1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rapamune® 0,5 mg überzogene Tabletten
Rapamune® 1 mg überzogene Tabletten
Rapamune® 2 mg überzogene Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Rapamune 0,5 mg überzogene Tabletten
Jede überzogene Tablette enthält 0,5 mg Sirolimus.

Rapamune 1 mg überzogene Tabletten
Jede überzogene Tablette enthält 1 mg Sirolimus.

Rapamune 2 mg überzogene Tabletten
Jede überzogene Tablette enthält 2 mg Sirolimus.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Rapamune 0,5 mg überzogene Tabletten
Jede Tablette enthält 86,4 mg Lactose-Monohydrat und 215,7 mg Sucrose.

Rapamune 1 mg überzogene Tabletten
Jede Tablette enthält 86,4 mg Lactose-Monohydrat und 215,8 mg Sucrose.

Rapamune 2 mg überzogene Tabletten
Jede Tablette enthält 86,4 mg Lactose-Monohydrat und 214,4 mg Sucrose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Überzogene Tablette (Tablette)

Rapamune 0,5 mg überzogene Tabletten
Beige, dreieckige, überzogene Tablette, die auf einer Seite mit der Aufschrift „RAPAMUNE 0,5 mg“ versehen ist

Rapamune 1 mg überzogene Tabletten
Weiße, dreieckige, überzogene Tablette, die auf einer Seite mit der Aufschrift „RAPAMUNE 1 mg“ versehen ist.

Rapamune 2 mg überzogene Tabletten
Gelbe bis beige, dreieckige, überzogene Tablette, die auf einer Seite mit der Aufschrift „RAPAMUNE 2 mg“ versehen ist.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Rapamune ist angezeigt bei erwachsenen Patienten für die Prophylaxe der Organabstoßung mit einem geringen bis mittelgradigen immunologischen Risiko, die ein Nierentransplantat erhalten. Rapamune sollte initial in Kombination mit Ciclosporin Mikroemulsion und Kortikosteroiden für die Dauer von 2 bis 3 Monaten angewendet werden. Rapamune kann nur dann zusammen mit Kortikosteroiden als Erhaltungstherapie fortgeführt werden, wenn es möglich ist, Ciclosporin Mikroemulsion stufenweise abzusetzen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

Rapamune ist angezeigt für die Behandlung von Patienten mit sporadischer Lymphangioleiomyomatose mit mittelschwerer Lungenerkrankung oder abnehmender Lungenfunktion (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Prophylaxe der Organabstoßung

Die Behandlung sollte von einem entsprechend qualifizierten Transplantationsspezialisten eingeleitet werden und unter dessen Leitung verbleiben.

Initialtherapie (für 2 bis 3 Monate nach Transplantation)
Die übliche Dosis für Rapamune besteht aus einer einzelnen 6-mg-Initialdosis, die so bald wie möglich nach der Transplantation gegeben wird, gefolgt von einmal täglich 2 mg, bis die Ergebnisse des therapeutischen Drugmonitoring vorliegen (siehe *Therapeutisches Drugmonitoring und Dosisanpassung*). Die Rapamune-Dosis sollte dann individuell angepasst werden, um Vollblut-Talspiegel von 4 bis 12 ng/ml zu erhalten (chromatographischer Nachweis). Die Behandlung mit Rapamune sollte durch eine langsam ausschleichende Begleitbehandlung mit Steroiden und Ciclosporin Mikroemulsion optimiert werden. Der empfohlene Bereich für die Ciclosporin-Talspiegelkonzentration in den ersten 2 bis 3 Monaten nach der Transplantation liegt bei 150 bis 400 ng/ml (monoklonaler Nachweis oder gleichwertige Methode) (siehe Abschnitt 4.5).

Um Schwankungen zu minimieren, sollte Rapamune bezogen auf Ciclosporin immer zur gleichen Zeit, und zwar 4 Stunden nach der Ciclosporin-Gabe, sowie durchgängig entweder mit oder ohne gleichzeitige Nahrungsaufnahme eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Erhaltungstherapie
Ciclosporin sollte über 4 bis 8 Wochen stufenweise abgesetzt werden, und die Rapamune-Dosis sollte so eingestellt sein, dass ein Vollblut-Talspiegel von 12 bis 20 ng/ml erreicht wird (chromatographischer Nachweis; siehe *Therapeutisches Drugmonitoring und Dosisanpassung)*. Rapamune sollte zusammen mit Kortikosteroiden angewendet werden. Bei Patienten, bei denen das Absetzen von Ciclosporin misslungen ist oder nicht versucht werden kann, darf die Kombination von Ciclosporin und Rapamune nicht länger als 3 Monate nach der Transplantation gegeben werden. Bei diesen Patienten sollte, soweit klinisch angemessen, Rapamune abgesetzt und ein anderes immunsuppressives Behandlungsschema eingeleitet werden.

Therapeutisches Drugmonitoring und Dosisanpassung
Die Sirolimus-Vollblutspiegel sollten bei folgenden Populationen engmaschig überwacht werden:

(1) bei Patienten mit Leberfunktionsstörung
(2) wenn Induktoren oder Inhibitoren von CYP3A4 und/oder P-Glykoprotein (P-gp) gleichzeitig angewendet werden sowie nach deren Absetzen (siehe Abschnitt 4.5) und/ oder
(3) wenn Ciclosporin deutlich dosisreduziert oder abgesetzt wurde, da bei diesen Patienten in der Regel spezielle Dosierungsschemata erforderlich sind.

Das therapeutische Drugmonitoring sollte nicht die alleinige Grundlage für eine Anpassung der Sirolimus-Therapie sein. Klinische Anzeichen/ Symptome, Gewebebiopsien und Laborparameter sollten sorgfältig berücksichtigt werden.

Die meisten Patienten, die 2 mg Rapamune 4 Stunden nach Ciclosporin erhielten, wiesen Vollblut-Talspiegel von Sirolimus innerhalb des Zielbereichs von 4 bis 12 ng/ml auf (bezogen auf chromatographische Werte). Für eine optimale Therapie ist ein routinemäßiges Monitoring der therapeutischen Konzentration des Arzneimittels bei allen Patienten erforderlich.

Idealerweise sollte die Anpassung der Rapamune-Dosis auf nicht nur einem, sondern mehreren Talspiegeln basieren, welche später als 5 Tage nach einer vorausgegangenen Dosisänderung bestimmt wurden.

Patienten können von der Rapamune-Lösung zum Einnehmen auf Tabletten im Dosisverhältnis 1:1 (mg pro mg) umgestellt werden. Es wird empfohlen, 1 bis 2 Wochen nach Umstellung auf eine andere Tablettenstärke oder eine andere Darreichungsform Talspiegel zu bestimmen, um zu bestätigen, dass sich die Talspiegel innerhalb des empfohlenen Zielbereichs befinden.

Nach Absetzen der Ciclosporin-Therapie wird ein Zieltalspiegel von 12 bis 20 ng/ml empfohlen (chromatographischer Nachweis). Ciclosporin hemmt den Stoffwechsel von Sirolimus. Daher sinkt der Sirolimus-Spiegel, sobald Ciclosporin abgesetzt wird, es sei denn, die Dosis von Sirolimus wird erhöht. In der Regel muss die Sirolimus-Dosis um das 4-Fache höher sein, um der Abwesenheit von pharmakokinetischer Interaktion (Anstieg um das Doppelte) und den gesteigerten immunsuppressiven Anforderungen in Abwesenheit von Ciclosporin (Anstieg um das Doppelte) Rechnung zu tragen. Die Rate, mit der die Dosis von Sirolimus erhöht wird, sollte dem Ausmaß des Ausschleichens von Ciclosporin entsprechen.

Wenn während der Erhaltungstherapie (nach Absetzen von Ciclosporin) eine bzw. mehrere Dosisanpassung(en) erforderlich sind, können bei den meisten Patienten diese Anpassungen auf der Grundlage eines einfachen Dosisverhältnisses erfolgen: Neue Rapamune-Dosis = derzeitige Dosis × (Zielkonzentration/ derzeitige Konzentration). Eine Initialdosis sollte zusätzlich zu einer neuen Erhaltungsdosis in Erwägung gezogen werden, wenn es erforderlich ist, die Talspiegelkonzentrationen von Sirolimus wesentlich zu erhöhen: Initialdosis von Rapamune = 3 × (neue Erhaltungsdosis – derzeitige Erhaltungsdosis). Die verabreichte maximale tägliche Rapamune-Dosis sollte 40 mg nicht überschreiten. Wenn die voraussichtliche Tagesdosis aufgrund einer zusätzlichen Initialdosis 40 mg überschreitet, sollte die Initialdosis auf 2 Tage verteilt werden. Die Talspiegelkonzentrationen von Sirolimus sollten mindestens 3 bis 4 Tage nach Verabreichung der Initialdosis bzw. Initialdosen kontrolliert werden.

Die empfohlenen Bereiche der 24-Stunden-Talspiegelkonzentrationen für Sirolimus basieren auf chromatographischen Methoden. Es wurden unterschiedliche Nachweismethoden zur Messung der Vollblutkonzentrationen von Sirolimus angewandt. Zurzeit werden in der klinischen Praxis die Vollblut-Talspiegelkonzentrationen von Sirolimus sowohl mittels chromatographischer als auch mittels immunologischer Methoden gemessen. Die mit diesen unterschiedlichen Methoden ermittelten Werte der Konzentrationen sind nicht gegenseitig austauschbar. Alle Sirolimus-Konzentrationen, die in dieser Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) angegeben sind, wurden entweder mittels chromatographischer Methoden gemessen oder auf entsprechende chromatographische Methoden umgerechnet. Angleichungen an den Zielbereich sollten entsprechend der Methode erfolgen, die zur Bestimmung der Sirolimus-Talspiegel derzeit eingesetzt wird. Da die Ergebnisse von Methode und Labor abhängen und sich die Ergebnisse im Laufe der Zeit ändern können, muss eine Angleichung an den therapeutischen Zielbereich auf der Basis detaillierter Kenntnisse der jeweils angewandten Methode vorgenommen werden. Deshalb sollte der behandelnde Arzt vom Verantwortlichen seines zuständigen Labors hinsichtlich der Eigenschaften der lokal angewandten Methode zur Konzentrationsbestimmung von Sirolimus kontinuierlich informiert werden.

Patienten mit sporadischer Lymphangioleiomyomatose (S-LAM)

Die Behandlung sollte von einem entsprechend qualifizierten Spezialisten eingeleitet werden und unter dessen Leitung verbleiben.

