

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rapamune 2 mg omhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere Rapamune tablet bevat 2 mg sirolimus.

Hulpstoffen:

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Omhulde tablet

Geel tot beige gekleurde, driehoekvormige omhulde tablet met de aanduiding “RAPAMUNE 2 mg” aan één kant.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Rapamune is alleen voor oraal gebruik.

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

Gebruik bij volwassenen

Initiële therapie (2 tot 3 maanden na de transplantatie): Het normale dosisregime voor Rapamune is een orale oplaaddosis van 6 mg, toegediend zo snel mogelijk na de transplantatie, gevolgd door 2 mg, eenmaal daags. Daarna dient de dosis Rapamune individueel te worden aangepast, indien nodig, om een volbloed dalconcentratie van 4 tot 12 ng/ml te bereiken (chromatografisch assay; zie *Therapeutische controle van het geneesmiddel*). De Rapamune therapie dient geoptimaliseerd te worden door middel van een geleidelijk verminderend regime van steroïden en ciclosporine micro-emulsie. De gesuggereerde ciclosporine dalconcentraties voor de eerste 2-3 maanden na transplantatie zijn 150-400 ng/ml (monokonaal assay of gelijkwaardige techniek).

Onderhoudstherapie: Ciclosporine dient progressief te worden afgebouwd in 4 tot 8 weken en de dosis Rapamune dient te worden aangepast om volbloed dalspiegels tussen 12 en 20 ng/ml (chromatografisch assay; zie *Therapeutische controle van het geneesmiddel*) te bereiken. Rapamune moet met corticosteroiden 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 deze patiënten, dient, wanneer klinisch verantwoord, Rapamune te worden beëindigd en een alternatieve immunosuppressieve therapie te worden ingesteld.

Gebruik bij negroïde patiënten: Er is beperkte informatie waaruit blijkt dat negroïde donornier ontvangers (voornamelijk Afrikaans-Amerikaans) hogere doses en dalconcentraties sirolimus nodig hebben om een zelfde effect te bereiken als in niet-negroïde patiënten. Op dit moment zijn de gegevens over effectiviteit en veiligheid te beperkt om specifieke aanbevelingen toe te staan voor het gebruik van sirolimus bij negroïde patiënten.

Gebruik bij kinderen en adolescenten (18 jaar): Er is onvoldoende ervaring om het gebruik van sirolimus bij kinderen en adolescenten aan te bevelen. Beperkte farmacokinetische gegevens bij kinderen zijn beschikbaar (zie Farmacokinetische gegevens, rubriek 5.2).

Gebruik bij oudere patiënten (> 65 jaar): Klinische studies met Rapamune drank omvatten een onvoldoende aantal patiënten ouder dan 65 jaar om te kunnen bepalen of zij anders zullen reageren dan jongere patiënten. Gegevens over de dalspiegel van sirolimus bij 35 niertransplantatiepatiënten ouder dan 65 jaar waren gelijkwaardig aan die in de volwassen populatie (n=822) in de leeftijd van 18 tot 65 jaar. Rapamune tabletten die werden toegediend aan 12 niertransplantatiepatiënten > 65 jaar gaven ook gelijklopende resultaten ten opzichte van volwassen patiënten (n=167) tussen 18 en 65 jaar.

Gebruik bij patiënten met een nierfunctiestoornis: Aanpassing van de dosering is niet nodig (zie rubriek 5.2).

Gebruik bij patiënten met lichte of matige leverinsufficiëntie: Het wordt aanbevolen om de dalspiegel van sirolimus in volbloed nauwlettend te controleren bij patiënten met leverinsufficiëntie. Het is niet nodig de Rapamune oplaaddosis aan te passen (zie rubriek 5.2).

Gebruik bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie:

De farmacokinetiek van sirolimus is niet geëvalueerd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.

Therapeutische controle van het geneesmiddel: De meeste patiënten die 4 uur na ciclosporine 2 mg Rapamune kregen toegediend, hadden volbloeddalconcentraties van sirolimus binnen het doelconcentratie bereik van 4 tot 12 ng/ml (uitgedrukt in chromatografische assaywaarden). Voor optimale behandeling is controle van de concentratie van het geneesmiddel nodig in alle patiënten. De spiegel van sirolimus in volbloed dient nauwlettend gecontroleerd te worden in de volgende populaties: (1) bij patiënten met leverinsufficiëntie; (2) als inductors of remmers van CYP 3A4 gelijktijdig worden toegediend en na beëindiging van het gebruik hiervan (zie rubriek 4.5); en/of (3) indien de dosering van ciclosporine aanzienlijk is verlaagd of beëindigd, daar deze populaties waarschijnlijk speciale dosering nodig hebben.

