

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rapamune 1 mg omhulde tabletten.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 1 mg sirolimus.

Hulpstoffen:

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Omhulde tablet.

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

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 gestaakt (zie rubriek 4.2 en 5.1).

4.2 Dosering en 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.

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

Gebruik bij volwassenen

Initiële therapie (2 tot 3 maanden na de transplantatie): Het gebruikelijke doseringsregime 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 om een dalconcentratie in volbloed van 4 tot 12 ng/ml te verkrijgen (chromatografisch assay; zie *Therapeutische controle van het geneesmiddel*). De Rapamune-therapie dient geoptimaliseerd te

worden door middel van een afbouwregime van steroïden en ciclosporine micro-emulsie. De gesuggereerde ciclosporinedalconcentraties voor de eerste 2–3 maanden na transplantatie zijn 150–400 ng/ml (monoklonaal 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 dalconcentraties in volbloed van 12 tot 20 ng/ml (chromatografisch assay; zie *Therapeutische controle van het geneesmiddel*) te verkrijgen. 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 zulke patiënten, dient, wanneer klinisch toepasselijk, Rapamune te worden beëindigd en een alternatieve immunosuppressieve therapie te worden ingesteld.

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

Gebruik bij kinderen en adolescenten (<18 jaar): Er zijn niet voldoende gegevens beschikbaar over de veiligheid en werkzaamheid om het gebruik van Rapamune bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar (zie rubrieken 4.8 en 5.1) aan te bevelen. Beperkte farmacokinetische gegevens bij kinderen en adolescenten zijn beschikbaar (zie 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 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. 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 leverinsufficiëntie: De klaring van sirolimus kan bij patiënten met leverinsufficiëntie 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*). Het is niet nodig de Rapamune-oplaaddosis aan te passen.

Therapeutische controle van het geneesmiddel: 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. De concentratie van sirolimus in volbloed dient nauwlettend gecontroleerd te worden bij 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 dosis ciclosporine aanzienlijk is verlaagd of beëindigd, daar deze populaties waarschijnlijk speciale dosering nodig hebben.

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

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 of zonder voedsel (zie rubriek 5.2). Optimaal dienen aanpassingen in de Rapamune-dosis gebaseerd te zijn op meer dan 1 enkele dalconcentratie, meer dan 5 dagen na de vorige dosisaanpassing 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 verandering van preparaat of tabletsterkte een dalconcentratie wordt bepaald 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, dient te 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.

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

Het aanbevolen 24-uurs dalconcentratiebereik voor sirolimus is gebaseerd op chromatografische methoden. Verschillende assaymethodologieën 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-assaymethodologieën. De concentratie die met deze verschillende methodologieën verkregen worden, zijn niet onderling uitwisselbaar. Raadpleeg bij gebruik van een immuno-assaysysteem altijd de informatie van de fabrikant om waarden te correleren aan een chromatografisch referentieassay. 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 dalconcentratie 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.

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

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Rapamune is onvoldoende 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, mycofenolaatmofetil, corticosteroiden en cytotoxische antilichamen. Sirolimus in combinatie met andere immunosuppressiva is niet uitgebreid onderzocht.

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

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).

Gelijktijdige toediening van sirolimus en krachtige CYP3A4-remmers (zoals ketoconazol, voriconazol, itraconazol, telitromycine of claritromycine) of CYP3A4-inductors (zoals rifampicine of rifabutine) wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Immunosuppressie kan resulteren in verhoogde vatbaarheid voor infecties en het ontstaan van lymfomen en andere maligniteiten, in het bijzonder 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.

Patiënten die worden behandeld met immunosuppressiva, waaronder Rapamune, hebben een verhoogd risico op opportunistische infecties (bacterieel, schimmel, viraal en protozoair). Onder deze aandoeningen 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.

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 studies 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 klinische studie met levertransplantatiepatiënten gerandomiseerd naar conversie van een op 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). De studie 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 studiediscontinuering, 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 meldingen van verstoorde of vertraagde wondgenezing, inclusief lymfokèle en het opengaan van de wond, bij patiënten die Rapamune ontvingen. Op basis van gegevens uit de medische literatuur kunnen patiënten met een BMI groter dan 30 kg/m² 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.

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.

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-licht beperkt worden door middel van het dragen van beschermende kleding en het gebruik van zonnebrandmiddelen met een hoge beschermingsfactor.