Bei Patienten mit S-LAM sollte eine Initialdosis von 2 mg Rapamune pro Tag gegeben werden. Die Vollblut-Talspiegel von Sirolimus sollten nach 10 bis 20 Tagen gemessen werden, wobei durch Anpassung der Dosis Konzentrationen zwischen 5 und 15 ng/ml aufrechterhalten werden.

Bei den meisten Patienten können Dosisanpassungen auf der Grundlage eines einfachen Dosisverhältnisses erfolgen: Neue Rapamune-Dosis = derzeitige Dosis × (Zielkonzentration/derzeitige Konzentration). Häufige Anpassungen der Rapamune-Dosis aufgrund von Nicht-Steady-State-Konzentrationen von Sirolimus können zu Über- oder Unterdosierung führen, da Sirolimus eine lange Halbwertszeit hat. Nachdem die Erhaltungsdosis für Rapamune eingestellt wurde, sollte die neue Dosis für die Erhaltungstherapie mindestens 7 bis 14 Tage lang fortgesetzt werden, vor einer weiteren Dosisanpassung unter Konzentrationsüberwachung. Sobald eine stabile Dosis erreicht ist, sollte mindestens alle 3 Monate ein therapeutisches Drugmonitoring erfolgen.

Daten aus kontrollierten Studien zur Behandlung von S-LAM über einen Zeitraum von mehr als einem Jahr sind derzeit nicht verfügbar. Der Nutzen der Behandlung sollte während einer Langzeittherapie somit wiederholt bewertet werden.

Spezielle Populationen

Schwarze Patienten

Es liegen in begrenztem Umfang Informationen (überwiegend von Afro-Amerikanern) vor, wonach schwarze Nierentransplantatempfänger höhere Sirolimus-Dosen und höhere Sirolimus-Talspiegel benötigen, damit die gleiche Wirksamkeit wie bei nicht schwarzen Patienten erreicht wird. Die vorliegenden Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit sind zu begrenzt, um spezifische Empfehlungen für den Gebrauch von Sirolimus bei schwarzen Transplantatempfängern zu geben.

Ältere Patienten

Klinische Studien mit Rapamune Lösung zum Einnehmen schlossen keine ausreichende Anzahl von Patienten im Alter von über 65 Jahren ein, um eine Aussage darüber treffen zu können, ob diese anders reagieren als jüngere Patienten (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Die Sirolimus-Clearance kann bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion vermindert sein (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wird empfohlen, die Erhaltungsdosis von Rapamune um etwa die Hälfte zu reduzieren.

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion wird eine engmaschige Überwachung der Sirolimus-Talspiegel im Vollblut empfohlen (siehe *Therapeutisches Drugmonitoring und Dosisanpassung*). Es ist nicht notwendig, die Initialdosis von Rapamune zu verändern.

Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung sollte aufgrund des verzögerten Erreichens eines Steady State infolge der verlängerten Halbwertszeit das Monitoring alle 5 bis 7 Tage erfolgen, bis 3 aufeinanderfolgende Talspiegel nach einer Dosisanpassung oder Initialdosis stabile Sirolimus-Konzentrationen anzeigen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Rapamune bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren sind nicht nachgewiesen.

Zurzeit vorliegende Daten werden in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

Rapamune ist nur zum Einnehmen bestimmt.

Die Bioverfügbarkeit wurde nicht für Tabletten untersucht, nachdem sie zerdrückt, gekaut oder geteilt worden sind. Daher kann dieses Vorgehen nicht empfohlen werden.

Um die Variabilität zu minimieren, sollte Rapamune durchgängig entweder mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Grapefruitsaft sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Es sollten nicht mehrere 0,5-mg-Tabletten als Ersatz für die 1-mg-Tablette oder anstelle anderer Stärken eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei nierentransplantierten Patienten mit einem hohen immunologischen Risiko wurde Rapamune nicht ausreichend untersucht, daher wird die Anwendung in dieser Patientengruppe nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.1).

Bei nierentransplantierten Patienten mit verzögerter Transplantatfunktion kann Sirolimus die Wiederaufnahme der Nierenfunktion verzögern.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich anaphylaktischer/ anaphylaktoider Reaktionen, Angioödemen, exfoliativer Dermatitis und Hypersensitivitätsvaskulitis, wurden mit der Gabe von Sirolimus in Zusammenhang gebracht (siehe Abschnitt 4.8).

Gleichzeitige Anwendung anderer Arzneimittel

Immunsuppressiva (nur bei nierentransplantierten Patienten)

Sirolimus wurde bisher in klinischen Studien zusammen mit folgenden Arzneimitteln angewendet: Tacrolimus, Ciclosporin, Azathioprin, Mycophenolatmofetil, Kortikosteroide und zytotoxische Antikörper. Sirolimus wurde nicht ausführlich in Kombination mit anderen immunsuppressiven Substanzen untersucht.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Rapamune und Ciclosporin muss die Nierenfunktion überwacht werden. Bei Patienten mit erhöhten Serumkreatininspiegeln muss eine angemessene Anpassung des immunsuppressiven Regimes in Erwägung gezogen werden. Vorsicht ist geboten bei der gleichzeitigen Anwendung von anderen Substanzen, die bekanntermaßen eine schädigende Wirkung auf die Nierenfunktion haben.

Patienten, die mit Ciclosporin und Rapamune länger als 3 Monate behandelt wurden, wiesen höhere Serumkreatininspiegel und niedrigere berechnete Raten der glomerulären Filtration auf als Patienten, die Ciclosporin und Placebo oder Azathioprin erhielten. Patienten, bei denen Ciclosporin erfolgreich abgesetzt wurde, wiesen im Vergleich zu Patienten, die weiterhin mit Ciclosporin behandelt wurden, niedrigere Serumkreatininspiegel und höhere berechnete Raten der glomerulären Filtration sowie eine geringere Malignominzidenz auf. Die fortgesetzte gleichzeitige Anwendung von Ciclosporin und Rapamune zur Erhaltungstherapie kann nicht empfohlen werden.

Aufgrund von Daten aus späteren klinischen Studien wird bei nierentransplantierten *De-novo*-Patienten die Anwendung von Rapamune, Mycophenolatmofetil und Kortikosteroiden in Kombination mit IL-2-Rezeptor-Antikörper (IL2R Ab)-Induktion nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.1).

Eine regelmäßige quantitative Kontrolle der Proteinausscheidung im Urin wird empfohlen. In einer Studie zur Bewertung einer Umstellung von Calcineurin-Inhibitoren auf Rapamune bei nierentransplantierten Patienten in der Erhaltungstherapie wurde im Allgemeinen nach 6 bis 24 Monaten der Umstellung auf Rapamune eine erhöhte Ausscheidung von Protein im Urin beobachtet (siehe Abschnitt 5.1). Ein neu aufgetretenes nephrotisches Syndrom wurde in der Studie bei 2 % der Patienten festgestellt (siehe Abschnitt 4.8). Auf Basis der Informationen aus einer offenen, randomisierten Studie war die Umstellung von dem Calcineurin-Inhibitor Tacrolimus auf Rapamune bei der Erhaltungstherapie nierentransplantierter Patienten mit einem ungünstigen Sicherheitsprofil ohne Nutzen hinsichtlich der Wirksamkeit verbunden und kann daher nicht empfohlen werden (siehe Abschnitt 5.1).

Die gleichzeitige Gabe von Rapamune mit einem Calcineurin-Inhibitor kann das Risiko für Calcineurin-Inhibitor-induziertes hämolytisch-urämisches Syndrom/ thrombotisch-thrombozytopenische Purpura/ thrombotische Mikroangiopathie (HUS/ TTP/ TMA) erhöhen.

HMG-CoA-Reduktase-Hemmer
In klinischen Studien zeigte die gleichzeitige Anwendung von Rapamune mit HMG-CoA-Reduktase-Hemmern und/ oder Fibraten eine gute Verträglichkeit. Während der Rapamune-Behandlung mit oder ohne Ciclosporin A sollten Patienten auf erhöhte Lipidwerte hin überwacht und Patienten, die einen HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor und/ oder ein Fibrat erhalten, bezüglich der möglichen Entwicklung einer Rhabdomyolyse und anderer Nebenwirkungen, wie in der entsprechenden Zusammenfassung der Merkmale dieser Arzneimittel (Fachinformation) beschrieben, überwacht werden.

Cytochrom-P450-Isoenzyme und P-Glykoprotein
Die gleichzeitige Anwendung von Sirolimus mit starken Inhibitoren von CYP3A4 und/ oder der Multidrug-Effluxpumpe P-Glykoprotein (P-gp) (wie Ketoconazol, Voriconazol, Itraconazol, Telithromycin oder Clarithromycin) kann zu einer Erhöhung der Sirolimus-Blutspiegel führen und wird nicht empfohlen.

Die gleichzeitige Anwendung mit starken Induktoren von CYP3A4 und/oder P-gp (wie Rifampicin, Rifabutin) wird nicht empfohlen.

Wenn die gleichzeitige Anwendung von Induktoren oder Inhibitoren von CYP3A4 und/oder P-gp unumgänglich ist, wird empfohlen, die Talspiegel von Sirolimus im Vollblut und den klinischen Zustand des Patienten während der gleichzeitigen Anwendung dieser Wirkstoffe mit Sirolimus und nach deren Absetzen zu kontrollieren. Möglicherweise ist eine Anpassung der Sirolimus-Dosis erforderlich (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Angioödem
Die gleichzeitige Verabreichung von Rapamune und ACE-Hemmern (Inhibitoren des Angiotensin-Converting-Enzyms) führte zu angioneurotischen Ödemen. Erhöhte Sirolimus-Spiegel, zum Beispiel aufgrund einer Wechselwirkung mit starken CYP3A4-Inhibitoren (mit/ohne begleitende Gabe von ACE-Hemmern), können ebenfalls verstärkt zu einem Angioödem führen (siehe Abschnitt 4.5). In einigen Fällen bildete sich das Angioödem nach dem Absetzen oder einer Dosisreduktion von Rapamune zurück.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Sirolimus mit ACE-Hemmern wurden bei nierentransplantierten Patienten erhöhte biopsiegesicherte, akute Abstoßungsraten (BCAR) beobachtet (siehe Abschnitt 5.1). Patienten, die Sirolimus erhalten, sollten engmaschig überwacht werden, falls sie gleichzeitig ACE-Hemmer einnehmen.

Impfung
Immunsuppressiva können die Impfantwort beeinflussen. Während einer Behandlung mit Immunsuppressiva, wie z. B. Rapamune, kann eine Impfung weniger wirksam sein. Der Gebrauch von Lebendimpfstoffen sollte während einer Behandlung mit Rapamune vermieden werden.

