimus en andere immunosuppressieve stoffen. Experimentele gegevens wijzen erop dat sirolimus zich bindt aan het specifiek cytosoleiwit FKPB-12 en dat het FKPB-12-sirolimuscomplex de activatie remt van het mTOR (mammalian Target Of Rapamycin), een essentieel kinase voor celcyclusprogressie. De remming van mTOR resulteert in blokkering van verschillende specifieke signaaltransductieroutes. Het nettoresultaat is de remming van lymfocytenactivatie, wat resulteert in immunosuppressie.

Bij dieren heeft sirolimus een direct effect op T- en B-celactivatie waardoor immuungemedieerde reacties, zoals allograftafstoting, worden onderdrukt.

Bij LAM is er sprake van longweefselinfiltratie door gladdespierachtige cellen met inactiverende mutaties van het tubereuze sclerose complex (TSC)-gen (LAM-cellen). Verlies van de TSC-genfunctie activeert de mTOR-signaalroute, hetgeen leidt tot cellulaire proliferatie en afgifte van lymfangiogene groeifactoren. Sirolimus remt de geactiveerde mTOR-route en daardoor de proliferatie van LAM-cellen.

Klinische onderzoeken

Profylaxe van orgaanafstoting
Patiënten met een laag tot matig immunologisch risico werden bestudeerd in het fase-3-onderzoek van ciclosporine-eliminatie–Rapamune-onderhoudsbehandeling waarin patiënten werden geïncludeerd die een donornier ontvingen van een dode of levende donor. Daarnaast werden hertransplantatiepatiënten geïncludeerd wiens eerdere transplantaat ten minste 6 maanden na de transplantatie had overleefd. Ciclosporine werd niet gestaakt bij patiënten die acute rejectie-episodes Banff-graad 3 doormaakten, die dialyseafhankelijk waren, die een serumcreatinine hoger dan 400 µmol/l hadden of die onvoldoende nierfunctie hadden om ciclosporinebeëindiging te ondersteunen. Patiënten met hoog immunologisch risico om hun transplantaat te verliezen werden niet in voldoende aantallen bestudeerd in de onderzoeken van ciclosporine-eliminatie–Rapamune-onderhoudsbehandeling en worden niet aanbevolen voor dit behandelingsregime.

Na 12, 24 en 36 maanden waren overleving van transplantaat en patiënt gelijk voor beide groepen. Na 48 maanden was er een statistisch significant verschil in transplantaatoverleving ten gunste van de groep die Rapamune kreeg na eliminatie van ciclosporine in vergelijking met de groep die met Rapamune en ciclosporine werd behandeld (inclusief en exclusief verlies tot follow-up). Er was een significant hoger percentage van door eerste biopsie bewezen afstoting in de ciclosporine-eliminatiegroep in vergelijking met de groep met ciclosporineonderhoudsbehandeling in de periode van post-randomisatie tot 12 maanden (respectievelijk 9,8% vs. 4,2%). Daarna was het verschil tussen de twee groepen niet significant.

De gemiddelde berekende glomerulusfiltratiesnelheid (GFR) was na 12, 24, 36, 48 en 60 maanden significant hoger voor patiënten die Rapamune volgend op ciclosporine-eliminatie kregen dan voor degenen die in de groep met Rapamune en ciclosporine zaten. Op basis van de analyse van gegevens van 36 maanden en daarna, waaruit een groeiend verschil in transplantaatoverleving en nierfunctie bleek alsmede een significant lagere bloeddruk in de groep met ciclosporine-eliminatie, werd besloten om proefpersonen uit de groep met Rapamune en ciclosporine te discontinueren. Met 60 maanden kwamen niet-dermale maligniteiten significant vaker voor in het cohort dat doorging met ciclosporine in vergelijking met het cohort dat met ciclosporine gestopt was (respectievelijk 8,4% vs. 3,8%). Voor huidcarcinomen was de mediane tijd tot eerste optreden significant vertraagd.

De veiligheid en werkzaamheid van de omzetting van calcineurineremmers in Rapamune in de onderhoudsbehandeling van niertransplantatiepatiënten (6-120 maanden na transplantatie) werd beoordeeld in een gerandomiseerd, multicenter, gecontroleerd onderzoek, gestratificeerd naar de berekende GFR als een uitgangswaarde (20-40 ml/min vs. hoger dan 40 ml/min). Concomitante immunosuppressieve stoffen waren onder meer mycofenolaatmofetil, azathioprine en corticosteroïden. Inclusie in het patiëntenstratum met een berekende uitgangswaarde van GFR lager dan 40 ml/min werd stopgezet vanwege een onbalans in veiligheidsgebeurtenissen (zie rubriek 4.8).