Gezonden 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 gegeven.

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 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 met Rapamune. De voordelen en risico's van voortgezette therapie met Rapamune dienen ook te worden heroverwogen bij patiënten met ernstige onbehandelbare hyperlipidemie.

Tijdens klinische studies werd de gelijktijdige toediening van Rapamune en HMG-CoA-reductaseremmers en/of fibraten goed verdragen. Tijdens Rapamune-behandeling 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.

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 glomerulusfiltratiesnelheden 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 glomerulusfiltratiesnelheden 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.

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

Periodieke kwantitatieve controle op eiwitexcretie via de urine is aanbevolen. In een studie waarin de omzetting van calcineurineremmers in Rapamune bij niertransplantatiepatiënten met een onderhoudsbehandeling geëvalueerd werd, is vaak een verhoogde eiwitexcretie via de urine geobserveerd in de 6 tot 24 maanden na de omzetting in Rapamune (zie rubriek 5.1). Nieuw begonnen nefrose (nefrotisch syndroom) werd eveneens gemeld in 2% van de patiënten in de studie (zie rubriek 4.8). De veiligheid en werkzaamheid van de omzetting van calcineurineremmers in Rapamune bij onderhoudsbehandeling van niertransplantatiepatiënten zijn niet vastgesteld.

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.

Sirolimustabletten bevatten sucrose en lactose. Bij die patiënten die een voorgeschiedenis hebben van sucrase-insufficiëntie, isomaltase-insufficiëntie, fructose-intolerantie, glucosemalabsorptie, galactosemalabsorptie, galactose-intolerantie (bijv. galactosemie) of Lapp-lactasedeficiëntie dient een zorgvuldige analyse van de risico's en voordelen 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 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-inductors (zoals rifampicine of rifabutine) verhogen het metabolisme van sirolimus en verlagen de sirolimusconcentraties. Gelijktijdige toediening van sirolimus en krachtige CYP3A4-remmers of CYP3A4-inductors wordt niet aanbevolen (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 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.

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 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 desmethyl diltiazem. 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.

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 geneesmiddelinteractiestudie 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:

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

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

Alhoewel sirolimus het humaan microsomaal leverenzym cytochroom P₄₅₀, 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 geobserveerd tussen sirolimus en enige van de volgende stoffen: acyclovir, atorvastatine, digoxine, glibenclamide, methylprednisolon, nifedipine, prednisolon en trimethoprim/sulfamethoxazol.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van sirolimus bij zwangere vrouwen. Uit experimenteel onderzoek bij dieren 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.

Na toediening van radioactief 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.

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op 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, pyrexia, hypertensie, hypokaliëmie, hypofosfatemie, urineweginfectie, hypercholesterolemie, hyperglykemie, hypertriglyceridemie, buikpijn, lymfokèle, 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.

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/orgaanklasse	Zeerv vaak (≥1/10)	Vaak (≥1/100 tot <1/10)	Soms (≥1/1000 tot <1/100)	Zelden (≥1/10.000 tot <1/1000)
-----------------------------	-------------------------------	---------------------------------------	---	--

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak (≥1/10)	Vaak (≥1/100 tot <1/10)	Soms (≥1/1000 tot <1/100)	Zelden (≥1/10.000 tot <1/1000)
Infecties en parasitaire aandoeningen	Urineweginfectie	Sepsis Pneumonie Pyelonefritis Herpes simplex Fungale, virale en bacteriële infecties (zoals mycobacteriuminfecties, inclusief tuberculose, 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 Leukopenie Neutropenie	Pancytopenie	
Lever- en galaandoeningen		Afwijkende leverfunctietesten		
Immuunsysteemaandoeningen				Overgevoelighedsreacties waaronder anafylactische/anafylactoïde reacties, angio-oedeem, exfoliatieve dermatitis en allergische vasculitis (zie rubriek 4.4)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypokaliëmie Hypofosfatemie Hypercholesterolemie Hyperglykemie Hypertriglyceridemie	Diabetes mellitus		
Zenuwstelsel-aandoeningen	Hoofdpijn			