Maligne Erkrankungen

Eine erhöhte Infektanfälligkeit sowie die Möglichkeit, Lymphome oder andere bösartige Neubildungen, vor allem der Haut, zu entwickeln, können aus der Immunsuppression resultieren (siehe Abschnitt 4.8). Wie bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für Hautkrebs üblich, sollte die Exposition gegenüber Sonnenlicht und ultravioletter (UV-) Strahlung durch das Tragen schützender Kleidung und das Benutzen von Sonnencreme mit hohem Lichtschutzfaktor begrenzt werden.

Infektionen

Eine übermäßige Suppression des Immunsystems kann ebenfalls die Anfälligkeit für Infektionen, einschließlich opportunistischer Infektionen (bakterielle, fungale, virale und Protozoen-Infektionen), tödliche Infektionen und Sepsis erhöhen.

Zu diesen Erkrankungen bei nierentransplantierten Patienten zählen die BK-Virus-Nephropathie und die JC-Virus-assoziierte, progressiv multifokale Leukenzephalopathie (PML). Diese Infektionen gehen oft mit einer hohen immunsuppressiven Gesamtbelastung einher und können schwere oder letale Verläufe annehmen, welche die Ärzte bei der Differenzialdiagnostik von immunsupprimierten Patienten mit sich verschlechternder Nierenfunktion oder neurologischen Symptomen berücksichtigen sollten.

Fälle einer *Pneumocystis-carinii*-Pneumonie sind bei nierentransplantierten Patienten, die keine antimikrobielle Prophylaxe erhielten, beobachtet worden. Deshalb sollte während der ersten 12 Monate nach Transplantation eine antimikrobielle Prophylaxe gegen *Pneumocystis-carinii*-Pneumonie angewendet werden.

Es wird eine Zytomegalievirus (CMV)-Prophylaxe über einen Zeitraum von 3 Monaten nach einer Nierentransplantation empfohlen, insbesondere für Patienten mit erhöhtem Risiko für eine CMV-Erkrankung.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion wird eine engmaschige Überwachung der Sirolimus-Talspiegel im Vollblut empfohlen. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wird eine Reduzierung der Erhaltungsdosis um die Hälfte aufgrund einer verminderten Clearance empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2). Da die Halbwertszeit bei diesen Patienten verlängert ist, sollte ein therapeutisches Drugmonitoring nach einer Initialdosis oder einer Änderung der Dosis über einen verlängerten Zeitraum erfolgen, bis stabile Konzentrationen erreicht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Lungen- und lebertransplantierte Populationen

Bei leber- oder lungentransplantierten Patienten sind die Sicherheit und Wirksamkeit von Rapamune als immunsuppressive Therapie nicht nachgewiesen. Daher wird diese Anwendung nicht empfohlen.

In zwei klinischen Studien mit *De-novo*-Empfängern von Lebertransplantaten war die Anwendung von Sirolimus zusammen mit Ciclosporin oder Tacrolimus mit einer Zunahme an Leberarterienthrombosen in Zusammenhang gebracht worden. Diese führten häufig zu Transplantatverlust oder Tod.

In einer klinischen Studie mit lebertransplantierten Patienten, die 6 bis 144 Monate nach Lebertransplantation randomisiert entweder von einem Calcineurin-Inhibitor (CNI)-basierten auf ein Sirolimus-basiertes Regime umgestellt oder weiterhin mit CNI behandelt wurden, konnte keine Überlegenheit hinsichtlich der Baseline-adjustierten glomerulären Filtrationsrate (GFR) nach 12 Monaten (–4,45 ml/min bzw. –3,07 ml/min) gezeigt werden. Die Studie konnte ebenfalls keine Nicht-Unterlegenheit der auf Sirolimus konvertierten Gruppe gegenüber der Gruppe mit kontinuierlicher CNI-Gabe bezüglich der kombinierten Rate an Transplantatverlusten, fehlenden Überlebensdaten oder Tod zeigen. Die Todesfallrate war in der Sirolimus-konvertierten Gruppe höher als in der Gruppe, die kontinuierlich CNI erhielt, wobei sich die Raten nicht signifikant unterschieden. Die Raten der vorzeitigen Studienabbrüche, der Nebenwirkungen insgesamt (insbesondere Infektionen) und der bioptisch bestätigten akuten Lebertransplantat-Abstoßungsreaktionen nach 12 Monaten waren alle in der auf Sirolimus umgestellten Gruppe signifikant höher als in der kontinuierlich mit CNI behandelten Gruppe.

Nach Gabe von Rapamune als Teil eines immunsuppressiven Therapieregimes wurde bei lungentransplantierten *De-novo*-Patienten über Fälle von bronchialer Anastomoseninsuffizienz berichtet, meistens mit letalem Ausgang.

Systemische Auswirkungen

Bei mit Rapamune behandelten Patienten wurde über beeinträchtigte oder verzögerte Wundheilung berichtet, einschließlich Lymphozele bei nierentransplantierten Patienten und Wunddehiszenz. Basierend auf Daten aus der medizinischen Literatur kön-

nen Patienten mit einem Body-Mass-Index (BMI) von mehr als 30 kg/m^2 einem höheren Risiko für Wundheilungsstörungen unterliegen.

Bei mit Rapamune behandelten Patienten wurde über Flüssigkeitsansammlungen, einschließlich peripherer Ödeme, Lymphödeme, Pleuraerguss und Perikardergüsse (einschließlich hämodynamisch relevanter Ergüsse bei Kindern und Erwachsenen), berichtet.

Die Anwendung von Rapamune war mit einem Anstieg der Serumcholesterin- und -triglyceridspiegel verbunden, die behandlungsbedürftig sein können. Patienten, die Rapamune erhalten, sollten mittels Labortests auf Hyperlipidämie hin überwacht werden. Falls eine Hyperlipidämie festgestellt wird, sollten Maßnahmen ergriffen werden, wie z. B. Ernährungsumstellung, körperliche Betätigung und die Anwendung von lipidsenkenden Substanzen. Risiken und Nutzen müssen bei Patienten mit bestehender Hyperlipidämie sorgfältig abgewogen werden, bevor ein immunsuppressives Regime mit Rapamune begonnen wird. Ebenso muss bei Patienten mit schwerer refraktärer Hyperlipidämie das Risiko-Nutzen-Verhältnis einer fortgesetzten Rapamune-Therapie neu überdacht werden.

Sucrose und Lactose

Sucrose
Patienten mit einer seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Lactose
Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Sirolimus wird in beträchtlichem Umfang durch das CYP3A4-Isoenzym in der Darmwand und der Leber metabolisiert. Sirolimus ist darüber hinaus ein Substrat für die im Dünndarm lokalisierte Multisubstanz-Efflux-Pumpe P-Glykoprotein (P-gp). Deshalb kann die Resorption und die darauf folgende Elimination von Sirolimus von Substanzen beeinflusst werden, die auf diese Proteine einwirken. CYP3A4-Inhibitoren (wie Ketoconazol, Voriconazol, Itraconazol, Telithromycin oder Clarithromycin) verringern den Sirolimus-Metabolismus und erhöhen die Sirolimus-Spiegel. CYP3A4-Induktoren (wie Rifampicin oder Rifabutin) erhöhen den Sirolimus-Metabolismus und senken die Sirolimus-Spiegel. Es wird nicht empfohlen, Sirolimus gleichzeitig mit starken CYP3A4-Inhibitoren oder -Induktoren zu verabreichen (siehe Abschnitt 4.4).

Rifampicin (CYP3A4-Induktor)

Nach einer Einzeldosis von 10 mg Rapamune Lösung zum Einnehmen führte die Verabreichung mehrerer Dosen von Rifampicin zu einer Erniedrigung der Sirolimus-Vollblutkonzentration. Rifampicin steigerte die Sirolimus-Clearance ca. um das 5,5-Fache und verminderte AUC und C_{max} um etwa 82 % bzw. 71 %. Die gleichzeitige Gabe von Sirolimus und Rifampicin wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Ketoconazol (CYP3A4-Inhibitor)

Die wiederholte Gabe von Ketoconazol beeinflusste signifikant die Geschwindigkeit und das Ausmaß der Resorption sowie die Sirolimus-Exposition von Rapamune Lösung zum Einnehmen. Dies zeigen die Erhöhungen der Sirolimus-C_{max}-, -t_{max}- und -AUC-Werte auf das 4,4-Fache, 1,4-Fache bzw. 10,9-Fache. Die gleichzeitige Gabe von Sirolimus und Ketoconazol wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Voriconazol (CYP3A4-Inhibitor)

Es wurde berichtet, dass bei gleichzeitiger Anwendung von Sirolimus (2 mg einmalige Dosis) mit wiederholter oraler Gabe von Voriconazol (400 mg alle 12 Stunden für 1 Tag, dann 100 mg alle 12 Stunden für 8 Tage) bei gesunden Probanden sich die Sirolimus-Werte für C_{max} und AUC im Durchschnitt um das 7- bzw. 11-Fache erhöhten. Die gleichzeitige Gabe von Sirolimus und Voriconazol wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Diltiazem (CYP3A4-Inhibitor)

Die gleichzeitige orale Gabe von 10 mg Rapamune Lösung zum Einnehmen und 120 mg Diltiazem beeinflusste signifikant die Bioverfügbarkeit von Sirolimus. Die Sirolimus-C_{max}-, -t_{max}- und -AUC-Werte waren um das 1,4-Fache, 1,3-Fache bzw. 1,6-Fache erhöht. Sirolimus hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Diltiazem oder seinen Metaboliten Desacetyldiltiazem und Desmethyldiltiazem. Wird Diltiazem angewendet, sollten die Sirolimus-Blutspiegel überwacht werden; evtl. ist eine Dosisanpassung notwendig.

Verapamil (CYP3A4-Inhibitor)

Die wiederholte Gabe von Verapamil und Sirolimus Lösung zum Einnehmen beeinflusste die Geschwindigkeit und das Ausmaß der Absorption beider Arzneimittel signifikant. Die Vollblut-Sirolimus-C_{max}, -t_{max} und -AUC waren um das 2,3-Fache, 1,1-Fache bzw. 2,2-Fache erhöht. Die Plasma-S (–)-Verapamil-C_{max}- und -AUC-Werte waren beide um das 1,5-Fache erhöht und der t_{max}-Wert um 24 % vermindert. Die Sirolimus-Spiegel sollten überwacht werden, und eine angemessene Dosisreduktion beider Arzneimittel sollte erwogen werden.