In het patiëntenstratum met een berekende uitgangswaarde van GFR hoger dan 40 ml/min was de nierfunctie over het algemeen niet verbeterd. De percentages acute afstoting, transplantaatverlies en sterfte waren na 1 en 2 jaar vergelijkbaar. Door behandeling opgetreden bijwerkingen kwamen frequenter voor in de eerste 6 maanden na omzetting in Rapamune. In het stratum met een berekende uitgangswaarde van GFR hoger dan 40 ml/min waren na 24 maanden de gemiddelde en mediane eiwit/creatinine-ratio's in urine significant hoger in de groep met conversie naar Rapamune dan in de groep waarin de calcineurineremmers werden gecontinueerd (zie rubriek 4.4). Nieuw begonnen nefrose (nefrotisch syndroom) werd eveneens gemeld (zie rubriek 4.8).

Na 2 jaar was het percentage niet-melanome huidmaligniteiten significant lager in de groep met omzetting in Rapamune dan in de groep met continuering van calcineurineremmers (1,8% en 6,9%). In een subgroep van de onderzoekspatiënten met een uitgangswaarde GFR hoger dan 40 ml/min en normale eiwitexcretie via de urine was de berekende GFR na 1 en 2 jaar hoger bij patiënten met omzetting in Rapamune dan bij de corresponderende subgroep van calcineurineremmers continuerende patiënten. De percentages acute afstoting, transplantaatverlies en sterfte waren vergelijkbaar, maar eiwitexcretie via de urine was verhoogd in de behandelingstak met Rapamune van deze subgroep.

In een open-label, gerandomiseerd, vergelijkend, multicenter onderzoek waarbij niertransplantatiepatiënten werden geconverteerd van tacrolimus naar sirolimus 3 tot 5 maanden na de transplantatie of op tacrolimus bleven, was er na 2 jaar geen significant verschil in de nierfunctie. Er waren meer bijwerkingen (99,2% vs. 91,1%, p = 0,002*) en meer stopzettingen van de behandeling vanwege bijwerkingen (26,7% vs. 4,1%, p < 0,001*) in de groep die werd geconverteerd naar sirolimus dan in de tacrolimusgroep. De incidentie van door middel van een biopt bevestigde acute afstoting was hoger (p = 0,020*) voor patiënten in de sirolimusgroep (11, 8,4%) dan in de tacrolimusgroep (2, 1,6%) over 2 jaar; in de sirolimusgroep waren de meeste afstotingen licht van ernst (8 van de 9 [89%] T-cel BCAR, 2 van de 4 [50%] antilichaamgemedieerde BCAR). Patiënten die bij hetzelfde biopt zowel antilichaamgemedieerde afstoting als T-celgemedieerde afstoting vertoonden, werden voor elke categorie één keer geteld. Van de patiënten die werden geconverteerd naar sirolimus ontwikkelden er meer nieuw begonnen diabetes, gedefinieerd als 30 dagen of langer continu gebruik of ten minste 25 dagen non-stop (zonder onderbreking) gebruik van een diabetesbehandeling na randomisatie, een nuchtere glucose van ≥126 mg/dl of een niet-nuchtere glucose van ≥200 mg/dl na randomisatie (18,3% vs. 5,6%, p = 0,025*). Een lagere incidentie van plaveiselcelcarcinoom van de huid werd waargenomen in de sirolimusgroep (0% vs. 4,9%). *Opmerking: p-waarden niet gecontroleerd voor meerdere testen.

In twee multicenter, klinische onderzoeken hadden de groepen met *de novo* niertransplantatiepatiënten behandeld met sirolimus, mycofenolaatmofetil (MMF), corticosteroïden en een IL-2-receptorantagonist significant hogere acute afstotingspercentages en numeriek hogere sterftepercentages dan de groepen met patiënten behandeld met een calcineurineremmer, MMF, corticosteroïden en een IL-2-receptorantagonist (zie rubriek 4.4). De nierfunctie was niet beter in de behandelarmen met *de novo* sirolimus zonder calcineurineremmer. Een verkort toedieningsschema voor daclizumab is in een van deze onderzoeken gebruikt.