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak (≥1/10)	Vaak (≥1/100 tot <1/10)	Soms (≥1/1000 tot <1/100)	Zelden (≥1/10.000 tot <1/1000)
Hartaandoeningen		Tachycardie	Pericardeffusie (inclusief hemodynamisch significante effusies bij kinderen en volwassenen)	
Bloedvataandoeningen	Lymfokèle Hypertensie	Diepe veneuze trombose	Longembolie	Lymfoedeem
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Pneumonitis Pleura-effusie Epistaxis	Longbloeding	
Maagdarmstelselaandoeningen	Buikpijn Diarree Constipatie Misselijkheid	Stomatitis Ascites	Pancreatitis	Alveolaire proteinodose
Lever- en galaandoeningen		Abnormale leverfunctie-testen		
Huid- en onderhuidaandoeningen	Acne	Uitslag		
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Artralgie	Osteonecrose		
Nier- en urinewegaandoeningen		Proteïnurie	Nefrotisch syndroom (zie rubriek 4.4)	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Perifeer oedeem Pyrexie Pijn	Verstoorde wondgenezing Oedeem		
Onderzoeken	Verhoogd lactaatdehydrogenase in bloed Verhoogde creatinine in het bloed	Verhoogd aspartaataminotransferase Verhoogd alanineaminotransferase		

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 meldingen van zeldzame 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, biliaal).

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 lopende studie, 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).

Kinderen

Gecontroleerde klinische studies met doseringen vergelijkbaar met de gebruikelijke indicatie voor het gebruik van Rapamune bij volwassenen -dat wil zeggen gebruik in combinatie met ciclosporine en corticosteroiden gedurende 2 tot 3 maanden post-transplantatie, gevolgd door de afbouw van ciclosporine - zijn niet uitgevoerd met kinderen en adolescenten (< 18 jaar).

De veiligheid werd beoordeeld in een gecontroleerde klinische studie onder niertransplantatiepatiënten < 18 jaar oud 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 corticosteroiden 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 behandelingschema (continu gebruik van Rapamune in combinatie met calcineurineremmer) is niet geïndiceerd voor volwassenen of kinderen (zie rubriek 4.1).

In een andere studie met niertransplantatiepatiënten ≤ 20 jaar die was bedoeld om de veiligheid van progressieve afbouw van corticosteroiden (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 geïnccludeerde patiënten ontwikkeling van post-transplantatie lymfoproliferatie-aandoening (PTLD) gemeld. Onder 89 patiënten waarvan bekend was dat ze 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 <18 jaar.

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

4.9 Overdosering

Tot op heden is er minimale ervaring met overdosering. Eén patiënt kreeg een episode van atriëmfibrilleren 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 immunosuppressieve 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 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.

Klinische studies

Patiënten met een laag tot matig immunologisch risico werden bestudeerd in de fase-3-studie van ciclosporine-eliminatie-Rapamune-onderhoudsbehandeling waarin patiënten werden geïnccludeerd die een donornier ontvingen van een dode of levende donor. Daarnaast werden hertransplantatiepatiënten geïnccludeerd wiens eerdere transplantaat ten minste 6 maanden na de transplantatie had overleefd. Ciclosporine werd niet gestaakt bij patiënten die Banff graad 3 acute rejectie-episodes doormaakten, die afhankelijk waren van dialyse, die een serumcreatinine > 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 studies 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 gerandomiseerde, multicenter, gecontroleerde studie, gestratificeerd naar de berekende GFR als een uitgangswaarde (20-40 ml/min vs. >40 ml/min). Concomitante immunosuppressieve stoffen waren onder meer mycofenolaatmofetil, azathioprine en corticosteroiden. Inclusie in het patiëntenstratum met een berekende uitgangswaarde van GFR < 40 ml/min werd stopgezet vanwege een onbalans 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 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 >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 studiepatiënten met een uitgangswaarde GFR >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 twee multicentrische klinische studies hadden de groepen met de novo niertransplantatiepatiënten behandeld met Rapamune, mycofenolaatmofetil (MMF), corticosteroiden en een IL-2-receptorantagonist significant hogere acute afstotingspercentages en numeriek hogere sterftepercentages dan de groepen met patiënten behandeld met een calcineurineremmer, MMF, corticosteroiden en een IL-2-receptorantagonist (zie rubriek 4.4). De nierfunctie was niet beter in de behandelarmen met de novo Rapamune zonder calcineurineremmer. Een verkort toedieningsschema voor daclizumab is in een van deze studies gebruikt.