Erythromycin (CYP3A4-Inhibitor)

Die wiederholte Gabe von Erythromycin und Sirolimus Lösung zum Einnehmen erhöhte die Geschwindigkeit und das Ausmaß der Absorption beider Arzneimittel signifikant. Die Vollblut-Sirolimus-C_{max}, -t_{max} und -AUC waren um das 4,4-, 1,4- bzw. 4,2-Fache erhöht. Die C_{max}-, t_{max}- und AUC-Werte von Erythromycin-Base im Plasma waren um das 1,6-, 1,3- bzw. 1,7-Fache erhöht. Die Sirolimus-Spiegel sollten überwacht werden, und eine angemessene Dosisreduktion beider Arzneimittel sollte erwogen werden.

Ciclosporin (CYP3A4-Substrat)

Geschwindigkeit und Ausmaß der Resorption von Sirolimus wurden durch Ciclosporin A (CsA) signifikant erhöht. Die Gabe von Sirolimus (5 mg), die zusammen mit sowie 2 Stunden (5 mg) bzw. 4 Stunden (10 mg) nach CsA (300 mg) erfolgte, führte zu einer Erhöhung der Sirolimus-AUC um ca. 183 %, 141 % bzw. 80 %. CsA bewirkte auch eine Erhöhung der C_{max} und t_{max} von Sirolimus. Wenn die Sirolimus-Gabe 2 Stunden vor der CsA-Verabreichung erfolgte, wurden C_{max} und AUC von Sirolimus nicht beeinflusst. Bei gesunden Probanden beeinflusste eine Einzeldosis von Sirolimus die Pharmakokinetik von Ciclosporin (Mikroemulsion) nicht, wenn sie entweder zusammen mit Ciclosporin oder in einem 4-stündigen Abstand eingenommen wurde. Es wird empfohlen, Rapamune 4 Stunden nach Ciclosporin (Mikroemulsion) einzunehmen.

Cannabidiol (P-gp-Inhibitor)

Es liegen Berichte über erhöhte Sirolimus-Blutspiegel während der gleichzeitigen Anwendung mit Cannabidiol vor. In einer Studie mit gesunden Probanden führte die gleichzeitige Anwendung von Cannabidiol mit einem anderen oral verabreichten mTOR-Inhibitor aufgrund der Hemmung des intestinalen P-gp-Effluxes durch Cannabidiol zu einem Anstieg der Exposition gegenüber dem mTOR-Inhibitor um etwa das 2,5-Fache (sowohl in Bezug auf C_{max} als auch auf AUC). Eine gleichzeitige Anwendung von Cannabidiol und Rapamune sollte mit Vorsicht und unter engmaschiger Überwachung auf Nebenwirkungen erfolgen. Die Sirolimus-Blutspiegel sind zu überwachen und die Dosis ist bei Bedarf anzupassen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Orale Kontrazeptiva

Zwischen Rapamune Lösung zum Einnehmen und 0,3 mg Norgestrel/0,03 mg Ethinylestradiol wurde keine klinisch signifikante pharmakokinetische Interaktion beobachtet. Obwohl die Ergebnisse einer Interaktionsstudie mit einer Einmaldosis eines oralen Kontrazeptivums auf das Fehlen einer pharmakokinetischen Interaktion hindeuten, kann auf Basis dieser Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden, dass sich während einer Langzeitbehandlung mit Rapamune möglicherweise die pharmakokinetischen Eigenschaften ändern, die dann unter Umständen die Wirksamkeit von oralen Kontrazeptiva beeinträchtigen.

Andere mögliche Wechselwirkungen

Inhibitoren von CYP3A4 können den Sirolimus-Metabolismus verringern und die Sirolimus-Blutspiegel erhöhen. Solche Inhibitoren umfassen bestimmte Antimykotika (z. B. Clotrimazol, Fluconazol, Itraconazol, Voriconazol), bestimmte Antibiotika (z. B. Troleandomycin, Telithromycin, Clarithromycin), bestimmte Proteasehemmer (z. B. Ritonavir, Indinavir, Boceprevir, Telaprevir), Nicardipin, Bromocriptin, Cimetidin, Danazol und Letermovir.

Induktoren von CYP3A4 können den Sirolimus-Metabolismus erhöhen und die Sirolimus-Blutspiegel senken (z. B. Johanniskraut

[*Hypericum perforatum*], Antikonvulsiva: Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin).

Obwohl Sirolimus *in vitro* das humane mikrosomale Cytochrom P450 CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 und CYP3A4/5 der Leber hemmt, ist nicht zu erwarten, dass der Wirkstoff die Aktivität dieser Isoenzyme *in vivo* hemmt, da die für die Inhibition notwendigen Sirolimus-Konzentrationen wesentlich höher sind als diejenigen bei Patienten, die therapeutische Dosen von Rapamune erhalten. Inhibitoren von P-gp können den Sirolimus-Efflux aus den Intestinalzellen senken und die Sirolimus-Blutspiegel erhöhen.

Grapefruitsaft beeinflusst den CYP3A4-vermittelten Metabolismus und sollte daher vermieden werden.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen können bei Prokinetika wie Cisaprid und Metoclopramid beobachtet werden.

Es wurden keine klinisch signifikanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Sirolimus und irgendeiner der folgenden Substanzen beobachtet: Aciclovir, Atorvastatin, Digoxin, Glibenclamid, Methylprednisolon, Nifedipin, Prednisolon und Trimethoprim/ Sulfamethoxazol.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Während der Rapamune-Therapie sowie für 12 Wochen nach der Behandlung muss eine zuverlässige Verhütungsmethode angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Schwangerschaft

Es liegen keine oder nur sehr begrenzt Daten zur Anwendung von Sirolimus bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Rapamune darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich. Während der Rapamune-Therapie sowie für 12 Wochen nach der Behandlung muss eine zuverlässige Verhütungsmethode angewendet werden.

Stillzeit

Nach Anwendung von radioaktiv markiertem Sirolimus wird Radioaktivität in die Milch von laktierenden Ratten ausgeschieden. Es ist nicht bekannt, ob Sirolimus beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Aufgrund des möglichen Auftretens von Nebenwirkungen durch Sirolimus bei gestillten Kindern sollte das Stillen während der Behandlung mit Rapamune unterbrochen werden.

Fertilität

Bei einigen mit Rapamune behandelten Patienten wurden Veränderungen im Spermiogramm beobachtet, die in den meisten Fällen nach Absetzen von Rapamune reversibel waren (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Rapamune hat keinen bekannten Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen bei Anwendung zur Prophylaxe der Organabstoßung bei Nierentransplantation

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen (treten bei > 10 % der Patienten auf) sind Thrombozytopenie, Anämie, Fieber, Hypertonie, Hypokaliämie, Hypophosphatämie, Harnwegsinfektionen, Hypercholesterinämie, Hyperglykämie, Hypertriglyceridämie, Bauchschmerzen, Lymphozele, periphere Ödeme, Arthralgie, Akne, Diarrhoe, Schmerz, Verstopfung, Übelkeit, Kopfschmerz, erhöhtes Serumkreatinin und erhöhte Lactatdehydrogenase (LDH) im Blut.

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen kann mit ansteigendem Sirolimus-Talspiegel zunehmen.

Die nachfolgend aufgeführten Nebenwirkungen basieren auf Beobachtungen aus klinischen Studien sowie auf Berichten nach Markteinführung.

Innerhalb der Systemorganklassen sind die Nebenwirkungen unter den Überschriften für die Häufigkeitsangabe (Anzahl von Patienten, bei denen eine Reaktion zu erwarteten ist) aufgelistet. Dabei werden folgende Kategorien verwendet: Sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100 bis < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100); selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Die Mehrheit der Patienten wurde im Rahmen einer immunsuppressiven Behandlung mit Rapamune in Kombination mit anderen Immunsuppressiva behandelt.

Siehe Tabelle

Beschreibung bestimmter Nebenwirkungen

Die Immunsuppression erhöht die Anfälligkeit, Lymphome oder andere bösartige Neubildungen, vor allem der Haut, zu entwickeln (siehe Abschnitt 4.4).

Es wurde über Fälle von BK-Virus-Nephropathie sowie Fälle von JC-Virus-assoziierter progressiv multifokaler Leukenzephalopathie (PML) bei Patienten, die mit Immun-

Systemorganklasse	**Sehr häufig (≥ 1/10)**	**Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)**	**Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)**	**Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)**	**Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Pneumonie, Pilzinfektion, virale Infektion, bakterielle Infektion, Herpes-simplex-Infektion, Harnwegsinfekt	Sepsis, Pyelonephritis, Zytomegalie Virusinfektion, Herpes zoster, ausgelöst durch das Varizella-Zoster-Virus	*Clostridium-difficile*-Kolitis, mykobakterielle Infektion (einschließlich Tuberkulose), Epstein-Barr-Virusinfektion		
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)		Nicht-Melanom-Hautkrebs*	Lymphome*, malignes Melanom*, lymphoproliferative Erkrankung nach Transplantation		Kutanes neuroendokrines Karzinom
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Thrombozytopenie, Anämie, Leukopenie	hämolytisch-urämisches Syndrom, Neutropenie	Panzytopenie, thrombotische thrombozytopenische Purpura		
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeit (einschließlich Angioödemen, anaphylaktischer und anaphylaktoider Reaktion)			

Fortsetzung Tabelle auf Seite 6

Fortsetzung Tabelle

Systemorganklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypokaliämie, Hypophosphatämie, Hyperlipidämie (einschließlich Hypercholesterinämie), Hyperglykämie, Hypertriglyceridämie, Diabetes mellitus				
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz				posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom
Herzerkrankungen	Tachykardie	Perikardergüsse			
Gefäßerkrankungen	Lymphozele, Hypertonie	Venenthrombose (einschließlich tiefe Venenthrombose)	Lymphödeme		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Lungenembolie, Pneumonitis*, Pleuraerguss, Epistaxis	Lungenblutung	Alveolarproteinose	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Bauchschmerzen, Verstopfung, Diarrhoe, Übelkeit	Pankreatitis, Stomatitis, Aszites			
Leber- und Gallenerkrankungen	Anormale Leberfunktionstests (einschließlich erhöhter Alaninaminotransferase [ALT] und erhöhter Aspartataminotransferase [AST])		Leberversagen*		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Ausschlag, Akne		Dermatitis exfoliativa	Hypersensitivitätsvaskulitis	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Arthralgie	Osteonekrose			
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Proteinurie		nephrotisches Syndrom (siehe Abschnitt 4.4), fokalsegmentale Glomerulosklerose*		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Menstruationsstörungen (einschließlich Amenorrhoe und Menorrhagie)	Ovarialzysten			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ödeme, periphere Ödeme, Fieber, Schmerz, Wundheilungsstörungen*				
Untersuchungen	erhöhte Lactatdehydrogenase (LDH), erhöhtes Serumkreatinin				

* siehe Abschnitt unten.

suppressiva einschließlich Rapamune behandelt wurden, berichtet.