In een gerandomiseerde, vergelijkende evaluatie van ramipril versus placebo voor de preventie van proteïnurie bij niertransplantatiepatiënten die werden omgezet van calcineurineremmers op sirolimus, werd, gedurende 52 weken, een verschil in het aantal patiënten met BCAR waargenomen [respectievelijk 13 (9,5%) vs. 5 (3,2%); p = 0,073]. Patiënten met een startdosering ramipril 10 mg hadden een hoger percentage BCAR (15%)

vergeleken met patiënten met een startdosering ramipril 5 mg (5%). De meeste gevallen van afstoting traden op in de eerste zes maanden na omzetting en waren mild van aard; er werden geen gevallen van transplantaatverlies gemeld tijdens het onderzoek (zie rubriek 4.4).

Sporadische lymfangioleiomyomatose (S-LAM)-patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van Rapamune voor de behandeling van S-LAM werden beoordeeld in een gerandomiseerd, dubbelblind, multicenter, gecontroleerd onderzoek. In dit onderzoek werd Rapamune (dosis aangepast naar 5-15 ng/ml) vergeleken met placebo bij patiënten met TSC-LAM of S-LAM gedurende een 12 maanden durende behandelingsperiode, gevolgd door een 12 maanden durende observatieperiode. Negenentachtig (89) patiënten, waarvan 81 S-LAM-patiënten, werden gerekruteerd in 13 onderzoekscentra in de Verenigde Staten, Canada en Japan. Van de S-LAM-patiënten werden er 39 gerandomiseerd naar placebo en 42 naar Rapamune. Het belangrijkste inclusiecriterium was een post-bronchodilatoir geforceerd uitademingsvolume in 1 seconde (FEV1)
≤ 70% van de voorspelde waarde tijdens het bezoek bij baseline. Geïncludeerde S-LAM-patiënten hadden een matig gevorderde longaandoening, met een uitgangs-FEV1 van 49,2 ± 31,6% (gemiddelde ± SD) van de voorspelde waarde. Het primaire eindpunt was het verschil tussen de groepen in de mate verandering (helling) in FEV1. Tijdens de behandelingsperiode bij patiënten met S-LAM bedroeg de gemiddelde ± SE FEV1-helling -12 ± 2 ml per maand in de placebogroep en 0,3 ± 2 ml per maand in de Rapamune-groep (p < 0,001). Het absolute verschil tussen de groepen in de gemiddelde verandering in FEV1 gedurende de behandelingsperiode bedroeg 152 ml, of ongeveer 11% van de gemiddelde FEV1 bij rekrutering.

Bij S-LAM-patiënten had de sirolimusgroep in vergeljiking met de placebogroep een verbetering vanaf baseline tot 12 maanden daarna in metingen van de geforceerde vitale capaciteit (respectievelijk -12 ± 3 vs. 7 ± 3 ml per maand, p<0,001), vasculaire endotheliale groeifactor D in het serum (VEGF-D; respectievelijk -8,6 ± 15,2 vs. -85,3 ± 14,2 pg/ml per maand, p < 0,001), en score voor kwaliteit van leven (*Visual Analogue Scale – Quality of Life* [VAS-QOL]: respectievelijk -0,3 ± 0,2 vs. 0,4 ± 0,2 per maand, p = 0,022) en functionele prestatie (respectievelijk -0,009 ± 0,005 vs. 0,004 ± 0,004 per maand, p = 0,044). Er was geen significant verschil tussen de groepen in dit interval in verandering van de functionele residuele capaciteit, de 6-minuten-loopafstand, diffusiecapaciteit van de longen voor koolmonoxide, of de score voor algemeen welzijn bij patiënten met S-LAM.