Rapamune werd onderzocht in een 36 maanden durende gecontroleerde klinische studie met niertransplantatiepatiënten <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 corticosteroiden 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 calcineurineremmers en corticosteroiden 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 pediatrische klinische transplantatiestudie wanneer een volledige dosis Rapamune werd toegediend aan kinderen en adolescenten als toevoeging op een volledige dosis calcineurineremmers met basiliximab en corticosteroiden (zie rubriek 4.8).

In een retrospectieve beoordeling van hepatische veno-occlusieve ziekte (VOD) bij patiënten die myelo-ablatieve stamceltransplantatie ondergingen met cyclofosfamide 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 met gebruik van de drank, deze informatie wordt eerst samengevat. Informatie, direct gerelateerd aan het tabletpreparaat wordt specifiek samengevat onder *Orale tablet*.

Drank

Na toediening van de 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 (Sandimmune) 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 studies 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/u/kg) dan bij oudere pediatrische patiënten (450 ml/u/kg) in vergelijking met volwassenen (287 ml/u/kg). Er was een grote variatie voor individuen binnen de leeftijdsgroepen.

Sirolimusconcentraties zijn gemeten in concentratie-gecontroleerde studies met pediatrische niertransplantatiepatiënten die ook ciclosporine en corticosteroiden 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 $1,75 \pm 0,71$ mg/dag ($0,064 \pm 0,018$ mg/kg, $1,65 \pm 0,43$ mg/m²) terwijl 14 adolescenten in de leeftijd van 12-18 jaar gemiddelde \pm SD doses kregen van $2,79 \pm 1,25$ mg/dag ($0,053 \pm 0,0150$ mg/kg, $1,86 \pm 0,61$ mg/m²). 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 helemaal zeker te zijn.

Bij patiënten met lichte of matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh classificatie A of B) waren de gemiddelde waarden voor de AUC en $t_{1/2}$ 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 $t_{1/2}$ 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.

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

Orale tablet

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 gerandomiseerde studie 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.

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: $C_{min,ss}$, $7,39 \pm 2,18$ ng/ml, $C_{max,ss}$, $15,0 \pm 4,9$ ng/ml, $t_{max,ss}$, $3,46 \pm 2,40$ u, $AUC_{\tau,ss}$, 230 ± 67 ng•u/ml, CL/F/WT 139 ± 63 ml/u/kg (parameters berekend uit resultaten van LC/MS/MS-assays). De corresponderende resultaten voor de drank in dezelfde klinische studie waren $C_{min,ss}$ $5,40 \pm 2,50$ ng/ml, $C_{max,ss}$ $14,4 \pm 5,3$ ng/ml, $t_{max,ss}$ $2,12 \pm 0,84$ u, $AUC_{\tau,ss}$ 194 ± 78 ng•u/ml, CL/F/WT 173 ± 50 ml/u/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 $8,6 \pm 3,0$ 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 het staken van ciclosporine waren de gemiddelde (10^e, 90^e percentiel) dalconcentraties (uitgedrukt in chromatografische assaywaarden) en dagelijkse doses respectievelijk $19 \pm 4,1$ ng/ml (14 tot 24 ng) en $8,2 \pm 4,2$ 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).

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, 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.

Carcinogeniteitsstudies met muizen en ratten lieten een verhoogde incidentie zien van lymfomen (mannelijke en vrouwelijke muizen), hepatocellulair adenoom en carcinoom (mannelijke muizen) en granulocytair 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 reproductietoxiciteitsstudies werd een verlaagde vruchtbaarheid bij mannelijke ratten waargenomen. Gedeeltelijk reversibele reducties in spermatellingen werden gerapporteerd in een 13 weken durende studie met ratten. Reductie van het testikelgewicht en/of histologische laesies (bijvoorbeeld tubulaire atrofie en tubulaire reuzencellen) werden waargenomen bij ratten en in een studie 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:

Macrogol
Glycerylmono-oleaat
Farmaceutische lak
Watervrij calciumsulfaat
Microkristallijne cellulose
Sucrose
Titaandioxide
Poloxameer 188
 α -tocoferol
Povidon

Carnaubawas:

Rode opacode S-1-15095 (schellak ~45 % in ethanol, rood ijzeroxide (E172), isopropylalcohol, n-butylalcohol, propyleenglycol, ammoniumhydroxide, simeticon).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

De blisterverpakking in de buitenverpakking bewaren 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

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/1/01/171/007-8

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 maart 2001

Datum van laatste 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/>