Über Leberschädigungen wurde berichtet. Das Risiko hierfür kann mit ansteigendem Sirolimus-Talspiegel zunehmen. In seltenen Fällen wurde von tödlich verlaufenden Lebernekrosen berichtet, die mit erhöhten Sirolimus-Talspiegeln einhergingen.

Bei Patienten unter immunsuppressiver Behandlung mit Rapamune sind Fälle interstitieller Lungenerkrankung aufgetreten (einschließlich Pneumonitis und selten BOOP [bronchiolitis obliterans organising pneumonia] sowie pulmonale Fibrose), einige mit tödlichem Ausgang, wobei eine infektiöse Genese ausgeschlossen wurde. In einigen Fällen heilte die interstitielle Lungenerkrankung nach Absetzen oder Dosisreduktion von Rapamune aus. Das Risiko für dieses Erkrankungsbild ist möglicherweise mit steigenden Sirolimus-Talspiegeln erhöht.

Über Wundheilungsstörungen einschließlich Fasziendehiszenz, Narbenhernie und Anastomoseninsuffizienz (beispielsweise im Bereich der Wunde, der Gefäße, der Luftwege, der Ureter und der Gallenwege) nach Transplantationsoperationen wurde berichtet.

Bei einigen mit Rapamune behandelten Patienten wurden Veränderungen im Spermiogramm beobachtet, die in den meisten Fällen nach Absetzen von Rapamune reversibel waren (siehe Abschnitt 5.3).

Bei Patienten mit verzögerter Transplantatfunktion kann Sirolimus die Wiederaufnahme der Nierenfunktion verzögern.

Die gleichzeitige Gabe von Sirolimus mit einem Calcineurin-Inhibitor kann das Risiko für Calcineurin-Inhibitor-induziertes HUS/ TTP/ TMA erhöhen.

Über fokal-segmentale Glomerulosklerose wurde berichtet.

Bei mit Rapamune behandelten Patienten wurde ferner über Flüssigkeitsansammlungen, einschließlich peripherer Ödeme, Lymphödeme, Pleuraerguss und Perikardergüsse (einschließlich hämodynamisch relevanter Ergüsse bei Kindern und Erwachsenen), berichtet.

In einer Studie zur Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit bei Umstellung von Calcineurin-Inhibitoren auf Sirolimus (Zielspiegel: 12 bis 20 ng/ml) in der Erhaltungstherapie nierentransplantierter Patienten wurde der Einschluss in die Studie in der Subgruppe von Patienten (n = 90) gestoppt, deren glomeruläre Filtrationsrate einen Ausgangswert von weniger als 40 ml/min aufwies (siehe Abschnitt 5.1). Im Sirolimus-Behandlungsarm (n = 60; durchschnittliche Zeit nach Transplantation: 36 Monate) bestand eine höhere Rate schwerwiegender Nebenwirkungen einschließlich Pneumonie, akuter Abstoßung, Transplantatverlust und Tod.

Es wurde über Ovarialzysten und Menstruationsstörungen (einschließlich Amenorrhoe und Menorrhagie) berichtet. Patientinnen mit symptomatischen Ovarialzysten sollten zur weiteren Untersuchung überwiesen werden. Die Inzidenz von Ovarialzysten kann bei prämenopausalen Frauen höher als bei postmenopausalen Frauen sein. In einigen Fällen bildeten sich die Ovarialzysten und die Menstruationsstörungen nach Absetzen von Rapamune zurück.

Kinder und Jugendliche

Kontrollierte klinische Studien mit einer Dosis, die vergleichbar ist mit derjenigen, welche gegenwärtig zur Anwendung von Rapamune bei Erwachsenen angezeigt ist, wurden bei Kindern und Jugendlichen (im Alter von unter 18 Jahren) nicht durchgeführt.

Die Sicherheit wurde in einer kontrollierten klinischen Studie untersucht, in die nierentransplantierte Patienten im Alter von unter 18 Jahren mit als hoch eingeschätztem immunologischen Risiko, definiert als Vorgeschichte mit einer oder mehreren Episoden einer akuten Abstoßung eines allogenen Transplantats und/ oder dem Auftreten einer chronischen Transplantatnephropathie in einem Nierenbiopsat, aufgenommen wurden (siehe Abschnitt 5.1). Die Anwendung von Rapamune in Kombination mit Calcineurin-Inhibitoren und Kortikosteroiden war mit einem erhöhten Risiko für eine Verschlechterung der Nierenfunktion, Serumlipidanomalien (einschließlich, aber nicht begrenzt auf erhöhte Serumtriglyceride und Gesamtcholesterin) sowie Harnwegsinfektionen verbunden. Das untersuchte Behandlungsschema (kontinuierliche Anwendung von Rapamune in Kombination mit einem Calcineurin-Inhibitor) ist für erwachsene oder pädiatrische Patienten nicht angezeigt (siehe Abschnitt 4.1).

In einer weiteren Studie mit nierentransplantierten Patienten im Alter von 20 Jahren und darunter, die dazu vorgesehen war, die Sicherheit eines stufenweisen Absetzens von Kortikosteroiden (6 Monate nach Transplantation beginnend) aus einem bei der Transplantation begonnenen immunsuppressiven Schema zu untersuchen, welches eine Immunsuppression mit Sirolimus sowie mit einen Calcineurin-Inhibitor in jeweils nicht reduzierter Dosis in Kombination mit einer Basiliximab-Induktion beinhaltete, wurde bei 274 eingeschlossenen Patienten berichtet, dass 19 (6,9 %) ein Post-Transplantations-Lymphom (PTLD) entwickelten. Von 89 vor Transplantation als Epstein-Barr-Virus (EBV)-seronegativ bekannten Patienten wurde bei 13 (15,6 %) die Entwicklung eines PTLD berichtet. Alle Patienten, die ein PTLD entwickelten, waren im Alter von unter 18 Jahren.

Es liegen nur unzureichende Erfahrungen für eine Empfehlung zur Anwendung von Rapamune bei Kindern und Jugendlichen vor (siehe Abschnitt 4.2).

Nebenwirkungen bei Patienten mit S-LAM

Die Sicherheit wurde in einer kontrollierten Studie an 89 Patienten mit LAM bewertet, davon 81 Patienten mit S-LAM von denen 42 mit Rapamune behandelt wurden (siehe Abschnitt 5.1). Die bei Patienten mit S-LAM beobachteten Nebenwirkungen stimmten mit dem bekannten Sicherheitsprofil des Arzneimittels für die Indikation Prophylaxe der Organabstoßung nach Nierentransplantation überein. Hinzu kam die Nebenwirkung Gewichtsabnahme, die in der Studie mit höherer Inzidenz unter Rapamune im Vergleich zu Placebo beobachtet wurde (häufig, 9,5 %, vs. häufig, 2,6 %).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Deutschland
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: http://www.bfarm.de

Österreich
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: +43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Zurzeit gibt es nur beschränkte Erfahrungen zur Überdosierung. Bei einem Patienten trat nach versehentlicher Einnahme von 150 mg Rapamune eine Episode von Vorhofflimmern auf. Im Allgemeinen entsprechen die Nebenwirkungen bei Überdosierung denjenigen, die im Abschnitt 4.8 aufgeführt sind. Allgemeine notfallmedizinische Maßnahmen sollten bei jedem Fall von Überdosierung eingeleitet werden. Aufgrund der geringen Wasserlöslichkeit von Rapamune und der hohen Bindung an Erythrozyten und Plasmaprotein ist anzunehmen, dass Rapamune nicht in nennenswertem Ausmaß dialysierbar ist.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, selektive Immunsuppressiva, ATC-Code: L04AA10.

Sirolimus hemmt eine durch die meisten Stimuli ausgelöste T-Zell-Aktivierung, indem es die calciumabhängige und die calciumunabhängige intrazelluläre Signaltransduktion blockiert. Studien zeigten, dass seine Wirkungen durch einen Mechanismus ausgelöst werden, der anders ist als der von Ciclosporin, Tacrolimus und anderen immunsuppressiven Substanzen. Experimentelle Befunde lassen vermuten, dass Sirolimus an das spezifische zytosolische Protein FKPB-12 bindet und dass der FKPB-12-Sirolimus-Komplex die Aktivierung des mammalian Target Of Rapamycin (mTOR), einer essenziellen Kinase für den Ablauf des Zellzyklus, hemmt. Die Hemmung von mTOR führt zu einer Blockade von mehreren spezifischen Signaltransduktionspfaden. Das Nettoergebnis besteht in der zur Immunsuppression führenden Hemmung der Lymphozytenaktivierung.

Bei Tieren hat Sirolimus eine direkte Wirkung auf die T- und B-Zell-Aktivierung, wodurch immunologisch vermittelte Reaktionen, wie z. B. die Abstoßung eines allogenen Transplantats, unterdrückt werden.

Bei LAM kommt es zu einer überschießenden Wucherung glatter Muskelzellen im Lungengewebe, die inaktivierende Mutationen des Gens für die tuberöse Sklerose (TSC, Tuberous Sclerosis Complex) tragen (sogenannte LAM-Zellen). Durch den Funktionsverlust des TSC-Gens wird die mTOR-Signalkaskade aktiviert, mit nachfolgender Zellproliferation und Freisetzung lymphangiogener Wachstumsfaktoren. Sirolimus hemmt die aktivierte mTOR-Signalkaskade und somit die Proliferation von LAM-Zellen.

Klinische Studien

Prophylaxe der Organabstoßung

Patienten mit einem geringen bis mäßig erhöhten immunologischen Risiko wurden in Phase-III-Studien untersucht, in denen Ciclosporin abgesetzt und Rapamune zur Erhaltungstherapie eingesetzt wurde und die nierentransplantierte Patienten mit Transplantaten von hirntoten Spendern oder von Lebendspendern einschlossen. Des Weiteren wurden re-transplantierte Empfänger eingeschlossen, deren vorheriges Transplantat mindestens 6 Monate nach der Transplantation überlebt hatte. Ciclosporin wurde nicht abgesetzt: bei Patienten, die akute Abstoßungsreaktionen vom Banff-Grad 3 entwickelten, die dialysepflichtig waren, einen Serumkreatinin-Wert über 400 µmol/l oder eine nicht adäquate Nierenfunktion aufwiesen, um den Ciclosporin-Entzug zu unterstützen. Patienten mit

einem hohen immunologischen Risiko für einen Transplantatverlust wurden nicht in ausreichender Zahl in Rapamune-Studien untersucht, in denen Ciclosporin abgesetzt und Rapamune zur Erhaltungstherapie eingesetzt wurde; daher kann bei solchen Patienten dieses Behandlungsschema nicht empfohlen werden.