Pediatrische patiënten

Rapamune werd onderzocht in een 36 maanden durend gecontroleerd klinisch onderzoek met niertransplantatiepatiënten jonger dan 18 jaar met een verondersteld hoog immunologisch risico, gedefinieerd als een geschiedenis van een of meer acute transplantaat-afstotingen en/of de aanwezigheid van chronische transplantaat-nefropathie in een nierbiopt. De proefpersonen kregen Rapamune (sirolimus doelconcentraties van 5 tot 15 ng/ml) in combinatie met een calcineurineremmer en corticosteroïden of op calcineurineremmers gebaseerde immunosuppressie zonder Rapamune. De Rapamunegroep kon geen superioriteit aantonen ten opzichte van de controlegroep in termen van het eerste optreden van een door middel van een biopt bevestigde acute afstoting, verlies van het transplantaat of overlijden. In elke groep kwam één geval van overlijden voor. Het gebruik van Rapamune in combinatie met calcinuerineremmers en corticosteroïden werd geassocieerd met een verhoogd risico op achteruitgang van de nierfunctie, abnormale lipidewaarden in het serum (inclusief maar niet beperkt tot verhoogde serumtriglyceriden en totaal cholesterol) en urineweginfecties (zie rubriek 4.8).

Een onacceptabel hoge frequentie van PTLD werd gezien in een pediatrisch klinisch transplantatie-onderzoek wanneer een volledige dosis Rapamune werd toegediend aan kinderen en adolescenten als toevoeging op een volledige dosis calcineurineremmers met basiliximab en corticosteroïden (zie rubriek 4.8).

In een retrospectieve beoordeling van hepatische veno-occlusieve ziekte (VOD) bij patiënten die myelo-ablatieve stamceltransplantatie ondergingen met cyclosfosfamide en totale lichaamsbestraling, werd een verhoogde incidentie van hepatische VOD waargenomen bij patiënten die werden behandeld met Rapamune, vooral bij gelijktijdig gebruik met methotrexaat.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Veel van de algemene farmacokinetische informatie is verkregen tijdens gebruik van Rapamune drank, deze informatie wordt eerst samengevat. Informatie, direct gerelateerd aan het tabletpreparaat wordt specifiek samengevat onder *Orale tablet*.

Drank

Na toediening van Rapamune drank wordt sirolimus snel geabsorbeerd, met een tijd tot piekconcentratie van 1 uur bij gezonde proefpersonen die een enkele dosis kregen en van 2 uur bij patiënten met een stabiel niertransplantaat die meerdere doses kregen. De systemische beschikbaarheid van sirolimus in combinatie met gelijktijdig toegediend ciclosporine (Sandimune) is ongeveer 14%. Na herhaalde toediening stijgt de gemiddelde bloedconcentratie van sirolimus ongeveer 3-voudig. De terminale halfwaardetijd bij stabiele niertransplantatiepatiënten na meerdere orale doses was 62 ± 16 uur. De effectieve halfwaardetijd is echter korter en de gemiddelde steady-stateconcentraties werden na 5 tot 7 dagen bereikt. De bloed/plasmaverhouding (B/P) van 36 geeft aan dat sirolimus uitgebreid verdeeld wordt over gevormde bloedelementen.

Sirolimus is een substraat voor zowel cytochroom P450 IIIA4 (CYP3A4) als P-glycoproteïne. Sirolimus wordt op ruime schaal gemetaboliseerd door O-demethylering en/of hydroxylering. Zeven belangrijke metabolieten, waaronder hydroxyl, demethyl en hydroxydemethyl, zijn identificeerbaar in volbloed. Sirolimus is de belangrijkste component in menselijk volbloed en draagt voor meer dan 90% bij aan de immunosuppressieve activiteit. Na een enkelvoudige dosis [^{14}C]-sirolimus bij gezonde vrijwilligers werd het grootste deel (91,1%) van de radioactiviteit teruggevonden in de feces en slechts een kleine hoeveelheid (2,2%) werd uitgescheiden in urine.

Klinische onderzoeken met Rapamune omvatten een onvoldoende aantal patiënten ouder dan 65 jaar om te kunnen bepalen of zij anders zullen reageren dan jongere patiënten. Gegevens over de dalconcentratie van sirolimus bij 35 niertransplantatiepatiënten ouder dan 65 jaar waren gelijk aan die in de volwassen populatie (n=822) in de leeftijd van 18 tot 65 jaar.

Bij pediatrische patiënten die werden gedialyseerd (30% tot 50% reductie in glomerulusfiltratiesnelheid) met een leeftijd variërend van 5 tot 11 jaar en van 12 tot 18 jaar was het gemiddelde voor het gewicht genormaliseerde CL/F groter bij jonge pediatrische patiënten (580 ml/uur/kg) dan bij oudere pediatrische patiënten (450 ml/uur/kg) in vergelijking met volwassenen (287 ml/uur/kg). Er was een grote variatie voor individuen binnen de leeftijdsgroepen.