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

Om variabiliteit te minimaliseren, dient Rapamune steeds op dezelfde tijd met betrekking tot ciclosporine te worden ingenomen, 4 uur na de ciclosporine dosis, en consequent of met of zonder voedsel (zie rubriek 5.2). Optimaal dienen aanpassingen in de dosering van Rapamune gebaseerd te zijn op meer dan 1 enkele dalconcentratie, meer dan 5 dagen na de vorige aanpassing in de dosering gemeten. Patiënten kunnen overgezet worden van de drank naar de tabletten op basis van mg per mg. Het wordt aanbevolen dat 1 tot 2 weken na het overschakelen van formulering of tablet sterkte, een dalspiegel wordt bepaald om te bevestigen dat de dalspiegel binnen de aanbevolen doelconcentraties valt.

Na het beëindigen van behandeling met ciclosporine wordt een doel dalspiegel tussen 12 en 20 ng/ml (chromatografisch assay) aanbevolen. Ciclosporine remt het metabolisme van sirolimus en daardoor zal de sirolimusspiegel 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 zijn gedurende onderhoudstherapie (na het beëindigen van ciclosporine), kunnen deze aanpassingen bij de meeste patiënten gebaseerd worden op een eenvoudige verhouding: nieuwe Rapamunedosis = huidige dosis x (target-concentratie / huidige concentratie). Een loading-dosis dient overwogen te worden als toevoeging op een nieuwe onderhoudstherapie als het noodzakelijk is om de sirolimusconcentraties aanzienlijk te verhogen: Rapamune loading-dosis = 3 x (nieuwe onderhoudsdosis – huidige onderhoudsdosis). De maximale Rapamunedosis 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 loading-dosis, dient de loading-dosis in twee dagen toegediend te worden. Sirolimusconcentraties dienen minimaal drie tot vier dagen na de loading-dosis gecontroleerd te worden.

De aanbevolen 24-uur dalconcentratiewaarden voor sirolimus zijn gebaseerd op chromatografische methoden. Verschillende assaymethodologieën zijn gebruikt om de volbloedconcentraties van sirolimus te meten. Op dit moment worden in de klinische praktijk sirolimus volbloedconcentraties gemeten door zowel chromatografische als immuno-assay methodologieën. De concentratiewaarden die met deze twee methodologieën verkregen worden zijn niet onderling uitwisselbaar. Raadpleeg bij gebruik van een eigen immuno-assaysysteem altijd de informatie van de fabrikant om waarden aan te passen aan een referentie chromatografisch assay. 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 de target concentraties dienen gemaakt te worden aan de hand van de assay die gebruikt wordt om de dalconcentraties van sirolimus te bepalen.

Andere overwegingen voor gebruik: Ciclosporine (micro-emulsie) en andere medische of niet-medische producten kunnen een interactie aangaan met sirolimus (zie rubriek 4.5).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het actieve bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Rapamune is niet voldoende bestudeerd bij patiënten met een hoog immunologisch risico (zie rubriek 5.1).

Gelijktijdig gebruik met andere immunosuppressiva

Sirolimus werd in klinische studies gelijktijdig toegediend met de volgende stoffen: ciclosporine, azathioprine, mofetilmycophenolaat, corticosteroïden and cytotoxische antilichamen. Sirolimus in combinatie met andere immunosuppressiva is niet uitgebreid onderzocht.

Naar aanleiding van informatie uit de volgende klinische studies, wordt het gebruik van Rapamune, mofetilmycophenolaat en corticosteroïden in combinatie met IL-2 receptor antilichaam (IL2R Ab) inductie, niet aangeraden in de *de novo* niertransplantatiesetting (zie rubriek 5.1).

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.

De farmacokinetiek van Rapamune is niet bestudeerd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie. Het wordt aanbevolen om de dalspiegel van sirolimus regelmatig te bepalen bij patiënten met leverinsufficiëntie.

Gelijktijdige toediening van sirolimus met sterke remmers van CYP3A4 (zoals ketoconazol, voriconazol, itraconazol, telithromycine of clarithromycine) of met inductors van CYP3A4 (zoals rifampicine of rifabutine) wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Door immunosuppressie kan een verhoogde gevoeligheid voor infecties ontstaan en kan er een verhoogd risico zijn op het ontwikkelen van lymfoma's en andere maligniteiten, voornamelijk van de huid (zie rubriek 4.8). Oversuppressie van het immuunsysteem kan ook de vatbaarheid voor infecties verhogen, inclusief opportunistische infecties, fatale infecties en sepsis.

De veiligheid en effectiviteit van Rapamune zijn niet vastgesteld voor lever- of longtransplantatie patiënten en daarom wordt gebruik hiervoor niet aanbevolen.

In twee klinische studies bij de novo lever transplantatie patiënten was het gebruik van sirolimus plus ciclosporine of tacrolimus geassocieerd met een verhoging van hepatic artery trombose, waarvan de meeste gevallen leidden tot verlies van het transplantaat of overlijden.

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

Er zijn gevallen van soms fatale dehiscentie van de bronchiale anastomose gemeld bij de novo longtransplantatie-patiënten wanneer Rapamune werd gebruikt als onderdeel van een immunosuppressieve therapie.

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

In zeldzame gevallen heeft gelijktijdige toediening van sirolimus en ACE remmers geresulteerd in angioneurotisch oedeem-achtige reacties.

Zoals gebruikelijk voor patiënten met een verhoogd risico op huidkanker, moet blootstelling aan zonlicht en UV vermeden worden door middel van het dragen van beschermende kleding en het gebruik van zonneprodukten met een hoge beschermende factor.

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

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

Het gebruik van Rapamune bij niertransplantatiepatiënten was geassocieerd met verhoogd serum-cholesterol 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 lipide-verlagende 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 met Rapamune. De voordelen en risico's dienen ook te worden heroverwogen bij bestaande therapie met Rapamune bij patiënten met ernstige onbehandelbare hyperlipidemie.

Tijdens klinische studies, leek de gelijktijdige toediening van Rapamune en HMG-CoA reductasereammers en/of fibraten goed getolereerd te worden. Tijdens Rapamune behandeling dienen patiënten die een HMG-CoA reductasereammer en/of een fibraat krijgen toegediend gecontroleerd te worden op de mogelijke ontwikkeling van rhabdomyolyse en andere bijwerkingen zoals beschreven in de betreffende samenvattingen van de productkenmerken van deze middelen.

De nierfunctie dient te worden gecontroleerd gedurende de toediening van immunosuppressieve onderhoudstherapieën met Rapamune in combinatie met ciclosporine, en passende aanpassingen dienen te worden overwogen bij patiënten met verhoogde creatininespiegels in het 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 creatininespiegels in het serum en lagere berekende glomerulaire filtratiesnelheden in vergelijking met patiënten die werden behandeld met ciclosporine en placebo of azathioprine controles. Patiënten die met succes stopten met ciclosporine hadden lagere creatininespiegels in het serum en hogere berekende glomerulaire filtratiesnelheden evenals een lagere incidentie van kwaadaardige tumoren vergeleken met patiënten die ciclosporine bleven gebruiken. De voortgezette gelijktijdige toediening van ciclosporine en Rapamune als onderhoudstherapie kan niet worden aanbevolen.

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

Periodieke kwantitatieve controle op eiwit-excretie via de urine is aanbevolen. In een studie waarin de omzetting van calcineurine-remmers naar Rapamune in de onderhoudsbehandeling niertransplantatiepatiënten geëvalueerd werd, is gewoonlijk een vergrootte eiwit-excretie via de urine geobserveerd in de 6 tot 24 maanden na de omzetting naar Rapamune (zie rubriek 5.1). Nieuw geobserveerde nefrose (nefrotisch syndroom) werd ook gemeld in 2% van de patiënten in de studie (zie rubriek 4.8). De veiligheid en werkzaamheid van de omzetting van calcineurine-remmers naar Rapamune in onderhoudsbehandeling van niertransplantatiepatiënten is niet vastgesteld.

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

Sirolimus tabletten bevatten sucrose en lactose. Bij die patiënten die een voorgeschiedenis hebben van sucrase insufficiëntie, isomaltase insufficiëntie, fructose intolerantie, glucose malabsorptie, galactose malabsorptie, galactose intolerantie (b.v. galactosemie) of Lapp lactase deficiëntie, dient een zorgvuldige risk/benefit analyse te worden uitgevoerd voordat sirolimus tabletten worden voorgeschreven.

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 effluxpomp voor verscheidene geneesmiddelen, P-glycoproteïne (P-gp), gelokaliseerd in de dunne darm. Daarom kunnen de absorptie en daaropvolgende eliminatie van sirolimus worden beïnvloed door stoffen die deze eiwitten beïnvloeden. CYP3A4 remmers (zoals ketoconazol, voriconazol, itraconazol, telithromycine of clarithromycine) verlagen het metabolisme van sirolimus en verhogen de sirolimus niveau's. CYP3A4 inductors (zoals rifampicine of rifabutine) verhogen het metabolisme van sirolimus en verlagen de sirolimus niveau's. Gelijktijdige toediening van sirolimus met sterke CYP3A4 remmers of CYP3A4 inductors wordt niet aangeraden (zie rubriek 4.4).

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 een verhoging van C_{max} en t_{max} . Wanneer het 2 uur voor CsA toediening werd gegeven werden de sirolimus C_{max} en AUC niet beïnvloed. Een enkelvoudige dosis Rapamune 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.

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 en blootstelling aan sirolimus uit Rapamune drank, gereflecteerd in een verhoging van de C_{max} , t_{max} en AUC van sirolimus respectievelijk 4,4-, 1,4- en 10,9-voudig. Gelijktijdige toediening van sirolimus en ketoconazol wordt niet aanbevolen (Rubriek 4.4).

Voriconazol (CYP3A4 remmer): Voor gelijktijdige toediening van sirolimus (2 mg enkelvoudige dosis) met meervoudige doses orale voriconazol (400 mg elke 12 uur gedurende 1 dag, daarna 100 mg elke 12 uur gedurende 8 dagen) in gezonde personen 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} , t_{max} en AUC van sirolimus waren respectievelijk 1,4-maal, 1,3-maal, en 1,6-maal verhoogd. Sirolimus beïnvloedde de farmacokinetiek noch van diltiazem noch van zijn metabolieten desacetyldiltiazem en desmethyl diltiazem. Als diltiazem wordt toegediend, dient de sirolimus bloedspiegel gecontroleerd te worden en kan aanpassing van de dosis nodig zijn.

Verapamil (CYP3A4 remmer): Toediening van meervoudige doses verapamil en sirolimus orale oplossing beïnvloedde de snelheid en mate van absorptie van beide geneesmiddelen significant. Vol bloed sirolimus C_{max} , t_{max} en AUC werden respectievelijk 2,3-, 1,1- en 2,2-voudig verhoogd. Plasma S(-) verapamil C_{max} en AUC werden beide 1,5-voudig verhoogd, en t_{max} was met 24% afgenomen. Sirolimus niveau's moeten gecontroleerd worden en de juiste dosisverlagingen van beide geneesmiddelen moeten overwogen worden.

Erythromycine (CYP3A4 remmer): Toediening van meervoudige doses erythromycine en sirolimus orale oplossing beïnvloedde de snelheid en mate van absorptie van beide geneesmiddelen significant. Vol bloed sirolimus C_{max} , t_{max} en AUC werden respectievelijk 4,4-, 1,4- en 4,2-voudig verhoogd. De C_{max} , t_{max} en AUC van de basis plasma erythromycine werden respectievelijk 1,6-, 1,3- en 1,7-voudig verhoogd. Sirolimus niveau's moeten gecontroleerd worden en de juiste dosisverlagingen van beide geneesmiddelen moeten overwogen worden.

Orale anticonceptiva: Er is geen klinisch relevante interactie gezien tussen Rapamune drank en 0,3 mg norgestrel/0,03 mg ethinylestradiol. Alhoewel de resultaten van een geneesmiddelinteractiestudie met een enkelvoudige dosis met een oraal anticonceptivum het ontbreken van een farmacokinetische interactie suggereert, kunnen de resultaten niet de mogelijkheid van veranderingen in de farmacokinetiek uitsluiten die de effectiviteit van het oraal anticonceptivum beïnvloeden gedurende langdurige behandeling met Rapamune.

Andere mogelijke interacties:

Matige en zwakke remmers van CYP3A4 kunnen het metabolisme verlagen van sirolimus en de bloedspiegel van sirolimus verhogen (bijv. **calciumkanaalblokkers:** nifedipine; **antischimmelmiddelen:** clotrimazol, fluconazol; **antibiotica:** troleandomycine; **andere stoffen:** bromocriptine, cimetidine, danazol, **protease-remmers**).

Inductors van CYP3A4 kunnen het metabolisme van sirolimus verhogen en de bloedspiegel van sirolimus verlagen (bijv. St. Janskruid (*Hypericum perforatum*), **anticonvulsiva:** carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne).

Alhoewel sirolimus het humaan microsomaal 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 spiegel van sirolimus verhogen.

Grapefruitsap beïnvloedt het door CYP3A4 gemedieerde 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 geobserveerd tussen sirolimus en enige van de volgende stoffen: acyclovir, atorvastatine, digoxine, glibenclamide, methylprednisolon, nifedipine, prednisolon en trimethoprim/sulfametoazol.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen adequate gegevens over gebruik van sirolimus bij zwangere vrouwen. Studies bij dieren hebben reproductieve toxiciteit laten zien (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor mensen is onbekend. Rapamune dient niet te worden gebruikt tijdens de zwangerschap tenzij dat duidelijk noodzakelijk is. Effectieve anticonceptie moet worden toegepast gedurende Rapamune-behandeling en gedurende 12 weken nadat deze is gestopt.

Na toediening van radio-actief gemerkt sirolimus, wordt radioactiviteit uitgescheiden in de melk van lacterende ratten. Het is niet bekend of sirolimus wordt uitgescheiden in humane melk. Vanwege de mogelijkheid van bijwerkingen van sirolimus bij zuigelingen die borstvoeding krijgen, dient de borstvoeding gedurende de therapie te worden gestaakt.

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

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

4.8 Bijwerkingen

De meest frequent gemelde bijwerkingen van het geneesmiddel (komen voor bij > 10% van de patiënten) zijn trombocytopenie, anemie, hypokaliëmie, hypofosfatemie, urineweginfectie, hypercholesterolemia, hyperglykemie, hypertriglyceridemie, buikpijn, lymfocele, perifeer oedeem, artralgie, acne, diarree en verhoogd lactaatdehydrogenase (LDH).

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

Bijwerkingen gebaseerd op ervaringen van klinische studies en postmarketing ervaring zijn in de volgende tabel weergegeven gerangschikt naar systeem/orgaanklasse en frequentie van voorkomen. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. Er staan alleen bijwerkingen op de lijst waarvoor er tenminste een redelijk vermoeden van een causaal verband met Rapamune-behandeling bestaat.

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

Systeem/Orgaan-klasse	Zeer vaak (≥1/10)	Vaak (≥1/100 to <1/10)	Soms (≥1/1000 to <1/100)	Zelden (≥1/10000 tot <1/1000)
Infecties en parasitaire aandoeningen	Urineweginfectie	Sepsis Pneumonie Pyelonefritis Herpes simplex		

		Fungale, virale en bacteriële infecties (zoals mycobacterium-infecties, Epstein-Barr virus, CMV en Herpes zoster)		
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)		Huidkanker	Lymfoom/post-transplantatie lymfoproliferatieve aandoening	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Trombocytopenie Anemie	Trombotische trombocytopenische purpura/hemolytisch-uremisch syndroom Leucopenie Neutropenie	Pancytopenie	
Lever- en galaandoeningen		Abnormale leverfunctie testen		
Immuunsysteem-aandoeningen				Overgevoelighedsreacties waaronder anafylactische/anafylactoïde reacties, angio-oedeem, exfoliatieve dermatitis en allergische vasculitis (zie rubriek 4.4)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypokaliëmie Hypofosfatemie Hypercholesterolemie Hyperglykemie Hypertriglyceridemie			
Hartaandoeningen		Tachycardie	Pericardeffusie (inclusief hemodynamisch significante effusies bij kinderen en volwassenen)	
Bloedvat-aandoeningen	Lymfocele	Diepe veneuze trombose	Longembolie	Lymfoedeem
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		Pneumonitis Epistaxis	Longbloeding	
Maagdarmstelsel-	Buikpijn	Stomatitis	Pancreatitis	

aandoeningen	Diarree			
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Acne	Uitslag		
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Artralgie	Osteonecrose		
Nier- en urineweg-aandoeningen		Proteïnurie	Nefrotisch syndroom (zie rubriek 4.4)	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Perifeer oedeem	Abnormale wondheling Oedeem Pyrexie		
Onderzoeken	Verhoogd lactaatdehydrogenase	Verhoogde aspartaat aminotransferase Verhoogde alanine aminotransferase		

Immuunsuppressie verhoogt de gevoeligheid voor het ontwikkelen van lymfomen en andere maligniteiten, voornamelijk van de huid (zie rubriek 4.4).

Hepatotoxiciteit is gemeld, het risico kan verhoogd zijn naarmate de dalspiegels van sirolimus hoger zijn. Er zijn zeldzame meldingen van fatale hepatische necrose gemeld met verhoogde dalspiegels van sirolimus.

Bij patiënten die behandeld worden met immunosuppressiva, waaronder Rapamune, zijn gevallen voorgekomen van interstitiële longziekte (waaronder pneumonitis en zelden bronchiolitis obliterans organisering pneumonia (BOOP) en pulmonaire 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 dalspiegels van sirolimus.

Verslechterde heling na transplantatie chirurgie is gemeld, waaronder dehiscentie van de fascia en disruptie van een anastomose (bijv. wond, vasculair, luchtweg, ureteraal, biliaal).

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

Het gelijktijdig gebruik van sirolimus met een calcineurine-remmer kan het risico op calcineurine-remmer geïnduceerde HUS/TTP/TMA vergroten.

In een lopende studie, welke de veiligheid en effectiviteit van de omschakeling van calcineurine remmers naar sirolimus (streefwaarden dalspiegel van 12 - 20 ng/ml) als onderhoudsbehandeling bij niertransplantatie patiënten evalueert, is de inclusie van een subgroep patiënten (n=90) met een uitgangswaarde van de glomerulaire filtratie snelheid van minder dan 40 ml/min stopgezet. Er was een groter aantal ernstige bijwerkingen waaronder pneumonieën, acute afstoting, verlies van het transplantaat en overlijden in deze behandelings arm met sirolimus (n=60, mediane tijd na transplantatie 36 maanden).

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 erythrocyten 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; selectief immuunsuppressieve stoffen. ATC code: L04A A10

Sirolimus remt T-cel-activatie die geïnduceerd wordt door de meeste stimuli door zowel calciumafhankelijke 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 cytosolisch proteïne FKPB-12 en dat het FKPB 12-sirolimuscomplex de activatie remt van het 'mammalian Target Of Rapamycin' (mTOR), een essentieel kinase voor celcyclusprogressie. De remming van mTOR resulteert in het blokkeren 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 immuun-gemedieerde reacties zoals allograftafstoting worden onderdrukt.

Klinische studies

Patiënten met laag tot matig immunologisch risico werden bestudeerd in de fase 3 ciclosporine eliminatie - Rapamune onderhoud trials met patiënten die een donornier ontvingen van een overleden of levende donor. Daarnaast werden hertransplantatiepatiënten geïnccludeerd wiens eerdere transplantaat tenminste 6 maanden na de transplantatie had overleefd. Ciclosporine werd niet beëindigd bij patiënten die Banff graad 3 acute resectie-episodes doormaakten, die afhankelijk waren van dialyse, die serum creatinine > 400 µmol/l hadden of die onvoldoende nierfunctie hadden om ciclosporine beëindiging te verantwoorden. Patiënten met hoog immunologisch risico om hun transplantaat te verliezen werden niet in voldoende mate bestudeerd in de ciclosporine eliminatie - Rapamune onderhoud trials en worden niet aanbevolen voor dit behandelingsregime.

Met 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 Rapamune volgend op ciclosporine eliminatie groep in vergelijking met de Rapamune met ciclosporine behandelingsgroep (inclusief en exclusief verlies aan opvolging). Er was een significant hogere mate van door eerste biopsie bewezen afstoting in de ciclosporine eliminatie groep in vergelijking met de ciclosporine onderhoudsbehandeling groep in de periode van post-randomisatie tot 12 maanden (respectievelijk 9,8% vs. 4,2%). Daarna was het verschil tussen de 2 groepen niet significant.

De gemiddelde, berekende glomerulusfiltratiesnelheid (GFR) was met 12, 24, 36, 48 en 60 maanden significant hoger voor patiënten die Rapamune volgend op ciclosporine eliminatie kregen dan voor degenen die in de Rapamune met ciclosporine therapie groep zaten. Naar aanleiding van de analyse van de data van 36 maanden en langer, welke een groeiend verschil in transplantaatoverleving en nierfunctie laat zien, net zoals een significant lagere bloeddruk in de ciclosporine eliminatie groep, werd besloten om te stoppen met de personen van de Rapamune met ciclosporinegroep. Met 60 maanden kwamen niet-huid 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 gemiddelde tijd van verschijning significant vertraagd.

De veiligheid en werkzaamheid van de omzetting van calcineurine-remmers naar Rapamune in de onderhoudsbehandeling van niertransplantatiepatiënten (6-120 maanden na transplantatie) werd beoordeeld in een gerandomiseerde, multicenter, gecontroleerde trial, gestratificeerd voor de berekende GFR als een uitgangswaarde (20-40 ml/min vs. >40ml/min). Concomitante

immuunsuppressieve stoffen waren onder meer mofetilmycophenolaat, azathioprine en corticosteroiden. Inclusie van het patiëntenstratum met een berekende uitgangswaarde van GFR < 40 ml/min werd stopgezet vanwege een onevenwichtige verdeling in veiligheidsgebeurtenissen (zie rubriek 4.8).

In het patiëntenstratum met een berekende uitgangswaarde van GFR > 40 ml/min was de nierfunctie over het algemeen niet verbeterd. De cijfers van acute afstoting, transplantaatverlies en sterfte waren vergelijkbaar op 1 en 2 jaar. Door behandeling opgetreden bijwerkingen kwamen frequenter voor tijdens de eerste 6 maanden na Rapamune omzetting. In het stratum met een berekende uitgangswaarde van GFR >40 ml/min waren de gemiddelde proteïne naar creatinine ratios significant hoger in de Rapamune omzettingsgroepen in vergelijking met de calcineurine-remmers continueringsgroep met 24 maanden (zie rubriek 4.4). Nieuw geobserveerde nefrose (nefrotisch syndroom) werd ook gemeld (zie rubriek 4.8).

Met 2 jaar was het aantal niet melanome huid maligniteiten significant lager in de Rapamune omzettingsgroep in vergelijking met de calcineurine-remmers continueringsgroep (1,8% en 6,9%). In een subgroep van de studiepatiënten met een uitgangswaarde GFR >40 ml/min en normale eiwit-excretie via de urine, was de berekende GFR met 1 en 2 jaar hoger bij patiënten omgezet naar Rapamune dan bij de corresponderende subgroep van calcineurine-remmers continuerende patiënten. De aantallen van acute afstoting, transplantaatverlies en sterfte waren vergelijkbaar, maar eiwit-excretie via de urine was verhoogd in de Rapamune behandelingstak van deze subgroep.

In twee multicenter klinische studies hadden de de novo niertransplantatiepatiënten behandeld met Rapamune, mofetilmycophenolaat (MMF), corticosteroiden en een IL-2 receptor antagonist significant hogere acute afstotingcijfers en numeriek hogere sterftecijfers in vergelijking met patiënten behandeld met calcineurine-remmers, MMF, corticosteroiden en een IL-2 receptor antagonist (zie rubriek 4.4). Nierfunctie was niet beter in de behandelingstakken van de novo Rapamune zonder calcineurine-remmers. Een verkort doseringsschema voor daclizumab is in een van deze studies gebruik.

5.2 Farmacokinetische gegevens

Veel van de algemene farmacokinetische informatie is verkregen met de drank. Deze wordt eerst vermeld. Informatie, direct gerelateerd aan de tabletformulering wordt specifiek vermeld in de rubriek *tabletten*.

Drank

Na toediening van de drank wordt sirolimus snel geabsorbeerd, met een piekconcentratie na 1 uur bij gezonde individuen die een enkele dosis kregen en na 2 uur bij patiënten met stabiele niertransplantaten die meervoudige 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 eliminatie-halfwaardetijd in stabiele niertransplantatiepatiënten na meerdere orale doses was 62 ± 16 uur. De effectieve halfwaardetijd was echter korter en de gemiddelde steady state concentraties werden bereikt na 5 tot 7 dagen. De bloed/plasmaverhouding (B/P) van 36 geeft aan dat sirolimus met name wordt opgeslagen in de gevormde bloedcellen.

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 volbloed en draagt voor meer dan 90% bij in de immuunsuppressieve activiteit. Na een enkelvoudige dosis [^{14}C] sirolimus bij gezonde vrijwilligers werd het grootste deel (91,1%) van de radioactiviteit teruggevonden in de faeces en slechts een kleine hoeveelheid (2,2%) werd uitgescheiden in urine.

Klinische studies met Rapamune omvatten niet genoeg patiënten met een leeftijd > 65 jaar om vast te stellen of zij anders zullen reageren dan jongere patiënten. Sirolimus-dalpiegels bij 35 renale

transplantatiepatiënten > 65 jaar waren gelijkwaardig aan die van de volwassen populatie (n=822) in de leeftijd van 18 tot 65 jaar.

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

Bij patiënten met lichte en matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh classificatie A of B) waren de gemiddelde waarden voor de AUC en $t_{1/2}$ van sirolimus met respectievelijk 61% en 43% verhoogd en was CL/F verlaagd met 33% vergeleken met normale gezonde individuen. De farmacokinetiek van sirolimus is niet geëvalueerd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.

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

Tabletten

Bij gezonde vrijwilligers is de gemiddelde biologische beschikbaarheid van de tabletformulering na een enkelvoudige toediening ongeveer 27 % hoger dan met 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 duidelijk bij steady-state toediening aan ontvangers van niertransplantaten en therapeutische gelijkwaardigheid is aangetoond in een gerandomiseerde studie met 477 patiënten. Als patiënten worden overgeschakeld van de drank naar de tabletformulering, wordt aanbevolen om dezelfde dosering te geven en de sirolimus dalspiegel 1 tot 2 weken later te controleren om te verzekeren dat deze binnen de aanbevolen doelconcentraties blijft. Ook wanneer er wordt overgeschakeld tussen verschillende tablet sterktes, 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 of zonder voedsel te worden ingenomen. Grapefruitsap beïnvloedt CYP3A4 gemedieerd metabolisme en moet daarom worden vermeden.

Volgend op de toediening van Rapamune tabletten (5 mg) aan gezonde vrijwilligers als enkele dosis zijn de concentraties sirolimus dosisproportioneel tussen 5 en 40 mg.

Initiële therapie (2 tot 3 maanden post-transplantatie): Bij de meeste patiënten die Rapamune tabletten ontvingen met een oplaaddosis van 6 mg gevolgd door een initiële onderhoudsdosis van 2 mg, bereikten de volbloedconcentraties sirolimus snel de steady state-concentraties binnen de aanbevolen doelconcentraties (4 tot 12 ng/ml, chromatografisch assay). De farmacokinetische parameters van sirolimus die volgden uit dagelijkse doses van 2 mg Rapamune, toegediend in combinatie met ciclosporine micro-emulsie (4 uur vóór de Rapamune tabletten) en corticosteroiden bij 13 niertransplantatiepatiënten, gebaseerd op data verzameld 1 en 3 maanden na de transplantatie waren: $C_{min,ss}$, $7,39 \pm 2,18$ ng/ml; $C_{max,ss}$, $15,0 \pm 4,9$ ng/ml; $t_{max,ss}$, $3,46 \pm 2,40$ h; $AUC_{\tau,ss}$, 230 ± 67 ng•h/ml; CL/F/WT, 139 ± 63 ml/h/kg (parameters berekend uit LC/MS/MS assay resultaten). De bijbehorende resultaten voor de drank in hetzelfde klinische onderzoek waren $C_{min,ss}$ $5,40 \pm 2,50$ ng/ml, $C_{max,ss}$ $14,4 \pm 5,3$ ng/ml, $t_{max,ss}$ $2,12 \pm 0,84$ h, $AUC_{\tau,ss}$ 194 ± 78 ng•h/ml, CL/F/WT 173 ± 50 ml/h/kg. Concentraties sirolimus in volbloed, zoals gemeten met LC/MS/MS waren significant gecoreleerd ($r^2 = 0,85$) met $AUC_{\tau,ss}$.

Gebaseerd op monitoring bij alle patiënten gedurende de periode van gelijktijdige therapie met ciclosporine waren de gemiddelde (10de, 90 ste percentiel) dalspiegels (uitgedrukt in chromatografische assaywaarden) en dagelijkse doseringen respectievelijk $8,6 \pm 3,0$ ng/ml (5,0 tot 13 ng/ml) en $2,1 \pm 0,70$ mg (1,5 tot 2,7 mg) (zie rubriek 4.2).

Onderhoudstherapie: Van maand 3 tot maand 12, na de discontinuering van ciclosporine, waren de gemiddelde (10de, 90 ste percentiel) dalspiegels (uitgedrukt in chromatografische assaywaarden) en

dagelijkse doseringen respectievelijk $19 \pm 4,1$ ng/ml (14 tot 24 ng/ml) en $8,2 \pm 4,2$ mg (3,6 tot 13,6 mg) (zie rubriek 4.2). Daarom was de dosering sirolimus ongeveer 4 keer zo hoog om te compenseren voor zowel de afwezigheid van de farmacokinetische interactie met ciclosporine (2-voudige verhoging) en de verhoogde eisen aan immunosuppressie in afwezigheid van ciclosporine (2-voudige verhoging).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bijwerkingen die niet werden gezien tijdens de klinische studies, maar werden gezien bij dieren bij blootstellingsniveaus overeenkomend met klinische blootstellingsniveaus en met mogelijke relevantie voor klinisch gebruik waren als volgt: vacuolisatie van eilandcellen in de pancreas, testiculaire tubulaire degeneratie, gastrointestinale ulceratie, botfracturen en callussen, hepatische hematopoïese en pulmonale fosfolipidosis.

Sirolimus was niet mutageen in de *in vitro* bacteriële reversemutatie-test, de ovariumcelchromosomale aberratie-test bij Chinese hamsters, de lymfoomcel forward-mutatie-test bij muizen of de *in vivo* micronucleus-test bij muizen.

Carcinogeniteitsstudies, bij muizen en ratten lieten een verhoging zien van lymfoom (mannetjes en vrouwtjes), hepatocellulair adenoom en -carcinoom (mannetjes) en granulocytair leukemie (vrouwtjes). Het is bekend dat maligniteiten (lymfomen) door chronisch gebruik van immuunsuppressieve stoffen kunnen ontstaan en dat ze in zeldzame gevallen bij patiënten zijn gezien. Bij de muis was het aantal chronische ulceratieve huidlaesies verhoogd. De veranderingen kunnen gerelateerd zijn aan chronische immunosuppressie. Testiculaire interstitiumcel adenoma's in een rattenstudie waren waarschijnlijk een aanwijzing voor een soort-afhankelijke respons op de concentratie van luteïniserend hormoon en worden meestal als weinig klinisch relevant beschouwd.

In reproductiestudies werd een verlaagde vruchtbaarheid bij mannelijke ratten gezien. Gedeeltelijk reversibele reducties in spermatellingen werden gerapporteerd in een 13 weken durende studie bij ratten. Reductie van testiculair gewicht en/of histologische laesies (bijv. Tubulaire atrofie en tubulaire reuzencellen) werden gezien bij ratten en in een studie bij apen. Bij ratten veroorzaakte sirolimus embryo/foetale toxiciteit die zich manifesteerde als mortaliteit en verlaagd foetaal gewicht (met geassocieerde vertraging van ossificatie van het skelet). Zie rubriek 4.6.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tablet kern:

Lactose monohydraat

Macrogol

Magnesiumstearaat

Talk.

Tablet omhulling:

Macrogol

Glyceryl-mono-oleaat

Farmaceutische lak

Calciumsulfaat anhydraat

Microcrystallijne cellulose

Sucrose

Titaniumdioxide

Bruin ijzeroxide (E172)

Geel ijzeroxide (E172)

Poloxameer 188

α -tocoferol

Povidon

carnauba was:

Red opacode S-1-15038 (shellac ~45 % in SD-45 alcohol, rood ijzeroxide (E172), isopropylalcohol, propyleenglycol, ammoniumhydroxide, simethicon emulsie 30%).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

23 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaar de strip in het kartonnen doosje om hem tegen licht te beschermen. Niet bewaren boven 25 °C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Heldere polyvinylchloride (PVC)/polyethyleen (PE)/polychlorotrifluoroethyleen (Aclar) aluminium strips van 30 en 100 tabletten. Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Wyeth Europa Ltd.
Huntercombe Lane South
Taplow, Maidenhead
Berkshire, SL6 0PH
Verenigd Koninkrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/01/171/009-10

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING / HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunning: 14 maart 2001

Datum van eerste hernieuwing: 15 maart 2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>