Nach 12, 24 und 36 Monaten war das Transplantat- und Patientenüberleben in beiden Gruppen vergleichbar. Nach 48 Monaten ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied beim Transplantatüberleben zugunsten der Behandlungsgruppe, in der Rapamune nach Absetzen von Ciclosporin verabreicht wurde, im Vergleich zu derjenigen Gruppe, in der Rapamune mit Ciclosporin angewendet wurde (einschließlich und ausschließlich derer, die nicht nachverfolgt werden konnten). Eine signifikant höhere biopsiebestätigte Abstoßungsrate in der Ciclosporin-Eliminierungsgruppe im Vergleich zu der mit Ciclosporin weiterbehandelten Gruppe (9,8 % vs. 4,2 %) wurde in der Zeit bis 12 Monate nach Randomisierung festgestellt. Danach war der Unterschied in beiden Gruppen nicht signifikant.

Die durchschnittliche berechnete glomeruläre Filtrationsrate (GFR) war nach 12, 24, 36, 48 und 60 Monaten signifikant höher bei Patienten, die nach Absetzen von Ciclosporin Rapamune erhielten, als bei denen, die Rapamune zusammen mit Ciclosporin erhielten. Aufgrund der Auswertung der Daten nach 36 Monaten und darüber hinaus, die einen zunehmenden Unterschied beim Transplantatüberleben und der Nierenfunktion sowie einen signifikant niedrigeren Blutdruck in der Ciclosporin-Eliminierungsgruppe ergaben, wurde entschieden, die Behandlungsgruppe, in der Rapamune mit Ciclosporin verabreicht wurde, nicht weiterzuführen. Nach 60 Monaten war das Auftreten von malignen Erkrankungen, die nicht die Haut betrafen, in der Patientengruppe, die weiterhin Ciclosporin erhielt, signifikant höher im Vergleich zu der, in der Ciclosporin abgesetzt wurde (8,4 % vs. 3,8 %). Die durchschnittliche Zeit bis zum ersten Auftreten von Hautkarzinomen war signifikant verlängert.

Die Sicherheit und Wirksamkeit einer Umstellung von Calcineurin-Inhibitoren auf Rapamune in der Erhaltungstherapie nierentransplantierter Patienten (6 bis 120 Monate nach Transplantation) wurden in einer randomisierten, multizentrischen, kontrollierten Studie bewertet, wobei eine Stratifizierung nach der berechneten GFR bei Studienbeginn erfolgte (20 bis 40 ml/min vs. über 40 ml/min). Die gleichzeitig verabreichten Immunsuppressiva schlossen Mycophenolatmofetil, Azathioprin und Kortikosteroide mit ein. Der Einschluss von Patienten in die Subgruppe mit einer berechneten Ausgangs-GFR von weniger als 40 ml/min wurde aufgrund des Ungleichgewichts bei sicherheitsrelevanten Ereignissen gestoppt (siehe Abschnitt 4.8).

In der Patientengruppe mit einer berechneten Ausgangs-GFR von mehr als 40 ml/min ergab sich insgesamt keine Verbesserung der Nierenfunktion. Die Raten der akuten Abstoßung, des Transplantatverlusts und der Todesfälle waren nach 1 bzw. 2 Jahren vergleichbar. Die behandlungsbedingten Nebenwirkungen traten häufiger innerhalb der ersten 6 Monate nach einer Umstellung auf Rapamune auf. In der Subgruppe von Patienten mit berechneter Ausgangs-GFR von mehr als 40 ml/min waren die durchschnittlichen und medianen Proteinwerte im Urin im Verhältnis zum Kreatinin nach 24 Monaten signifikant höher bei den Patienten, die auf Rapamune umgestellt wurden, als bei den Patienten, die weiterhin Calcineurin-Inhibitoren erhielten (siehe Abschnitt 4.4). Fälle von neu aufgetretenem nephrotischen Syndrom wurden ebenfalls gemeldet (siehe Abschnitt 4.8).

Nach 2 Jahren war die Rate der nicht melanomartigen malignen Hauterkrankungen in der Patientengruppe, die auf Rapamune umgestellt wurde, im Vergleich zu der, die weiterhin Calcineurin-Inhibitoren erhielt, signifikant geringer (1,8 % bzw. 6,9 %). In der Subgruppe von Patienten mit einem Ausgangswert der GFR von mehr als 40 ml/min und einer normalen Proteinausscheidung im Urin war die berechnete GFR nach 1 bzw. 2 Jahren bei denjenigen Patienten höher, die auf Rapamune umgestellt wurden, als bei den entsprechenden Patienten, die weiterhin Calcineurin-Inhibitoren in der Erhaltungstherapie erhielten. Die Raten der akuten Abstoßung, des Transplantatverlusts und der Todesfälle waren vergleichbar, wobei jedoch die Proteinausscheidung im Urin in der Subgruppe von Patienten, die Rapamune erhielten, erhöht war.

In einer offenen, randomisierten, multizentrischen Vergleichsstudie, in der nierentransplantierte Patienten entweder 3 bis 5 Monate nach der Transplantation von Tacrolimus auf Sirolimus umgestellt oder weiter mit Tacrolimus behandelt wurden, war nach 2 Jahren kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Nierenfunktion feststellbar. In der auf Sirolimus umgestellten Gruppe kam es im Vergleich zur Tacrolimus-Gruppe zu mehr unerwünschten Ereignissen (99,2 % vs. 91,1 %, p = 0,002*) und mehr Behandlungsabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse (26,7 % vs. 4,1 %, p < 0,001*). Die Inzidenz biopsiebestätigter akuter Abstoßungsreaktionen war bei Patienten in der Sirolimus-Gruppe (11, 8,4 %) nach 2 Jahren höher (p = 0,020*) als in der Tacrolimus-Gruppe (2, 1,6 %). Die meisten Abstoßungsreaktionen in der Sirolimus-Gruppe waren leichtgradig (8 von 9 [89 %] T-Zell-vermittelte BCAR, 2 von 4 [50 %] Antikörper-vermittelte BCAR). Patienten mit sowohl Antikörper- als auch T-Zell-vermittelter Abstoßungsreaktion in derselben Biopsieprobe wurden für beide Kategorien gezählt. Bei den auf Sirolimus umgestellten Patienten wurde häufiger neu auftretender Diabetes mellitus festgestellt (18,3 % vs. 5,6 %, p = 0,025*), definiert als ≥ 30 Tage kontinuierliche oder mindestens 25 Tage ununterbrochene (ohne Pause) Verwendung beliebiger Antidiabetika nach der Randomisierung sowie Nüchternglukose ≥ 126 mg/dl oder Nicht-Nüchternglukose ≥ 200 mg/dl nach der Randomisierung. In der Sirolimus-Gruppe kam es seltener zu Plattenepithelkarzinomen der Haut (0 % vs. 4,9 %). *Hinweis: die p-Werte wurden für Mehrfachtests nicht kontrolliert.

In zwei multizentrischen klinischen Studien wiesen nierentransplantierte *De-novo*-Patienten, die mit Sirolimus, Mycophenolatmofetil (MMF), Kortikosteroiden und einem IL-2-Rezeptor-Antagonisten behandelt wurden, eine signifikant höhere akute Abstoßungsrate und eine zahlenmäßig höhere Todesrate im Vergleich zu den Patienten auf, die mit einem Calcineurin-Inhibitor, MMF, Kortikosteroiden und einem IL-2-Rezeptor-Antagonisten behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.4). Die Nierenfunktion war in den *De-novo*-Sirolimus-Behandlungsarmen ohne Calcineurin-Inhibitor nicht besser. In einer der Studien wurde ein verkürztes Dosierungsschema von Daclizumab angewendet.

In einer randomisierten vergleichenden Untersuchung von Ramipril versus Placebo hinsichtlich der Prävention von Proteinurie bei nierentransplantierten Patienten, die von Calcineurin-Inhibitoren auf Sirolimus umgestellt wurden, wurde im Verlauf von 52 Wochen ein Unterschied in der Anzahl der Patienten mit BCAR beobachtet [13 (9,5 %) bzw. 5 (3,2 %); p = 0,073]. Patienten, die zunächst mit Ramipril 10 mg behandelt wurden, hatten eine höhere BCAR-Rate (15 %) als Patienten, die zunächst mit Ramipril 5 mg (5 %) behandelt wurden. Die meisten Abstoßungsreaktionen traten in den ersten 6 Monaten nach der Umstellung auf und wiesen einen geringen Schweregrad auf; während der Studie wurden keine Transplantatverluste berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit sporadischer Lymphangioleiomyomatose (S-LAM)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Rapamune zur Behandlung von S-LAM wurden in einer randomisierten, doppelblinden, multizentrischen, kontrollierten Studie untersucht, in der Rapamune (Dosisanpassung auf 5 bis 15 ng/ml) über einen 12-monatigen Behandlungszeitraum mit Placebo verglichen wurde, gefolgt von einer 12-monatigen Beobachtungsphase bei Patienten mit TSC-LAM oder S-LAM. In 13 Prüfzentren in den USA, Kanada und Japan wurden 89 Patienten in die Studie aufgenommen, davon 81 Patienten mit S-LAM. Von den Patienten mit S-LAM wurden 39 auf Placebo und 42 auf Rapamune randomisiert. Wichtigstes Einschlusskriterium war eine Einsekundenkapazität (FEV_1, forced expiratory volume in 1 second) nach Bronchodilatation von ≤ 70 % des Sollwerts während des Baseline-Termins. In die Studie aufgenommene Patienten mit S-LAM wiesen eine mäßig fortgeschrittene Lungenerkrankung auf, mit einer FEV_1 zu Baseline von 49,2 ± 13,6 % (Mittelwert ± SD) des Sollwerts. Primärer Endpunkt der Studie war der Unterschied zwischen den Gruppen in Bezug auf die Rate der FEV_1-Veränderung (Steigung der Kurve). Während der Behandlungsphase bei Patienten mit S-LAM betrug die Steigung für die FEV_1 (Mittelwert ± SE) in der Placebo-Gruppe – 12 ± 2 ml pro Monat und in der Rapamune-Gruppe 0,3 ± 2 ml pro Monat (p < 0,001). Die absolute Differenz zwischen den Gruppen in Bezug auf die mittlere Veränderung der FEV_1 während der

Behandlungsphase betrug 152 ml bzw. etwa 11 % der mittleren FEV_1 bei der Aufnahme in die Studie.