Sirolimusconcentraties zijn gemeten in concentratie-gecontroleerde onderzoeken met pediatrische niertransplantatiepatiënten die ook ciclosporine en corticosteroïden kregen. De doeldalconcentratie was 10-20 ng/ml. Bij een steady state, kregen 8 kinderen in de leeftijd van 6-11 jaar gemiddelde +/- SD doses van 1,75 ± 0,71 mg/dag (0,064 ± 0,018 mg/kg, 1,65 ± 0,43 mg/m^2) terwijl 14 adolescenten in de leeftijd van 12-18 jaar gemiddelde ± SD doses kregen van 2,79 ± 1,25 mg/dag (0,053 ± 0,0150 mg/kg, 1,86 ± 0,61 mg/m^2). De jongere kinderen hadden een hoger gewicht-

genormaliseerde Cl/F (214 ml/uur/kg) vergeleken met adolescenten (136 ml/uur/kg). Deze gegevens wijzen erop dat kinderen hogere aan het lichaamsgewicht aangepaste doses nodig zouden kunnen hebben dan adolescenten en volwassenen om vergelijkbare doelconcentraties te bereiken. Echter, voor de ontwikkeling van zulke specifieke doseringsaanbevelingen voor kinderen zijn meer gegevens nodig om absoluut zeker te zijn.

Bij patiënten met lichte of matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh classificatie A of B) waren de gemiddelde waarden voor de AUC en $t_{½}$ van sirolimus met respectievelijk 61% en 43% verhoogd en was CL/F verlaagd met 33% vergeleken met normale gezonde proefpersonen. Bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child–Pugh classificatie C) waren de gemiddelde waarden voor Sirolimus AUC en $t_{½}$ met respectievelijk 210% en 170% verhoogd en was CL/F met 67% verlaagd vergeleken met normale gezonde proefpersonen. De langere halfwaardetijden waargenomen bij patiënten met een leverfunctiestoornis vertragen het bereiken van steady-state.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie

De farmacokinetiek van sirolimus is gelijk in verschillende populaties met een nierfunctie variërend van normaal tot afwezig (dialysepatiënten).

Orale tablet

De 0,5 mg tablet is niet geheel bioequivalent met de 1 mg, 2 mg en 5 mg tabletten in de vergelijking van C_{max}. Meervouden van de 0,5 tabletten dienen daarom niet gebruikt te worden ter vervanging van tabletten met andere sterkten.

Bij gezonde proefpersonen is de gemiddelde mate van biologische beschikbaarheid van sirolimus na enkelvoudige toediening van het tabletpreparaat ongeveer 27 % hoger dan bij de drank. De gemiddelde C_{max} was verlaagd met 35% en de gemiddelde t_{max} was verhoogd met 82%. Het verschil in biologische beschikbaarheid was minder uitgesproken bij toediening aan ontvangers van niertransplantaten in steady-state; therapeutische gelijkwaardigheid is aangetoond in een gerandomiseerd onderzoek met 477 patiënten. Wanneer patiënten worden overgezet van de drank naar een tabletpreparaat en vice versa dan wordt aanbevolen om dezelfde dosis te geven en de sirolimusdalconcentratie 1 tot 2 weken later te controleren om er zeker van te zijn dat deze binnen het aanbevolen doelbereik blijft. Ook wanneer wordt overgeschakeld tussen verschillende tabletsterkten is controle van dalconcentraties aanbevolen.

Bij 24 gezonde vrijwilligers die Rapamune kregen bij een vetrijke maaltijd, lieten de C_{max}, t_{max} en AUC verhogingen zien van respectievelijk 65%, 32% en 23 %. Om variabiliteit te minimaliseren dienen Rapamune-tabletten consequent met dan wel zonder voedsel te worden ingenomen. Grapefruitsap beïnvloedt door CYP3A4 gemedieerd metabolisme en moet daarom worden vermeden.

Sirolimusconcentraties zijn na toediening van Rapamune-tabletten (5 mg) als enkelvoudige dosis aan gezonde vrijwilligers dosisproportioneel tussen 5 en 40 mg.

Klinische onderzoeken met Rapamune omvatten een onvoldoende aantal patiënten ouder dan 65 jaar om te kunnen bepalen of zij anders zullen reageren dan jongere patiënten. Rapamune tabletten die werden toegediend aan 12 niertransplantatiepatiënten ouder dan 65 jaar gaven resultaten vergelijkbaar met die van volwassen patiënten (n = 167) 18 tot 65 jaar.

Initiële therapie (2 tot 3 maanden na de transplantatie): Bij de meeste patiënten die Rapamune-tabletten kregen met een oplaaddosis van 6 mg gevolgd door een initiële onderhoudsdosis van 2 mg bereikte de sirolimusdalconcentraties in volbloed snel de steady-stateconcentraties binnen het aanbevolen doelbereik (4 tot 12 ng/ml, chromatografisch assay). Op basis van gegevens 1 en 3 maanden na de transplantatie verzameld bij 13 niertransplantatiepatiënten waren de farmacokinetische parameters van sirolimus na een dagelijkse dosis van 2 mg Rapamune toegediend in combinatie met ciclosporine micro-emulsie (4 uur vóór de Rapamune-tabletten) en corticosteroïden: $C_{min,ss}$ 7,39 ± 2,18 ng/ml, $C_{max,ss}$ 15,0 ± 4,9 ng/ml, $t_{max,ss}$ 3,46 ± 2,40 uur, $AUC\tau_{,ss}$ 230 ± 67 ng.uur/ml, CL/F/WT 139 ± 63 ml/uur/kg (parameters berekend uit resultaten van LC/MS/MS-assays). De corresponderende resultaten voor de drank in hetelfde klinische onderzoek waren $C_{min,ss}$ 5,40 ± 2,50 ng/ml, $C_{max,ss}$ 14,4 ± 5,3 ng/ml, $t_{max,ss}$ 2,12 ± 0,84 uur, $AUC\tau_{,ss}$ 194 ± 78 ng.uur/ml, CL/F/WT 173 ± 50 ml/uur/kg. De dalconcentraties van sirolimus in volbloed als gemeten met LC/MS/MS waren significant gecorreleerd (r^2 = 0,85) met de $AUC_{\tau,ss}$.

Gebaseerd op controle van alle patiënten gedurende de periode van gelijktijdige therapie met ciclosporine waren de gemiddelde (10^e, 90^e percentiel) dalconcentraties (uitgedrukt in chromatografische assaywaarden) en dagelijkse doses respectievelijk 8,6 ± 3,0 ng/ml (5,0 tot 13 ng/ml) en 2,1 ± 0,70 mg (1,5 tot 2,7 mg) (zie rubriek 4.2).

Onderhoudstherapie: Van maand 3 tot maand 12 na het staken van ciclosporine waren de gemiddelde (10^e, 90^e percentiel) dalconcentraties (uitgedrukt in chromatografische assaywaarden) en dagelijkse doses respectievelijk 19 ± 4,1 ng/ml (14 tot 24 ng/ml) en 8,2 ± 4,2 mg (3,6 tot 13,6 mg) (zie rubriek 4.2). Daarom was de dosis sirolimus ongeveer 4 keer zo hoog om te compenseren voor zowel de afwezigheid van de farmacokinetische interactie met ciclosporine (2-voudige verhoging) als voor de gestegen behoefte aan immunosuppressie bij afwezigheid van ciclosporine (2-voudige verhoging).

Lymfangioleiomyomatose (LAM)

In een klinisch onderzoek bij patiënten met LAM bedroeg de mediane dalconcentratie van sirolimus in volbloed na inname van sirolimus-tabletten in een dosis van 2 mg/dag gedurende 3 weken 6,8 ng/ml (interkwartiel bereik 4,6 tot 9,0 ng/ml; n = 37). Met concentratiecontrole (doelconcentraties 5 tot 15 ng/ml) bedroeg de mediane sirolimusconcentratie aan het einde van 12 maanden behandeling 6,8 ng/ml (interkwartiel bereik 5,9 tot 8,9 ng/ml; n = 37).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bijwerkingen die niet werden gezien tijdens de klinische onderzoeken, maar werden gezien bij dieren bij blootstellingsniveaus overeenkomend met klinische blootstellingniveaus en met mogelijke relevantie voor klinisch gebruik waren als volgt: vacuolisatie van eilandcellen in de pancreas, testiculaire tubulaire degeneratie, gastro-intestinale ulceratie, botfracturen en callus, hepatische hematopoëse en pulmonale fosforlipidose.

Sirolimus was niet mutageen in het *in vitro* bacteriële reverse-mutatieassay, het chromosomale aberratieassay van ovariumcellen van Chinese hamsters, het forward-mutatieassay van lymfoomcellen van muizen of het *in vivo* micronucleusassay bij muizen.

Carcinogeniteitsonderzoeken met muizen en ratten lieten een verhoogde incidentie zien van lymfomen (mannelijke en vrouwelijke muizen), hepatocellulair adenoom en carcinoom (mannelijke muizen) en granulocytaire leukemie (vrouwelijke muizen). Het is bekend dat maligniteiten (lymfomen) secundair aan het chronische gebruik van immunosuppressieve stoffen kunnen voorkomen en dat ze in zeldzame gevallen bij patiënten zijn gerapporteerd. Bij de muizen was het aantal chronische ulceratieve huidlaesies verhoogd. De veranderingen kunnen gerelateerd zijn aan chronische immunosuppressie. Bij de ratten waren adenomen van testiculaire interstitiumcellen waarschijnlijk indicatief voor een soortafhankelijke respons op de concentratie van luteïniserend hormoon, die gewoonlijk als weinig klinisch relevant worden beschouwd.

In reproductietoxiciteitsonderzoeken werd een verlaagde vruchtbaarheid bij mannelijke ratten waargenomen. Gedeeltelijk reversibele reducties in spermatellingen werden gerapporteerd in een 13 weken durend onderzoek met ratten. Reductie van het testikelgewicht en/of histologische laesies (bijvoorbeeld tubulaire atrofie en tubulaire reuzencellen) werden waargenomen bij ratten en in een onderzoek met apen. Bij ratten veroorzaakte sirolimus embryonale/foetale toxiciteit die zich manifesteerde als mortaliteit en verlaagd foetaal gewicht (met bijbehorende vertraging van ossificatie van het skelet) (zie rubriek 4.6).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Lactosemonohydraat
Macrogol
Magnesiumstearaat
Talk.

Tabletomhulling:

Rapamune 0,5 mg omhulde tabletten
Macrogol
Glycerylmono-oleaat
Farmaceutische lak (schellak)
Calciumsulfaat
Microkristallijne cellulose
Sucrose
Titaandioxide
Bruin ijzeroxide (E172)
Geel ijzeroxide (E172)
Poloxameer 188
α-tocoferol
Povidon
Carnaubawas
Drukinkt (schellak, rood ijzeroxide, propyleenglycol [E1520], geconcentreerde ammoniakoplossing, simethicon)

Rapamune 1 mg omhulde tabletten
Macrogol
Glycerylmono-oleaat
Farmaceutische lak (schellak)
Calciumsulfaat
Microkristallijne cellulose
Sucrose
Titaandioxide
Poloxameer 188
α-tocoferol
Povidon
Carnaubawas
Drukinkt (schellak, rood ijzeroxide, propyleenglycol [E1520], geconcentreerde ammoniakoplossing, simethicon)

Rapamune 2 mg omhulde tabletten
Macrogol
Glycerylmono-oleaat
Farmaceutische lak (schellak)
Calciumsulfaat
Microkristallijne cellulose
Sucrose
Titaandioxide
Geel ijzeroxide (E172)
Bruin ijzeroxide (E172)
Poloxameer 188
α-tocoferol
Povidon
Carnaubawas
Drukinkt (schellak, rood ijzeroxide, propyleenglycol [E1520], geconcentreerde ammoniakoplossing, simethicon)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Rapamune 0,5 mg omhulde tabletten
3 jaar.

Rapamune 1 mg omhulde tabletten
3 jaar.

Rapamune 2 mg omhulde tabletten
3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Doorzichtige polyvinylchloride (PVC)/polyethyleen (PE)/polychloortrifluorethyleen (Aclar) aluminium blisterverpakkingen van 30 en 100 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Brussel

België

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Rapamune 0,5 mg omhulde tabletten
EU/1/01/171/013-014

Rapamune 1 mg omhulde tabletten
EU/1/01/171/007-008

Rapamune 2 mg omhulde tabletten
EU/1/01/171/009-010

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 maart 2001
Datum van laatste verlenging: 13 maart 2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

09/2024

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau http://www.ema.europa.eu.

24I10