Im Vergleich zur Placebo-Gruppe gab es in der Sirolimus-Gruppe bei Patienten mit S-LAM eine Verbesserung von Baseline bis Monat 12 in Bezug auf die Messwerte für die forcierte Vitalkapazität (−12 ± 3 vs. 7 ± 3 ml pro Monat, p < 0,001), VEGF-D im Serum (vascular endothelial growth factor D, −8,6 ± 15,2 vs. −85,3 ± 14,2 pg/ml pro Monat, p < 0,001), und Lebensqualität (Score auf der Visual Analogue Scale – Quality of Life [VAS-QOL]: −0,3 ± 0,2 vs. 0,4 ± 0,2 pro Monat, p = 0,022) und funktionelle Leistungsfähigkeit (−0,009 ± 0,005 vs. 0,004 ± 0,004 pro Monat, p = 0,044). Im untersuchten Zeitraum wurde bei Patienten mit S-LAM keine signifikante Differenz zwischen den Gruppen festgestellt in Bezug auf funktionelle Residualkapazität, 6-Minuten-Gehtest, Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid und Score für das allgemeine Wohlbefinden.

Kinder und Jugendliche

Rapamune wurde in einer 36-monatigen kontrollierten klinischen Studie untersucht, in die nierentransplantierte Patienten im Alter von unter 18 Jahren mit einem als hoch eingeschätzten immunologischen Risiko, definiert als Vorgeschichte mit einer oder mehreren Episoden einer akuten Abstoßung eines allogenen Transplantats und/ oder Auftreten einer chronischen Transplantatnephropathie in einem Nierenbiopsat, eingeschlossen wurden. Die Patienten erhielten entweder Rapamune (Sirolimus-Zielkonzentrationen: 5 bis 15 ng/ml) in Kombination mit einem Calcineurin-Inhibitor und Kortikosteroiden oder eine Calcineurin-Inhibitor-basierte Immunsuppression ohne Rapamune. In der Rapamune-Gruppe konnte eine Überlegenheit gegenüber der Kontrollgruppe bezüglich des erstmaligen Auftretens einer bioptisch bestätigten akuten Abstoßungsreaktion, Transplantatverlust oder Tod nicht gezeigt werden. In jeder Gruppe trat ein Todesfall auf. Die Anwendung von Rapamune in Kombination mit Calcineurin-Inhibitoren und Kortikosteroiden war mit einem erhöhten Risiko für eine Verschlechterung der Nierenfunktion, Serumlipidanomalien (einschließlich, aber nicht begrenzt auf erhöhte Serumtriglyceride und Gesamtcholesterin) sowie Harnwegsinfektionen verbunden (siehe Abschnitt 4.8).

Ein inakzeptabel häufiges Auftreten von PTLD wurde in einer pädiatrischen klinischen Transplantationsstudie beobachtet, wenn Kindern und Jugendlichen Sirolimus in nicht reduzierter Dosis zusätzlich zu Calcineurin-Inhibitoren in nicht reduzierter Dosis mit Basiliximab und Kortikosteroiden gegeben wurde (siehe Abschnitt 4.8).

In einer retrospektiven Überprüfung der hepatischen Venenverschlusskrankheit (VOD) bei Patienten, die eine myeloablative Stammzelltransplantation in Verbindung mit Cyclophosphamid und einer Ganzkörperbestrahlung erhalten hatten, wurde bei mit Rapamune behandelten Patienten eine erhöhte Inzidenz der Lebervenenverschlusskrankheit beobachtet, insbesondere bei gleichzeitiger Anwendung von Methotrexat.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Im Folgenden sind zunächst die allgemeinen pharmakokinetischen Informationen zusammengefasst, die zumeist auf der Rapamune Lösung zum Einnehmen basieren. Spezifische Informationen, die sich direkt auf die Darreichungsform Tablette beziehen, sind in dem Abschnitt *Tablette zum Einnehmen* zusammengefasst.

Lösung zum Einnehmen

Nach Anwendung der Rapamune Lösung zum Einnehmen wird Sirolimus schnell resorbiert, wobei die Zeit bis zur maximalen Konzentration nach Einnahme einer Einzeldosis bei gesunden Probanden etwa 1 Stunde und nach Anwendung oraler Mehrfachdosen bei stabilen nierentransplantierten Patienten etwa 2 Stunden beträgt. Die systemische Verfügbarkeit von Sirolimus in Kombination mit gleichzeitig angewendetem Ciclosporin (Sandimmun) beträgt etwa 14 %. Bei wiederholter Anwendung ist die mittlere Sirolimus-Konzentration im Blut ungefähr um das 3-Fache erhöht. Für stabile nierentransplantierte Patienten betrug die terminale Halbwertszeit nach mehrfacher oraler Anwendung 62 ± 16 Stunden. Die effektive Halbwertszeit ist jedoch kürzer, und die mittleren Konzentrationen im Steady State wurden nach 5 bis 7 Tagen erreicht. Das Blut-Plasma-Verhältnis (B/P) von 36 zeigt, dass Sirolimus stark in feste Blutbestandteile übergeht.

Bei Sirolimus handelt es sich um ein Substrat sowohl für Cytochrom P450 IIIA4 (CYP3A4) als auch für das P-Glykoprotein. Sirolimus wird in beträchtlichem Ausmaß über O-Demethylierung und/ oder Hydroxylierung metabolisiert. Sieben Hauptmetaboliten, einschließlich Hydroxyl-, Demethyl- und Hydroxydemethyl-Sirolimus, können im Vollblut identifiziert werden. Sirolimus ist der Hauptbestandteil in menschlichem Vollblut und bewirkt mehr als 90 % der immunsuppressiven Aktivität. Nach einer Einzelgabe von [^{14}C]-Sirolimus an gesunde Probanden wurde der größte Teil (91,1 %) der Radioaktivität in den Faeces wiedergefunden, und nur ein kleiner Teil (2,2 %) wurde mit dem Urin ausgeschieden.

Klinische Studien mit Rapamune schlossen keine ausreichende Anzahl von Patienten über 65 Jahren ein, um eine Aussage darüber treffen zu können, ob diese anders reagieren als jüngere Patienten. Die an 35 nierentransplantierten Patienten im Alter von über 65 Jahren beobachteten Sirolimus-Talspiegel waren mit denjenigen Erwachsener zwischen 18 und 65 Jahren (n = 822) vergleichbar.

Bei pädiatrischen Dialysepatienten (30- bis 50%ige Reduktion der glomerulären Filtrationsrate) zwischen 5 und 11 Jahren bzw. 12 und 18 Jahren war die mittlere auf das Körpergewicht normalisierte CL/F bei jüngeren pädiatrischen Patienten größer (580 ml/h/kg) als bei älteren pädiatrischen Patienten (450 ml/h/kg) im Vergleich zu Erwachsenen (287 ml/h/kg). Die Individuen innerhalb der Altersgruppen zeigten eine hohe Variabilität.

Die Sirolimus-Konzentrationen wurden in konzentrationskontrollierten Studien mit pädiatrischen nierentransplantierten Patienten, welche außerdem Ciclosporin und Kortikosteroide erhielten, gemessen. Das Ziel für die Talspiegelkonzentrationen betrug 10 bis 20 ng/ml. Im Steady State erhielten 8 Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren mittlere Dosen ± Standardabweichung von 1,75 ± 0,71 mg/Tag (0,064 ± 0,018 mg/kg, 1,65 ± 0,43 mg/m^2), während 14 Jugendliche im Alter von 12 bis 18 Jahren mittlere Dosen ± Standardabweichung von 2,79 ± 1,25 mg/Tag (0,053 ± 0,0150 mg/kg, 1,86 ± 0,61 mg/m^2) erhielten. Die jüngeren Kinder hatten eine höhere auf das Körpergewicht normalisierte CL/F (214 ml/h/kg) im Vergleich zu Jugendlichen (136 ml/h/kg). Diese Daten deuten darauf hin, dass jüngere Kinder eventuell höhere körpergewichtsadjustierte Dosen als Jugendliche und Erwachsene benötigen, um ähnliche Zielkonzentrationen zu erreichen. Die Entwicklung solcher speziellen Dosierungsempfehlungen für Kinder bedarf jedoch noch weiterer Daten, um definitiv bestätigt zu werden.

Bei Patienten mit leichter oder mittelgradiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A oder B) waren die Mittelwerte für die Sirolimus-AUC und -$t_{1/2}$ im Vergleich zu normalen, gesunden Probanden um 61 % bzw. um 43 % erhöht und die CL/F um 33 % erniedrigt. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) waren die Mittelwerte für die Sirolimus-AUC und -$t_{1/2}$ im Vergleich zu normalen, gesunden Probanden um 210 % bzw. um 170 % erhöht und die CL/F um 67 % erniedrigt. Die bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen beobachteten längeren Halbwertszeiten verzögern das Erreichen des Steady State.

Pharmakokinetische/ pharmakodynamische Zusammenhänge

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Sirolimus waren in den verschiedenen Populationen mit Nierenfunktionen von „normal“ bis „nicht mehr vorhanden“ (Dialysepatienten) ähnlich.

Tablette zum Einnehmen

Ein Vergleich der C_{max}-Werte zeigte, dass die 0,5-mg-Tablette nicht vollständig bioäquivalent zu den 1-mg-, 2-mg- und 5-mg-Tabletten ist. Daher sollten nicht mehrere 0,5-mg-Tabletten als Ersatz für andere Stärken eingenommen werden.

Bei gesunden Probanden liegt die mittlere Bioverfügbarkeit von Sirolimus nach Anwendung einer Tablette ungefähr 27 % höher als bei der Lösung zum Einnehmen. Der mittlere C_{max}-Wert war um 35 % erniedrigt und der mittlere t_{max}-Wert um 82 % erhöht. Der Unterschied in der Bioverfügbarkeit war unter Steady-State-Bedingungen bei nierentransplantierten Patienten geringer, die therapeutische Gleichwertigkeit wurde in einer randomisierten Studie an 477 Patienten aufgezeigt. Wenn Patienten von der Lösung zum Einnehmen auf Tabletten oder umgekehrt umgestellt werden, sollte die gleiche Dosis eingenommen und der Sirolimus-Talspiegel 1 bis 2 Wochen später kontrolliert werden, um das Erreichen des empfohlenen Zielbereichs zu gewährleisten. Es sollten ebenfalls Kontrollen der Vollblut-Talspiegel durchgeführt werden, wenn eine Umstellung auf andere Tablettenstärken erfolgt.

Bei 24 gesunden Probanden, die Rapamune Tabletten mit einer fettreichen Mahlzeit erhielten, war ein Anstieg der C_{max}-, t_{max}- und AUC-Werte von 65 %, 32 % bzw. 23 % zu beobachten. Um die Variabilität zu minimieren, sollten Rapamune Tabletten durchgängig entweder mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Grapefruitsaft beeinflusst den durch CYP3A4 vermittelten Metabolismus und darf daher nicht verwendet werden.

Nach Einnahme von Rapamune Tabletten (5 mg) sind die Sirolimus-Spiegel bei gesunden Probanden dosisproportional zwischen 5 und 40 mg.

Klinische Studien mit Rapamune schlossen keine ausreichende Anzahl von Patienten über 65 Jahren ein, um eine Aussage darüber treffen zu können, ob diese anders reagieren als jüngere Patienten. Die Ergebnisse, die nach der Verabreichung von Rapamune-Tabletten an 12 nierentransplantierte Patienten von über 65 Jahren beobachtet wurden, waren mit denjenigen bei Erwachsenen zwischen 18 und 65 Jahren (n = 167) vergleichbar.

Initialtherapie (für 2 bis 3 Monate nach der Transplantation): Bei den meisten Patienten, die Rapamune Tabletten mit einer Initialdosis von 6 mg und einer anschließenden täglichen Erhaltungsdosis von 2 mg erhielten, erreichten die Sirolimus-Vollblut-Talspiegel rasch Steady-State-Konzentrationen innerhalb des empfohlenen Zielbereichs von 4 bis 12 ng/ml (Vollblut-Talspiegel bestimmt mit chromatographischer Methode). Bei einer täglichen Dosis von 2 mg Rapamune Tabletten, die 13 nierentransplantierte Patienten in Kombination mit Ciclosporin Mikroemulsion (4 Stunden vor Rapamune Tabletten) und Kortikosteroiden einnahmen, ergaben sich auf Grundlage der vorliegenden 1- und 3-Monats-Daten nach Transplantation folgende pharmakokinetische Parameter von Sirolimus: $C_{min,ss}$: 7,39 ± 2,18 ng/ml; $C_{max,ss}$: 15,0 ± 4,9 ng/ml; $t_{max,ss}$: 3,46 ± 2,40 Stunden; $AUC_{\tau,ss}$: 230 ± 67 ng · h/ml; CL/F/WT: 139 ± 63 ml/h/kg (Parameter berechnen sich aus LC-MS/MS Untersuchungsergebnissen). In derselben klinischen Studie waren die entsprechenden Ergebnisse für die Lösung zum Einnehmen $C_{min,ss}$: 5,40 ± 2,50 ng/ml; $C_{max,ss}$: 14,4 ± 5,3 ng/ml; $t_{max,ss}$: 2,12 ± 0,84 Stunden; $AUC_{\tau,ss}$: 194 ± 78 ng · h/ml; CL/F/W: 173 ± 50 ml/h/kg. Gemäß der Ergebnisse der LC-MS/MS-Untersuchung korrelierten die Sirolimus-Talspiegel im Vollblut signifikant mit dem $AUC_{\tau,ss}$-Wert (r^2 = 0,85).

Die mittleren Talspiegel (10., 90. Perzentile; bezogen auf chromatographische Werte) und täglichen Dosen betrugen basierend auf der Beobachtung aller Patienten während der Ciclosporin-Phase 8,6 ± 3,0 ng/ml (5,0 bis 13 ng/ml) bzw. 2,1 ± 0,70 mg (1,5 bis 2,7 mg) (siehe Abschnitt 4.2).

Erhaltungstherapie: Von Monat 3 bis Monat 12 nach Absetzen der Ciclosporin-Dosis betrugen die mittleren (10., 90. Perzentile) Talspiegel (bezogen auf chromatographische Werte) und täglichen Dosen 19 ± 4,1 ng/ml (14 bis 24 ng/ml) bzw. 8,2 ± 4,2 mg (3,6 mg bis 13,6 mg) (siehe Abschnitt 4.2). Deshalb lag die Sirolimusdosis etwa um das 4-Fache höher, um sowohl dem Fehlen der pharmakokinetischen Wechselwirkung mit Ciclosporin (2-facher Anstieg) als auch dem erhöhten immunsuppressiven Bedarf bei Abwesenheit von Ciclosporin (2-facher Anstieg) Rechnung zu tragen.

Lymphangioleiomyomatose (LAM)

In einer klinischen Studie an Patienten mit LAM lag die mediane Vollblut-Talspiegelkonzentration von Sirolimus nach 3 Wochen Behandlung mit Sirolimus-Tabletten mit einer Dosis von 2 mg/Tag bei 6,8 ng/ml (Interquartilbereich 4,6 bis 9,0 ng/ml; n = 37). Unter Konzentrationsüberwachung (Zielkonzentration 5 bis 15 ng/ml) betrug die mediane Sirolimus-Konzentration am Ende der 12-monatigen Behandlung 6,8 ng/ml (Interquartilbereich 5,9 bis 8,9 ng/ml; n = 37).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nebenwirkungen, die nicht in klinischen Studien beobachtet wurden, aber bei Tieren nach Exposition im humantherapeutischen Bereich auftraten und als möglicherweise relevant für die klinische Anwendung zu bewerten sind, waren wie folgt: Pankreasinselzell-Vakuolisierung, testikuläre Tubulusdegeneration, gastrointestinale Ulzeration, Knochenfrakturen und Kallus, hepatische Hämatopoese und pulmonale Phospholipidose.

Sirolimus war *in vitro* nicht mutagen in Ames-Tests, im Chromosomenaberrationstest in CHO-Zellen und im Maus-Lymphoma-Assay sowie *in vivo* im Maus-Mikronukleus-Test.

Kanzerogenitätsstudien an Mäusen und Ratten zeigten ein gehäuftes Auftreten von Lymphomen (männliche und weibliche Mäuse), Leberzelladenomen und -karzinomen (männliche Mäuse) und granulozytärer Leukämie (weibliche Mäuse). Bösartige Neubildungen (Lymphom) können bekanntermaßen aufgrund der chronischen Anwendung immunsuppressiver Substanzen auftreten und wurden bei Patienten in seltenen Fällen berichtet. Bei Mäusen stieg die Zahl der chronisch-ulzerativen Hautläsionen an. Die Veränderungen basierten möglicherweise auf der chronischen Immunsuppression. Testikuläre interstitielle Zelladenome bei Ratten deuten auf eine speziesabhängige Antwort auf Spiegel des luteinisierenden Hormons hin, was aber allgemein als klinisch kaum relevant angesehen wird.

In Studien zur Reproduktionstoxizität wurde bei männlichen Ratten eine verringerte Fertilität beobachtet. Von teilweise reversibler Reduktion der Spermienmenge wurde in einer Studie mit Ratten über einen Zeitraum von 13 Wochen berichtet. Verminderungen des Hodengewichts und/ oder histologische Läsionen (z. B. tubuläre Atrophie und tubuläre Riesenzellen) wurden bei Ratten und in einer Studie mit Affen beobachtet. Bei Ratten führte die Gabe von Sirolimus zu Embryo-/ Fetotoxizität, die sich in Sterblichkeit und reduziertem Fetalgewicht (bei gleichzeitig verzögerter Skelettossifikation) zeigte (siehe Abschnitt 4.6).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Lactose-Monohydrat
Macrogol
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)
Talkum

Tablettenüberzug:

Rapamune 0,5 mg überzogene Tabletten

Macrogol
Glycerolmonooleat
Pharmazeutische Glasur (Schellack)
Calciumsulfat
Mikrokristalline Cellulose
Sucrose
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H_2O (E 172)
Eisenoxide und -hydroxide (E 172)
Poloxamer 188
all-rac-alpha-Tocopherol
Povidon
Carnaubawachs
Druckfarbe (Schellack, Eisen(III)-oxid, Propylenglycol [E 1520], konzentrierte Ammoniaklösung, Simeticon)

Rapamune 1 mg überzogene Tabletten

Macrogol
Glycerolmonooleat
Pharmazeutische Glasur (Schellack)
Calciumsulfat
Mikrokristalline Cellulose
Sucrose
Titandioxid (E 171)
Poloxamer 188
all-rac-alpha-Tocopherol
Povidon
Carnaubawachs
Druckfarbe (Schellack, Eisen(III)-oxid, Propylenglycol [E 1520], konzentrierte Ammoniaklösung, Simeticon)

Rapamune 2 mg überzogene Tabletten

Macrogol
Glycerolmonooleat
Pharmazeutische Glasur (Schellack)
Calciumsulfat
Mikrokristalline Cellulose
Sucrose
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H_2O (E 172)
Eisenoxide und -hydroxide (E 172)
Poloxamer 188
all-rac-alpha-Tocopherol
Povidon
Carnaubawachs
Druckfarbe (Schellack, Eisen(III)-oxid, Propylenglycol [E 1520], konzentrierte Ammoniaklösung, Simeticon)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Rapamune 0,5 mg überzogene Tabletten
3 Jahre

Rapamune 1 mg überzogene Tabletten
3 Jahre

Rapamune 2 mg überzogene Tabletten
3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Blisterpackung im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Klare Polyvinylchlorid (PVC)/ Polyethylen (PE)/ Polychlorotrifluoroethylen (Aclar)-Aluminium-Blisterpackungen in Packungen mit 30 und 100 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Rapamune 0,5 mg überzogene Tabletten
EU/1/01/171/013-014

Rapamune 1 mg überzogene Tabletten
EU/1/01/171/007-008

Rapamune 2 mg überzogene Tabletten
EU/1/01/171/009-010

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
13. März 2001
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 13. März 2011

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2022

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu verfügbar.

VERKAUFSABGRENZUNG IN DEUTSCHLAND

Verschreibungspflichtig.

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT IN ÖSTERREICH

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.

PACKUNGSGRÖSSEN IN DEUTSCHLAND

Rapamune 0,5 mg überzogene Tabletten
Packung mit 30 Tabletten N 1
Packung mit 100 Tabletten N 3

Rapamune 1 mg überzogene Tabletten
Packung mit 30 Tabletten N 1
Packung mit 100 Tabletten N 3

Rapamune 2 mg überzogene Tabletten
Packung mit 100 Tabletten N 3

PACKUNGSGRÖSSEN IN ÖSTERREICH

Rapamune 0,5 mg überzogene Tabletten
Packung mit 30 Tabletten
Packung mit 100 Tabletten

Rapamune 1 mg überzogene Tabletten
Packung mit 30 Tabletten
Packung mit 100 Tabletten

Rapamune 2 mg überzogene Tabletten
Packung mit 30 Tabletten
Packung mit 100 Tabletten

REPRÄSENTANT IN DEUTSCHLAND

PFIZER PHARMA GmbH
Friedrichstr. 110
10117 Berlin
Tel.: 030 550055-51000
Fax: 030 550054-10000

REPRÄSENTANT IN ÖSTERREICH

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Floridsdorfer Hauptstraße 1
A-1210 Wien
Tel.: +43 (0)1 521 15-0

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt