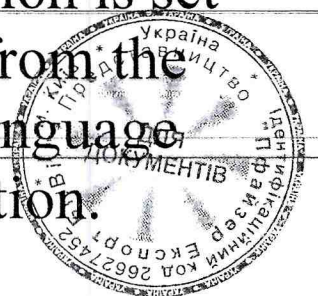


UA/18425/01/01
N 2745 big 27.11.2020¹¹³

**Інструкція про застосування
лікарського засобу або інформація про
застосування лікарського засобу,
затверджена згідно з нормативними
вимогами країни Заявника/Виробника
або країни, регуляторний орган якої
керується високими стандартами
якості, що відповідають стандартам,
рекомендованим ВООЗ, та/або згідно з
результатами клінічних випробувань,
викладена мовою оригіналу (мовою,
відмінною від державної) відповідно
до вимог щодо мови, визначених
законодавством; /**

Instruction for Use of the medicinal product or data
on use of the medicinal product approved in
accordance with the legal requirements of
Applicant's/Manufacturer's country or the country,
where regulatory agency is governed by high
quality standards that meet the standards
recommended by the WHO, and/or in accordance
with results of clinical trials; the instruction is set
out in the original language (different from the
state language) that comply with the language
requirements outlined in the legislation.



HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use RAPAMUNE safely and effectively. See full prescribing information for RAPAMUNE.

RAPAMUNE (sirolimus) oral solution

RAPAMUNE (sirolimus) tablets, for oral use

Initial U.S. Approval: 1999

WARNING: IMMUNOSUPPRESSION, USE IS NOT RECOMMENDED IN LIVER OR LUNG TRANSPLANT PATIENTS
See full prescribing information for complete boxed warning.

- Increased susceptibility to infection and the possible development of lymphoma and other malignancies may result from immunosuppression (5.1). Only physicians experienced in immunosuppressive therapy and management of renal transplant patients should use Rapamune for prophylaxis of organ rejection in patients receiving renal transplants.
- The safety and efficacy of Rapamune as immunosuppressive therapy have not been established in liver or lung transplant patients, and therefore, such use is not recommended (5.2, 5.3).
 - Liver Transplantation – Excess mortality, graft loss, and hepatic artery thrombosis (5.2).
 - Lung Transplantation – Bronchial anastomotic dehiscence (5.3).

RECENT MAJOR CHANGES

Warnings and Precautions, Male Infertility (5.16) 7/2019
Warnings and Precautions, Immunizations (5.19) 7/2019

INDICATIONS AND USAGE

- Rapamune is an mTOR inhibitor immunosuppressant indicated for the prophylaxis of organ rejection in patients aged ≥ 13 years receiving renal transplants:
 - Patients at low- to moderate-immunologic risk: Use initially with cyclosporine (CsA) and corticosteroids. CsA withdrawal is recommended 2-4 months after transplantation (1.1).
 - Patients at high-immunologic risk: Use in combination with CsA and corticosteroids for the first 12 months following transplantation (1.1). Safety and efficacy of CsA withdrawal has not been established in high risk patients (1.1, 1.2, 14.3).
- Rapamune is an mTOR inhibitor indicated for the treatment of patients with lymphangiomyomatosis (1.3).

DOSAGE AND ADMINISTRATION**Renal Transplant Patients:**

- Administer once daily by mouth, consistently with or without food (2).
- Administer the initial dose as soon as possible after transplantation and 4 hours after CsA (2.1, 7.1).
- Adjust the Rapamune maintenance dose to achieve sirolimus trough concentrations within the target-range (2.5).
- Hepatic impairment: Reduce maintenance dose in patients with hepatic impairment (2.7, 8.6, 12.3).

In renal transplant patients at low- to moderate-immunologic risk:

- Rapamune and CsA Combination Therapy: One loading dose of 6 mg on day 1, followed by daily maintenance doses of 2 mg (2.2).
- Rapamune Following CsA Withdrawal: 2-4 months post-transplantation, withdraw CsA over 4-8 weeks (2.2).

In renal transplant patients at high-immunologic risk:

- Rapamune and CsA Combination Therapy (for the first 12 months post-transplantation): One loading dose of up to 15 mg on day 1, followed by daily maintenance doses of 5 mg (2.3).

Lymphangiomyomatosis Patients:

- Administer once daily by mouth, consistently with or without food (2).
 - Recommended initial Rapamune dose is 2 mg/day (2.4).
 - Adjust the Rapamune dose to achieve sirolimus trough concentrations between 5-15 ng/mL (2.4).
 - Hepatic impairment: Reduce maintenance dose in patients with hepatic impairment (2.7, 8.6, 12.3).
- Therapeutic drug monitoring is recommended for all patients (2.5, 5.17).

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- Oral Solution: 60 mg per 60 mL in amber glass bottle (3.1).
- Tablets: 0.5 mg, 1 mg, 2 mg (3.2).

CONTRAINDICATIONS

Hypersensitivity to Rapamune (4).

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Hypersensitivity Reactions (5.4)
- Angioedema (5.5)
- Fluid Accumulation and Impairment of Wound Healing (5.6)
- Hyperlipidemia (5.7)
- Decline in Renal Function (5.8)
- Proteinuria (5.9)
- Latent Viral Infections (5.10)
- Interstitial Lung Disease/Non-Infectious Pneumonitis (5.11)
- De Novo Use Without Cyclosporine (5.12)
- Increased Risk of Calcineurin Inhibitor-Induced Hemolytic Uremic Syndrome/ Thrombotic Thrombocytopenic Purpura/ Thrombotic Microangiopathy (5.13)
- Embryo-Fetal Toxicity: Can cause fetal harm. Use of highly effective contraception is recommended for females of reproductive potential during treatment and for 12 weeks after final dose of Rapamune (5.15, 8.1)
- Male Infertility: Azoospermia or oligospermia may occur (5.16, 13.1)
- Immunizations: Avoid live vaccines (5.19)

ADVERSE REACTIONS

Prophylaxis of organ rejection in patients receiving renal transplants: Most common adverse reactions (incidence $\geq 30\%$) are peripheral edema, hypertriglyceridemia, hypertension, hypercholesterolemia, creatinine increased, abdominal pain, diarrhea, headache, fever, urinary tract infection, anemia, nausea, arthralgia, pain, and thrombocytopenia (6).

Lymphangiomyomatosis: Most common adverse reactions (incidence $\geq 20\%$) are stomatitis, diarrhea, abdominal pain, nausea, nasopharyngitis, acne, chest pain, peripheral edema, upper respiratory tract infection, headache, dizziness, myalgia, and hypercholesterolemia (6.6).

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Pfizer Inc. at 1-800-438-1985 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

DRUG INTERACTIONS

- Avoid concomitant use with strong CYP3A4/P-gp inducers or strong CYP3A4/P-gp inhibitors that decrease or increase sirolimus concentrations (7.4, 12.3).
- See full prescribing information for complete list of clinically significant drug interactions (12.3).

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- Pregnancy: Based on animal data can cause fetal harm (5.15, 8.1).
- Lactation: Potential for serious adverse effects in breastfed infants based on mechanism of action (8.2).
- Females and Males of Reproductive Potential: May impair fertility (8.1, 8.3, 13.1).

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and the FDA-approved Medication Guide

Revised: 8/2019



FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS ***WARNING: IMMUNOSUPPRESSION, USE IS NOT RECOMMENDED IN LIVER OR LUNG TRANSPLANT PATIENTS****1 INDICATIONS AND USAGE**

- 1.1 Prophylaxis of Organ Rejection in Renal Transplantation
- 1.2 Limitations of Use in Renal Transplantation
- 1.3 Treatment of Patients with Lymphangiomyomatosis

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 General Dosing Guidance for Renal Transplant Patients
- 2.2 Renal Transplant Patients at Low- to Moderate-Immunologic Risk
- 2.3 Renal Transplant Patients at High-Immunologic Risk
- 2.4 Dosing in Patients with Lymphangiomyomatosis
- 2.5 Therapeutic Drug Monitoring
- 2.6 Patients with Low Body Weight
- 2.7 Patients with Hepatic Impairment
- 2.8 Patients with Renal Impairment
- 2.9 Instructions for Dilution and Administration of Rapamune Oral Solution

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- 3.1 Rapamune Oral Solution
- 3.2 Rapamune Tablets

4 CONTRAINDICATIONS**5 WARNINGS AND PRECAUTIONS**

- 5.1 Increased Susceptibility to Infection and the Possible Development of Lymphoma
- 5.2 Liver Transplantation – Excess Mortality, Graft Loss, and Hepatic Artery Thrombosis
- 5.3 Lung Transplantation – Bronchial Anastomotic Dehiscence
- 5.4 Hypersensitivity Reactions
- 5.5 Angioedema
- 5.6 Fluid Accumulation and Impairment of Wound Healing
- 5.7 Hyperlipidemia
- 5.8 Decline in Renal Function
- 5.9 Proteinuria
- 5.10 Latent Viral Infections
- 5.11 Interstitial Lung Disease/Non-Infectious Pneumonitis
- 5.12 *De Novo* Use Without Cyclosporine
- 5.13 Increased Risk of Calcineurin Inhibitor-Induced Hemolytic Uremic Syndrome/Thrombotic Thrombocytopenic Purpura/Thrombotic Microangiopathy
- 5.14 Antimicrobial Prophylaxis
- 5.15 Embryo-Fetal Toxicity
- 5.16 Male Infertility
- 5.17 Different Sirolimus Trough Concentrations Reported between Chromatographic and Immunoassay Methodologies
- 5.18 Skin Cancer Events
- 5.19 Immunizations
- 5.20 Interaction with Strong Inhibitors and Inducers of CYP3A4 and/or P-gp

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Studies Experience in Prophylaxis of Organ Rejection Following Renal Transplantation

- 6.2 Rapamune Following Cyclosporine Withdrawal
- 6.3 High-Immunologic Risk Renal Transplant Patients
- 6.4 Conversion from Calcineurin Inhibitors to Rapamune in Maintenance Renal Transplant Population
- 6.5 Pediatric Renal Transplant Patients
- 6.6 Patients with Lymphangiomyomatosis
- 6.7 Postmarketing Experience

7 DRUG INTERACTIONS

- 7.1 Use with Cyclosporine
- 7.2 Strong Inducers and Strong Inhibitors of CYP3A4 and P-gp
- 7.3 Grapefruit Juice
- 7.4 Weak and Moderate Inducers or Inhibitors of CYP3A4 and P-gp

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Lactation
- 8.3 Females and Males of Reproductive Potential
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Patients with Hepatic Impairment
- 8.7 Patients with Renal Impairment

10 OVERDOSAGE**11 DESCRIPTION****12 CLINICAL PHARMACOLOGY**

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES

- 14.1 Prophylaxis of Organ Rejection in Renal Transplant Patients
- 14.2 Cyclosporine Withdrawal Study in Renal Transplant Patients
- 14.3 High-Immunologic Risk Renal Transplant Patients
- 14.4 Conversion from Calcineurin Inhibitors to Rapamune in Maintenance Renal Transplant Patients
- 14.5 Conversion from a CNI-based Regimen to a Sirolimus-based Regimen in Liver Transplant Patients
- 14.6 Pediatric Renal Transplant Patients
- 14.7 Lymphangiomyomatosis Patients

15 REFERENCES**16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING**

- 16.1 Rapamune Oral Solution
- 16.2 Rapamune Tablets

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

- 17.1 Dosage
- 17.2 Skin Cancer Events
- 17.3 Pregnancy and Lactation
- 17.4 Infertility

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.



FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: IMMUNOSUPPRESSION, USE IS NOT RECOMMENDED IN LIVER OR LUNG TRANSPLANT PATIENTS

- Increased susceptibility to infection and the possible development of lymphoma and other malignancies may result from immunosuppression

Increased susceptibility to infection and the possible development of lymphoma may result from immunosuppression. Only physicians experienced in immunosuppressive therapy and management of renal transplant patients should use Rapamune® for prophylaxis of organ rejection in patients receiving renal transplants. Patients receiving the drug should be managed in facilities equipped and staffed with adequate laboratory and supportive medical resources. The physician responsible for maintenance therapy should have complete information requisite for the follow-up of the patient [see *Warnings and Precautions (5.1)*].

- The safety and efficacy of Rapamune (sirolimus) as immunosuppressive therapy have not been established in liver or lung transplant patients, and therefore, such use is not recommended [see *Warnings and Precautions (5.2, 5.3)*].
- Liver Transplantation – Excess Mortality, Graft Loss, and Hepatic Artery Thrombosis (HAT)

The use of Rapamune in combination with tacrolimus was associated with excess mortality and graft loss in a study in *de novo* liver transplant patients. Many of these patients had evidence of infection at or near the time of death.

In this and another study in *de novo* liver transplant patients, the use of Rapamune in combination with cyclosporine or tacrolimus was associated with an increase in HAT; most cases of HAT occurred within 30 days post-transplantation and most led to graft loss or death [see *Warnings and Precautions (5.2)*].

- Lung Transplantation – Bronchial Anastomotic Dehiscence

Cases of bronchial anastomotic dehiscence, most fatal, have been reported in *de novo* lung transplant patients when Rapamune has been used as part of an immunosuppressive regimen [see *Warnings and Precautions (5.3)*].

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Prophylaxis of Organ Rejection in Renal Transplantation

Rapamune (sirolimus) is indicated for the prophylaxis of organ rejection in patients aged 13 years or older receiving renal transplants.

In patients at low-to moderate-immunologic risk, it is recommended that Rapamune be used initially in a regimen with cyclosporine and corticosteroids; cyclosporine should be withdrawn 2 to 4 months after transplantation [see *Dosage and Administration (2.2)*].

In patients at high-immunologic risk (defined as Black recipients and/or repeat renal transplant recipients who lost a previous allograft for immunologic reason and/or patients with high panel-reactive antibodies [PRA]



peak PRA level > 80%]), it is recommended that Rapamune be used in combination with cyclosporine and corticosteroids for the first year following transplantation [see *Dosage and Administration (2.3)*, *Clinical Studies (14.3)*].

1.2 Limitations of Use in Renal Transplantation

Cyclosporine withdrawal has not been studied in patients with Banff Grade 3 acute rejection or vascular rejection prior to cyclosporine withdrawal, those who are dialysis-dependent, those with serum creatinine >4.5 mg/dL, Black patients, patients of multi-organ transplants, secondary transplants, or those with high levels of panel-reactive antibodies [see *Clinical Studies (14.2)*].

In patients at high-immunologic risk, the safety and efficacy of Rapamune used in combination with cyclosporine and corticosteroids has not been studied beyond one year; therefore after the first 12 months following transplantation, any adjustments to the immunosuppressive regimen should be considered on the basis of the clinical status of the patient [see *Clinical Studies (14.3)*].

In pediatric patients, the safety and efficacy of Rapamune have not been established in patients <13 years old, or in pediatric (<18 years) renal transplant patients considered at high-immunologic risk [see *Adverse Reactions (6.5)*, *Clinical Studies (14.6)*].

The safety and efficacy of *de novo* use of Rapamune without cyclosporine have not been established in renal transplant patients [see *Warnings and Precautions (5.12)*].

The safety and efficacy of conversion from calcineurin inhibitors to Rapamune in maintenance renal transplant patients have not been established [see *Clinical Studies (14.4)*].

1.3 Treatment of Patients with Lymphangiomyomatosis

Rapamune (sirolimus) is indicated for the treatment of patients with lymphangiomyomatosis (LAM).

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

Rapamune is to be administered orally once daily, consistently with or without food [see *Dosage and Administration (2.5)*, *Clinical Pharmacology (12.3)*].

Tablets should not be crushed, chewed or split. Patients unable to take the tablets should be prescribed the solution and instructed in its use.

2.1 General Dosing Guidance for Renal Transplant Patients

The initial dose of Rapamune should be administered as soon as possible after transplantation. It is recommended that Rapamune be taken 4 hours after administration of cyclosporine oral solution (MODIFIED) and or/cyclosporine capsules (MODIFIED) [see *Drug Interactions (7.2)*].

Frequent Rapamune dose adjustments based on non-steady-state sirolimus concentrations can lead to overdosing or underdosing because sirolimus has a long half-life. Once Rapamune maintenance dose is adjusted, patients should continue on the new maintenance dose for at least 7 to 14 days before further dosage adjustment with concentration monitoring. In most patients, dose adjustments can be based on simple proportion: new Rapamune dose = current dose x (target concentration/current concentration). A loading dose should be considered in addition to a new maintenance dose when it is necessary to increase sirolimus trough concentrations: Rapamune loading dose = 3 x (new maintenance dose - current maintenance dose). The maximum Rapamune dose administered on any day should not exceed 40 mg. If an estimated daily dose



exceeds 40 mg due to the addition of a loading dose, the loading dose should be administered over 2 days. Sirolimus trough concentrations should be monitored at least 3 to 4 days after a loading dose(s).

Two milligrams (2 mg) of Rapamune Oral Solution have been demonstrated to be clinically equivalent to 2 mg Rapamune Tablets; hence, at this dose these two formulations are interchangeable. However, it is not known if higher doses of Rapamune Oral Solution are clinically equivalent to higher doses of Rapamune Tablets on a mg-to-mg basis [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].

2.2 Renal Transplant Patients at Low- to Moderate-Immunologic Risk

Rapamune and Cyclosporine Combination Therapy

For *de novo* renal transplant patients, it is recommended that Rapamune Oral Solution and Tablets be used initially in a regimen with cyclosporine and corticosteroids. A loading dose of Rapamune equivalent to 3 times the maintenance dose should be given, i.e. a daily maintenance dose of 2 mg should be preceded with a loading dose of 6 mg. Therapeutic drug monitoring should be used to maintain sirolimus drug concentrations within the target-range [see *Dosage and Administration (2.5)*].

Rapamune Following Cyclosporine Withdrawal

At 2 to 4 months following transplantation, cyclosporine should be progressively discontinued over 4 to 8 weeks, and the Rapamune dose should be adjusted to obtain sirolimus whole blood trough concentrations within the target-range [see *Dosage and Administration (2.5)*]. Because cyclosporine inhibits the metabolism and transport of sirolimus, sirolimus concentrations may decrease when cyclosporine is discontinued, unless the Rapamune dose is increased [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].

2.3 Renal Transplant Patients at High-Immunologic Risk

In patients with high-immunologic risk, it is recommended that Rapamune be used in combination with cyclosporine and corticosteroids for the first 12 months following transplantation [see *Clinical Studies (14.3)*]. The safety and efficacy of this combination in high-immunologic risk patients has not been studied beyond the first 12 months. Therefore, after the first 12 months following transplantation, any adjustments to the immunosuppressive regimen should be considered on the basis of the clinical status of the patient.

For patients receiving Rapamune with cyclosporine, Rapamune therapy should be initiated with a loading dose of up to 15 mg on day 1 post-transplantation. Beginning on day 2, an initial maintenance dose of 5 mg/day should be given. A trough level should be obtained between days 5 and 7, and the daily dose of Rapamune should thereafter be adjusted [see *Dosage and Administration (2.5)*].

The starting dose of cyclosporine should be up to 7 mg/kg/day in divided doses and the dose should subsequently be adjusted to achieve target whole blood trough concentrations [see *Dosage and Administration (2.5)*]. Prednisone should be administered at a minimum of 5 mg/day.

Antibody induction therapy may be used.

2.4 Dosing in Patients with Lymphangiomyomatosis

For patients with lymphangiomyomatosis, the initial Rapamune dose should be 2 mg/day. Sirolimus whole blood trough concentrations should be measured in 10-20 days, with dosage adjustment to maintain concentrations between 5-15 ng/mL [see *Dosage and Administration (2.5)*].



In most patients, dose adjustments can be based on simple proportion: new Rapamune dose = current dose x (target concentration/current concentration). Frequent Rapamune dose adjustments based on non-steady-state sirolimus concentrations can lead to overdosing or under dosing because sirolimus has a long half-life. Once Rapamune maintenance dose is adjusted, patients should continue on the new maintenance dose for at least 7 to 14 days before further dosage adjustment with concentration monitoring. Once a stable dose is achieved, therapeutic drug monitoring should be performed at least every three months.

2.5 Therapeutic Drug Monitoring

Monitoring of sirolimus trough concentrations is recommended for all patients, especially in those patients likely to have altered drug metabolism, in patients ≥ 13 years who weigh less than 40 kg, in patients with hepatic impairment, when a change in the Rapamune dosage form is made, and during concurrent administration of strong CYP3A4 inducers and inhibitors [see *Drug Interactions* (7)].

Therapeutic drug monitoring should not be the sole basis for adjusting Rapamune therapy. Careful attention should be made to clinical signs/symptoms, tissue biopsy findings, and laboratory parameters.

When used in combination with cyclosporine, sirolimus trough concentrations should be maintained within the target-range [see *Clinical Studies* (14), *Clinical Pharmacology* (12.3)]. Following cyclosporine withdrawal in transplant patients at low- to moderate-immunologic risk, the target sirolimus trough concentrations should be 16 to 24 ng/mL for the first year following transplantation. Thereafter, the target sirolimus concentrations should be 12 to 20 ng/mL.

The above recommended 24-hour trough concentration ranges for sirolimus are based on chromatographic methods. Currently in clinical practice, sirolimus whole blood concentrations are being measured by both chromatographic and immunoassay methodologies. Because the measured sirolimus whole blood concentrations depend on the type of assay used, the concentrations obtained by these different methodologies are not interchangeable [see *Warnings and Precautions* (5.17), *Clinical Pharmacology* (12.3)]. Adjustments to the targeted range should be made according to the assay utilized to determine sirolimus trough concentrations. Since results are assay and laboratory dependent, and the results may change over time, adjustments to the targeted therapeutic range must be made with a detailed knowledge of the site-specific assay used. Therefore, communication should be maintained with the laboratory performing the assay. A discussion of different assay methods is contained in *Clinical Therapeutics*, Volume 22, Supplement B, April 2000 [see *References* (15)].

2.6 Patients with Low Body Weight

The initial dosage in patients ≥ 13 years who weigh less than 40 kg should be adjusted, based on body surface area, to 1 mg/m²/day. The loading dose should be 3 mg/m².

2.7 Patients with Hepatic Impairment

It is recommended that the maintenance dose of Rapamune be reduced by approximately one third in patients with mild or moderate hepatic impairment and by approximately one half in patients with severe hepatic impairment. It is not necessary to modify the Rapamune loading dose [see *Use in Specific Populations* (8.6), *Clinical Pharmacology* (12.3)].

2.8 Patients with Renal Impairment

Dosage adjustment is not needed in patients with impaired renal function [see *Use in Specific Populations* (8.7)].



2.9 Instructions for Dilution and Administration of Rapamune Oral Solution

The amber oral dose syringe should be used to withdraw the prescribed amount of Rapamune Oral Solution from the bottle. Empty the correct amount of Rapamune from the syringe into only a glass or plastic container holding at least two (2) ounces (1/4 cup, 60 mL) of water or orange juice. No other liquids, including grapefruit juice, should be used for dilution [see *Drug Interactions (7.3)*, *Clinical Pharmacology (12.3)*]. Stir vigorously and drink at once. Refill the container with an additional volume [minimum of four (4) ounces (1/2 cup, 120 mL)] of water or orange juice, stir vigorously, and drink at once.

Rapamune Oral Solution contains polysorbate 80, which is known to increase the rate of di-(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) extraction from polyvinyl chloride (PVC). This should be considered during the preparation and administration of Rapamune Oral Solution. It is important that these recommendations be followed closely.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

3.1 Rapamune Oral Solution

- 60 mg per 60 mL in amber glass bottle.

3.2 Rapamune Tablets

- 0.5 mg, tan, triangular-shaped tablets marked "RAPAMUNE 0.5 mg" on one side.
- 1 mg, white, triangular-shaped tablets marked "RAPAMUNE 1 mg" on one side.
- 2 mg, yellow-to-beige triangular-shaped tablets marked "RAPAMUNE 2 mg" on one side.

4 CONTRAINDICATIONS

Rapamune is contraindicated in patients with a hypersensitivity to Rapamune [see *Warnings and Precautions (5.4)*].

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Increased Susceptibility to Infection and the Possible Development of Lymphoma

Increased susceptibility to infection and the possible development of lymphoma and other malignancies, particularly of the skin, may result from immunosuppression. The rates of lymphoma/lymphoproliferative disease observed in Studies 1 and 2 were 0.7-3.2% (for Rapamune-treated patients) versus 0.6-0.8% (azathioprine and placebo control) [see *Adverse Reactions (6.1)* and *(6.2)*]. Oversuppression of the immune system can also increase susceptibility to infection, including opportunistic infections such as tuberculosis, fatal infections, and sepsis. Only physicians experienced in immunosuppressive therapy and management of organ transplant patients should use Rapamune for prophylaxis of organ rejection in patients receiving renal transplants. Patients receiving the drug should be managed in facilities equipped and staffed with adequate laboratory and supportive medical resources. The physician responsible for maintenance therapy should have complete information requisite for the follow-up of the patient.

5.2 Liver Transplantation – Excess Mortality, Graft Loss, and Hepatic Artery Thrombosis

The safety and efficacy of Rapamune as immunosuppressive therapy have not been established in liver transplant patients; therefore, such use is not recommended. The use of Rapamune has been associated with



adverse outcomes in patients following liver transplantation, including excess mortality, graft loss and hepatic artery thrombosis (HAT).

In a study in *de novo* liver transplant patients, the use of Rapamune in combination with tacrolimus was associated with excess mortality and graft loss (22% in combination versus 9% on tacrolimus alone). Many of these patients had evidence of infection at or near the time of death.

In this and another study in *de novo* liver transplant patients, the use of Rapamune in combination with cyclosporine or tacrolimus was associated with an increase in IIAT (7% in combination versus 2% in the control arm); most cases of HAT occurred within 30 days post-transplantation, and most led to graft loss or death.

In a clinical study in stable liver transplant patients 6-144 months post-liver transplantation and receiving a CNI-based regimen, an increased number of deaths was observed in the group converted to a Rapamune-based regimen compared to the group who was continued on a CNI-based regimen, although the difference was not statistically significant (3.8% versus 1.4%) [*see Clinical Studies (14.5)*].

5.3 Lung Transplantation – Bronchial Anastomotic Dehiscence

Cases of bronchial anastomotic dehiscence, most fatal, have been reported in *de novo* lung transplant patients when Rapamune has been used as part of an immunosuppressive regimen.

The safety and efficacy of Rapamune as immunosuppressive therapy have not been established in lung transplant patients; therefore, such use is not recommended.

5.4 Hypersensitivity Reactions

Hypersensitivity reactions, including anaphylactic/anaphylactoid reactions, angioedema, exfoliative dermatitis and hypersensitivity vasculitis, have been associated with the administration of Rapamune [*see Adverse Reactions (6.7)*].

5.5 Angioedema

Rapamune has been associated with the development of angioedema. The concomitant use of Rapamune with other drugs known to cause angioedema, such as angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, may increase the risk of developing angioedema. Elevated sirolimus levels (with/without concomitant ACE inhibitors) may also potentiate angioedema [*see Drug Interactions (7.2)*]. In some cases, the angioedema has resolved upon discontinuation or dose reduction of Rapamune.

5.6 Fluid Accumulation and Impairment of Wound Healing

There have been reports of impaired or delayed wound healing in patients receiving Rapamune, including lymphocele and wound dehiscence [*see Adverse Reactions (6.1)*]. Mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors such as sirolimus have been shown *in vitro* to inhibit production of certain growth factors that may affect angiogenesis, fibroblast proliferation, and vascular permeability. Lymphocele, a known surgical complication of renal transplantation, occurred significantly more often in a dose-related fashion in patients treated with Rapamune [*see Adverse Reactions (6.1)*]. Appropriate measures should be considered to minimize such complications. Patients with a body mass index (BMI) greater than 30 kg/m² may be at increased risk of abnormal wound healing based on data from the medical literature.



There have also been reports of fluid accumulation, including peripheral edema, lymphedema, pleural effusion, ascites, and pericardial effusions (including hemodynamically significant effusions and tamponade requiring intervention in children and adults), in patients receiving Rapamune.

5.7 Hyperlipidemia

Increased serum cholesterol and triglycerides requiring treatment occurred more frequently in patients treated with Rapamune compared with azathioprine or placebo controls in Studies 1 and 2 [see *Adverse Reactions* (6.1)]. There were increased incidences of hypercholesterolemia (43-46%) and/or hypertriglyceridemia (45-57%) in patients receiving Rapamune compared with placebo controls (each 23%). The risk/benefit should be carefully considered in patients with established hyperlipidemia before initiating an immunosuppressive regimen including Rapamune.

Any patient who is administered Rapamune should be monitored for hyperlipidemia. If detected, interventions such as diet, exercise, and lipid-lowering agents should be initiated as outlined by the National Cholesterol Education Program guidelines.

In clinical trials of patients receiving Rapamune plus cyclosporine or Rapamune after cyclosporine withdrawal, up to 90% of patients required treatment for hyperlipidemia and hypercholesterolemia with anti-lipid therapy (e.g., statins, fibrates). Despite anti-lipid management, up to 50% of patients had fasting serum cholesterol levels >240 mg/dL and triglycerides above recommended target levels. The concomitant administration of Rapamune and HMG-CoA reductase inhibitors resulted in adverse reactions such as CPK elevations (3%), myalgia (6.7%) and rhabdomyolysis (<1%). In these trials, the number of patients was too small and duration of follow-up too short to evaluate the long-term impact of Rapamune on cardiovascular mortality.

During Rapamune therapy with or without cyclosporine, patients should be monitored for elevated lipids, and patients administered an HMG-CoA reductase inhibitor and/or fibrate should be monitored for the possible development of rhabdomyolysis and other adverse effects, as described in the respective labeling for these agents.

5.8 Decline in Renal Function

Renal function should be closely monitored during the co-administration of Rapamune with cyclosporine, because long-term administration of the combination has been associated with deterioration of renal function. Patients treated with cyclosporine and Rapamune were noted to have higher serum creatinine levels and lower glomerular filtration rates compared with patients treated with cyclosporine and placebo or azathioprine controls (Studies 1 and 2). The rate of decline in renal function in these studies was greater in patients receiving Rapamune and cyclosporine compared with control therapies.

Appropriate adjustment of the immunosuppressive regimen, including discontinuation of Rapamune and/or cyclosporine, should be considered in patients with elevated or increasing serum creatinine levels. In patients at low- to moderate-immunologic risk, continuation of combination therapy with cyclosporine beyond 4 months following transplantation should only be considered when the benefits outweigh the risks of this combination for the individual patients. Caution should be exercised when using agents (e.g., aminoglycosides and amphotericin B) that are known to have a deleterious effect on renal function.

In patients with delayed graft function, Rapamune may delay recovery of renal function.



5.9 Proteinuria

Periodic quantitative monitoring of urinary protein excretion is recommended. In a study evaluating conversion from calcineurin inhibitors (CNI) to Rapamune in maintenance renal transplant patients 6-120 months post-transplant, increased urinary protein excretion was commonly observed from 6 through 24 months after conversion to Rapamune compared with CNI continuation [see *Clinical Studies (14.4)*, *Adverse Reactions (6.4)*]. Patients with the greatest amount of urinary protein excretion prior to Rapamune conversion were those whose protein excretion increased the most after conversion. New onset nephrosis (nephrotic syndrome) was also reported as a treatment-emergent adverse reaction in 2.2% of the Rapamune conversion group patients in comparison to 0.4% in the CNI continuation group of patients. Nephrotic range proteinuria (defined as urinary protein to creatinine ratio >3.5) was also reported in 9.2% in the Rapamune conversion group of patients in comparison to 3.7% in the CNI continuation group of patients. In some patients, reduction in the degree of urinary protein excretion was observed for individual patients following discontinuation of Rapamune. The safety and efficacy of conversion from calcineurin inhibitors to Rapamune in maintenance renal transplant patients have not been established.

5.10 Latent Viral Infections

Immunosuppressed patients are at increased risk for opportunistic infections, including activation of latent viral infections. These include BK virus-associated nephropathy, which has been observed in renal transplant patients receiving immunosuppressants, including Rapamune. This infection may be associated with serious outcomes, including deteriorating renal function and renal graft loss [see *Adverse Reactions (6.7)*]. Patient monitoring may help detect patients at risk for BK virus-associated nephropathy. Reduction in immunosuppression should be considered for patients who develop evidence of BK virus-associated nephropathy.

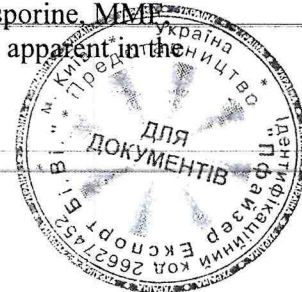
Cases of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML), sometimes fatal have been reported in patients treated with immunosuppressants, including Rapamune. PML commonly presents with hemiparesis, apathy, confusion, cognitive deficiencies and ataxia. Risk factors for PML include treatment with immunosuppressant therapies and impairment of immune function. In immunosuppressed patients, physicians should consider PML in the differential diagnosis in patients reporting neurological symptoms and consultation with a neurologist should be considered as clinically indicated. Consideration should be given to reducing the amount of immunosuppression in patients who develop PML. In transplant patients, physicians should also consider the risk that reduced immunosuppression represents to the graft.

5.11 Interstitial Lung Disease/Non-Infectious Pneumonitis

Cases of interstitial lung disease [ILD] (including pneumonitis, bronchiolitis obliterans organizing pneumonia [BOOP], and pulmonary fibrosis), some fatal, with no identified infectious etiology have occurred in patients receiving immunosuppressive regimens including Rapamune. In some cases, the ILD was reported with pulmonary hypertension (including pulmonary arterial hypertension [PAH]) as a secondary event. In some cases, the ILD has resolved upon discontinuation or dose reduction of Rapamune. The risk may be increased as the trough sirolimus concentration increases [see *Adverse Reactions (6.7)*].

5.12 De Novo Use Without Cyclosporine

The safety and efficacy of *de novo* use of Rapamune without cyclosporine is not established in renal transplant patients. In a multicenter clinical study, *de novo* renal transplant patients treated with Rapamune, mycophenolate mofetil (MMF), steroids, and an IL-2 receptor antagonist had significantly higher acute rejection rates and numerically higher death rates compared to patients treated with cyclosporine, MMF, steroids, and IL-2 receptor antagonist. A benefit, in terms of better renal function, was not apparent in the



treatment arm with *de novo* use of Rapamune without cyclosporine. These findings were also observed in a similar treatment group of another clinical trial.

5.13 Increased Risk of Calcineurin Inhibitor-Induced Hemolytic Uremic Syndrome/Thrombotic Thrombocytopenic Purpura/Thrombotic Microangiopathy

The concomitant use of Rapamune with a calcineurin inhibitor may increase the risk of calcineurin inhibitor-induced hemolytic uremic syndrome/thrombotic thrombocytopenic purpura/thrombotic microangiopathy (IIUS/TTP/TMA) [*see Adverse Reactions (6.7)*].

5.14 Antimicrobial Prophylaxis

Cases of *Pneumocystis carinii* pneumonia have been reported in transplant patients not receiving antimicrobial prophylaxis. Therefore, antimicrobial prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia should be administered for 1 year following transplantation.

Cytomegalovirus (CMV) prophylaxis is recommended for 3 months after transplantation, particularly for patients at increased risk for CMV disease.

5.15 Embryo-Fetal Toxicity

Based on animal studies and the mechanism of action [*see Clinical Pharmacology (12.1)*], Rapamune can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. In animal studies, sirolimus caused embryo-fetal toxicity when administered during the period of organogenesis at maternal exposures that were equal to or less than human exposures at the recommended lowest starting dose. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus. Advise female patients of reproductive potential to avoid becoming pregnant and to use highly effective contraception while using Rapamune and for 12 weeks after ending treatment [*see Use in Specific Populations (8.1)*].

5.16 Male Infertility

Azoospermia or oligospermia may be observed [*see Adverse Reactions (6.2), Nonclinical Toxicology (13.1)*]. Rapamune is an anti-proliferative drug and affects rapidly dividing cells like the germ cells.

5.17 Different Sirolimus Trough Concentration Reported between Chromatographic and Immunoassay Methodologies

Currently in clinical practice, sirolimus whole blood concentrations are being measured by various chromatographic and immunoassay methodologies. Patient sample concentration values from different assays may not be interchangeable [*see Dosage and Administration (2.5)*].

5.18 Skin Cancer Events

Patients on immunosuppressive therapy are at increased risk for skin cancer. Exposure to sunlight and ultraviolet (UV) light should be limited by wearing protective clothing and using a broad spectrum sunscreen with a high protection factor [*see Adverse Reactions (6.1, 6.2, 6.7)*].

5.19 Immunizations

The use of live vaccines should be avoided during treatment with Rapamune; live vaccines may include, but are not limited to, the following: measles, mumps, rubella, oral polio, BCG, yellow fever, varicella, and TY21a



typhoid. Immunosuppressants may affect response to vaccination. Therefore, during treatment with Rapamune, vaccination may be less effective.

5.20 Interaction with Strong Inhibitors and Inducers of CYP3A4 and/or P-gp

Avoid concomitant use of Rapamune with strong inhibitors of CYP3A4 and/or P-gp (such as ketoconazole, voriconazole, itraconazole, erythromycin, telithromycin, or clarithromycin) or strong inducers of CYP3A4 and/or P-gp (such as rifampin or rifabutin) [*see Drug Interactions (7.2)*].

6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions are discussed in greater detail in other sections of the label.

- Increased susceptibility to infection, lymphoma, and malignancy [*see Boxed Warning, Warnings and Precautions (5.1)*]
- Excess mortality, graft loss, and hepatic artery thrombosis in liver transplant patients [*see Boxed Warning, Warnings and Precautions (5.2)*]
- Bronchial anastomotic dehiscence in lung transplant patients [*see Boxed Warning, Warnings and Precautions (5.3)*]
- Hypersensitivity reactions [*see Warnings and Precautions (5.4)*]
- Exfoliative dermatitis [*see Warnings and Precautions (5.4)*]
- Angioedema [*see Warnings and Precautions (5.5)*]
- Fluid accumulation and impairment of wound healing [*see Warnings and Precautions (5.6)*]
- Hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia [*see Warnings and Precautions (5.7)*]
- Decline in renal function in long-term combination of cyclosporine with Rapamune [*see Warnings and Precautions (5.8)*]
- Proteinuria [*see Warnings and Precautions (5.9)*]
- Interstitial lung disease [*see Warnings and Precautions (5.11)*]
- Increased risk of calcineurin inhibitor-induced HUS/TTP/TMA [*see Warnings and Precautions (5.13)*]
- Embryo-fetal toxicity [*see Warnings and Precautions (5.15)*]
- Male infertility [*see Warnings and Precautions (5.16)*]

The most common ($\geq 30\%$) adverse reactions observed with Rapamune in clinical studies for organ rejection prophylaxis in recipients of renal transplantation are: peripheral edema, hypertriglyceridemia, hypertension, hypercholesterolemia, creatinine increased, constipation, abdominal pain, diarrhea, headache, fever, urinary tract infection, anemia, nausea, arthralgia, pain, and thrombocytopenia.

The most common ($\geq 20\%$) adverse reactions observed with Rapamune in the clinical study for the treatment of LAM are: stomatitis, diarrhea, abdominal pain, nausea, nasopharyngitis, acne, chest pain, peripheral edema, upper respiratory tract infection, headache, dizziness, myalgia, and hypercholesterolemia.

The following adverse reactions resulted in a rate of discontinuation of $>5\%$ in clinical trials for renal transplant rejection prophylaxis: creatinine increased, hypertriglyceridemia, and TTP. In patients with LAM, 11% of subjects discontinued due to adverse reactions, with no single adverse reaction leading to discontinuation in more than one patient being treated with Rapamune.



6.1 Clinical Studies Experience in Prophylaxis of Organ Rejection Following Renal Transplantation

The safety and efficacy of Rapamune Oral Solution for the prevention of organ rejection following renal transplantation were assessed in two randomized, double-blind, multicenter, controlled trials [see *Clinical Studies (14.1)*]. The safety profiles in the two studies were similar.

The incidence of adverse reactions in the randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled trial (Study 2) in which 219 renal transplant patients received Rapamune Oral Solution 2 mg/day, 208 received Rapamune Oral Solution 5 mg/day, and 124 received placebo is presented in Table 1 below. The study population had a mean age of 46 years (range 15 to 71 years), the distribution was 67% male, and the composition by race was: White (78%), Black (11%), Asian (3%), Hispanic (2%), and Other (5%). All patients were treated with cyclosporine and corticosteroids. Data (≥ 12 months post-transplant) presented in the following table show the adverse reactions that occurred in at least one of the Rapamune treatment groups with an incidence of $\geq 20\%$.

The safety profile of the tablet did not differ from that of the oral solution formulation [see *Clinical Studies (14.1)*].

In general, adverse reactions related to the administration of Rapamune were dependent on dose/concentration. Although a daily maintenance dose of 5 mg, with a loading dose of 15 mg, was shown to be safe and effective, no efficacy advantage over the 2 mg dose could be established for renal transplant patients. Patients receiving 2 mg of Rapamune Oral Solution per day demonstrated an overall better safety profile than did patients receiving 5 mg of Rapamune Oral Solution per day.

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in one clinical trial of a drug cannot be directly compared with rates in the clinical trials of the same or another drug and may not reflect the rates observed in practice.



TABLE 1: ADVERSE REACTIONS OCCURRING AT A FREQUENCY OF $\geq 20\%$ IN AT LEAST ONE OF THE RAPAMUNE TREATMENT GROUPS IN A STUDY OF PROPHYLAXIS OF ORGAN REJECTION FOLLOWING RENAL TRANSPLANTATION (%) AT ≥ 12 MONTHS POST-TRANSPLANTATION (STUDY 2)^a

Adverse Reaction	—Rapamune Oral Solution—		Placebo (n = 124)
	2 mg/day (n = 218)	5 mg/day (n = 208)	
Peripheral edema	54	58	48
Hypertriglyceridemia	45	57	23
Hypertension	45	49	48
Hypercholesterolemia	43	46	23
Creatinine increased	39	40	38
Constipation	36	38	31
Abdominal pain	29	36	30
Diarrhea	25	35	27
Headache	34	34	31
Fever	23	34	35
Urinary tract infection	26	33	26
Anemia	23	33	21
Nausea	25	31	29
Arthralgia	25	31	18
Thrombocytopenia	14	30	9
Pain	33	29	25
Acne	22	22	19
Rash	10	20	6
Edema	20	18	15

a: Patients received cyclosporine and corticosteroids.

The following adverse reactions were reported less frequently ($\geq 3\%$, but $< 20\%$)

- **Body as a Whole** – Sepsis, lymphocele, herpes zoster, herpes simplex.
- **Cardiovascular** – Venous thromboembolism (including pulmonary embolism, deep venous thrombosis), tachycardia.
- **Digestive System** – Stomatitis.
- **Hematologic and Lymphatic System** – Thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome (TTP/HUS), leukopenia.
- **Metabolic/Nutritional** – Abnormal healing, increased lactic dehydrogenase (LDH), hypokalemia, diabetes mellitus.
- **Musculoskeletal System** – Bone necrosis.
- **Respiratory System** – Pneumonia, epistaxis.
- **Skin** – Melanoma, squamous cell carcinoma, basal cell carcinoma.
- **Urogenital System** – Pyelonephritis, decline in renal function (creatinine increased) in long-term combination of cyclosporine with Rapamune [see *Warnings and Precautions (5.8)*], ovarian cysts, menstrual disorders (including amenorrhea and menorrhagia).

Less frequently ($< 3\%$) occurring adverse reactions included: lymphoma/post-transplant lymphoproliferative disorder, mycobacterial infections (including *M. tuberculosis*), pancreatitis, cytomegalovirus (CMV), and Epstein-Barr virus.



Increased Serum Cholesterol and Triglycerides

The use of Rapamune in renal transplant patients was associated with increased serum cholesterol and triglycerides that may require treatment.

In Studies 1 and 2, in *de novo* renal transplant patients who began the study with fasting, total serum cholesterol <200 mg/dL or fasting, total serum triglycerides <200 mg/dL, there was an increased incidence of hypercholesterolemia (fasting serum cholesterol >240 mg/dL) or hypertriglyceridemia (fasting serum triglycerides >500 mg/dL), respectively, in patients receiving both Rapamune 2 mg and Rapamune 5 mg compared with azathioprine and placebo controls.

Treatment of new-onset hypercholesterolemia with lipid-lowering agents was required in 42-52% of patients enrolled in the Rapamune arms of Studies 1 and 2 compared with 16% of patients in the placebo arm and 22% of patients in the azathioprine arm. In other Rapamune renal transplant studies, up to 90% of patients required treatment for hyperlipidemia and hypercholesterolemia with anti-lipid therapy (e.g., statins, fibrates). Despite anti-lipid management, up to 50% of patients had fasting serum cholesterol levels >240 mg/dL and triglycerides above recommended target levels [see *Warnings and Precautions (5.7)*].

Abnormal Healing

Abnormal healing events following transplant surgery include fascial dehiscence, incisional hernia, and anastomosis disruption (e.g., wound, vascular, airway, ureteral, biliary).

Malignancies

Table 2 below summarizes the incidence of malignancies in the two controlled trials (Studies 1 and 2) for the prevention of acute rejection [see *Clinical Studies (14.1)*].

At 24 months (Study 1) and 36 months (Study 2) post-transplant, there were no significant differences among treatment groups.

TABLE 2: INCIDENCE (%) OF MALIGNANCIES IN STUDY 1 (24 MONTHS) AND STUDY 2 (36 MONTHS) POST-TRANSPLANT^{a,b}

Malignancy	Rapamune Oral Solution 2 mg/day		Rapamune Oral Solution 5 mg/day		Azathioprine 2-3 mg/kg/day	Placebo
	Study 1 (n = 284)	Study 2 (n = 227)	Study 1 (n = 274)	Study 2 (n = 219)	Study 1 (n = 161)	Study 2 (n = 130)
Lymphoma/lymphoproliferative disease	0.7	1.8	1.1	3.2	0.6	0.8
Skin Carcinoma						
Any Squamous Cell ^c	0.4	2.7	2.2	0.9	3.8	3.0
Any Basal Cell ^c	0.7	2.2	1.5	1.8	2.5	5.3
Melanoma	0.0	0.4	0.0	1.4	0.0	0.0
Miscellaneous/Not Specified	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.8
Total	1.1	4.4	3.3	4.1	4.3	7.7
Other Malignancy	1.1	2.2	1.5	1.4	0.6	2.3

a: Patients received cyclosporine and corticosteroids.

b: Includes patients who prematurely discontinued treatment.

c: Patients may be counted in more than one category.



6.2 Rapamune Following Cyclosporine Withdrawal

The incidence of adverse reactions was determined through 36 months in a randomized, multicenter, controlled trial (Study 3) in which 215 renal transplant patients received Rapamune as a maintenance regimen following cyclosporine withdrawal, and 215 patients received Rapamune with cyclosporine therapy [see *Clinical Studies (14.2)*]. All patients were treated with corticosteroids. The safety profile prior to randomization (start of cyclosporine withdrawal) was similar to that of the 2 mg Rapamune groups in Studies 1 and 2.

Following randomization (at 3 months), patients who had cyclosporine eliminated from their therapy experienced higher incidences of the following adverse reactions: abnormal liver function tests (including increased AST/SGOT and increased ALT/SGPT), hypokalemia, thrombocytopenia, and abnormal healing. Conversely, the incidence of the following adverse events was higher in patients who remained on cyclosporine than those who had cyclosporine withdrawn from therapy: hypertension, cyclosporine toxicity, increased creatinine, abnormal kidney function, toxic nephropathy, edema, hyperkalemia, hyperuricemia, and gum hyperplasia. Mean systolic and diastolic blood pressure improved significantly following cyclosporine withdrawal.

Malignancies

The incidence of malignancies in Study 3 [see *Clinical Studies (14.2)*] is presented in Table 3.

In Study 3, the incidence of lymphoma/lymphoproliferative disease was similar in all treatment groups. The overall incidence of malignancy was higher in patients receiving Rapamune plus cyclosporine compared with patients who had cyclosporine withdrawn. Conclusions regarding these differences in the incidence of malignancy could not be made because Study 3 was not designed to consider malignancy risk factors or systematically screen subjects for malignancy. In addition, more patients in the Rapamune with cyclosporine group had a pre-transplantation history of skin carcinoma.

TABLE 3: INCIDENCE (%) OF MALIGNANCIES IN STUDY 3 (CYCLOSPORINE WITHDRAWAL STUDY) AT 36 MONTHS POST-TRANSPLANT^{a,b}

Malignancy	Nonrandomized (n = 95)	Rapamune with Cyclosporine Therapy (n = 215)	Rapamune Following Cyclosporine Withdrawal (n = 215)
Lymphoma/lymphoproliferative disease	1.1	1.4	0.5
Skin Carcinoma			
Any Squamous Cell ^c	3.2	3.3	2.3
Any Basal Cell ^c	3.2	6.5	2.3
Melanoma	0.0	0.5	0.0
Miscellaneous/Not Specified	1.1	0.9	0.0
Total	4.2	7.9	3.7
Other Malignancy	3.2	3.3	1.9

a: Patients received cyclosporine and corticosteroids.

b: Includes patients who prematurely discontinued treatment.

c: Patients may be counted in more than one category.



6.3 High-Immunologic Risk Renal Transplant Patients

Safety was assessed in 224 patients who received at least one dose of sirolimus with cyclosporine [see *Clinical Studies (14.3)*]. Overall, the incidence and nature of adverse reactions was similar to those seen in previous combination studies with Rapamune. The incidence of malignancy was 1.3% at 12 months.

6.4 Conversion from Calcineurin Inhibitors to Rapamune in Maintenance Renal Transplant Population

The safety and efficacy of conversion from calcineurin inhibitors to Rapamune in maintenance renal transplant population have not been established [see *Clinical Studies (14.4)*]. In a study evaluating the safety and efficacy of conversion from calcineurin inhibitors to Rapamune (initial target sirolimus concentrations of 12-20 ng/mL, and then 8-20 ng/mL, by chromatographic assay) in maintenance renal transplant patients, enrollment was stopped in the subset of patients (n = 87) with a baseline glomerular filtration rate of less than 40 mL/min. There was a higher rate of serious adverse events, including pneumonia, acute rejection, graft loss and death, in this stratum of the Rapamune treatment arm.

The subset of patients with a baseline glomerular filtration rate of less than 40 mL/min had 2 years of follow-up after randomization. In this population, the rate of pneumonia was 25.9% (15/58) versus 13.8% (4/29), graft loss (excluding death with functioning graft loss) was 22.4% (13/58) versus 31.0% (9/29), and death was 15.5% (9/58) versus 3.4% (1/29) in the sirolimus conversion group and CNI continuation group, respectively.

In the subset of patients with a baseline glomerular filtration rate of greater than 40 mL/min, there was no benefit associated with conversion with regard to improvement in renal function and a greater incidence of proteinuria in the Rapamune conversion arm.

Overall in this study, a 5-fold increase in the reports of tuberculosis among sirolimus 2.0% (11/551) and comparator 0.4% (1/273) treatment groups was observed with 2:1 randomization scheme.

In a second study evaluating the safety and efficacy of conversion from tacrolimus to Rapamune 3 to 5 months post-kidney transplant, a higher rate of adverse events, discontinuations due to adverse events, acute rejection, and new onset diabetes mellitus was observed following conversion to Rapamune. There was also no benefit with respect to renal function and a greater incidence of proteinuria was observed after conversion to sirolimus [(see *Clinical Studies (14.4)*].

6.5 Pediatric Renal Transplant Patients

Safety was assessed in a controlled clinical trial in pediatric (<18 years of age) renal transplant patients considered at high-immunologic risk, defined as a history of one or more acute allograft rejection episodes and/or the presence of chronic allograft nephropathy on a renal biopsy [see *Clinical Studies (14.6)*]. The use of Rapamune in combination with calcineurin inhibitors and corticosteroids was associated with a higher incidence of deterioration of renal function (creatinine increased) compared to calcineurin inhibitor-based therapy, serum lipid abnormalities (including, but not limited to, increased serum triglycerides and cholesterol), and urinary tract infections.

6.6 Patients with Lymphangiomyomatosis



Safety was assessed in a controlled trial involving 89 patients with lymphangiomyomatosis, 46 of whom were treated with Rapamune [see *Clinical Studies (14.7)*]. The adverse drug reactions observed in this trial were consistent with the known safety profile for renal transplant patients receiving Rapamune, with the addition of weight decreased which was reported at a greater incidence with Rapamune when compared to placebo. Adverse reactions occurring at a frequency of $\geq 20\%$ in the Rapamune treatment group and greater than placebo include stomatitis, diarrhea, abdominal pain, nausea, nasopharyngitis, acne, chest pain, peripheral edema, upper respiratory tract infection, headache, dizziness, myalgia, and hypercholesterolemia.

6.7 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during post-approval use of Rapamune in transplant patients. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

- **Body as a Whole** – Lymphedema.
- **Cardiovascular** – Pericardial effusion (including hemodynamically significant effusions and tamponade requiring intervention in children and adults) and fluid accumulation.
- **Digestive System** – Ascites.
- **Hematological/Lymphatic** – Pancytopenia, neutropenia.
- **Hepatobiliary Disorders** – Hepatotoxicity, including fatal hepatic necrosis, with elevated sirolimus trough concentrations.
- **Immune System** – Hypersensitivity reactions, including anaphylactic/anaphylactoid reactions, angioedema, and hypersensitivity vasculitis [see *Warnings and Precautions (5.4)*].
- **Infections** – Tuberculosis. BK virus associated nephropathy has been observed in patients receiving immunosuppressants, including Rapamune. This infection may be associated with serious outcomes, including deteriorating renal function and renal graft loss. Cases of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML), sometimes fatal, have been reported in patients treated with immunosuppressants, including Rapamune [see *Warnings and Precautions (5.10)*]. *Clostridium difficile* enterocolitis.
- **Metabolic/Nutritional** – Liver function test abnormal, AST/SGOT increased, ALT/SGPT increased, hypophosphatemia, hyperglycemia, diabetes mellitus.
- **Nervous system** - Posterior reversible encephalopathy syndrome.
- **Respiratory** – Cases of interstitial lung disease (including pneumonitis, bronchiolitis obliterans organizing pneumonia [BOOP], and pulmonary fibrosis), some fatal, with no identified infectious etiology have occurred in patients receiving immunosuppressive regimens including Rapamune. In some cases, the interstitial lung disease has resolved upon discontinuation or dose reduction of Rapamune. The risk may be increased as the sirolimus trough concentration increases [see *Warnings and Precautions (5.11)*]; pulmonary hemorrhage; pleural effusion; alveolar proteinosis.
- **Skin** – Neuroendocrine carcinoma of the skin (Merkel cell carcinoma) [see *Warnings and Precautions (5.18)*], exfoliative dermatitis [see *Warnings and Precautions (5.4)*].
- **Urogenital** – Nephrotic syndrome, proteinuria, focal segmental glomerulosclerosis, ovarian cysts, menstrual disorders (including amenorrhea and menorrhagia). Azoospermia has been reported with the use of Rapamune and has been reversible upon discontinuation of Rapamunc in most cases.



7 DRUG INTERACTIONS

Sirolimus is known to be a substrate for both cytochrome P-450 3A4 (CYP3A4) and p-glycoprotein (P-gp). Inducers of CYP3A4 and P-gp may decrease sirolimus concentrations whereas inhibitors of CYP3A4 and P-gp may increase sirolimus concentrations.

7.1 Use with Cyclosporine

Cyclosporine, a substrate and inhibitor of CYP3A4 and P-gp, was demonstrated to increase sirolimus concentrations when co-administered with sirolimus. In order to diminish the effect of this interaction with cyclosporine, it is recommended that Rapamune be taken 4 hours after administration of cyclosporine oral solution (MODIFIED) and/or cyclosporine capsules (MODIFIED). If cyclosporine is withdrawn from combination therapy with Rapamune, higher doses of Rapamune are needed to maintain the recommended sirolimus trough concentration ranges [*see Dosage and Administration (2.2), Clinical Pharmacology (12.3)*].

7.2 Strong Inducers and Strong Inhibitors of CYP3A4 and P-gp

Avoid concomitant use of sirolimus with strong inducers (e.g., rifampin, rifabutin) and strong inhibitors (e.g., ketoconazole, voriconazole, itraconazole, erythromycin, telithromycin, clarithromycin) of CYP3A4 and P-gp. Alternative agents with lesser interaction potential with sirolimus should be considered [*see Warnings and Precautions (5.20), Clinical Pharmacology (12.3)*].

7.3 Grapefruit Juice

Because grapefruit juice inhibits the CYP3A4-mediated metabolism of sirolimus, it must not be taken with or be used for dilution of Rapamune [*see Dosage and Administration (2.9), Drug Interactions (7.3), Clinical Pharmacology (12.3)*].

7.4 Weak and Moderate Inducers or Inhibitors of CYP3A4 and P-gp

Exercise caution when using sirolimus with drugs or agents that are modulators of CYP3A4 and P-gp. The dosage of Rapamune and/or the co-administered drug may need to be adjusted [*see Clinical Pharmacology (12.3)*].

- Drugs that could increase sirolimus blood concentrations:
Bromocriptine, cimetidine, cisapride, clotrimazole, danazol, diltiazem, fluconazole, protease inhibitors (e.g., HIV and hepatitis C that include drugs such as ritonavir, indinavir, boceprevir, and telaprevir), metoclopramide, nifedipine, troleandomycin, verapamil
- Drugs and other agents that could decrease sirolimus concentrations:
Carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, rifapentine, St. John's Wort (*Hypericum perforatum*)
- Drugs with concentrations that could increase when given with Rapamune:
Verapamil



8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Based on animal studies and the mechanism of action, Rapamune can cause fetal harm when administered to a pregnant woman [*see Data, Clinical Pharmacology (12.1)*]. There are limited data on the use of sirolimus during pregnancy; however, these data are insufficient to inform a drug-associated risk of adverse developmental outcomes. In animal studies, sirolimus was embryo/fetotoxic in rats at sub-therapeutic doses [*see Data*]. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus.

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

Data

Animal Data

Sirolimus crossed the placenta and was toxic to the conceptus.

In rat embryo-fetal development studies, pregnant rats were administered sirolimus orally during the period of organogenesis (Gestational Day 6-15). Sirolimus produced embryo-fetal lethality at 0.5 mg/kg (2.5-fold the clinical dose of 2 mg, on a body surface area basis) and reduced fetal weight at 1 mg/kg (5-fold the clinical dose of 2 mg). The no observed adverse effect level (NOAEL) for fetal toxicity in rats was 0.1 mg/kg (0.5-fold the clinical dose of 2 mg). Maternal toxicity (weight loss) was observed at 2 mg/kg (10-fold the clinical dose of 2 mg). The NOAEL for maternal toxicity was 1 mg/kg. In combination with cyclosporine, rats had increased embryo-fetal mortality compared with sirolimus alone.

In rabbit embryo-fetal development studies, pregnant rabbits were administered sirolimus orally during the period of organogenesis (Gestational Day 6-18). There were no effects on embryo-fetal development at doses up to 0.05 mg/kg (0.5-fold the clinical dose of 2 mg, on a body surface area basis); however, at doses of 0.05 mg/kg and above, the ability to sustain a successful pregnancy was impaired (i.e., embryo-fetal abortion or early resorption). Maternal toxicity (decreased body weight) was observed at 0.05 mg/kg. The NOAEL for maternal toxicity was 0.025 mg/kg (0.25-fold the clinical dose of 2 mg).

In a pre- and post-natal development study in rats, pregnant females were dosed during gestation and lactation (Gestational Day 6 through Lactation Day 20). An increased incidence of dead pups, resulting in reduced live litter size, occurred at 0.5 mg/kg (2.5-fold the clinical dose of 2 mg/kg on a body surface area basis). At 0.1 mg/kg (0.5-fold the clinical dose of 2 mg), there were no adverse effects on offspring. Sirolimus did not cause maternal toxicity or affect developmental parameters in the surviving offspring (morphological development, motor activity, learning, or fertility assessment) at 0.5 mg/kg, the highest dose tested.

8.2 Lactation

Risk Summary

It is not known whether sirolimus is present in human milk. There are no data on its effects on the breastfed infant or milk production. The pharmacokinetic and safety profiles of sirolimus in infants are not known. Sirolimus is present in the milk of lactating rats. There is potential for serious adverse effects from sirolimus in breastfed infants based on mechanism of action [*see Clinical Pharmacology (12.1)*]. The developmental and



health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for Rapamune and any potential adverse effects on the breastfed child from Rapamune.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Contraception

Females should not be pregnant or become pregnant while receiving Rapamune. Advise females of reproductive potential that animal studies have been shown Rapamune to be harmful to the developing fetus. Females of reproductive potential are recommended to use highly effective contraceptive method. Effective contraception must be initiated before Rapamune therapy, during Rapamune therapy, and for 12 weeks after Rapamune therapy has been stopped [*see Warnings and Precautions (5.15), Use in Specific Populations (8.1)*].

Infertility

Based on clinical findings and findings in animals, male and female fertility may be compromised by the treatment with Rapamune [*see Adverse Reactions (6.7), Nonclinical Toxicology (13.1)*]. Ovarian cysts and menstrual disorders (including amenorrhea and menorrhagia) have been reported in females with the use of Rapamune. Azoospermia has been reported in males with the use of Rapamune and has been reversible upon discontinuation of Rapamune in most cases.

8.4 Pediatric Use

Renal Transplant

The safety and efficacy of Rapamune in pediatric patients <13 years have not been established.

The safety and efficacy of Rapamune Oral Solution and Rapamune Tablets have been established for prophylaxis of organ rejection in renal transplantation in children ≥ 13 years judged to be at low- to moderate-immunologic risk. Use of Rapamune Oral Solution and Rapamune Tablets in this subpopulation of children ≥ 13 years is supported by evidence from adequate and well-controlled trials of Rapamune Oral Solution in adults with additional pharmacokinetic data in pediatric renal transplantation patients [*see Clinical Pharmacology (12.3)*].

Safety and efficacy information from a controlled clinical trial in pediatric and adolescent (< 18 years of age) renal transplant patients judged to be at high-immunologic risk, defined as a history of one or more acute rejection episodes and/or the presence of chronic allograft nephropathy, do not support the chronic use of Rapamune Oral Solution or Tablets in combination with calcineurin inhibitors and corticosteroids, due to the higher incidence of lipid abnormalities and deterioration of renal function associated with these immunosuppressive regimens compared to calcineurin inhibitors, without increased benefit with respect to acute rejection, graft survival, or patient survival [*see Clinical Studies (14.6)*].

Lymphangiomyomatosis

The safety and efficacy of Rapamune in pediatric patients <18 years have not been established.

8.5 Geriatric Use

Clinical studies of Rapamune Oral Solution or Tablets did not include sufficient numbers of patients ≥ 65 years to determine whether they respond differently from younger patients. Data pertaining to sirolimus trough concentrations suggest that dose adjustments based upon age in geriatric renal patients are not necessary.



Differences in responses between the elderly and younger patients have not been identified. In general, dose selection for an elderly patient should be cautious, usually starting at the low end of the dosing range, reflecting the greater frequency of decreased hepatic, or cardiac function, and of concomitant disease or other drug therapy.

8.6 Patients with Hepatic Impairment

The maintenance dose of Rapamune should be reduced in patients with hepatic impairment [see *Dosage and Administration (2.7), Clinical Pharmacology (12.3)*].

8.7 Patients with Renal Impairment

Dosage adjustment is not required in patients with renal impairment [see *Dosage and Administration (2.8), Clinical Pharmacology (12.3)*].

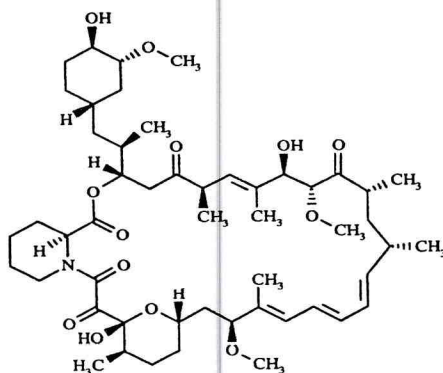
10 OVERDOSAGE

Reports of overdose with Rapamune have been received; however, experience has been limited. In general, the adverse effects of overdose are consistent with those listed in the adverse reactions section [see *Adverse Reactions (6)*].

General supportive measures should be followed in all cases of overdose. Based on the low aqueous solubility and high erythrocyte and plasma protein binding of sirolimus, it is anticipated that sirolimus is not dialyzable to any significant extent. In mice and rats, the acute oral LD₅₀ was greater than 800 mg/kg.

11 DESCRIPTION

Rapamune (sirolimus) is an mTOR inhibitor immunosuppressive agent. Sirolimus is a macrocyclic lactone produced by *Streptomyces hygroscopicus*. The chemical name of sirolimus (also known as rapamycin) is (3*S*,6*R*,7*E*,9*R*,10*R*,12*R*,14*S*,15*E*,17*E*,19*E*,21*S*,23*S*,26*R*,27*R*,34*aS*)-9,10,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,32,33,34, 34a-hexadecahydro-9,27-dihydroxy-3-[(1*R*)-2-[(1*S*,3*R*,4*R*)-4-hydroxy-3-methoxycyclohexyl]-1-methylethyl]-10,21-dimethoxy-6,8,12,14,20,26-hexamethyl-23,27-epoxy-3*H*-pyrido[2,1-*c*][1,4] oxazacyclohentacontine-1,5,11,28,29 (4*H*,6*H*,31*H*)-pentone. Its molecular formula is C₅₁H₇₉NO₁₃ and its molecular weight is 914.2. The structural formula of sirolimus is illustrated as follows.



Sirolimus is a white to off-white powder and is insoluble in water, but freely soluble in benzyl alcohol, chloroform, acetone, and acetonitrile.



Rapamune is available for administration as an oral solution containing 1 mg/mL sirolimus. Rapamune is also available as a tan, triangular-shaped tablet containing 0.5 mg sirolimus, as a white, triangular-shaped tablet containing 1 mg sirolimus, and as a yellow-to-beige triangular-shaped tablet containing 2 mg sirolimus.

The inactive ingredients in Rapamune Oral Solution are Phosal 50 PG[®] (phosphatidylcholine, propylene glycol, mono- and di-glycerides, ethanol, soy fatty acids, and ascorbyl palmitate) and polysorbate 80. Rapamune Oral Solution contains 1.5% - 2.5% ethanol.

The inactive ingredients in Rapamune Tablets include sucrose, lactose, polyethylene glycol 8000, calcium sulfate, microcrystalline cellulose, pharmaceutical glaze, talc, titanium dioxide, magnesium stearate, povidone, poloxamer 188, polyethylene glycol 20,000, glyceryl monooleate, carnauba wax, *dl*-alpha tocopherol, and other ingredients. The 0.5 mg and 2 mg dosage strengths also contain yellow iron (ferric) oxide and brown iron (ferric) oxide.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Sirolimus inhibits T-lymphocyte activation and proliferation that occurs in response to antigenic and cytokine (Interleukin [IL]-2, IL-4, and IL-15) stimulation by a mechanism that is distinct from that of other immunosuppressants. Sirolimus also inhibits antibody production. In cells, sirolimus binds to the immunophilin, FK Binding Protein-12 (FKBP-12), to generate an immunosuppressive complex. The sirolimus:FKBP-12 complex has no effect on calcineurin activity. This complex binds to and inhibits the activation of the mammalian target of rapamycin (mTOR), a key regulatory kinase. This inhibition suppresses cytokine-driven T-cell proliferation, inhibiting the progression from the G₁ to the S phase of the cell cycle. Mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors such as sirolimus have been shown *in vitro* to inhibit production of certain growth factors that may affect angiogenesis, fibroblast proliferation, and vascular permeability.

Studies in experimental models show that sirolimus prolongs allograft (kidney, heart, skin, islet, small bowel, pancreatico-duodenal, and bone marrow) survival in mice, rats, pigs, and/or primates. Sirolimus reverses acute rejection of heart and kidney allografts in rats and prolongs the graft survival in presensitized rats. In some studies, the immunosuppressive effect of sirolimus lasts up to 6 months after discontinuation of therapy. This tolerization effect is alloantigen-specific.

In rodent models of autoimmune disease, sirolimus suppresses immune-mediated events associated with systemic lupus erythematosus, collagen-induced arthritis, autoimmune type I diabetes, autoimmune myocarditis, experimental allergic encephalomyelitis, graft-versus-host disease, and autoimmune uveoretinitis.

Lymphangioliomyomatosis involves lung tissue infiltration with smooth muscle-like cells that harbor inactivating mutations of the tuberous sclerosis complex (TSC) gene (LAM cells). Loss of TSC gene function activates the mTOR signaling pathway, resulting in cellular proliferation and release of lymphangiogenic growth factors. Sirolimus inhibits the activated mTOR pathway and thus the proliferation of LAM cells.

12.2 Pharmacodynamics

Orally-administered Rapamune, at doses of 2 mg/day and 5 mg/day, significantly reduced the incidence of organ rejection in low- to moderate-immunologic risk renal transplant patients at 6 months following transplantation compared with either azathioprine or placebo [*see Clinical Studies (14.1)*]. There was no demonstrable efficacy advantage of a daily maintenance dose of 5 mg with a loading dose of 15 mg over a



daily maintenance dose of 2 mg with a loading dose of 6 mg. Therapeutic drug monitoring should be used to maintain sirolimus drug levels within the target-range [see *Dosage and Administration (2.5)*].

12.3 Pharmacokinetics

Sirolimus pharmacokinetics activity have been determined following oral administration in healthy subjects, pediatric patients, hepatically impaired patients, and renal transplant patients.

The pharmacokinetic parameters of sirolimus in low- to moderate-immunologic risk adult renal transplant patients following multiple dosing with Rapamune 2 mg daily, in combination with cyclosporine and corticosteroids, is summarized in Table 4.

TABLE 4: MEAN ± SD STEADY STATE SIROLIMUS PHARMACOKINETIC PARAMETERS IN LOW-TO MODERATE-IMMUNOLOGIC RISK ADULT RENAL TRANSPLANT PATIENTS FOLLOWING RAPAMUNE 2 MG DAILY^{a,b}

	Multiple Dose (daily dose)	
	Solution	Tablets
C _{max} (ng/mL)	14.4 ± 5.3	15.0 ± 4.9
t _{max} (hr)	2.1 ± 0.8	3.5 ± 2.4
AUC (ng•h/mL)	194 ± 78	230 ± 67
C _{min} (ng/mL) ^c	7.1 ± 3.5	7.6 ± 3.1
CL/F (mL/h/kg)	173 ± 50	139 ± 63

a: In presence of cyclosporine administered 4 hours before Rapamune dosing.

b: Based on data collected at months 1 and 3 post-transplantation.

c: Average C_{min} over 6 months.

Whole blood trough sirolimus concentrations, as measured by LC/MS/MS in renal transplant patients, were significantly correlated with AUC_{τ,ss}. Upon repeated, twice-daily administration without an initial loading dose in a multiple-dose study, the average trough concentration of sirolimus increases approximately 2- to 3-fold over the initial 6 days of therapy, at which time steady-state is reached. A loading dose of 3 times the maintenance dose will provide near steady-state concentrations within 1 day in most patients [see *Dosage and Administration (2.3, 2.5)*, *Warning and Precautions (5.17)*].

Absorption

Following administration of Rapamune Oral Solution, the mean times to peak concentration (t_{max}) of sirolimus are approximately 1 hour and 2 hours in healthy subjects and renal transplant patients, respectively. The systemic availability of sirolimus is low, and was estimated to be approximately 14% after the administration of Rapamune Oral Solution. In healthy subjects, the mean bioavailability of sirolimus after administration of the tablet is approximately 27% higher relative to the solution. Sirolimus tablets are not bioequivalent to the solution; however, clinical equivalence has been demonstrated at the 2 mg dose level. Sirolimus concentrations, following the administration of Rapamune Oral Solution to stable renal transplant patients, are dose-proportional between 3 and 12 mg/m².

Food Effects

To minimize variability in sirolimus concentrations, both Rapamune Oral Solution and Tablets should be taken consistently with or without food [see *Dosage and Administration (2)*]. In healthy subjects, a high-fat meal (861.8 kcal, 54.9% kcal from fat) increased the mean total exposure (AUC) of sirolimus by 23 to 35%, compared with fasting. The effect of food on the mean sirolimus C_{max} was inconsistent depending on the Rapamune dosage form evaluated.



Distribution

The mean (\pm SD) blood-to-plasma ratio of sirolimus was 36 ± 18 in stable renal allograft patients, indicating that sirolimus is extensively partitioned into formed blood elements. The mean volume of distribution (V_{ss}/F) of sirolimus is 12 ± 8 L/kg. Sirolimus is extensively bound (approximately 92%) to human plasma proteins, mainly serum albumin (97%), α_1 -acid glycoprotein, and lipoproteins.

Metabolism

Sirolimus is a substrate for both CYP3A4 and P-gp. Sirolimus is extensively metabolized in the intestinal wall and liver and undergoes counter-transport from enterocytes of the small intestine into the gut lumen. Inhibitors of CYP3A4 and P-gp increase sirolimus concentrations. Inducers of CYP3A4 and P-gp decrease sirolimus concentrations [see *Warnings and Precautions (5.20) and Drug Interactions (7)*]. Sirolimus is extensively metabolized by O-demethylation and/or hydroxylation. Seven (7) major metabolites, including hydroxy, demethyl, and hydroxydemethyl, are identifiable in whole blood. Some of these metabolites are also detectable in plasma, fecal, and urine samples. Sirolimus is the major component in human whole blood and contributes to more than 90% of the immunosuppressive activity.

Excretion

After a single dose of [14 C] sirolimus oral solution in healthy volunteers, the majority (91%) of radioactivity was recovered from the feces, and only a minor amount (2.2%) was excreted in urine. The mean \pm SD terminal elimination half-life ($t_{1/2}$) of sirolimus after multiple dosing in stable renal transplant patients was estimated to be about 62 ± 16 hours.

Sirolimus Concentrations (Chromatographic Equivalent) Observed in Phase 3 Clinical Studies

The following sirolimus concentrations (chromatographic equivalent) were observed in phase 3 clinical studies for prophylaxis of organ rejection in *de novo* renal transplant patients[see *Clinical Studies (14)*].

TABLE 5: SIROLIMUS WHOLE BLOOD TROUGH CONCENTRATIONS OBSERVED IN RENAL TRANSPLANT PATIENTS ENROLLED IN PHASE 3 STUDIES

Patient Population(Study number)	Treatment	Year 1		Year 3	
		Mean (ng/mL)	10 th – 90 th percentiles (ng/mL)	Mean (ng/mL)	10 th – 90 th percentiles (ng/mL)
Low-to-moderate risk (Studies 1 & 2)	Rapamune (2 mg/day) + CsA	7.2	3.6 – 11	–	–
	Rapamune (5 mg/day) + CsA	14	8 – 22	–	–
Low-to-moderate risk (Study 3)	Rapamune + CsA	8.6	5 – 13 ^a	9.1	5.4 – 14
	Rapamune alone	19	14 – 22 ^a	16	11 – 22
High risk (Study 4)	Rapamune + CsA	15.7	5.4 – 27.3 ^b	–	–
		11.8	6.2 – 16.9 ^c		
		11.5	6.3 – 17.3 ^d		

a: Months 4 through 12

b: Up to Week 2; observed CsA C_{min} was 217 (56 – 432) ng/mL

c: Week 2 to Week 26; observed CsA C_{min} range was 174 (71 – 288) ng/mL

d: Week 26 to Week 52; observed CsA C_{min} was 136 (54.5 – 218) ng/mL

The withdrawal of cyclosporine and concurrent increases in sirolimus trough concentrations to steady-state required approximately 6 weeks. Following cyclosporine withdrawal, larger Rapamune doses were required due to the absence of the inhibition of sirolimus metabolism and transport by cyclosporine and to achieve



higher target sirolimus trough concentrations during concentration-controlled administration [see *Dosage and Administration* (2.1), *Drug Interactions* (7.1)].

Lymphangi leiomyomatosis

In a clinical trial of patients with lymphangi leiomyomatosis, the median whole blood sirolimus trough concentration after 3 weeks of receiving sirolimus tablets at a dose of 2 mg/day was 6.8 ng/mL (interquartile range 4.6 to 9.0 ng/mL; n = 37).

Pharmacokinetics in Specific Populations

Hepatic Impairment

Rapamune was administered as a single, oral dose to subjects with normal hepatic function and to patients with Child-Pugh classification A (mild), B (moderate), or C (severe) hepatic impairment. Compared with the values in the normal hepatic function group, the patients with mild, moderate, and severe hepatic impairment had 43%, 94%, and 189% higher mean values for sirolimus AUC, respectively, with no statistically significant differences in mean C_{max} . As the severity of hepatic impairment increased, there were steady increases in mean sirolimus $t_{1/2}$, and decreases in the mean sirolimus clearance normalized for body weight (CL/F/kg).

The maintenance dose of Rapamune should be reduced by approximately one third in patients with mild-to-moderate hepatic impairment and by approximately one half in patients with severe hepatic impairment [see *Dosage and Administration* (2.5)]. It is not necessary to modify the Rapamune loading dose in patients with mild, moderate, and severe hepatic impairment. Therapeutic drug monitoring is necessary in all patients with hepatic impairment [see *Dosage and Administration* (2.7)].

Renal Impairment

The effect of renal impairment on the pharmacokinetics of sirolimus is not known. However, there is minimal (2.2%) renal excretion of the drug or its metabolites in healthy volunteers. The loading and the maintenance doses of Rapamune need not be adjusted in patients with renal impairment [see *Dosage and Administration* (2.6)].

Pediatric Renal Transplant Patients

Sirolimus pharmacokinetic data were collected in concentration-controlled trials of pediatric renal transplant patients who were also receiving cyclosporine and corticosteroids. The target ranges for trough concentrations were either 10-20 ng/mL for the 21 children receiving tablets, or 5-15 ng/mL for the one child receiving oral solution. The children aged 6-11 years (n = 8) received mean \pm SD doses of 1.75 ± 0.71 mg/day (0.064 ± 0.018 mg/kg, 1.65 ± 0.43 mg/m²). The children aged 12-18 years (n = 14) received mean \pm SD doses of 2.79 ± 1.25 mg/day (0.053 ± 0.0150 mg/kg, 1.86 ± 0.61 mg/m²). At the time of sirolimus blood sampling for pharmacokinetic evaluation, the majority (80%) of these pediatric patients received the Rapamune dose at 16 hours after the once-daily cyclosporine dose. See Table 6 below.

TABLE 6: SIROLIMUS PHARMACOKINETIC PARAMETERS (MEAN \pm SD) IN PEDIATRIC RENAL TRANSPLANT PATIENTS (MULTIPLE-DOSE CONCENTRATION CONTROL)^{a,b}

Age (y)	n	Body weight (kg)	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	$t_{max,ss}$ (h)	$C_{min,ss}$ (ng/mL)	$AUC_{t,ss}$ (ng•h/mL)	CL/F ^c (mL/h/kg)	CL/F ^c (L/h/m ²)
6-11	8	27 \pm 10	22.1 \pm 8.9	5.88 \pm 4.05	10.6 \pm 4.3	356 \pm 127	214 \pm 129	5.4 \pm 2.8
12-18	14	52 \pm 15	34.5 \pm 12.2	2.7 \pm 1.5	14.7 \pm 8.6	466 \pm 236	136 \pm 57	4.7 \pm 1.9

a: Rapamune co-administered with cyclosporine oral solution [MODIFIED] (e.g., Neoral[®] Oral Solution) and/or cyclosporine capsules



TABLE 6: SIROLIMUS PHARMACOKINETIC PARAMETERS (MEAN ± SD) IN PEDIATRIC RENAL TRANSPLANT PATIENTS (MULTIPLE-DOSE CONCENTRATION CONTROL)^{a,b}

Age (y)	n	Body weight (kg)	C _{max,ss} (ng/mL)	t _{max,ss} (h)	C _{min,ss} (ng/mL)	AUC _{r,ss} (ng•h/mL)	CL/F ^c (mL/h/kg)	CL/F ^c (L/h/m ²)
---------	---	------------------	-----------------------------	-------------------------	-----------------------------	-------------------------------	-----------------------------	---

[MODIFIED] (e.g., Neoral[®] Soft Gelatin Capsules).

b: As measured by Liquid Chromatographic/Tandem Mass Spectrometric Method (LC/MS/MS)

c: Oral-dose clearance adjusted by either body weight (kg) or body surface area (m²).

Table 7 below summarizes pharmacokinetic data obtained in pediatric dialysis patients with chronically impaired renal function.

TABLE 7: SIROLIMUS PHARMACOKINETIC PARAMETERS (MEAN ± SD) IN PEDIATRIC PATIENTS WITH END-STAGE KIDNEY DISEASE MAINTAINED ON HEMODIALYSIS OR PERITONEAL DIALYSIS (1, 3, 9, 15 mg/m² SINGLE DOSE)*

Age Group (y)	n	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	CL/F/WT (mL/h/kg)
5-11	9	1.1 ± 0.5	71 ± 40	580 ± 450
12-18	11	0.79 ± 0.17	55 ± 18	450 ± 232

* All subjects received Rapamune Oral Solution.

Geriatric

Clinical studies of Rapamune did not include a sufficient number of patients >65 years of age to determine whether they will respond differently than younger patients. After the administration of Rapamune Oral Solution or Tablets, sirolimus trough concentration data in renal transplant patients >65 years of age were similar to those in the adult population 18 to 65 years of age.

Gender

Sirolimus clearance in males was 12% lower than that in females; male subjects had a significantly longer t_{1/2} than did female subjects (72.3 hours versus 61.3 hours). Dose adjustments based on gender are not recommended.

Race

In the phase 3 trials for the prophylaxis of organ rejection following renal transplantation using Rapamune solution or tablets and cyclosporine oral solution [MODIFIED] (e.g., Neoral[®] Oral Solution) and/or cyclosporine capsules [MODIFIED] (e.g., Neoral[®] Soft Gelatin Capsules) [see *Clinical Studies (14)*], there were no significant differences in mean trough sirolimus concentrations over time between Black (n = 190) and non-Black (n = 852) patients during the first 6 months after transplantation.

Drug-Drug Interactions

Sirolimus is known to be a substrate for both cytochrome CYP3A4 and P-gp. The pharmacokinetic interaction between sirolimus and concomitantly administered drugs is discussed below. Drug interaction studies have not been conducted with drugs other than those described below.

Cyclosporine: Cyclosporine is a substrate and inhibitor of CYP3A4 and P-gp. Sirolimus should be taken 4 hours after administration of cyclosporine oral solution (MODIFIED) and/or cyclosporine capsules (MODIFIED). Sirolimus concentrations may decrease when cyclosporine is discontinued, unless the Rapamune dose is increased [see *Dosage and Administration (2.2)*, *Drug Interactions (7.1)*].



In a single-dose drug-drug interaction study, 24 healthy volunteers were administered 10 mg Rapamune Tablets either simultaneously or 4 hours after a 300-mg dose of Neoral[®] Soft Gelatin Capsules (cyclosporine capsules [MODIFIED]). For simultaneous administration, mean C_{max} and AUC were increased by 512% and 148%, respectively, relative to administration of sirolimus alone. However, when given 4 hours after cyclosporine administration, sirolimus C_{max} and AUC were both increased by only 33% compared with administration of sirolimus alone.

In a single dose drug-drug interaction study, 24 healthy volunteers were administered 10 mg Rapamune Oral Solution either simultaneously or 4 hours after a 300 mg dose of Neoral[®] Soft Gelatin Capsules (cyclosporine capsules [MODIFIED]). For simultaneous administration, the mean C_{max} and AUC of sirolimus, following simultaneous administration were increased by 116% and 230%, respectively, relative to administration of sirolimus alone. However, when given 4 hours after Neoral[®] Soft Gelatin Capsules (cyclosporine capsules [MODIFIED]) administration, sirolimus C_{max} and AUC were increased by only 37% and 80%, respectively, compared with administration of Rapamune alone.

In a single-dose cross-over drug-drug interaction study, 33 healthy volunteers received 5 mg Rapamune Oral Solution alone, 2 hours before, and 2 hours after a 300 mg dose of Neoral[®] Soft Gelatin Capsules (cyclosporine capsules [MODIFIED]). When given 2 hours before Neoral[®] Soft Gelatin Capsules (cyclosporine capsules [MODIFIED]) administration, sirolimus C_{max} and AUC were comparable to those with administration of sirolimus alone. However, when given 2 hours after, the mean C_{max} and AUC of sirolimus were increased by 126% and 141%, respectively, relative to administration of sirolimus alone.

Mean cyclosporine C_{max} and AUC were not significantly affected when Rapamune Oral Solution was given simultaneously or when administered 4 hours after Neoral[®] Soft Gelatin Capsules (cyclosporine capsules [MODIFIED]). However, after multiple-dose administration of sirolimus given 4 hours after Neoral[®] in renal post-transplant patients over 6 months, cyclosporine oral-dose clearance was reduced, and lower doses of Neoral[®] Soft Gelatin Capsules (cyclosporine capsules [MODIFIED]) were needed to maintain target cyclosporine concentration.

In a multiple-dose study in 150 psoriasis patients, sirolimus 0.5, 1.5, and 3 mg/m²/day was administered simultaneously with Sandimmune[®] Oral Solution (cyclosporine Oral Solution) 1.25 mg/kg/day. The increase in average sirolimus trough concentrations ranged between 67% to 86% relative to when Rapamune was administered without cyclosporine. The intersubject variability (% CV) for sirolimus trough concentrations ranged from 39.7% to 68.7%. There was no significant effect of multiple-dose sirolimus on cyclosporine trough concentrations following Sandimmune[®] Oral Solution (cyclosporine oral solution) administration. However, the % CV was higher (range 85.9% - 165%) than those from previous studies.

Diltiazem: Diltiazem is a substrate and inhibitor of CYP3A4 and P-gp; sirolimus concentrations should be monitored and a dose adjustment may be necessary [see *Drug Interactions (7.4)*]. The simultaneous oral administration of 10 mg of sirolimus oral solution and 120 mg of diltiazem to 18 healthy volunteers significantly affected the bioavailability of sirolimus. Sirolimus C_{max} , t_{max} , and AUC were increased 1.4-, 1.3-, and 1.6-fold, respectively. Sirolimus did not affect the pharmacokinetics of either diltiazem or its metabolites desacetyldiltiazem and desmethyldiltiazem.

Erythromycin: Erythromycin is a substrate and inhibitor of CYP3A4 and P-gp; co-administration of sirolimus oral solution or tablets and erythromycin is not recommended [see *Warnings and Precautions (5.20)*, *Drug Interactions (7.2)*]. The simultaneous oral administration of 2 mg daily of sirolimus oral solution and 800 mg q 8h of erythromycin as erythromycin ethylsuccinate tablets at steady state to 24 healthy volunteers significantly affected the bioavailability of sirolimus and erythromycin. Sirolimus C_{max} and AUC were increased 4.4- and 4.2-fold respectively and t_{max} was increased by 0.4 hr. Erythromycin C_{max} and AUC were increased 1.7-fold, respectively, and t_{max} was increased by 0.3 hr.



Ketoconazole: Ketoconazole is a strong inhibitor of CYP3A4 and P-gp; co-administration of sirolimus oral solution or tablets and ketoconazole is not recommended [see *Warnings and Precautions (5.20)*, *Drug Interactions (7.2)*]. Multiple-dose ketoconazole administration significantly affected the rate and extent of absorption and sirolimus exposure after administration of Rapamune Oral Solution, as reflected by increases in sirolimus C_{max} , t_{max} , and AUC of 4.3-fold, 38%, and 10.9-fold, respectively. However, the terminal $t_{1/2}$ of sirolimus was not changed. Single-dose sirolimus did not affect steady-state 12-hour plasma ketoconazole concentrations.

Rifampin: Rifampin is a strong inducer of CYP3A4 and P-gp; co-administration of Rapamune oral solution or tablets and rifampin is not recommended. In patients where rifampin is indicated, alternative therapeutic agents with less enzyme induction potential should be considered [see *Warnings and Precautions (5.20)*, *Drug Interactions (7.2)*]. Pretreatment of 14 healthy volunteers with multiple doses of rifampin, 600 mg daily for 14 days, followed by a single 20-mg dose of sirolimus oral solution, greatly decreased sirolimus AUC and C_{max} by about 82% and 71%, respectively.

Verapamil: Verapamil is a substrate and inhibitor of CYP3A4 and P-gp; sirolimus concentrations should be monitored and a dose adjustment may be necessary; [see *Drug Interactions (7.4)*]. The simultaneous oral administration of 2 mg daily of sirolimus oral solution and 180 mg q 12h of verapamil at steady state to 25 healthy volunteers significantly affected the bioavailability of sirolimus and verapamil. Sirolimus C_{max} and AUC were increased 2.3- and 2.2-fold, respectively, without substantial change in t_{max} . The C_{max} and AUC of the pharmacologically active S(-) enantiomer of verapamil were both increased 1.5-fold and t_{max} was decreased by 1.2 hr.

Drugs Which May Be Co-administered Without Dose Adjustment

Clinically significant pharmacokinetic drug-drug interactions were not observed in studies of drugs listed below. Sirolimus and these drugs may be co-administered without dose adjustments.

- Acyclovir
- Atorvastatin
- Digoxin
- Glyburide
- Nifedipine
- Norgestrel/ethinyl estradiol (Lo/Ovral[®])
- Prednisolone
- Sulfamethoxazole/trimethoprim (Bactrim[®])

Other Drug-Drug Interactions

Co-administration of Rapamune with other known strong inhibitors of CYP3A4 and/or P-gp (such as voriconazole, itraconazole, telithromycin, or clarithromycin) or other known strong inducers of CYP3A4 and/or P-gp (such as rifabutin) is not recommended [see *Warnings and Precautions (5.20)*, *Drug Interactions (7.2)*]. In patients in whom strong inhibitors or inducers of CYP3A4 are indicated, alternative therapeutic agents with less potential for inhibition or induction of CYP3A4 should be considered.



Care should be exercised when drugs or other substances that are substrates and/or inhibitors or inducers of CYP3A4 are administered concomitantly with Rapamune. Other drugs that have the potential to increase sirolimus blood concentrations include (but are not limited to):

- Calcium channel blockers: nicardipine.
- Antifungal agents: clotrimazole, fluconazole.
- Antibiotics: troleandomycin.
- Gastrointestinal prokinetic agents: cisapride, metoclopramide.
- Other drugs: bromocriptine, cimetidine, danazol, *protease inhibitors (e.g., for HIV and hepatitis C that include drugs such as ritonavir, indinavir, boceprevir, and telaprevir).*

Other drugs that have the potential to decrease sirolimus concentrations include (but are not limited to):

- Anticonvulsants: carbamazepine, phenobarbital, phenytoin.
- Antibiotics: rifapentine.

Other Drug-Food Interactions

Grapefruit juice reduces CYP3A4-mediated drug metabolism. Grapefruit juice must not be taken with or used for dilution of Rapamune [*see Dosage and Administration (2.9), Drug Interactions (7.3)*].

Drug-Herb Interactions

St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) induces CYP3A4 and P-gp. Since sirolimus is a substrate for both cytochrome CYP3A4 and P-gp, there is the potential that the use of St. John's Wort in patients receiving Rapamune could result in reduced sirolimus concentrations [*see Drug Interactions (7.4)*].

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenicity studies were conducted in mice and rats. In an 86-week female mouse study at sirolimus doses 30 to 120 times higher than the 2 mg daily clinical dose (adjusted for body surface area), there was a statistically significant increase in malignant lymphoma at all dose levels compared with controls. In a second mouse study at dosages that were approximately 3 to 16 times the clinical dose (adjusted for body surface area), hepatocellular adenoma and carcinoma in males were considered sirolimus-related. In the 104-week rat study at dosages equal to or lower than the clinical dose of 2 mg daily (adjusted for body surface area), there were no significant findings.

Sirolimus was not genotoxic in the *in vitro* bacterial reverse mutation assay, the Chinese hamster ovary cell chromosomal aberration assay, the mouse lymphoma cell forward mutation assay, or the *in vivo* mouse micronucleus assay.

When female rats were treated by oral gavage with sirolimus and mated to untreated males, female fertility was decreased at 0.5 mg/kg (2.5-fold the clinical dose of 2 mg, on a body surface area basis) due to decreased implantation. In addition, reduced ovary and uterus weight were observed. The NOAEL for female rat fertility was 0.1 mg/kg (0.5-fold the clinical dose of 2 mg).



When male rats were treated by oral gavage with sirolimus and mated to untreated females, male fertility was decreased at 2 mg/kg (9.7-fold the clinical dose of 2 mg, on a body surface area basis). Atrophy of testes, epididymides, prostate, seminiferous tubules, and reduced sperm counts were observed. The NOAEL for male rat fertility was 0.5 mg/kg (2.5-fold the clinical dose of 2 mg).

Testicular tubular degeneration was also seen in a 4-week intravenous study of sirolimus in monkeys at 0.1 mg/kg (1-fold the clinical dose of 2 mg, on a body surface area basis).

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Prophylaxis of Organ Rejection in Renal Transplant Patients

Rapamune Oral Solution

The safety and efficacy of Rapamune Oral Solution for the prevention of organ rejection following renal transplantation were assessed in two randomized, double-blind, multicenter, controlled trials. These studies compared two dose levels of Rapamune Oral Solution (2 mg and 5 mg, once daily) with azathioprine (Study 1) or placebo (Study 2) when administered in combination with cyclosporine and corticosteroids. Study 1 was conducted in the United States at 38 sites. Seven hundred nineteen (719) patients were enrolled in this trial and randomized following transplantation; 284 were randomized to receive Rapamune Oral Solution 2 mg/day; 274 were randomized to receive Rapamune Oral Solution 5 mg/day, and 161 to receive azathioprine 2-3 mg/kg/day. Study 2 was conducted in Australia, Canada, Europe, and the United States, at a total of 34 sites. Five hundred seventy-six (576) patients were enrolled in this trial and randomized before transplantation; 227 were randomized to receive Rapamune Oral Solution 2 mg/day; 219 were randomized to receive Rapamune Oral Solution 5 mg/day, and 130 to receive placebo. In both studies, the use of antilymphocyte antibody induction therapy was prohibited. In both studies, the primary efficacy endpoint was the rate of efficacy failure in the first 6 months after transplantation. Efficacy failure was defined as the first occurrence of an acute rejection episode (confirmed by biopsy), graft loss, or death.

The tables below summarize the results of the primary efficacy analyses from these trials. Rapamune Oral Solution, at doses of 2 mg/day and 5 mg/day, significantly reduced the incidence of efficacy failure (statistically significant at the < 0.025 level; nominal significance level adjusted for multiple [2] dose comparisons) at 6 months following transplantation compared with both azathioprine and placebo.

TABLE 8: INCIDENCE (%) OF EFFICACY FAILURE AT 6 AND 24 MONTHS FOR STUDY 1^{a,b}

Parameter	Rapamune Oral Solution 2 mg/day (n = 284)	Rapamune Oral Solution 5 mg/day (n = 274)	Azathioprine 2-3 mg/kg/day (n = 161)
Efficacy failure at 6 months^c	18.7	16.8	32.3
<i>Components of efficacy failure</i>			
Biopsy-proven acute rejection	16.5	11.3	29.2
Graft loss	1.1	2.9	2.5
Death	0.7	1.8	0
Lost to follow-up	0.4	0.7	0.6
Efficacy failure at 24 months	32.8	25.9	36.0
<i>Components of efficacy failure</i>			
Biopsy-proven	23.6	17.5	32.3



acute rejection			
Graft loss	3.9	4.7	3.1
Death	4.2	3.3	0
Lost to follow-up	1.1	0.4	0.6

a: Patients received cyclosporine and corticosteroids.

b: Includes patients who prematurely discontinued treatment.

c: Primary endpoint.

TABLE 9: INCIDENCE (%) OF EFFICACY FAILURE AT 6 AND 36 MONTHS FOR STUDY 2^{a,b}

Parameter	Rapamune Oral Solution 2 mg/day (n = 227)	Rapamune Oral Solution 5 mg/day (n = 219)	Placebo (n = 130)
Efficacy failure at 6 months^c	30.0	25.6	47.7
<i>Components of efficacy failure</i>			
Biopsy-proven acute rejection	24.7	19.2	41.5
Graft loss	3.1	3.7	3.9
Death	2.2	2.7	2.3
Lost to follow-up	0	0	0
Efficacy failure at 36 months	44.1	41.6	54.6
<i>Components of efficacy failure</i>			
Biopsy-proven acute rejection	32.2	27.4	43.9
Graft loss	6.2	7.3	4.6
Death	5.7	5.9	5.4
Lost to follow-up	0	0.9	0.8

a: Patients received cyclosporine and corticosteroids.

b: Includes patients who prematurely discontinued treatment.

c: Primary endpoint.

Patient and graft survival at 1 year were co-primary endpoints. The following table shows graft and patient survival at 1 and 2 years in Study 1, and 1 and 3 years in Study 2. The graft and patient survival rates were similar in patients treated with Rapamune and comparator-treated patients.



TABLE 10: GRAFT AND PATIENT SURVIVAL (%) FOR STUDY 1 (12 AND 24 MONTHS) AND STUDY 2 (12 AND 36 MONTHS)^{a,b}

Parameter	Rapamune Oral Solution 2 mg/day	Rapamune Oral Solution 5 mg/day	Azathioprine 2-3 mg/kg/day	Placebo
Study 1	(n = 284)	(n = 274)	(n = 161)	
Graft survival				
Month 12	94.7	92.7	93.8	
Month 24	85.2	89.1	90.1	
Patient survival				
Month 12 ^a	97.2	96.0	98.1	
Month 24	92.6	94.9	96.3	
Study 2	(n = 227)	(n = 219)		(n = 130)
Graft survival				
Month 12	89.9	90.9		87.7
Month 36	81.1	79.9		80.8
Patient survival				
Month 12	96.5	95.0		94.6
Month 36	90.3	89.5		90.8

a: Patients received cyclosporine and corticosteroids.

b: Includes patients who prematurely discontinued treatment.

The reduction in the incidence of first biopsy-confirmed acute rejection episodes in patients treated with Rapamune compared with the control groups included a reduction in all grades of rejection.

In Study 1, which was prospectively stratified by race within center, efficacy failure was similar for Rapamune Oral Solution 2 mg/day and lower for Rapamune Oral Solution 5 mg/day compared with azathioprine in Black patients. In Study 2, which was not prospectively stratified by race, efficacy failure was similar for both Rapamune Oral Solution doses compared with placebo in Black patients. The decision to use the higher dose of Rapamune Oral Solution in Black patients must be weighed against the increased risk of dose-dependent adverse events that were observed with the Rapamune Oral Solution 5-mg dose [see *Adverse Reactions (6.1)*].

TABLE 11: PERCENTAGE OF EFFICACY FAILURE BY RACE AT 6 MONTHS^{a,b}

Parameter	Rapamune Oral Solution 2 mg/day	Rapamune Oral Solution 5 mg/day	Azathioprine 2-3 mg/kg/day	Placebo
Study 1				
Black (n = 166)	34.9 (n = 63)	18.0 (n = 61)	33.3 (n = 42)	
Non-Black (n = 553)	14.0 (n = 221)	16.4 (n = 213)	31.9 (n = 119)	
Study 2				
Black (n = 66)	30.8 (n = 26)	33.7 (n = 27)		38.5 (n = 13)
Non-Black (n = 510)	29.9 (n = 201)	24.5 (n = 192)		48.7 (n = 117)

a: Patients received cyclosporine and corticosteroids.

b: Includes patients who prematurely discontinued treatment.

Mean glomerular filtration rates (GFR) post-transplant were calculated by using the Nankivell equation at 12 and 24 months for Study 1, and 12 and 36 months for Study 2. Mean GFR was lower in patients treated with cyclosporine and Rapamune Oral Solution compared with those treated with cyclosporine and the respective azathioprine or placebo control.

TABLE 12: OVERALL CALCULATED GLOMERULAR FILTRATION RATES (Mean ± SEM, cc/min) BY NANKIVELL

EQUATION POST-TRANSPLANT^{a,b}

Parameter	Rapamune Oral Solution 2 mg/day	Rapamune Oral Solution 5 mg/day	Azathioprine 2-3 mg/kg/day	Placebo
Study 1				
Month 12	57.4 ± 1.3 (n = 269)	54.6 ± 1.3 (n = 248)	64.1 ± 1.6 (n = 149)	
Month 24	58.4 ± 1.5 (n = 221)	52.6 ± 1.5 (n = 222)	62.4 ± 1.9 (n = 132)	
Study 2				
Month 12	52.4 ± 1.5 (n = 211)	51.5 ± 1.5 (n = 199)		58.0 ± 2.1 (n = 117)
Month 36	48.1 ± 1.8 (n = 183)	46.1 ± 2.0 (n = 177)		53.4 ± 2.7 (n = 102)

a: Includes patients who prematurely discontinued treatment.

b: Patients who had a graft loss were included in the analysis with GFR set to 0.0.

Within each treatment group in Studies 1 and 2, mean GFR at one-year post-transplant was lower in patients who experienced at least one episode of biopsy-proven acute rejection, compared with those who did not.

Renal function should be monitored, and appropriate adjustment of the immunosuppressive regimen should be considered in patients with elevated or increasing serum creatinine levels [*see Warnings and Precautions (5.8)*].

Rapamune Tablets

The safety and efficacy of Rapamune Oral Solution and Rapamune Tablets for the prevention of organ rejection following renal transplantation were demonstrated to be clinically equivalent in a randomized, multicenter, controlled trial [*see Clinical Pharmacology (12.3)*].

14.2 Cyclosporine Withdrawal Study in Renal Transplant Patients

The safety and efficacy of Rapamune as a maintenance regimen were assessed following cyclosporine withdrawal at 3 to 4 months after renal transplantation. Study 3 was a randomized, multicenter, controlled trial conducted at 57 centers in Australia, Canada, and Europe. Five hundred twenty-five (525) patients were enrolled. All patients in this study received the tablet formulation. This study compared patients who were administered Rapamune, cyclosporine, and corticosteroids continuously with patients who received this same standardized therapy for the first 3 months after transplantation (pre-randomization period) followed by the withdrawal of cyclosporine. During cyclosporine withdrawal, the Rapamune dosages were adjusted to achieve targeted sirolimus whole blood trough concentration ranges (16 to 24 ng/mL until month 12, then 12 to 20 ng/mL thereafter, expressed as chromatographic assay values). At 3 months, 430 patients were equally randomized to either continue Rapamune with cyclosporine therapy or to receive Rapamune as a maintenance regimen following cyclosporine withdrawal.

Eligibility for randomization included no Banff Grade 3 acute rejection or vascular rejection episode in the 4 weeks before random assignment, serum creatinine ≤ 4.5 mg/dL, and adequate renal function to support cyclosporine withdrawal (in the opinion of the investigator). The primary efficacy endpoint was graft survival at 12 months after transplantation. Secondary efficacy endpoints were the rate of biopsy-confirmed acute rejection, patient survival, incidence of efficacy failure (defined as the first occurrence of either biopsy-proven acute rejection, graft loss, or death), and treatment failure (defined as the first occurrence of either discontinuation, acute rejection, graft loss, or death).



The following table summarizes the resulting graft and patient survival at 12, 24, and 36 months for this trial. At 12, 24, and 36 months, graft and patient survival were similar for both groups.

TABLE 13: GRAFT AND PATIENT SURVIVAL (%): STUDY 3^a

Parameter	Rapamune with Cyclosporine Therapy (n = 215)	Rapamune Following Cyclosporine Withdrawal (n = 215)
Graft Survival		
Month 12 ^b	95.3 ^c	97.2
Month 24	91.6	94.0
Month 36 ^d	87.0	91.6
Patient Survival		
Month 12	97.2	98.1
Month 24	94.4	95.8
Month 36 ^d	91.6	94.0

a: Includes patients who prematurely discontinued treatment.

b: Primary efficacy endpoint.

c: Survival including loss to follow-up as an event.

d: Initial planned duration of the study.

The following table summarizes the results of first biopsy-proven acute rejection at 12 and 36 months. There was a significant difference in first biopsy-proven rejection rates between the two groups after randomization and through 12 months. Most of the post-randomization acute rejections occurred in the first 3 months following randomization.

TABLE 14: INCIDENCE OF FIRST BIOPSY-PROVEN ACUTE REJECTION (%) BY TREATMENT GROUP AT 36 MONTHS: STUDY 3^{a,b}

Period	Rapamune with Cyclosporine Therapy (n = 215)	Rapamune Following Cyclosporine Withdrawal (n = 215)
Pre-randomization ^c	9.3	10.2
Post-randomization through 12 months ^c	4.2	9.8
Post-randomization from 12 to 36 months	1.4	0.5
Post-randomization through 36 months	5.6	10.2
Total at 36 months	14.9	20.5

a: Includes patients who prematurely discontinued treatment.

b: All patients received corticosteroids.

c: Randomization occurred at 3 months \pm 2 weeks.

Patients receiving renal allografts with ≥ 4 HLA mismatches experienced significantly higher rates of acute rejection following randomization to the cyclosporine withdrawal group, compared with patients who continued cyclosporine (15.3% versus 3.0%). Patients receiving renal allografts with ≤ 3 HLA mismatches demonstrated similar rates of acute rejection between treatment groups (6.8% versus 7.7%) following randomization.

The following table summarizes the mean calculated GFR in Study 3 (cyclosporine withdrawal study).

TABLE 15: CALCULATED GLOMERULAR FILTRATION RATES (mL/min) BY NANKIVELL EQUATION AT 12, 24, AND 36 MONTHS POST-TRANSPLANT: STUDY 3^{a,b,c}

Parameter	Rapamune with Cyclosporine Therapy	Rapamune Following Cyclosporine Withdrawal
-----------	------------------------------------	--



Month 12		
Mean ± SEM	53.2 ± 1.5 (n = 208)	59.3 ± 1.5 (n = 203)
Month 24		
Mean ± SEM	48.4 ± 1.7 (n = 203)	58.4 ± 1.6 (n = 201)
Month 36		
Mean ± SEM	47.0 ± 1.8 (n = 196)	58.5 ± 1.9 (n = 199)

a: Includes patients who prematurely discontinued treatment.

b: Patients who had a graft loss were included in the analysis and had their GFR set to 0.0.

c: All patients received corticosteroids.

The mean GFR at 12, 24, and 36 months, calculated by the Nankivell equation, was significantly higher for patients receiving Rapamune as a maintenance regimen following cyclosporine withdrawal than for those in the Rapamune with cyclosporine therapy group. Patients who had an acute rejection prior to randomization had a significantly higher GFR following cyclosporine withdrawal compared to those in the Rapamune with cyclosporine group. There was no significant difference in GFR between groups for patients who experienced acute rejection post-randomization.

Although the initial protocol was designed for 36 months, there was a subsequent amendment to extend this study. The results for the cyclosporine withdrawal group at months 48 and 60 were consistent with the results at month 36. Fifty-two percent (112/215) of the patients in the Rapamune with cyclosporine withdrawal group remained on therapy to month 60 and showed sustained GFR.

14.3 High-Immunologic Risk Renal Transplant Patients

Rapamune was studied in a one-year, clinical trial in high risk patients (Study 4) who were defined as Black transplant recipients and/or repeat renal transplant recipients who lost a previous allograft for immunologic reasons and/or patients with high panel-reactive antibodies (PRA; peak PRA level >80%). Patients received concentration-controlled sirolimus and cyclosporine (MODIFIED), and corticosteroids per local practice. The Rapamune dose was adjusted to achieve target whole blood trough sirolimus concentrations of 10-15 ng/mL (chromatographic method) throughout the 12-month study period. The cyclosporine dose was adjusted to achieve target whole blood trough concentrations of 200-300 ng/mL through week 2, 150-200 ng/mL from week 2 to week 26, and 100-150 ng/mL from week 26 to week 52 [see *Clinical Pharmacology* (12.3)] for the observed trough concentrations ranges. Antibody induction was allowed per protocol as prospectively defined at each transplant center, and was used in 88.4% of patients. The study was conducted at 35 centers in the United States. A total of 224 patients received a transplant and at least one dose of sirolimus and cyclosporine and was comprised of 77.2% Black patients, 24.1% repeat renal transplant recipients, and 13.5% patients with high PRA. Efficacy was assessed with the following endpoints, measured at 12 months: efficacy failure (defined as the first occurrence of biopsy-confirmed acute rejection, graft loss, or death), first occurrence of graft loss or death, and renal function as measured by the calculated GFR using the Nankivell formula. The table below summarizes the result of these endpoints.



TABLE 16: EFFICACY FAILURE, GRAFT LOSS OR DEATH AND CALCULATED GLOMERULAR FUNCTION RATES (mL/min) BY NANKIVELL EQUATION AT 12 MONTHS POST-TRANSPLANT: STUDY 4

Parameter	Rapamune with Cyclosporine, Corticosteroids (n = 224)
Efficacy Failure (%)	23.2
Graft Loss or Death (%)	9.8
Renal Function (mean \pm SEM) ^{a,b}	52.6 \pm 1.6 (n = 222)

a: Calculated glomerular filtration rate by Nankivell equation.

b: Patients who had graft loss were included in this analysis with GFR set to 0.

Patient survival at 12 months was 94.6%. The incidence of biopsy-confirmed acute rejection was 17.4% and the majority of the episodes of acute rejection were mild in severity.

14.4 Conversion from Calcineurin Inhibitors to Rapamune in Maintenance Renal Transplant Patients

Conversion from calcineurin inhibitors (CNI) to Rapamune was assessed in maintenance renal transplant patients 6 months to 10 years post-transplant (Study 5). This study was a randomized, multicenter, controlled trial conducted at 111 centers globally, including US and Europe, and was intended to show that renal function was improved by conversion from CNI to Rapamune. Eight hundred thirty (830) patients were enrolled and stratified by baseline calculated glomerular filtration rate (GFR, 20-40 mL/min versus greater than 40 mL/min). In this trial there was no benefit associated with conversion with regard to improvement in renal function and a greater incidence of proteinuria in the Rapamune conversion arm. In addition, enrollment of patients with baseline calculated GFR less than 40 mL/min was discontinued due to a higher rate of serious adverse events, including pneumonia, acute rejection, graft loss and death [see *Adverse Reactions* (6.4)].

This study compared renal transplant patients (6-120 months after transplantation) who were converted from calcineurin inhibitors to Rapamune, with patients who continued to receive calcineurin inhibitors. Concomitant immunosuppressive medications included mycophenolate mofetil (MMF), azathioprine (AZA), and corticosteroids. Rapamune was initiated with a single loading dose of 12-20 mg, after which dosing was adjusted to achieve a target sirolimus whole blood trough concentration of 8-20 ng/mL (chromatographic method). The efficacy endpoint was calculated GFR at 12 months post-randomization. Additional endpoints included biopsy-confirmed acute rejection, graft loss, and death. Findings in the patient stratum with baseline calculated GFR greater than 40 mL/min (Rapamune conversion, n = 497; CNI continuation, n = 246) are summarized below. There was no clinically or statistically significant improvement in Nankivell GFR compared to baseline.

TABLE 17: RENAL FUNCTION IN STABLE RENAL TRANSPLANT PATIENTS IN PATIENTS WITH BASELINE GFR >40 mL/min THE RAPAMUNE CONVERSION STUDY (STUDY 5)

Parameter	Rapamune conversion N = 496	CNI continuation N = 245	Difference (95% CI)
GFR mL/min (Nankivell) at 1 year	59.0	57.7	1.3 (-1.1, 3.7)
GFR mL/min (Nankivell) at 2 year	53.7	52.1	1.6 (-1.4, 4.6)

The rates of acute rejection, graft loss, and death were similar at 1 and 2 years. Treatment-emergent adverse events occurred more frequently during the first 6 months after Rapamune conversion. The rates of pneumonia were significantly higher for the sirolimus conversion group.



While the mean and median values for urinary protein to creatinine ratio were similar between treatment groups at baseline, significantly higher mean and median levels of urinary protein excretion were seen in the Rapamune conversion arm at 1 year and at 2 years, as shown in the table below [see *Warnings and Precautions* (5.9)]. In addition, when compared to patients who continued to receive calcineurin inhibitors, a higher percentage of patients had urinary protein to creatinine ratios >1 at 1 and 2 years after sirolimus conversion. This difference was seen in both patients who had a urinary protein to creatinine ratio \leq 1 and those who had a protein to creatinine ratio >1 at baseline. More patients in the sirolimus conversion group developed nephrotic range proteinuria, as defined by a urinary protein to creatinine ratio >3.5 (46/482 [9.5%] versus 9/239 [3.8%]), even when the patients with baseline nephrotic range proteinuria were excluded. The rate of nephrotic range proteinuria was significantly higher in the sirolimus conversion group compared to the calcineurin inhibitor continuation group with baseline urinary protein to creatinine ratio >1 (13/29 versus 1/14), excluding patients with baseline nephrotic range proteinuria.

TABLE 18: MEAN AND MEDIAN VALUES FOR URINARY PROTEIN TO CREATININE RATIO (mg/mg) BETWEEN TREATMENT GROUPS AT BASELINE, 1 AND 2 YEARS IN THE STRATUM WITH BASELINE CALCULATED GFR >40 mL/min

Study period	Sirolimus Conversion			CNI Continuation			p-value
	N	Mean \pm SD	Median	N	Mean \pm SD	Median	
Baseline	410	0.35 \pm 0.76	0.13	207	0.28 \pm 0.61	0.11	0.381
1 year	423	0.88 \pm 1.61	0.31	203	0.37 \pm 0.88	0.14	<0.001
2 years	373	0.86 \pm 1.48	0.32	190	0.47 \pm 0.98	0.13	<0.001

The above information should be taken into account when considering conversion from calcineurin inhibitors to Rapamune in stable renal transplant patients due to the lack of evidence showing that renal function improves following conversion, and the finding of a greater increment in urinary protein excretion, and an increased incidence of treatment-emergent nephrotic range proteinuria following conversion to Rapamune. This was particularly true among patients with existing abnormal urinary protein excretion prior to conversion.

In an open-label, randomized, comparative, multicenter study where kidney transplant patients were either converted from tacrolimus to sirolimus 3 to 5 months post-transplant (sirolimus group) or remained on tacrolimus, there was no significant difference in renal function at 2 years post-transplant. Overall, 44/131 (33.6%) discontinued treatment in the sirolimus group versus 12/123 (9.8%) in the tacrolimus group. More patients reported adverse events 130/131 (99.2%) versus 112/123 (91.1%) and more patients reported discontinuations from the treatment due to adverse events 28/131 (21.4%) versus 4/123 (3.3%) in the sirolimus group compared to the tacrolimus group.

The incidence of biopsy-confirmed acute rejection was higher for patients in the sirolimus group 11/131 (8.4%) compared to the tacrolimus group 2/123 (1.6%) through 2 years post-transplant. The rate of new-onset diabetes mellitus post-randomization, defined as 30 days or longer of continuous or at least 25 days non-stop (without gap) use of any diabetic treatment after randomization, a fasting glucose \geq 126 mg/dL or a non-fasting glucose \geq 200 mg/dL, was higher in the sirolimus group 15/82 (18.3%) compared to the tacrolimus group 4/72 (5.6%). A greater incidence of proteinuria, was seen in the sirolimus group 19/131 (14.5%) versus 2/123 (1.6%) in the tacrolimus group.

14.5 Conversion from a CNI-based Regimen to a Sirolimus-based Regimen in Liver Transplant Patients

Conversion from a CNI-based regimen to a Rapamune-based regimen was assessed in stable liver transplant patients 6-144 months post-transplant. The clinical study was a 2:1 randomized, multi-center, controlled trial conducted at 82 centers globally, including the US and Europe, and was intended to show that renal function



was improved by conversion from a CNI to Rapamune without adversely impacting efficacy or safety. A total of 607 patients were enrolled.

The study failed to demonstrate superiority of conversion to a Rapamune-based regimen compared to continuation of a CNI-based regimen in baseline-adjusted GFR, as estimated by Cockcroft-Gault, at 12 months (62 mL/min in the Rapamune conversion group and 63 mL/min in the CNI continuation group). The study also failed to demonstrate non-inferiority, with respect to the composite endpoint consisting of graft loss and death (including patients with missing survival data) in the Rapamune conversion group compared to the CNI continuation group (6.6% versus 5.6%). The number of deaths in the Rapamune conversion group (15/393, 3.8%) was higher than in the CNI continuation group (3/214, 1.4%), although the difference was not statistically significant. The rates of premature study discontinuation (primarily due to adverse events or lack of efficacy), adverse events overall (infections, specifically), and biopsy-proven acute liver graft rejection at 12 months were all significantly greater in the Rapamune conversion group compared to the CNI continuation group.

14.6 Pediatric Renal Transplant Patients

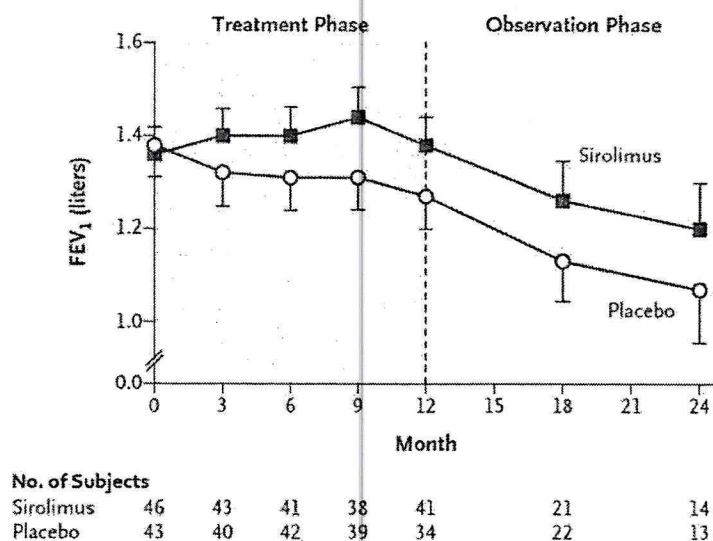
Rapamune was evaluated in a 36-month, open-label, randomized, controlled clinical trial at 14 North American centers in pediatric (aged 3 to < 18 years) renal transplant patients considered to be at high-immunologic risk for developing chronic allograft nephropathy, defined as a history of one or more acute allograft rejection episodes and/or the presence of chronic allograft nephropathy on a renal biopsy. Seventy-eight (78) subjects were randomized in a 2:1 ratio to Rapamune (sirolimus target concentrations of 5 to 15 ng/mL, by chromatographic assay, n = 53) in combination with a calcineurin inhibitor and corticosteroids or to continue calcineurin-inhibitor-based immunosuppressive therapy (n = 25). The primary endpoint of the study was efficacy failure as defined by the first occurrence of biopsy-confirmed acute rejection, graft loss, or death, and the trial was designed to show superiority of Rapamune added to a calcineurin-inhibitor-based immunosuppressive regimen compared to a calcineurin-inhibitor-based regimen. The cumulative incidence of efficacy failure up to 36 months was 45.3% in the Rapamune group compared to 44.0% in the control group, and did not demonstrate superiority. There was one death in each group. The use of Rapamune in combination with calcineurin inhibitors and corticosteroids was associated with an increased risk of deterioration of renal function, serum lipid abnormalities (including, but not limited to, increased serum triglycerides and cholesterol), and urinary tract infections [*see Warnings and Precautions (5.8)*]. This study does not support the addition of Rapamune to calcineurin-inhibitor-based immunosuppressive therapy in this subpopulation of pediatric renal transplant patients.

14.7 Lymphangiomyomatosis Patients

The safety and efficacy of Rapamune for treatment of lymphangiomyomatosis (LAM) were assessed in a randomized, double-blind, multicenter, controlled trial. This study compared Rapamune (dose-adjusted to maintain blood trough concentrations between 5-15 ng/mL) with placebo for a 12-month treatment period, followed by a 12-month observation period. Eighty-nine (89) patients were enrolled; 43 patients were randomized to receive placebo and 46 patients to receive Rapamune. The primary endpoint was the difference between the groups in the rate of change (slope) per month in forced expiratory volume in 1 second (FEV1). During the treatment period, the FEV1 slope was -12 ± 2 mL per month in the placebo group and 1 ± 2 mL per month in the Rapamune group (treatment difference = 13 mL (95% CI: 7, 18)). The absolute between-group difference in the mean change in FEV1 during the 12-month treatment period was 153 mL, or approximately 11% of the mean FEV1 at enrollment. Similar improvements were seen for forced vital capacity (FVC). After discontinuation of Rapamune, the decline in lung function resumed in the Rapamune group and paralleled that in the placebo group (see Figure 1).



FIGURE 1: CHANGE IN FORCED EXPIRATORY VOLUME IN 1 SECOND (FEV₁) DURING THE TREATMENT AND OBSERVATION PHASES OF THE STUDY IN LAM PATIENTS



The rate of change over 12 months of vascular endothelial growth factor-D (VEGF-D), a lymphangiogenic growth factor which has been shown to be elevated in patients with LAM, was significantly different in the Rapamune-treated group (-88.0 ± 16.6 pg/mL/month) compared to placebo (-2.42 ± 17.2 pg/mL/month) with a treatment difference of -86 pg/mL/month (95% CI: $-133, -39$). The absolute between-group difference in the mean change in VEGF-D during the 12-month treatment period was -1017.2 , or approximately 50% of the mean VEGF-D at enrollment.

15 REFERENCES

Clinical Therapeutics, Volume 22, Supplement B, April 2000 [see *Dosage and Administration (2.5)*].

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

Since Rapamune is not absorbed through the skin, there are no special precautions. However, if direct contact of the oral solution occurs with the skin or eyes, wash skin thoroughly with soap and water; rinse eyes with plain water.

Do not use RAPAMUNE after the expiration date. The expiration date refers to the last day of that month.

16.1 Rapamune Oral Solution

Each Rapamune Oral Solution carton, NDC 0008-1030-06, contains one 2 oz (60 mL fill) amber glass bottle of sirolimus (concentration of 1 mg/mL), one oral syringe adapter for fitting into the neck of the bottle, sufficient disposable amber oral syringes and caps for daily dosing, and a carrying case.

Rapamune Oral Solution bottles should be stored protected from light and refrigerated at 2°C to 8°C (36°F to 46°F). Once the bottle is opened, the contents should be used within one month. If necessary, the patient may store the bottles at room temperatures up to 25°C (77°F) for a short period of time (e.g., not more than 15 days for the bottles).



An amber syringe and cap are provided for dosing, and the product may be kept in the syringe for a maximum of 24 hours at room temperatures up to 25°C (77°F) or refrigerated at 2°C to 8°C (36°F to 46°F). The syringe should be discarded after one use. After dilution, the preparation should be used immediately.

Rapamune Oral Solution provided in bottles may develop a slight haze when refrigerated. If such a haze occurs, allow the product to stand at room temperature and shake gently until the haze disappears. The presence of this haze does not affect the quality of the product.

16.2 Rapamune Tablets

Rapamune Tablets are available as follows:

- NDC 0008-1040-05, 0.5 mg, tan, triangular-shaped tablets marked “RAPAMUNE 0.5 mg” on one side; bottle containing 100 tablets.
- NDC 0008-1040-10, 0.5 mg, tan, triangular-shaped tablets marked “RAPAMUNE 0.5 mg” on one side; in Redipak® cartons of 100 tablets (10 blister cards of 10 tablets each).
- NDC 0008-1041-05, 1 mg, white, triangular-shaped tablets marked “RAPAMUNE 1 mg” on one side; bottle containing 100 tablets.
- NDC 0008-1041-10, 1 mg, white, triangular-shaped tablets marked “RAPAMUNE 1 mg” on one side; in Redipak® cartons of 100 tablets (10 blister cards of 10 tablets each).
- NDC 0008-1042-05, 2 mg, yellow-to-beige triangular-shaped tablets marked “RAPAMUNE 2 mg” on one side; bottle containing 100 tablets.

Rapamune Tablets should be stored at 20°C to 25°C [USP Controlled Room Temperature] (68°F to 77°F). Use cartons to protect blister cards and strips from light. Dispense in a tight, light-resistant container as defined in the USP.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise patients, their families, and their caregivers to read the Medication Guide and Instructions for Use for the Oral Solution and assist them in understanding its contents. The complete text of the Medication Guide and Instructions for Use for the Oral Solution are reprinted at the end of the document.

See FDA-Approved Medication Guide and Instructions for Use for the Oral Solution.

17.1 Dosage

Patients should be given complete dosage instructions [see *FDA-Approved Medication Guide*].

17.2 Skin Cancer Events

Advise patients that exposure to sunlight and ultraviolet (UV) light should be limited by wearing protective clothing and using a broad spectrum sunscreen with a high protection factor because of the increased risk for skin cancer [see *Warnings and Precautions (5.18)*].

17.3 Pregnancy and Lactation

Advise female patients of reproductive potential to avoid becoming pregnant throughout treatment and for 12 weeks after Rapamune therapy has stopped. Rapamune can cause fetal harm if taken during pregnancy.

Advise a pregnant woman of the potential risk to her fetus. Before making a decision to breastfeed, inform the



patient that the effects of breastfeeding in infants while taking this drug are unknown, but there is potential for serious adverse effects [*see Warnings and Precautions (5.15), Use in Specific Populations (8.1, 8.2, 8.3)*].

17.4 Infertility

Inform male and female patients that Rapamune may impair fertility [*see Warnings and Precautions (5.16), Adverse Reactions (6.7), Use in Specific Populations (8.1, 8.3), Nonclinical Toxicology (13.1)*].

This product's label may have been updated. For current Full Prescribing Information, please visit www.pfizer.com.

Distributed by



Wyeth Pharmaceuticals LLC

A subsidiary of Pfizer Inc, Philadelphia, PA 19101

LAB-0473-14.0



MEDICATION GUIDE

RAPAMUNE® (RAAP-a-mune) (sirolimus) Tablets
 RAPAMUNE® (RAAP-a-mune) (sirolimus) Oral Solution

What is the most important information I should know about RAPAMUNE?

Rapamune can cause serious side effects, including:

- 1. Increased risk of getting infections.** Serious infections can happen including infections caused by viruses, bacteria, and fungi (yeast). Your doctor may put you on medicine to help prevent some of these infections. Call your doctor right away if you have symptoms of infection including fever or chills while taking Rapamune.
- 2. Increased risk of getting certain cancers.** People who take Rapamune have a higher risk of getting lymphoma, and other cancers, especially skin cancer. Talk with your doctor about your risk for cancer.

RAPAMUNE has not been shown to be safe and effective in people who have had liver or lung transplants. Serious complications and death may happen in people who take RAPAMUNE after a liver or lung transplant. You should not take RAPAMUNE if you have had a liver or lung transplant without talking with your doctor.

See the section "What are the possible side effects of RAPAMUNE?" for information about other side effects of RAPAMUNE.

What is RAPAMUNE?

RAPAMUNE is a prescription medicine used to prevent rejection (anti-rejection medicine) in people 13 years of age and older who have received a kidney transplant. Rejection is when your body's immune system recognizes the new organ as a "foreign" threat and attacks it.

RAPAMUNE is used with other medicines called cyclosporine (Gengraf, Neoral, Sandimmune), and corticosteroids. Your doctor will decide:

- if RAPAMUNE is right for you, and
- how to best use it with cyclosporine and corticosteroids after your transplant.

It is not known if RAPAMUNE is safe and effective in children under 13 years of age.

RAPAMUNE is a prescription medicine also used to treat lymphangioleiomyomatosis (LAM). LAM is a rare progressive lung disease that affects predominantly women of childbearing age.

Who should not take RAPAMUNE?

Do not take RAPAMUNE if you are allergic to sirolimus or any of the other ingredients in RAPAMUNE. See the end of this leaflet for a complete list of ingredients in RAPAMUNE.



What should I tell my doctor before taking RAPAMUNE?

- have liver problems
- have skin cancer or it runs in your family
- have high cholesterol or triglycerides (fat in your blood)
- are pregnant or are a female who can become pregnant. RAPAMUNE can harm your unborn baby. You should not become pregnant during treatment with RAPAMUNE and for 12 weeks after ending treatment with RAPAMUNE. In order to avoid pregnancy, a female who can get pregnant should use effective birth control during treatment and for 12 weeks after your final dose of RAPAMUNE. Talk with your doctor about what birth control method is right for you during this time. Tell your doctor right away if you become pregnant or think you are pregnant during treatment with RAPAMUNE or within 12 weeks after your final dose of RAPAMUNE.
- It is not known whether RAPAMUNE passes into breast milk; however, there is a risk of serious side effects in breastfed infants. You and your doctor should decide about the best way to feed your baby if you take RAPAMUNE.

Tell your doctor about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins and herbal supplements. Using RAPAMUNE with certain medicines may affect each other causing serious side effects.

RAPAMUNE may affect the way other medicines work, and other medicines may affect how RAPAMUNE works.

Especially tell your doctor if you take:

- a medicine to lower your cholesterol or triglycerides
- cyclosporine (including Gengraf, Neoral, Sandimmune) or tacrolimus (Prograf) or other medicines that suppress the immune system
- an antibiotic
- an antifungal medicine
- a medicine for high blood pressure or heart problems
- an anti-seizure medicine
- medicines used to treat stomach acid, ulcers, or other gastrointestinal problems
- bromocriptine mesylate (Parlodel, Cycloset)
- danazol
- medicines to treat HIV or hepatitis C
- St. John's Wort

How should I take RAPAMUNE?

- Read the Instructions for Use that comes with your RAPAMUNE for information about the right way to take RAPAMUNE oral solution.
- Take RAPAMUNE exactly as your doctor tells you to take it.
- Your doctor will tell you how much RAPAMUNE to take and when to take it. Do not change your dose of RAPAMUNE unless your doctor tells you to.
- If you also take cyclosporine (Gengraf, Neoral, Sandimmune), you should take your RAPAMUNE and cyclosporine about 4 hours apart.
- Do not stop taking RAPAMUNE or your other anti-rejection medicines unless your doctor tells you to.
- Your doctor will check the levels of RAPAMUNE in your blood. Your doctor may change your dose of RAPAMUNE depending on your blood test results.
- RAPAMUNE is taken by mouth 1 time each day.
- Do not crush, chew, or split RAPAMUNE tablets. Tell your doctor if you cannot swallow RAPAMUNE tablets. Your doctor can prescribe RAPAMUNE as a solution.
- Take each dose of RAPAMUNE the same way, either with or without food. Food can affect the amount of medicine that gets into your bloodstream. Taking each dose of RAPAMUNE the same way helps keep your blood levels of RAPAMUNE more stable. Do not take RAPAMUNE with grapefruit juice.
- RAPAMUNE oral solution can develop a slight haze when it is refrigerated. If this happens, bring the RAPAMUNE Oral Solution to room temperature and then gently shake the bottle until the haze goes away.
- If you get RAPAMUNE oral solution on your skin, wash the area with soap and water.
- If you get RAPAMUNE oral solution in your eyes, rinse your eyes with water.
- If you have taken more medicine than you were told, contact a doctor or go to the nearest hospital emergency department right away.



What should I avoid while taking RAPAMUNE?

- Avoid receiving live vaccines while taking RAPAMUNE. Some vaccines may not work as well while you are taking RAPAMUNE.
- Limit your time in sunlight and UV light. Cover your skin with clothing and use a broad spectrum sunscreen with a high protection factor because of the increased risk for skin cancer with RAPAMUNE.

What are the possible side effects of RAPAMUNE?**RAPAMUNE may cause serious side effects, including:**

- See **“What is the most important information I should know about RAPAMUNE?”**
- **Serious allergic reactions.** Tell your doctor or get medical help right away if you get any of following symptoms of an allergic reaction:
 - swelling of your face, eyes, or mouth
 - trouble breathing or wheezing
 - throat tightness
 - chest pain or tightness
 - feeling dizzy or faint
 - rash or peeling of your skin
- **Swelling (edema).** Fluid may collect in your hands and feet and in various tissues of your body, including in the sac around your heart or lungs. Call your doctor if you have trouble breathing.
- **Poor wound healing.** RAPAMUNE may cause your wounds to heal slowly or not heal well. Tell your doctor if you have any redness or drainage, your wound does not heal, or the wound opens up.
- **Increased levels of cholesterol and triglycerides (lipids or fat) in your blood.** Your doctor should do blood tests to check your lipids during treatment with RAPAMUNE. Your doctor may prescribe treatment with diet, exercise, or medicine if your lipid levels are too high. During treatment with RAPAMUNE, your blood levels of cholesterol and triglycerides may remain high even if you follow your prescribed treatment plan.
- **Effects on kidney function.** When RAPAMUNE is taken with cyclosporine (Gengraf, Neoral, Sandimmune), the function of your transplanted kidney may be affected. Your doctor should regularly do tests to check your kidney function while you are taking RAPAMUNE with cyclosporine (Gengraf, Neoral, Sandimmune).
- **Increased protein in your urine.** Your doctor may regularly test your urine protein.
- **Increased risk for viral infections.**
 - Certain viruses can live in your body and cause active infections when your immune system is weak. BK virus can affect how your kidney works and cause your transplanted kidney to fail.
 - A certain virus can cause a rare serious brain infection called Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML). PML usually causes death or severe disability. Call your doctor right away if you notice any new or worsening medical problems such as:
 - confusion
 - sudden change in thinking, walking, strength on one side of your body
 - other problems that have lasted over several days
- **Lung or breathing problems.** This can sometimes lead to death. Tell your doctor if you have a new or worsening cough, shortness of breath, difficulty breathing or any new breathing problems. Your doctor may need to stop RAPAMUNE or lower your dose.
- **Blood clotting problems.** When RAPAMUNE is taken with cyclosporine or tacrolimus, you may develop a blood clotting problem. Tell your doctor if you get any unexplained bleeding or bruising.
- **Possible harm to your unborn baby.** RAPAMUNE can harm your unborn baby. You should not become pregnant during treatment with RAPAMUNE and for 12 weeks after ending treatment with RAPAMUNE. See **“What should I tell my doctor before taking RAPAMUNE?”**.

The most common side effects of RAPAMUNE in people with renal transplant include:

- high blood pressure
- pain (including stomach and joint pain)
- diarrhea
- headache
- fever
- urinary tract infection
- low red blood cell count (anemia)
- nausea
- low platelet count (cells that help blood to clot)
- high blood sugar (diabetes)

The most common side effects of RAPAMUNE in people with LAM include:

- mouth sores
- diarrhea
- stomach pain
- nausea
- sore throat
- acne
- chest pain
- upper respiratory tract infection
- headache
- dizziness
- sore muscles



Other side effects that may occur with RAPAMUNE:

- RAPAMUNE may affect fertility in females and may affect your ability to become pregnant. Talk to your healthcare provider if this is a concern for you.
- RAPAMUNE may affect fertility in males and may affect your ability to father a child. Talk to your healthcare provider if this is a concern for you.

Tell your doctor if you have any side effect that bothers you or that does not go away.

These are not all of the possible side effects of RAPAMUNE. For more information ask your doctor or pharmacist.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store RAPAMUNE?**RAPAMUNE tablets:**

- Store RAPAMUNE tablets at room temperature between 68°F to 77°F (20°C to 25°C).
- Blister cards and strips: Keep the tablets in the original blister container and use the outer carton to protect blister cards and strips from light.
- Bottles: Keep the bottle of RAPAMUNE tablets tightly closed.

RAPAMUNE oral solution:

- Store bottles of RAPAMUNE oral solution in the refrigerator between 36°F to 46°F (2°C to 8°C).
- Protect from light.
- If necessary, bottles of RAPAMUNE oral solution can be stored at room temperature up to 77°F (25°C) for up to 15 days.
- When a bottle of RAPAMUNE oral solution is opened, it should be used within 1 month.
- Use any diluted RAPAMUNE oral solution right away.

Do not use RAPAMUNE after the expiration date. The expiration date refers to the last day of that month.

Safely throw away medicine that is out of date or no longer needed.

Keep RAPAMUNE and all medicines out of the reach of children.

General Information about the safe and effective use of RAPAMUNE.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide. Do not use RAPAMUNE for a condition for which it was not prescribed. Do not give RAPAMUNE to other people even if they have the same symptoms that you have. It may harm them.

This Medication Guide summarizes the most important information about RAPAMUNE. If you would like more information talk to your doctor. You can ask your pharmacist or doctor for information about RAPAMUNE that is written for health professionals.

For more information, go to www.rapamune.com or call 1-800-934-5556.

What are the ingredients in RAPAMUNE?

Active ingredients: sirolimus

Inactive ingredients: RAPAMUNE Oral Solution: Phosal 50 PG® (phosphatidylcholine, propylene glycol, mono- and diglycerides, ethanol, soy fatty acids, and ascorbyl palmitate) and polysorbate 80. RAPAMUNE Oral Solution contains 1.5%-2.5% ethanol.

Inactive ingredients: RAPAMUNE Tablets: sucrose, lactose, polyethylene glycol 8000, calcium sulfate, microcrystalline cellulose, pharmaceutical glaze, talc, titanium dioxide, magnesium stearate, povidone, poloxamer 188, polyethylene glycol 20,000, glyceryl monooleate, carnauba wax, *dl*-alpha tocopherol, and other ingredients. The 0.5 mg and 2 mg dosage strengths also contain yellow iron (ferric) oxide and brown iron (ferric) oxide.

Distributed by



Wyeth Pharmaceuticals LLC

A subsidiary of Pfizer Inc, Philadelphia, PA 19101

For Rapamune Oral Tablets and Oral Solution:

LAB-0578-8.0

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

Revised Jul 2019



INSTRUCTIONS FOR USE

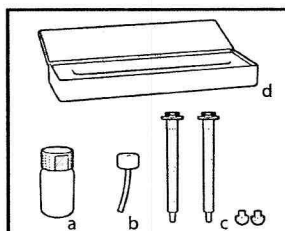
RAPAMUNE /RAAP-a-mune/ (sirolimus) Oral Solution

Be sure that you read and understand the following instructions for the correct way to dilute and take RAPAMUNE Oral Solution. Ask your pharmacist or doctor if you are not sure.

Important:

- Always keep the bottle in an upright position.
- You may store RAPAMUNE Oral Solution that is in a syringe at room temperature up to 77°F (25°C) or in the refrigerator at 36°F to 46°F (2°C to 8°C) for up to 24 hours. See "How should I store RAPAMUNE?" at the end of this Instructions for Use.
- RAPAMUNE Oral Solution can develop a slight haze when it is refrigerated. If this happens, bring the RAPAMUNE Oral Solution to room temperature and then gently shake the bottle until the haze goes away.
- Only use a glass or plastic cup to dilute RAPAMUNE Oral Solution.
- If you are a caregiver, do not let RAPAMUNE Oral Solution come in contact with your skin or eyes. If you get the oral solution on your skin, wash the area well with soap and water. If you get the oral solution in your eyes, rinse with plain water.
- If you spill RAPAMUNE Oral Solution, dry the area with a dry paper towel and then wipe the area with a wet paper towel. Throw away the paper towels in the trash and wash your hands well with soap and water.

Each RAPAMUNE Oral Solution carton contains:



- a) a 2 oz. (60 mL fill) amber glass bottle of sirolimus (concentration of 1 mg/mL)
- b) 1 oral syringe adapter for fitting into the neck of the bottle
- c) enough disposable amber oral syringes and caps for daily dosing
- d) 1 carrying case

You will also need:

- glass or plastic cup
- 6 oz. of water or orange juice only



Figure 1: Opening the bottle

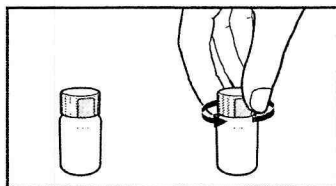


Figure 2: Inserting adapter

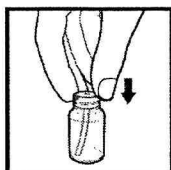


Figure 3: Inserting syringe

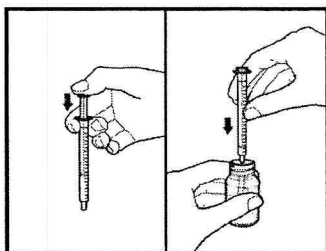
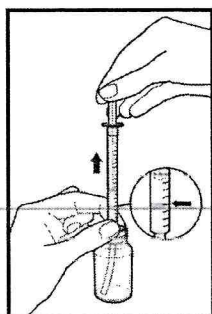


Figure 4: Withdrawing solution



1. Open the solution bottle.

- Remove the safety cap by squeezing the tabs on each side of the cap and twisting counterclockwise (Figure 1).

2. The **first time** you use a bottle of RAPAMUNE Oral Solution:

- Insert the oral syringe adapter (plastic tube with stopper) tightly into the bottle until it is even with the top of the bottle (Figure 2).
- Do not remove the oral syringe adapter from the bottle once inserted.

3. Use a new disposable amber oral syringe for each dose of RAPAMUNE Oral Solution.

- Fully push down (depress) on the plunger of the disposable amber oral syringe.
- Then, tightly insert the oral syringe into the opening in the adapter (Figure 3).

4. Withdraw the prescribed amount of RAPAMUNE Oral Solution:

- Gently pull back the plunger of the syringe until the level of the oral solution is even with the marking on the syringe for your prescribed dose.
- Always keep the bottle in an upright position.
- If bubbles form within the oral solution in the syringe, empty the syringe into the bottle and repeat step 4 (Figure 4).



- You may need to repeat step 4 more than once to draw up your prescribed dose.

Figure 5: Capping syringe

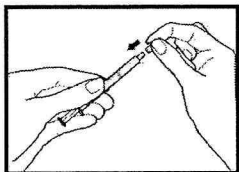


Figure 6: Placing syringe in carrying case

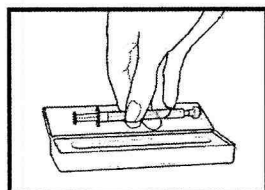
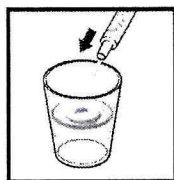


Figure 7: Emptying syringe into glass



5. If your doctor tells you to carry your medicine with you:

- If you need to carry your RAPAMUNE Oral Solution in a filled syringe, place a cap securely on each syringe. The cap should snap into place (Figure 5).
- Place the capped syringe in the enclosed carrying case (Figure 6). If you need more than 1 carrying case, talk with your doctor or pharmacist.

6. Taking a dose of RAPAMUNE Oral Solution:

- Choose a clean flat work surface. Place a clean paper towel on the work surface. Wash and dry your hands.
- Empty the syringe into a glass or plastic cup containing at least 2 ounces (1/4 cup, 60 mL) of water or orange juice, stir vigorously for 1 minute and drink right away (Figure 7).
- If more than 1 syringe is needed for your prescribed dose, empty the oral solution from each syringe into the same glass or plastic cup of water or orange juice.
- Refill the container with at least 4 ounces (1/2 cup, 120 mL) of water or orange juice, stir vigorously again and drink the rinse solution. Do not mix RAPAMUNE Oral Solution with apple juice, grapefruit juice, or other liquids. Only glass or plastic cups should be used to mix RAPAMUNE Oral Solution.
- The syringe and cap should be used only one time and then thrown away.



- Throw away the paper towel and clean the work surface. Wash your hands.

7. Always store the bottles of medication in the refrigerator.

How should I store RAPAMUNE?

- Store bottles of RAPAMUNE Oral Solution in the refrigerator at 36°F to 46°F (2°C to 8°C).
- Protect from light.
- Store RAPAMUNE Oral Solution that is in a syringe at room temperature up to 77°F (25°C) or in the refrigerator at 36°F to 46°F (2°C to 8°C) for up to 24 hours.
- If necessary, bottles of RAPAMUNE Oral Solution can be stored at room temperature up to 77°F (25°C) for up to 15 days.
- When a bottle of RAPAMUNE Oral Solution is opened, it should be used within 1 month.
- Use any diluted RAPAMUNE Oral Solution right away.

Keep RAPAMUNE and all medicines out of the reach of children.

This Instructions for Use has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

Distributed by



Wyeth Pharmaceuticals LLC

A subsidiary of Pfizer Inc, Philadelphia, PA 19101

LAB-0579-3.0

Revised: April 2019



Переклад українською мовою, автентичність якого підтверджена Заявником або його уповноваженою особою, інструкції про застосування лікарського засобу або інформації про застосування лікарського засобу, затвердженої відповідно до нормативних вимог країни Заявника/Виробника або країни, регуляторний орган якої керується високими стандартами якості, що відповідають стандартам, рекомендованим ВООЗ, та/або згідно з результатами клінічних випробувань, засвідчений підписом уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника./

Ukrainian translation of the Instruction for Use of the medicinal product or information for use of the medicinal product which are approved in accordance with the Applicant's/Manufacturer's country legal requirements or those adopted in the country, where regulatory agency is governed by high quality standards that meet the standards recommended by the WHO, and/or in accordance with results of clinical trials; authenticity of the translation is certified by the signature of the authorized person acting on behalf of the Applicant.



КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Ця коротка інструкція не містить усієї інформації, потрібної для безпечного й ефективного застосування препарату РАПАМУН. Див. повну інструкцію для медичного застосування лікарського засобу РАПАМУН.

Розчин РАПАМУН (сиролімус) для перорального застосування
Таблетки РАПАМУН (сиролімус) для перорального застосування
Дата першої реєстрації препарату в США: 1999 р.

ПОПЕРЕДЖЕННЯ! ПРЕПАРАТ ВИКЛИКАЄ ІМУНОСУПРЕСІЮ І НЕ РЕКОМЕНДОВАНИЙ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ ПАЦІЄНТАМИ ПІСЛЯ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ ПЕЧІНКИ АБО ЛЕГЕНІВ

Повну інформацію щодо застережень, зазначених у рамці,
див. у повній інструкції для медичного застосування лікарського засобу.

- Імуносупресія може спричинити підвищену схильність до розвитку інфекцій, а також можливу появу лімфоми та інших злоякісних новоутворень (5.1). Тільки лікарі із досвідом ведення імуносупресивної терапії та лікування пацієнтів після трансплантації нирки можуть використовувати препарат Рапамун для профілактики відторгнення органів у пацієнтів після трансплантації нирки.
- Безпечність та ефективність застосування препарату Рапамун як імуносупресивної терапії не встановлені в пацієнтів після трансплантації печінки або легенів, а тому застосування цього препарату в таких пацієнтів не рекомендується (5.2, 5.3).
 - Трансплантація печінки — надмірна смертність, втрата трансплантата та тромбоз печінкової артерії (5.2).
 - Трансплантація легенів — неспроможність бронхіального анастомозу (5.3).

ОСТАННІ ОСНОВНІ ЗМІНИ

Особливості застосування, чоловіче безпліддя (5.16) 7/2019 р.
Особливості застосування, імунізація (5.19) 7/2019 р.

ПОКАЗАННЯ ТА ЗАСТОСУВАННЯ

- Препарат Рапамун — це імуносупресант інгібітора мішені рапаміцину в клітинах ссавців (mTOR — mammalian Target of Rapamycin), показаний для профілактики відторгнення органів у пацієнтів віком ≥ 13 років, які виступають реципієнтами ниркового трансплантата:
 - пацієнти з низьким або помірним імунологічним ризиком: спочатку застосовувати з циклоспорином (CsA) та кортикостероїдами. Припинення застосування CsA рекомендується через 2–4 місяці після трансплантації (1.1);
 - пацієнти з високим імунологічним ризиком: застосовувати в комбінації із CsA та кортикостероїдами протягом перших 12 місяців після трансплантації (1.1). Безпечність та ефективність припинення застосування CsA не була встановлена в пацієнтів із високим імунологічним ризиком (1.1, 1.2, 14.3).
- Препарат Рапамун — інгібітор mTOR, показаний для лікування пацієнтів із лімфангіолейоміоматозом (1.3).

СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ

Пацієнти після трансплантації нирки

- Приймати перорально один раз на добу кожного дня, під час або між прийманнями їжі (2).
- Прийняти початкову дозу якомога швидше після трансплантації та через 4 години після застосування CsA (2.1, 7.1).
- Скоригувати підтримуючу дозу препарату Рапамун для досягнення мінімальних концентрацій сиролімусу в межах цільового діапазону (2.5).
- Порушення функції печінки: зменшити підтримуючу дозу в пацієнтів із порушенням функції печінки (2.7, 8.6, 12.3).

У пацієнтів після трансплантації нирки з низьким або помірним імунологічним ризиком

- Комбіноване лікування препаратом Рапамун та CsA: одна навантажувальна доза 6 мг у день 1, а потім щоденне приймання підтримуючої дози 2 мг (2.2).
- Препарат Рапамун після припинення застосування CsA: 2–4 місяці після трансплантації, припинення застосування CsA упродовж 4–8 тижнів (2.2).

У пацієнтів після трансплантації нирки з високим імунологічним ризиком

- Комбіноване лікування препаратом Рапамун та CsA (протягом перших 12 місяців після трансплантації): одна навантажувальна доза до 15 мг у день 1, а потім щоденне приймання підтримуючої дози 5 мг (2.3).

Пацієнти з лімфангіолейоміоматозом

- Приймати перорально один раз на добу кожного дня, під час або між прийманнями їжі (2).
 - Рекомендована початкова доза препарату Рапамун становить 2 мг/добу (2.4).
 - Корекція дози препарату Рапамун для досягнення мінімальних концентрацій сиролімусу в межах 5–15 нг/мл (2.4).
 - Порушення функції печінки: зменшити підтримуючу дозу в пацієнтів із порушенням функції печінки (2.7, 8.6, 12.3).
- Рекомендується проведення моніторингу терапевтичної концентрації в усіх пацієнтів (2.5, 5.17).

ЛІКАРСЬКІ ФОРМИ ТА ДОЗУВАННЯ

- Розчин для перорального застосування: 60 мг на 60 мл у пляшці з жовтого скла (3.1).
- Таблетки: 0,5 мг, 1 мг, 2 мг (3.2).

ПРОТИПОКАЗАННЯ

Підвищена чутливість до препарату Рапамун (4).

ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ

- Реакції підвищеної чутливості (5.4)
- Набряк Квінке (5.5)
- Накопичення рідини та погіршення загоєння ран (5.6)
- Гіперліпідемія (5.7)
- Зниження функції нирок (5.8)
- Протеїнурія (5.9)
- Латентні вірусні інфекції (5.10)
- Інтерстиціальна хвороба легенів / неінфекційний пневмоніт (5.11)
- Застосування *de novo* без циклоспоринолу (5.12)
- Підвищений ризик ІКН-індукованого гемолітично-уремічного синдрому / тромботичної тромбоцитопенічної пурпури / тромботичної мікроангіопатії (5.13)
- Ембріофетальна токсичність: препарат може спричинити шкідливий вплив на плід. Під час лікування та протягом 12 тижнів останнього приймання препарату Рапамун жінкам репродуктивного віку рекомендується застосовувати високоефективні методи контрацепції (5.15, 8.1)
- Чоловіче безпліддя: можливість розвитку азооспермії або олігоспермії (5.16, 13.1)
- Імунізація: уникайте застосування живих вакцин (5.19)

ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ

Профілактика відторгнення органу в пацієнтів після трансплантації нирки. Дуже часті побічні реакції (частота $\geq 30\%$) включають периферичні набряки, гіпертригліцеридемію, артеріальну гіпертензію, гіперхолестеринемію, підвищений рівень креатиніну, біль у животі, діарею, головний біль, підвищення температури, інфекцію сечовивідних шляхів, анемію, нудоту, артралгію, біль та тромбозопенію (6).

Лімфангіолейоміоматоз: дуже часті побічні реакції (частота $\geq 20\%$) включають стоматит, діарею, біль у животі, нудоту, назофарингіт, акне, біль у грудях, периферичні набряки, інфекцію верхніх дихальних шляхів, головний біль, запаморочення, міалгію та гіперхолестеринемію (6.6).

Щоб повідомити про ПІДОЗРЮВАНУ ПОБІЧНУ РЕАКЦІЮ, зв'яжіться з компанією Пфайзер, Інк./Pfizer, Інс. за телефоном 1-800-438-1985 або з Управлінням за контролю харчових продуктів і лікарських засобів США (FDA) за телефоном 1-800-FDA-1088 або через вебсайт www.fda.gov/medwatch.

ВЗАЄМОДІЯ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ

- Уникайте одночасного застосування із сильніючими індукторами або інгібіторами CYP3A4/P-gp, які призводять до зменшення або збільшення концентрації сиролімусу (7.4, 12.3).
- Повний перелік клінічно значущих взаємодій із іншими лікарськими засобами див. у повній інструкції для медичного застосування лікарського засобу (12.3).

ЗАСТОСУВАННЯ В ОКРЕМИХ ГРУПАХ ПАЦІЄНТІВ

- Вагітність За даними, отриманими на тваринах, препарат може спричинити шкідливий вплив на плід (5.15, 8.1).
- Годування груддю Враховуючи особливості механізму дії препарату, наявний потенційний ризик розвитку серйозних побічних явищ у немовлят на грудному вигодовуванні (8.2).
- Застосування в жінок та чоловіків репродуктивного віку: препарат може спричинити порушення фертильності (8.1, 8.3, 13.1).

ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ та затверджена FDA
Інформація про лікарський засіб для пацієнта наведені в розділі 17

Редакція: 8/2019 р.



ПОВНА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ

МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ: ЗМІСТ*

ПОПЕРЕДЖЕННЯ! ПРЕПАРАТ ВИКЛИКАЄ ІМУНОСУПРЕСНО І НЕ РЕКОМЕНДОВАНИЙ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ ПАЦІЄНТАМИ ПІСЛЯ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ ПЕЧІНКИ АБО ЛЕГЕНІВ

1 ПОКАЗАННЯ ТА ЗАСТОСУВАННЯ

- 1.1 Профілактика відторгнення органу після трансплантації нирки
- 1.2 Обмеження застосування після трансплантації нирки
- 1.3 Лікування пацієнтів із лімфангіолойоміоматозом

2 СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ

- 2.1 Загальні вказівки щодо дозування для пацієнтів після трансплантації нирки
- 2.2 Пацієнти після трансплантації нирки з низьким або помірним імунологічним ризиком
- 2.3 Пацієнти після трансплантації нирки з високим імунологічним ризиком
- 2.4 Дозування в пацієнтів із лімфангіолойоміоматозом
- 2.5 Моніторинг терапевтичної концентрації
- 2.6 Пацієнти з низькою масою тіла
- 2.7 Пацієнти з порушенням функції печінки
- 2.8 Пацієнти з порушенням функції нирок
- 2.9 Інструкції щодо розведення та приймання розчину Рапамун для перорального застосування

3 ЛІКАРСЬКІ ФОРМИ ТА ДОЗУВАННЯ

- 3.1 Розчин Рапамун для перорального застосування
- 3.2 Таблетки Рапамун

4 ПРОТИПОКАЗАННЯ

5 ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ

- 5.1 Підвищена схильність до інфекцій та можливий розвиток лімфоми
- 5.2 Трансплантація печінки — надмірна смертність, втрата трансплантата та тромбоз печінкової артерії
- 5.3 Трансплантація легенів — неспроможність бронхіального анастомозу
- 5.4 Реакції підвищеної чутливості
- 5.5 набряк Квінке
- 5.6 Накопичення рідини та погіршення загоєння ран
- 5.7 Гіперліпідемія
- 5.8 Зниження функції нирок
- 5.9 Протеїнурія
- 5.10 Латентні вірусні інфекції
- 5.11 Інтерстиціальна хвороба легенів / неінфекційний пневмоніт
- 5.12 Застосування *de novo* без циклоспорину
- 5.13 Підвищений ризик ІКН-індукованого гемолітично-уремічного синдрому / тромботичної тромбocyтопенічної пурпури / тромботичної мікроангіопатії
- 5.14 Протимікробна профілактика
- 5.15 Ембріофетальна токсичність
- 5.16 Чоловіче безпліддя
- 5.17 Різні мінімальні концентрації сиролімусу між хроматографічним та імунологічним методом аналізу
- 5.18 Випадки раку шкіри
- 5.19 Імунізація
- 5.20 Взаємодія із сильнодіючими інгібіторами та індукторами СУРЗА4 та / або P-gp

6 ПОВІДНІ РЕАКЦІЇ

- 6.1 Випадки клінічних досліджень профілактики відторгнення органів після трансплантації нирки
- 6.2 Препарат Рапамун після припинення застосування циклоспорину

- 6.3 Пацієнти після трансплантації нирки з високим імунологічним ризиком
 - 6.4 Перехід із застосування інгібіторів кальциневрину на застосування препарату Рапамун у пацієнтів, які отримували підтримуючу терапію після трансплантації нирок
 - 6.5 Пацієнти дитячого віку після трансплантації нирки
 - 6.6 Пацієнти з лімфангіолойоміоматозом
 - 6.7 Досвід післяресстрайного застосування
- 7 ВЗАЄМОДІЯ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ**
- 7.1 Застосування з циклоспорином
 - 7.2 Сильнодіючі індуктори та інгібітори СУРЗА4 та P-gp
 - 7.3 Грейпфрутовий сік
 - 7.4 Слабо- та помірнодіючі індуктори або інгібітори СУРЗА4 та P-gp

8 ЗАСТОСУВАННЯ В ОКРЕМИХ ГРУПАХ ПАЦІЄНТІВ

- 8.1 Вагітність
- 8.2 Годування груддю
- 8.3 Застосування в жінок та чоловіків репродуктивного віку
- 8.4 Застосування в дітей
- 8.5 Застосування в пацієнтів літнього віку
- 8.6 Пацієнти з порушенням функції печінки
- 8.7 Пацієнти з порушенням функції нирок

10 ПЕРЕДОЗУВАННЯ

11 ОПИС

12 КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ

- 12.1 Механізм дії
- 12.2 Фармакодинаміка
- 12.3 Фармакокінетика

13 ДОКЛІНІЧНА ТОКСИКОЛОГІЯ

- 13.1 Канцерогенез, мутагенез, порушення фертильності

14 КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- 14.1 Профілактика відторгнення органу після трансплантації нирки
- 14.2 Дослідження із припиненням застосування циклоспорину в пацієнтів після трансплантації нирки
- 14.3 Пацієнти після трансплантації нирки з високим імунологічним ризиком
- 14.4 Перехід із застосування інгібіторів кальциневрину на застосування препарату Рапамун у пацієнтів, які отримували підтримуючу терапію після трансплантації нирки
- 14.5 Перехід від схеми лікування із застосуванням інгібіторів кальциневрину до схеми лікування із застосуванням сиролімусу в пацієнтів після трансплантації печінки
- 14.6 Пацієнти дитячого віку після трансплантації нирки
- 14.7 Пацієнти з лімфангіолойоміоматозом

15 ПОСИЛАННЯ

16 ФОРМА ВИПУСКУ, ЗБЕРІГАННЯ ТА ПОВОДЖЕННЯ З ПРЕПАРАТОМ

- 16.1 Розчин Рапамун для перорального застосування
- 16.2 Таблетки Рапамун

17 ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ

- 17.1 Дозування
- 17.2 Випадки раку шкіри
- 17.3 Період вагітності та годування груддю
- 17.4 Безпліддя

* Розділи та підрозділи, не включені до повної інструкції для медичного застосування лікарського засобу, не наводяться.



167

ПОВНА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

ПОПЕРЕДЖЕННЯ! ПРЕПАРАТ ВИКЛИКАЄ ІМУНОСУПРЕСІЮ І НЕ РЕКОМЕНДОВАНИЙ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ ПАЦІЄНТАМИ ПІСЛЯ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ ПЕЧІНКИ АБО ЛЕГЕНІВ

- Імуносупресія може спричиняти підвищену схильність до розвитку інфекцій, а також можливу появу лімфоми та інших злоякісних новоутворень

Імуносупресія може спричиняти підвищену схильність до розвитку інфекцій, а також можливу появу лімфоми. Тільки лікарі із досвідом ведення імуносупресивної терапії та лікування пацієнтів після трансплантації нирки повинні використовувати препарат Рапамун® для профілактики відторгнення органів у пацієнтів після трансплантації нирки. Пацієнти повинні проходити лікування препаратом в установах, обладнаних та забезпечених достатніми лабораторними та допоміжними медичними ресурсами. Лікар, відповідальний за проведення підтримуючої терапії, повинен володіти вичерпною інформацією, необхідною для подальшого спостереження за пацієнтом [див. розділ «Особливості застосування» (5.1)].

- Безпечність та ефективність застосування препарату Рапамун (сиролімусу) як імуносупресивної терапії не встановлені в пацієнтів після трансплантації печінки або легенів, а тому таке застосування препарату не рекомендується [див. розділ «Особливості застосування» (5.2, 5.3)].
- Трансплантація печінки — надмірна смертність, втрата трансплантата та тромбоз печінкової артерії (ТПА).

Протягом дослідження за участю пацієнтів після трансплантації печінки *de novo* застосування препарату Рапамун у комбінації із такролімусом супроводжувалося надмірною смертністю та втратою трансплантата. У багатьох пацієнтів спостерігались ознаки інфекції на момент або перед смертю.

У цьому та іншому дослідженні за участю пацієнтів після трансплантації печінки *de novo* застосування препарату Рапамун у комбінації із циклоспорином або такролімусом супроводжувалося збільшенням кількості випадків ТПА. Більшість випадків ТПА відбувалися протягом 30 днів після трансплантації і призводили до втрати трансплантата або летальних наслідків [див. розділ «Особливості застосування» (5.2)].

- Трансплантація легенів — неспроможність бронхіального анастомозу

Найбільш часті випадки неспроможності бронхіального анастомозу з летальними наслідками повідомлялись у пацієнтів після трансплантації легенів *de novo*, коли препарат Рапамун застосовувався в рамках схеми імуносупресивного лікування [див. розділ «Особливості застосування» (5.3)].

1 ПОКАЗАННЯ ТА ЗАСТОСУВАННЯ

1.1 Профілактика відторгнення органу після трансплантації нирки

Препарат Рапамун (сиролімусу) показаний для профілактики відторгнення органів у пацієнтів віком від 13 років і старше, які виступають реципієнтами ниркового трансплантата.

~~Пацієнтам із низьким або помірним імунологічним ризиком рекомендується спочатку застосовувати препарат Рапамун у схемі лікування з циклоспорином та кортикостероїдами; застосування циклоспорину слід припинити через 2–4 місяці після трансплантації [див. розділ «Спосіб застосування та дози» (2.2)].~~

У пацієнтів із високим імунологічним ризиком (визначається як реципієнти негроїдної раси та/або реципієнти повторної трансплантації нирки, які втратили попередній алотрансплантат з імунологічних причин, та/або пацієнти з високим рівнем панель-реактивних антитіл [PRA; пік-PRA > 80%])



рекомендується застосовувати препарат Рапамун у комбінації із циклоспорином та кортикостероїдами протягом першого року після трансплантації [див. розділ «Спосіб застосування та дози» (2.3), «Клінічні дослідження» (14.3)].

1.2 Обмеження застосування після трансплантації нирки

Припинення застосування циклоспоринолу не досліджували в пацієнтів із гострим відторгненням Банфа 3 ступеня або судинним відторгненням до припинення застосування циклоспоринолу, пацієнтів на діалізі, у пацієнтів із рівнем креатиніну в сироватці крові > 4,5 мг/дл, пацієнтів негроїдної раси, пацієнтів після трансплантації декількох органів, або пацієнтів із високим рівнем панель-реактивних антитіл [див. розділ «Клінічні дослідження» (14.2)].

Пацієнти з високим імунологічним ризиком. Безпечність та ефективність застосування препарату Рапамун у комбінації із циклоспорином та кортикостероїдами досліджували протягом періоду, що не перевищує 1 рік. Отже, після перших 12 місяців після трансплантації слід розглянути коригування схеми імуносупресивного лікування на підставі клінічного стану пацієнта [див. розділ «Клінічні дослідження» (14.3)].

Пацієнти дитячого віку. Безпечність та ефективність препарату Рапамун не визначали в пацієнтів молодше 13 років або в пацієнтів дитячого віку (молодше 18 років) після трансплантації нирки, які вважаються такими, що мають високий імунологічний ризик [див. розділ «Побічні реакції» (6.5), «Клінічні дослідження» (14.6)].

Безпечність та ефективність застосування препарату Рапамун *de novo* без циклоспоринолу в пацієнтів після трансплантації нирки не встановлювали [див. розділ «Особливості застосування» (5.12)].

Безпечність та ефективність переходу із застосування інгібіторів кальциневрину на застосування препарату Рапамун у пацієнтів, які отримували підтримуючу терапію після трансплантації нирки, не визначали [див. розділ «Клінічні дослідження» (14.4)].

1.3 Лікування пацієнтів із лімфангіолейоміоматозом

Препарат Рапамун (сиролімус) показаний для лікування пацієнтів із лімфангіолейоміоматозом (ЛІАМ).

2 СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ

Препарат Рапамун слід приймати перорально один раз на добу кожного дня, під час або між прийманнями їжі [див. розділ «Спосіб застосування та дози» (2.5), «Клінічна фармакологія» (12.3)].

Таблетки не можна роздавлювати, розжовувати або розламувати. Пацієнтам, у яких виникають труднощі з прийманням таблеток, слід призначити розчин та проінструктувати щодо його застосування.

2.1 Загальні вказівки щодо дозування для пацієнтів після трансплантації нирки

Початкову дозу препарату Рапамун слід прийняти якомога швидше після трансплантації. Рекомендується приймати препарат Рапамун через 4 години після приймання розчину циклоспоринолу для перорального застосування (ЗМІНЕНО) та / або циклоспоринолу в капсулах (ЗМІНЕНО) [див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами» (7.2)].

Часті коригування дози препарату Рапамун на підставі нерівноважної концентрації сиролімусу можуть призвести до застосування надлишкової або недостатньої дози, оскільки сиролімус має тривалий період напіввиведення. Після коригування підтримуючої дози препарату Рапамун пацієнти повинні продовжувати приймати нову підтримуючу дозу принаймні протягом 7–14 днів до подальшого коригування дози з контролем концентрації. У більшості пацієнтів коригування дози може виконуватися на підставі простого співвідношення: нова доза препарату Рапамун = поточна доза × (цільова / поточна концентрація). У разі необхідності збільшення мінімальної концентрації сиролімусу, на додаток до нової підтримуючої дози варто враховувати навантажувальну дозу. Навантажувальна доза препарату Рапамун = 3 × (нова підтримуюча доза — поточна підтримуюча доза). Максимальна доза препарату Рапамун у будь-який



день приймання не повинна перевищувати 40 мг. Якщо розрахована добова доза перевищує 40 мг через додавання навантажувальної дози, тоді навантажувальну дозу слід приймати протягом 2 днів. Мінімальну концентрацію сиролімусу слід контролювати принаймні через 3–4 дні після приймання навантажувальної дози.

Було встановлено, що розчин Рапамун для перорального застосування в дозі 2 мг клінічно еквівалентний таблеткам Рапамун 2 мг. Це означає, що в разі такого дозування ці дві лікарські форми є взаємозамінними. Однак невідомо, чи збільшення дози розчину Рапамун для перорального застосування буде клінічно еквівалентним більш високим дозам препарату Рапамун у таблетках на підставі співвідношення мг/мг [див. розділ «Клінічна фармакологія» (12.3)].

2.2 Пацієнти після трансплантації нирки з низьким або помірним імунологічним ризиком

Комбінована лікування препаратом Рапамун та циклоспорином

Для пацієнтів після трансплантації нирки *de novo* рекомендується спочатку застосовувати розчин для перорального застосування й таблетки Рапамун у схемі лікування з циклоспорином та кортикостероїдами. Слід призначити навантажувальну дозу препарату Рапамун, еквівалентну 3-кратній підтримуючій дозі, тобто добовій підтримуючій дозі 2 мг має передувати навантажувальна доза 6 мг. Для підтримання концентрації сиролімусу в межах цільового діапазону слід проводити моніторинг терапевтичної концентрації [див. розділ «Спосіб застосування та дози» (2.5)].

Препарат Рапамун після припинення застосування циклоспорино

Через 2–4 місяці після трансплантації слід поступово припиняти застосування циклоспорино протягом 4–8 тижнів, а дозу препарату Рапамун слід коригувати для досягнення мінімальних концентрацій сиролімусу в цільній крові в межах цільового діапазону [див. розділ «Спосіб застосування та дози» (2.5)]. Оскільки циклоспорин пригнічує метаболізм і перенос сиролімусу, концентрація сиролімусу може зменшуватися в разі припинення приймання циклоспорино, якщо тільки доза препарату Рапамун не буде збільшена [див. розділ «Клінічна фармакологія» (12.3)].

2.3 Пацієнти після трансплантації нирки з високим імунологічним ризиком

Пацієнтам з високим імунологічним ризиком рекомендується застосовувати препарат Рапамун у комбінації із циклоспорином та кортикостероїдами протягом перших 12 місяців після трансплантації [див. розділ «Клінічні дослідження» (14.3)]. Безпечність та ефективність цієї комбінації у пацієнтів із високим імунологічним ризиком не вивчалась після перших 12 місяців застосування. Отже, після перших 12 місяців після трансплантації слід розглянути коригування схеми імуносупресивного лікування на основі клінічного стану пацієнта.

Для пацієнтів, які отримують препарат Рапамун із циклоспорином, лікування препаратом Рапамун слід розпочинати з навантажувальної дози до 15 мг у день 1 після трансплантації. Починаючи з дня 2, слід призначити початкову підтримуючу дозу 5 мг/добу. Мінімальний рівень повинен бути досягнутий між днями 5 і 7, після чого необхідно скоригувати добову дозу препарату Рапамун [див. розділ «Спосіб застосування та дози» (2.5)].

Початкова доза циклоспорино повинна становити до 7 мг/кг/добу окремими дозами, і згодом дозу необхідно скоригувати для досягнення цільових мінімальних концентрацій у цільній крові [див. розділ «Спосіб застосування та дози» (2.5)]. Преднізон слід призначати в дозі не менше 5 мг/добу.

Може застосовуватися терапія індукування утворення антитіл.

2.4 Дозування в пацієнтів із лімфангіолейоміоматозом

Для пацієнтів із лімфангіолейоміоматозом початкова доза препарату Рапамун повинна становити 2 мг/добу. Вимірювання мінімальної концентрації сиролімусу в цільній крові слід виконувати через 10–20 днів, разом із коригуванням дози для підтримання необхідної концентрації в діапазоні 5–15 нг/мл [див. розділ «Спосіб застосування та дози» (2.5)].



У більшості пацієнтів коригування дози може виконуватися на підставі простого співвідношення: нова доза препарату Рапамун = поточна доза × (цільова / поточна концентрація). Часті коригування дози препарату Рапамун на підставі нерівноважної концентрації сиролімуму можуть призвести до застосування надлишкової або недостатньої дози, оскільки сиролімум має тривалий період напіввиведення. Після коригування підтримуючої дози препарату Рапамун пацієнти повинні продовжувати приймати нову підтримуючу дозу принаймні протягом 7–14 днів до подальшого коригування дози з контролем концентрації. Після досягнення стабільної дози моніторинг терапевтичної концентрації слід проводити принаймні кожні 3 місяці.

2.5 Моніторинг терапевтичної концентрації

У разі зміни лікарської форми препарату Рапамун та під час додаткового застосування сильнодіючих індукторів та інгібіторів CYP3A4 моніторинг мінімальних концентрацій сиролімуму рекомендується проводити в усіх пацієнтів, особливо в тих, у яких може спостерігатися змінений метаболізм лікарських засобів; у пацієнтів віком ≥ 13 років із масою тіла менше 40 кг; у пацієнтів із порушеннями функції печінки [див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами» (7)].

У разі коригування лікування препаратом Рапамун не слід покладатися виключно на моніторинг терапевтичної концентрації. Також варто ретельно розглянути клінічні ознаки / симптоми, результати біопсії тканини та лабораторні показники.

У разі застосування комбінації із циклоспорином слід підтримувати мінімальні концентрації сиролімуму в межах цільового діапазону [див. розділ «Клінічні дослідження» (14), «Клінічна фармакологія» (12.3)]. Після припинення застосування циклоспоринолу в пацієнтів після трансплантації із низьким або помірним імунологічним ризиком цільові мінімальні концентрації сиролімуму повинні становити 16–24 нг/мл протягом першого року після трансплантації. Після цього цільові концентрації сиролімуму повинні становити 12–20 нг/мл.

Вищевказані рекомендовані діапазони мінімальних концентрацій сиролімуму протягом 24 годин приведені на основі хроматографічних методів аналізу. Наразі в клінічній практиці концентрації сиролімуму в цільній крові вимірюються як хроматографічними, так і імунологічними методами. Оскільки вимірювані концентрації сиролімуму в цільній крові залежать від типу використовуваного аналізу, отримані за допомогою різних методів концентрації не є взаємозамінними [див. розділ «Особливості застосування» (5.17), «Клінічна фармакологія» (12.3)]. Коригування цільового діапазону слід проводити відповідно до аналізу, що використовувався для визначення мінімальних концентрацій сиролімуму. Оскільки результати залежать від обраного аналізу та лабораторії, вони можуть змінюватися з плином часу. Коригування цільового терапевтичного діапазону необхідно виконувати з урахуванням затвердженого методу аналізу. Таким чином, слід підтримувати зв'язок із лабораторією, яка проводить цей аналіз. Обговорення різних методів аналізу наведено в медичному журналі «Clinical Therapeutics», том 22, додаток В, квітень 2000 р. [див. розділ «Посилання» (15)].

2.6 Пацієнти з низькою масою тіла

Початкову дозу для пацієнтів віком ≥ 13 років із масою тіла менше 40 кг, слід коригувати за площею поверхні тіла до 1 мг/м²/добу. Навантажувальна доза повинна становити 3 мг/м².

2.7 Пацієнти з порушенням функції печінки

Рекомендується зменшити підтримуючу дозу препарату Рапамун приблизно на третину в пацієнтів із порушенням функції печінки легкого або помірного ступеня та приблизно на половину в пацієнтів із порушенням функції печінки тяжкого ступеня. Немає потреби змінювати навантажувальну дозу препарату Рапамун [див. розділ «Застосування в окремих групах пацієнтів» (8.6), «Клінічна фармакологія» (12.3)].

2.8 Пацієнти з порушенням функції нирок

Немає потреби виконувати коригування дози пацієнтам із порушеннями функції нирок [див. розділ «Застосування в окремих групах пацієнтів» (8.7)].



2.9 Інструкції щодо розведення та приймання розчину Рапамун для перорального застосування

Для взяття необхідної кількості розчину Рапамун для перорального застосування з пляшки слід використовувати шприц для пероральної дози жовтого кольору. Спорожніть потрібну кількість препарату Рапамун зі шприца до скляної або пластикової ємності з 60 мл (1/4 склянки) води або апельсинового соку. Не слід використовувати інші рідини, включно з грейпфрутовим соком, для розведення препарату [див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами» (7.3), «Клінічна фармакологія» (12.3)]. Ретельно перемішайте та одразу випийте. Знову наповніть ємність водою або апельсиновим соком [щонайменше 120 мл (1/2 склянки)], ретельно перемішайте та одразу випийте.

Розчин Рапамун для перорального застосування містить полісорбат 80, який, як відомо, підвищує швидкість екстракції ди-(2-етилгексил)фталату (ДЕГФ) з полівінілхлориду (ПВХ). Це слід враховувати під час приготування та приймання розчину Рапамун для перорального застосування. Важливо неухильно дотримуватися приведених рекомендацій.

3 ЛІКАРСЬКІ ФОРМИ ТА ДОЗУВАННЯ

3.1 Розчин Рапамун для перорального застосування

- 60 мг на 60 мл у пляшці з жовтого скла.

3.2 Таблетки Рапамун

- 0,5 мг, коричневого кольору, трикутної форми, з маркуванням «RAPAMUNE 0.5 mg» з одного боку.
- 1 мг, білого кольору, трикутної форми, з маркуванням «RAPAMUNE 1 mg» з одного боку.
- 2 мг, від жовтого до бежевого кольору, трикутної форми, з маркуванням «RAPAMUNE 2 mg» з одного боку.

4 ПРОТИПОКАЗАННЯ

Препарат Рапамун протипоказаний пацієнтам із підвищеною чутливістю до компонентів препарату [див. розділ «Особливості застосування» (5.4)].

5 ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ

5.1 Підвищена схильність до інфекцій та можливий розвиток лімфоми

Імуносупресія може спричиняти підвищену схильність до інфекцій, а також можливий розвиток лімфоми та інших злоякісних новоутворень, особливо на шкірі. Частота розвитку лімфоми / лімфопроліферативної хвороби, що спостерігалась у дослідженнях 1 та 2, становила 0,7–3,2 % (для пацієнтів, які отримували препарат Рапамун), проти 0,6–0,8 % (контрольна група азатіоприну та плацебо) [див. розділ «Побічні реакції» (6.1) та (6.2)]. Надмірне пригнічення імунної системи може також збільшити схильність до інфекцій, включно з опортуністичними інфекціями (такими як туберкульоз), летальними інфекціями та сепсисом. Тільки лікарі із досвідом ведення імуносупресивної терапії та лікування пацієнтів після трансплантації органів повинні використовувати препарат Рапамун для профілактики відторгнення органів у пацієнтів після трансплантації нирки. Пацієнти повинні проходити лікування препаратом в установах, обладнаних та забезпечених достатніми лабораторними та допоміжними медичними ресурсами. Лікар, відповідальний за проведення підтримуючої терапії, повинен володіти вичерпною інформацією, необхідною для подальшого спостереження за пацієнтом.

5.2 Трансплантація печінки — надмірна смертність, втрата трансплантата та тромбоз печінкової артерії

Безпечність та ефективність застосування препарату Рапамун як імуносупресивної терапії не встановлені в пацієнтів після трансплантації печінки, а тому застосування препарату в таких пацієнтах не рекомендується.



не рекомендується. Застосування препарату Рапамун супроводжувалося несприятливими наслідками в пацієнтів після трансплантації печінки, включно з надмірною смертністю, втратою трансплантата та тромбозом печінкової артерії (ТПА).

У дослідженні за участю пацієнтів після трансплантації печінки *de novo* використання препарату Рапамун у комбінації з такролімусом супроводжувалося надмірною смертністю та втратою трансплантата (22 % у разі комбінованої терапії проти 9 % у разі монотерапії такролімусом). У багатьох пацієнтів спостерігались ознаки інфекції на момент або перед смертю.

У цьому та іншому дослідженні за участю пацієнтів після трансплантації печінки *de novo* застосування препарату Рапамун у комбінації із циклоспорином або такролімусом супроводжувалося збільшенням кількості випадків ТПА (7 % у разі застосування комбінованої терапії проти 2 % у контрольній групі). Більшість випадків ТПА відбувалися протягом 30 днів після трансплантації і призводили до втрати трансплантата або летальних наслідків.

У клінічному дослідженні за участю пацієнтів із стабільною функцією трансплантата печінки через 6–144 місяці після трансплантації печінки, які отримували лікування за схемою з інгібітором кальциневрину, підвищена кількість летальних наслідків спостерігалась у групі, переведеної на лікування із застосуванням препарату Рапамун, порівняно з групою, яка продовжувала застосовувати схему з інгібітором кальциневрину, хоча різниця не була статистично значущою (3,8 % проти 1,4 %) [див. розділ «Клінічні дослідження» (14.5)].

5.3 Трансплантація легенів — неспроможність бронхіального анастомозу

Найбільш часті випадки неспроможності бронхіального анастомозу з летальними наслідками повідомлялись у пацієнтів після трансплантації легенів *de novo*, коли препарат Рапамун застосовувався в рамках схеми імуносупресивного лікування.

Безпечність та ефективність застосування препарату Рапамун як імуносупресивної терапії не встановлені в пацієнтів після трансплантації легенів, а тому застосування препарату в таких пацієнтів не рекомендується.

5.4 Реакції підвищеної чутливості

Застосування препарату Рапамун супроводжувалося реакціями підвищеної чутливості, включно з анафілактичними / анафілактоїдними реакціями, набряком Квінке, ексфолювативним дерматитом і лейкоцитокластичним васкулітом [див. розділ «Побічні реакції» (6.7)].

5.5 набряк Квінке

Застосування препарату Рапамун може спричиняти розвиток набряку Квінке. Одночасне застосування препарату Рапамун з іншими лікарськими засобами, які, як відомо, спричиняють набряк Квінке (наприклад, інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту (АПФ)), може збільшити ризик розвитку набряку Квінке. Підвищений рівень сиролімусу (з / без одночасного застосування інгібіторів АПФ) також може можливість розвитку набряку Квінке [див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами» (7.2)]. У деяких випадках набряк Квінке зникає після припинення застосування або зменшення дози препарату Рапамун.

5.6 Накопичення рідини та погіршення загоєння ран

Повідомлялося про випадки порушення або погіршення загоєння ран у пацієнтів, які отримували препарат Рапамун, включно з лімфоцеле та розходженням країв рани [див. розділ «Побічні реакції» (6.1)]. Інгібітори мішені рапаміцину в клітинах ссавців (mTOR), такі як сиролімус, продемонстрували *in vitro* пригнічення вироблення певних факторів росту, які можуть впливати на ангіогенез, проліферацію фібробластів та проникність судин. Лімфоцеле, відоме хірургічне ускладнення трансплантації нирки, спостерігалось значно частіше дозозалежним чином у пацієнтів, які отримували лікування препаратом Рапамун [див. розділ «Побічні реакції» (6.1)]. Для скорочення кількості таких ускладнень слід розглянути відповідні заходи. Згідно з даними з медичних джерел пацієнти з індексом маси тіла (ІМТ) понад 30 кг/м² можуть зіткнутися з підвищеним ризиком патологічного загоєння ран.



Також повідомлялося про випадки накопичення рідини, зокрема периферичний набряк, лімфедема, плевральний випіт, асцит та перикардіальний випіт (включно з гемодинамічно значущими випотами й тампонадою, що вимагає втручання в дітей та дорослих) у пацієнтів, які отримували препарат Рапамун.

5.7 Гіперліпідемія

Підвищений рівень холестерину та тригліцеридів у сироватці крові, що потребує лікування, частіше спостерігався в пацієнтів, які отримували препарат Рапамун, порівняно з контрольною групою азатіоприну або плацебо в дослідженнях 1 та 2 [див. розділ «Побічні реакції» (б.1)]. У пацієнтів, які отримували препарат Рапамун, збільшилася частота виникнення гіперхолестеринемії (43–46 %) та / або гіпертригліцеридемії (45–57 %) порівняно з контрольною групою плацебо (23 % у кожній). Перед початком імуносупресивного лікування за схемою з препаратом Рапамун слід ретельно розглянути співвідношення користі й ризику для пацієнтів із встановленою гіперліпідемією.

У пацієнтів, які отримують препарат Рапамун, слід постійно проводити моніторинг на предмет гіперліпідемії. У разі виявлення слід розпочати відповідні заходи, наприклад, дієта, фізичні вправи та застосування гіполіпідемічних засобів згідно рекомендацій Національної освітньої програми з холестерину.

У клінічних дослідженнях за участю пацієнтів, які отримували препарат Рапамун разом із циклоспорином або препарат Рапамун після припинення застосування циклоспорино, до 90 % пацієнтів потребували лікування гіперліпідемії та гіперхолестеринемії за допомогою гіполіпідемічної терапії (наприклад, статинами, фібратами). Незважаючи на гіполіпідемічну терапію, у 50 % пацієнтів рівень холестерину в сироватці крові натщесерце був > 240 мг/дл, а рівень тригліцеридів перевищував рекомендовані цільові показники. Одночасне застосування інгібіторів препарату Рапамун та інгібіторів редуктази ГМГ-КоА призвело до появи побічних реакцій, наприклад, підвищення КФК (3 %), міалгія (6,7 %) та рабдоміоліз (< 1 %). У цих дослідженнях кількість пацієнтів була замалою, а тривалість подальшого спостереження занадто короткою, щоб оцінити довгостроковий вплив препарату Рапамун на смертність від серцево-судинних захворювань.

Під час лікування препаратом Рапамун із циклоспорином або без нього пацієнтів необхідно спостерігати на предмет підвищення рівня ліпідів, а пацієнтів, які отримують інгібітор редуктази ГМГ-КоА та / або фібрат, слід спостерігати на предмет можливого розвитку рабдоміолізу та інших побічних явищ, як це зазначається у відповідній інформації для цих лікарських засобів.

5.8 Зниження функції нирок

Під час одночасного застосування препарату Рапамун із циклоспорином слід уважно спостерігати за функцією нирок, оскільки тривале застосування комбінації супроводжувалося погіршенням цієї функції. У пацієнтів, які отримували циклоспорин та препарат Рапамун, відзначався вищий рівень креатиніну в сироватці крові та нижча швидкість клубочкової фільтрації порівняно з пацієнтами, які отримували лікування циклоспорином та плацебо або азатіоприном (дослідження 1 та 2). Темпи зниження функції нирок у цих дослідженнях були більш значними в пацієнтів, які отримували препарат Рапамун та циклоспорин, порівняно з лікуванням у контрольній групі.

У пацієнтів із високим або підвищеним рівнем креатиніну в сироватці крові слід розглянути відповідне коригування схеми імуносупресивного лікування, зокрема припинення застосування препарату Рапамун та / або циклоспорино. У пацієнтів із низьким або помірним імунологічним ризиком продовження комбінованого лікування циклоспорином понад 4 місяці після трансплантації слід розглядати лише у випадку, коли користь перевищує ризик цієї комбінації для окремих пацієнтів. Слід бути обережними в разі застосування засобів (наприклад, аміноглікозидів та амфотерицину В), які, як відомо, мають шкідливий вплив на функцію нирок.

У пацієнтів із затримкою функції трансплантата препарат Рапамун може відстрочити відновлення функції нирок.



5.9 Протеїнурія

Рекомендується виконувати періодичний кількісний аналіз вмісту білка в сечі. У дослідженні, під час якого оцінювали перехід із застосування інгібіторів кальциневрину (CNI) на застосування препарату Рапамун, у пацієнтів, які отримували підтримуючу терапію після трансплантації нирки, через 6–120 місяців після трансплантації зазвичай спостерігалось підвищений вміст білка в сечі протягом 6–24 місяців після переходу на застосування препарату Рапамун порівняно з продовженням застосування CNI [див. розділ «Клінічні дослідження» (14.4), «Побічні реакції» (6.4)]. Найбільше зростання рівня протеїнурії після переходу на застосування препарату Рапамун спостерігалось у пацієнтів, у яких цей показник був більш високим до переходу. Також повідомлялося про вперше виявлений нефроз (нефротичний синдром) як побічну реакцію на лікування в 2,2 % пацієнтів групи переходу на застосування препарату Рапамун порівняно з 0,4 % у групі пацієнтів, що продовжували приймання CNI. Нефротична протеїнурія (що визначається як співвідношення білка до креатиніну в сечі > 3,5) також спостерігалась у 9,2 % пацієнтів групи переходу на застосування препарату Рапамун порівняно з 3,7 % у групі пацієнтів, які продовжували застосування CNI. У окремих пацієнтів спостерігалось зниження рівня виділення білка в сечі після припинення приймання препарату Рапамун. Безпечність та ефективність переходу із застосування інгібіторів кальциневрину на застосування препарату Рапамун у пацієнтів, які отримували підтримуючу терапію після трансплантації нирки.

5.10 Латентні вірусні інфекції

Пацієнти після курсу імуносупресивного лікування зазнають підвищеного ризику розвитку опортуністичних інфекцій, включно з активацією латентних вірусних інфекцій. До них відноситься ВК-вірусна нефропатія, що спостерігалась у пацієнтів після трансплантації нирки, які отримували імуносупресанти, включно з препаратом Рапамун. Ця інфекція може бути пов'язана з серйозними наслідками, зокрема з погіршенням функції нирок та втратою ниркового трансплантата [див. розділ «Побічні реакції» (6.7)]. Спостереження може сприяти виявленню пацієнтів із ризиком розвитку ВК-вірусної нефропатії. Слід розглянути можливість зменшення імуносупресії для пацієнтів, у яких спостерігається розвиток ознак ВК-вірусної нефропатії.

Повідомлялося про випадки прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії (ПМЛ), іноді летальної, у пацієнтів, які отримували імуносупресанти, включно з препаратом Рапамун. ПМЛ зазвичай проявляється геміпарезом, апатією, сплутаністю свідомості, когнітивними вадами та атаксією. Чинники ризику ПМЛ включають імуносупресивне лікування та порушення імунної функції. У пацієнтів із пригніченим імунітетом слід враховувати ПМЛ при диференціальному діагнозі, які повідомляють про появу неврологічних симптомів, а консультація невролога повинна розглядатися як клінічно показана. Слід розглянути питання про зменшення рівня імуносупресії у пацієнтів, у яких розвивається ПМЛ. У пацієнтів після трансплантації слід також враховувати ризик, який зменшення імуносупресії представляє для трансплантата.

5.11 Інтерстиціальна хвороба легенів / неінфекційний пневмоніт

Випадки інтерстиціальної хвороби легенів [ІХЛ] (зокрема пневмоніти, облітеруючий бронхіоліт із пневмонією та фіброз легень), деякі з летальними наслідками, без будь-якої певної інфекційної етіології спостерігались у пацієнтів, які отримували імуносупресивне лікування включно з препаратом Рапамун. У деяких випадках повідомлялося про ІХЛ із легеневою гіпертензією (включно з легеневою артеріальною гіпертензією [ЛАГ]) як вторинне ускладнення. У деяких випадках ІХЛ зникає після припинення застосування або зменшення дози препарату Рапамун. Ризик може підвищуватися зі збільшенням мінімальної концентрації сиролімусу [див. розділ «Побічні реакції» (6.7)].

5.12 Застосування *de novo* без циклоспорину

Безпечність та ефективність застосування препарату Рапамун *de novo* без циклоспорину в пацієнтів після трансплантації нирки не встановлено. У багатоцентровому клінічному дослідженні пацієнти після трансплантації нирки *de novo*, які отримували препарат Рапамун, мопетил мікофенолат (ММФ), стероїди та антагоніст рецептора інтерлейкіну 2 (ІЛ-2), мали значно вищі показники гострого



відторгнення та більш високий рівень смертності порівняно з пацієнтами, які отримували циклоспорин, ММФ, стероїди та антагоніст рецептора ІЛ-2. З точки зору покращення функції нирок користь не була очевидною в групі лікування, що застосовувала препарат Рапамун *de novo* без циклоспорину. Ці результати також спостерігалися в аналогічній групі лікування в іншому клінічному дослідженні.

5.13 Підвищений ризик ІКН-індукованого гемолітично-уремічного синдрому / тромботичної тромбоцитопенічної пурпури / тромботичної мікроангіопатії

Одночасне застосування препарату Рапамун з інгібітором кальциневрину може збільшити ризик появи ІКН-індукованого гемолітично-уремічного синдрому / тромботичної тромбоцитопенічної пурпури / тромботичної мікроангіопатії (ГУС / ТТП / ТМА) [див. розділ «Побічні реакції» (6.7)].

5.14 Протимікробна профілактика

Повідомлялося про випадки пневмонії, спричиненої *Pneumocystis carinii*, у пацієнтів після трансплантації, які не отримували протимікробну профілактику. Тому протимікробну профілактику при *пневмоцистній* пневмонії слід проводити протягом 1 року після трансплантації.

Профілактику інфекції, викликаной цитомегаловірусом (ЦМВ), рекомендується проводити протягом 3 місяців після трансплантації, особливо в пацієнтів із підвищеним ризиком захворювання на ЦМВ.

5.15 Ембріофетальна токсичність

Враховуючи особливості механізму дії та дослідження на тваринах (див. розділ «Клінічна фармакологія» (12.1)), препарат Рапамун може спричинити шкідливий вплив на плід у разі приймання цього препарату під час вагітності. У дослідженнях на тваринах сиролімус спричиняв ембріофетальну токсичну дію при застосуванні протягом періоду органогенезу при впливі на материнський організм, який був рівним або меншим, ніж вплив на організм людини при рекомендованій найнижчій початковій дозі. Слід попередити вагітних жінок про потенційний ризик для плоду. Слід попередити пацієнок репродуктивного віку запобігати вагітності та застосовувати високоефективні засоби контрацепції під час приймання препарату Рапамун та протягом 12 тижнів після закінчення лікування [див. розділ «Застосування в окремих групах пацієнтів» (8.1)].

5.16 Чоловіче безпліддя

Можуть спостерігатися випадки розвитку азооспермії або олігоспермії [див. розділ «Побічні реакції» (6.2), «Доклінічна токсикологія» (13.1)].

Рапамун є антипроліферативним препаратом, який швидко впливає шляхом поділу клітин, так і статевих клітин.

5.17 Різні мінімальні концентрації сиролімусу між хроматографічним та імунологічним методом аналізу

Наразі в клінічній практиці концентрації сиролімусу в цільній крові вимірюються за допомогою різних хроматографічних та імунологічних методів аналізу. Значення концентрації в зразках пацієнта з різних аналізів можуть бути не взаємозамінними [див. розділ «Спосіб застосування та дози» (2.5)].

5.18 Випадки раку шкіри

Пацієнти, які отримують імуносупресивну терапію, зазнають підвищеного ризику розвитку раку шкіри. Слід обмежити вплив сонячного та ультрафіолетового (УФ) світла, використовуючи захисний одяг та сонцезахисний крем широкого спектра дії з високим захисним фактором [див. розділ «Побічні реакції» (6.1, 6.2, 6.7)].

5.19 Імунізація

Під час лікування препаратом Рапамун слід уникати використання живих вакцин, які можуть включати, зокрема, такі: вакцини проти кору, епідемічного паротиту, краснухи, пероральні вакцини проти поліомієліту, БЦЖ, вакцини проти жовтої лихоманки, вітряної віспи й черевного тифу TY21a.



Імуносупресанти можуть впливати на відповідь на вакцинацію. Тому під час лікування препаратом Рапамун ефективність проведення вакцинації може бути зменшеною.

5.20 Взаємодія із сильнодіючими інгібіторами та індукторами СYP3A4 та / або P-гр

Уникайте одночасного застосування препарату Рапамун із сильнодіючими інгібіторами СYP3A4 та / або P-гр (наприклад, кетоконазол, вориконазол, ітраконазол, еритроміцин, телітроміцин або кларитроміцин) або сильнодіючими індукторами СYP3A4 та / або P-гр (наприклад, рифампін або рифабутин) [див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами» (7.2)].

6 ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ

Наведені нижче побічні реакції більш детально розглядаються в інших розділах.

- Підвищена схильність до інфекцій, розвиток лімфом та злоякісних новоутворень [див. розділ «Застереження в рамці», «Особливості застосування» (5.1)].
- Надмірна смертність, втрата трансплантата та тромбоз печінкової артерії у пацієнтів після трансплантації печінки [див. розділ «Застереження в рамці», «Особливості застосування» (5.2)].
- Неспроможність бронхіального анастомозу в пацієнтів після трансплантації легенів [див. розділ «Застереження в рамці», «Особливості застосування» (5.3)].
- Реакції підвищеної чутливості [див. розділ «Особливості застосування» (5.4)].
- Екسفоліативний дерматит [див. розділ «Особливості застосування» (5.4)].
- набряк Квінке [див. розділ «Особливості застосування» (5.5)].
- Накопичення рідини та погіршення загоєння ран [розділ «Особливості застосування» (5.6)].
- Гіпертригліцеридемія, гіперхолестеринемія [див. розділ «Особливості застосування» (5.7)].
- Зниження функції нирок при тривалому прийманні комбінації циклоспорину з препаратом Рапамун [див. розділ «Особливості застосування» (5.8)].
- Протеїнурія [див. розділ «Особливості застосування» (5.9)].
- Інтерстиціальна хвороба легенів [див. розділ «Особливості застосування» (5.11)].
- Підвищений ризик ІКН-індукованого гемолітично-уремічного синдрому / тромботичної тромбоцитопенічної пурпури / тромботичної мікроангіопатії [див. розділ «Особливості застосування» (5.13)].
- Ембріофетальна токсичність [див. розділ «Особливості застосування» (5.15)].
- Чоловіче безпліддя [див. розділ «Особливості застосування» (5.16)].

Дуже часті побічні реакції (частота $\geq 30\%$), що спостерігаються під час застосування препарату Рапамун у клінічних дослідженнях із профілактики відторгнення органів у реципієнтів трансплантата нирки, включають такі: периферичні набряки, гіпертригліцеридемія, артеріальна гіпертензія, гіперхолестеринемія, підвищений рівень креатиніну, закреп, біль у животі, діарея, головний біль, підвищення температури, інфекція сечовивідних шляхів, анемія, нудота, артралгія, біль та тромбоцитопенія.

Дуже часті побічні реакції (частота $\geq 20\%$), що спостерігаються при застосуванні препарату Рапамун у клінічних дослідженнях із лікування ЛАМ, включають такі: стоматит, діарея, біль у животі, нудота, назофарингіт, акне, біль у грудях, периферичні набряки, інфекція верхніх дихальних шляхів, головний біль, запаморочення, міалгія та гіперхолестеринемія.

Наведені нижче побічні реакції призвели до частоти припинення лікування $> 5\%$ у клінічних дослідженнях із профілактики відторгнення ниркового трансплантата: підвищений рівень креатиніну, гіпертригліцеридемія та ТТП. Серед пацієнтів із ЛАМ 11% припинили лікування через розвиток побічних реакцій. Жодна побічна реакція не призвела до припинення лікування в більш ніж одного пацієнта, який отримував препарат Рапамун.



6.1 Випадки клінічних досліджень профілактики відторгнення органів після трансплантації нирки

Під час двох рандомізованих подвійних сліпих багатоцентрових контрольованих досліджень було проведене оцінювання безпечності й ефективності розчину Рапамун для перорального застосування щодо профілактики відторгнення органу після трансплантації нирки [див. розділ «Клінічні дослідження» (14.1)]. Профілі безпеки цих двох досліджень були подібними.

У таблиці 1 представлені дані щодо частоти побічних реакцій у рандомізованому подвійному сліпому багатоцентровому плацебо-контрольованому дослідженні (дослідження 2) за участю 219 пацієнтів після трансплантації нирки, які отримували розчин Рапамун для перорального застосування в дозі 2 мг/добу, 208 пацієнтів, які отримували розчин Рапамун для перорального застосування в дозі 5 мг/добу, та 124 пацієнтів із групи плацебо. Середній вік досліджуваної популяції складав 46 років (від 15 до 71 року), розподіл становив 67 % пацієнтів чоловічої статі, а склад популяції за расою виглядав таким чином: представники європеїдної (78 %), негроїдної (11 %), монголоїдної (3 %) раси, латиноамериканці (2 %) та інші (5 %). Усі пацієнти отримували лікування циклоспорином та кортикостероїдами. У наведеній нижче таблиці представлені дані (через ≥ 12 місяців після трансплантації) щодо побічних реакцій, що виникали щонайменше в одній із груп лікування препаратом Рапамун із частотою ≥ 20 %.

Профіль безпеки таблеток не відрізнявся від профілю безпеки розчину для перорального застосування [див. розділ «Клінічні дослідження» (14.1)].

Загалом, побічні реакції, пов'язані з застосуванням препарату Рапамун, залежали від дози / концентрації. Незважаючи на те, що добова підтримуюча доза 5 мг із навантажувальною дозою 15 мг показали свою безпечність та ефективність, не відмічалось жодних переваг ефективності застосування дози 2 мг для пацієнтів після трансплантації нирки. Пацієнти, які отримували розчин Рапамун для перорального застосування в дозі 2 мг на добу, продемонстрували загалом кращий профіль безпеки, ніж пацієнти, які отримували розчин Рапамун для перорального застосування в дозі 5 мг на добу.

Оскільки клінічні дослідження проводяться за дуже різних умов, частоту виникнення побічних реакцій у клінічному дослідженні одного препарату не можна безпосередньо порівнювати з показником, отриманим у клінічних дослідженнях того самого або іншого препарату, й очікувати такої ж частоти на практиці.



ТАБЛИЦЯ 1: ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ, ЯКІ СПОСТЕРІГАЮТЬСЯ З ЧАСТОТОЮ $\geq 20\%$ ПРИНАЙМНІ В ОДНІЙ ІЗ ГРУП ЛІКУВАННЯ ПРЕПАРАТОМ РАПАМУН У ДОСЛІДЖЕННІ З ПРОФІЛАКТИКИ ВІДТОРГНЕННЯ ОРГАНУ (%) ЧЕРЕЗ ≥ 12 МІС. ПІСЛЯ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ (ДОСЛІДЖЕННЯ 2)^a

Побічна реакція	—Розчин Рапамун для перорального застосування—		
	2 мг/добу (n = 218)	5 мг/добу (n = 208)	Плацебо (n = 124)
Периферичний набряк	54	58	48
Гіпертригліцеридемія	45	57	23
Артеріальна гіпертензія	45	49	48
Гіперхолестеринемія	43	46	23
Підвищений рівень креатиніну	39	40	38
Закреп	36	38	31
Біль у животі	29	36	30
Діарея	25	35	27
Головний біль	34	34	31
Підвищення температури	23	34	35
Інфекція сечовивідних шляхів	26	33	26
Анемія	23	33	21
Нудота	25	31	29
Артралгія	25	31	18
Тромбоцитопенія	14	30	9
Біль	33	29	25
Акне	22	22	19
Висип	10	20	6
Набряки	20	18	15

a — Пацієнти отримували циклоспорин та кортикостероїди.

Про наведені нижче побічні реакції повідомляли рідше ($\geq 3\%$, але $< 20\%$).

- **З боку організму в цілому** — сепсис, лімфоцеле, оперізуючий лишай, простий герпес.
- **З боку серцево-судинної системи** — венозна тромбоемболія (включно з легеневою емболією, тромбозом глибоких вен), тахікардія.
- **З боку травної системи** — стоматит.
- **З боку кровотворної та лімфатичної системи** — тромботична тромбоцитопенічна пурпура / гемолітико-уремічний синдром (ТТП/ГУС), лейкопенія.
- **Розлад обміну речовин / харчування** — патологічне загоєння, підвищення рівня лактатдегідрогенази (ЛДГ), гіпокаліємія, цукровий діабет.
- **З боку кістково-м'язової системи** — некроз кісток.
- **З боку дихальної системи** — пневмонія, носові кровотечі.
- **Дерматологічні реакції** — меланома, плоскоклітинний рак, базальноклітинний рак.
- **З боку сечостатевої системи** — пієлонефрит, зниження функції нирок (підвищення рівню креатиніну) у разі довготривалого застосування комбінації циклоспорину з препаратом Рапамун [див. розділ «Особливості застосування» (5.8)], кісти яєчників, порушення менструального циклу (зокрема аменорея та менорагія).

До рідкісних побічних реакцій ($< 3\%$) належать такі: лімфома / посттрансплантаційний лімфопроліферативний розлад, мікобактеріальні інфекції (зокрема спричинені *M. tuberculosis*), панкреатит, інфекції, спричинені цитомегаловірусом (ЦМВ) і вірусом Епштейна — Барр.



Підвищений рівень холестерину та тригліцеридів у сироватці крові

Застосування препарату Рапамун пацієнтами після трансплантації нирки супроводжувалось підвищенням рівня холестерину та тригліцеридів у сироватці крові, що може потребувати відповідного лікування.

У дослідженнях 1 та 2 за участю пацієнтів після трансплантації нирки *de novo*, які розпочали дослідження натщесерце, загальний рівень холестерину в сироватці крові становив < 200 мг/дл або натщесерце, загальний рівень тригліцеридів у сироватці крові становив < 200 мг/дл, спостерігалось збільшення випадків гіперхолестеринемії (рівень холестерину в сироватці крові натщесерце > 240 мг/дл) або гіпертригліцеридемія (рівень тригліцеридів в сироватці крові натщесерце > 500 мг/дл) відповідно в пацієнтів, які отримували як препарат Рапамун у дозі 2 мг, так і в дозі 5 мг, у порівнянні з контрольною групою азатіоприну та плацебо.

Лікування вперше виявленої гіперхолестеринемії за допомогою гіполіпідемічних препаратів було необхідним у 42–52 % пацієнтів, включених до групи препарату Рапамун у дослідженнях 1 та 2, порівняно з 16 % пацієнтів у групі плацебо та 22 % пацієнтів у групі азатіоприну. В інших дослідженнях препарату Рапамун у пацієнтів після трансплантації нирки до 90 % пацієнтів потребували лікування гіперліпідемії та гіперхолестеринемії за допомогою гіполіпідемічних засобів (наприклад, статинами, фібратами). Незважаючи на гіполіпідемічну терапію, у 50 % пацієнтів рівень холестерину в сироватці крові натщесерце був > 240 мг/дл, а рівень тригліцеридів перевищував рекомендовані цільові показники [див. розділ «Особливості застосування» (5.7)].

Патологічне загоєння

Випадки патологічного загоєння після трансплантації включають розходження швів апоневрозу, грижу післяопераційного рубця та порушення анастомозу (наприклад ран, судин, дихальних шляхів, сечовідних шляхів, жовчовивідних шляхів).

Злоякісні новоутворення

У таблиці 2 далі наведена узагальнена інформація щодо частоти злоякісних новоутворень у двох контрольованих дослідженнях (дослідження 1 та 2) профілактики гострого відторгнення [див. розділ «Клінічні дослідження» (14.1)].

Не відмічалось суттєвих відмінностей між групами лікування через 24 місяці (дослідження 1) та 36 місяців (дослідження 2) після трансплантації.

ТАБЛИЦЯ 2: ЧАСТОТА ВИНИКНЕННЯ (%) ЗЛОЯКІСНИХ НОВОУТВОРЕНЬ У ДОСЛІДЖЕННІ 1 (ЧЕРЕЗ 24 МІСЯЦІ) І ДОСЛІДЖЕННІ 2 (ЧЕРЕЗ 36 МІСЯЦІВ) ПІСЛЯ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ^{а, б}

	Розчин Рапамун для перорального застосування, 2 мг/добу		Розчин Рапамун для перорального застосування, 5 мг/добу		Азатіоприн, 2–3 мг/кг/добу	Плацебо
	Дослідження 1 (n = 284)	Дослідження 2 (n = 227)	Дослідження 1 (n = 274)	Дослідження 2 (n = 219)	Дослідження 1 (n = 161)	Дослідження 2 (n = 130)
Злоякісне новоутворення						
Лімфома / лімфопроліферативне захворювання	0,7	1,8	1,1	3,2	0,6	0,8
Рак шкіри						
Будь-який плоскоклітинний рак ^а	0,4	2,7	2,2	0,9	3,8	3,0
Будь-який базальноклітинний рак ^а	0,7	2,2	1,5	1,8	2,5	5,3
Меланома	0,0	0,4	0,0	1,4	0,0	0,0
Інший тип раку / не вказано	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,8
Загальне значення	1,1	4,4	3,3	4,1	4,3	7,7
Інші злоякісні новоутворення	1,1	2,2	1,5	1,4	0,6	2,3

а — Пацієнти отримували циклоспорин та кортикостероїди.

б — Включає пацієнтів, які передчасно припинили лікування.

в — Пацієнти можуть бути віднесені до кількох категорій.



6.2 Препарат Рапамун після припинення застосування циклоспорину

У рандомізованому багатоцентровому контрольованому дослідженні (дослідження 3) за участю 215 пацієнтів після трансплантації нирки, які отримували препарат Рапамун як схему підтримуючого лікування після припинення застосування циклоспорину, а також за участю 215 пацієнтів, які отримували препарат Рапамун під час лікування циклоспорином, частоту розвитку побічних реакцій визначали протягом 36 місяців [див. розділ «Клінічні дослідження» (14.2)]. Усі пацієнти отримували лікування кортикостероїдами. Профіль безпеки до рандомізації (початок припинення застосування циклоспорину) був подібним до профілю в групах препарату Рапамун у дозі 2 мг у дослідженнях 1 та 2.

Після рандомізації (через 3 місяці) у пацієнтів, які припинили застосування циклоспорину, спостерігалася більш висока частота таких побічних реакцій: відхилення від норми біохімічних показників функціонального стану печінки (включно з підвищенням рівню АСТ та АЛТ), гіпокаліємія, тромбоцитопенія та патологічне загоєння. І навпаки, частота наведених нижче побічних реакцій була вищою в пацієнтів, які продовжували приймати циклоспорин, ніж у пацієнтів, які припинили застосовувати циклоспорин; зокрема йдеться про артеріальну гіпертензію, токсичність циклоспорину, підвищений рівень креатиніну, порушення функції нирок, токсичну нефропатію, набряки, гіперкаліємію, гіперурикемію та гіперплазію ясен. Середній показник систолічного та діастолічного артеріального тиску значно покращився після припинення застосування циклоспорину.

Злоякісні новоутворення

Частота розвитку злоякісних пухлин у дослідженні 3 [див. розділ «Клінічні дослідження» (14.2)] представлена в таблиці 3.

У дослідженні 3 частота розвитку лімфоми / лімфопроліферативної хвороби була однаковою в усіх групах лікування. Загальна частота розвитку злоякісних новоутворень була вищою в пацієнтів, які отримували препарат Рапамун із циклоспорином, порівняно з пацієнтами з відміною циклоспорину. Тому неможливо підсумувати дані щодо відмінностей у частоті розвитку злоякісних новоутворень, оскільки дослідження 3 проводилось не для врахування чинників ризику злоякісних новоутворень або систематичного обстеження пацієнтів на наявність злоякісних новоутворень. Крім того, більшість пацієнтів із групи застосування препарату Рапамун із циклоспорином в анамнезі до трансплантації мали рак шкіри.

ТАБЛИЦЯ 3: ЧАСТОТА ВИНИКНЕННЯ (%) ЗЛОЯКІСНИХ НОВОУТВОРЕНЬ У ДОСЛІДЖЕННІ 3 (ДОСЛІДЖЕННЯ З ПРИПИНЕННЯМ ЗАСТОСУВАННЯ ЦИКЛОСПОРИНУ) ЧЕРЕЗ 36 МІСЯЦІВ ПІСЛЯ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ^{а, б}

	Нерандомізоване (n = 95)	Рапамун із лікуванням циклоспорином (n = 215)	Рапамун після припинення застосування циклоспорину (n = 215)
Злоякісне новоутворення			
Лімфома / лімфопроліферативне захворювання	1,1	1,4	0,5
Рак шкіри			
Будь-який плоскоклітинний рак ^а	3,2	3,3	2,3
Будь-який базальноклітинний рак ^а	3,2	6,5	2,3
Меланома	0,0	0,5	0,0
Інший тип раку / не вказано	1,1	0,9	0,0
Загальне значення	4,2	7,9	3,7
Інші злоякісні новоутворення	3,2	3,3	1,9

а — Пацієнти отримували циклоспорин та кортикостероїди.
б — Включає пацієнтів, які передчасно припинили лікування.
в — Пацієнти можуть бути віднесені до кількох категорій.



6.3 Пацієнти після трансплантації нирки з високим імунологічним ризиком

Оцінювання безпечності проводили в 224 пацієнтів, які отримували принаймні одну дозу сиролімуму з циклоспорином [див. розділ «Клінічні дослідження» (14.3)]. Загалом частота та характер розвитку побічних реакцій були подібними до тих, що спостерігались у попередніх комбінованих дослідженнях із препаратом Рапамун. Частота розвитку злоякісних новоутворень становила 1,3 % через 12 місяців.

6.4 Перехід із застосування інгібіторів кальциневрину на застосування препарату Рапамун у пацієнтів, які отримували підтримуючу терапію після трансплантації нирок

Безпечність та ефективність переходу із застосування інгібіторів кальциневрину на застосування препарату Рапамун у пацієнтів, які отримують підтримуючу терапію після трансплантації нирки, не встановлено [див. розділ «Клінічні дослідження» (14.4)]. Під час дослідження з оцінювання безпечності та ефективності переходу із застосування інгібіторів кальциневрину на застосування препарату Рапамун (початкові цільові концентрації сиролімуму становили 12–20 нг/мл, а потім 8–20 нг/мл, і визначались за допомогою хроматографічного аналізу) у пацієнтів, які отримували підтримуючу терапію після трансплантації нирки, включення до дослідження було припинено в підгрупі пацієнтів (n = 87) із вихідною швидкістю клубочкової фільтрації менше 40 мл/хв. У цій групі лікування препаратом Рапамун спостерігалася більш висока частота серйозних побічних реакцій, включно з пневмонією, гострим відторгненням, втратою трансплантата та летальними наслідками.

Підгрупа пацієнтів із вихідною швидкістю клубочкової фільтрації менше 40 мл/хв проходила подальші спостереження протягом 2 років після рандомізації. У цих пацієнтів частота розвитку пневмонії становила 25,9 % (15/58) проти 13,8 % (4/29), втрата трансплантата (за винятком летальних наслідків із функціональною втратою трансплантата) становила 22,4 % (13/58) проти 31,0 % (9/29), а частота летальних наслідків становила 15,5 % (9/58) проти 3,4 % (1/29) у групі переходу на застосування сиролімуму та групі продовження застосування CNІ відповідно.

Підгрупа пацієнтів із вихідною ШКФ понад 40 мл/хв не отримала жодних переваг від переходу щодо поліпшення функції нирок, а також у групі переходу на застосування препарату Рапамун спостерігалася більш висока частота розвитку протеїнурії.

Загалом у цьому дослідженні спостерігалось 5-разове збільшення повідомлень щодо розвитку туберкульозу в групі лікування сиролімумом (2,0 % (11/551)) і групі лікування препаратом порівняння (0,4 % (1/273)) зі схемою рандомізації 2 : 1.

Під час другого дослідження з оцінювання безпечності й ефективності переходу із застосування такролімуму на застосування препарату Рапамун через 3–5 місяців після трансплантації нирки в разі переходу на препарат Рапамун спостерігалася більш висока частота побічних реакцій, припинення лікування через побічні реакції, гострого відторгнення та вперше виявленого цукрового діабету. Також не відмічалось жодних переваг щодо функції нирок, а також спостерігалася більш висока частота розвитку протеїнурії після переходу на застосування сиролімуму [(див. розділ «Клінічні дослідження» (14.4))].

6.5 Пацієнти дитячого віку після трансплантації нирки

Оцінювання безпечності проводили протягом контрольованого клінічного дослідження за участю пацієнтів дитячого віку після трансплантації нирки (віком молодше 18 років), які вважаються групою з високим імунологічним ризиком, зі встановленим в анамнезі одним або декількома випадками гострого відторгнення алотрансплантата та / або підтвердженою за допомогою біопсії нирки хронічною трансплантаційною нефропатією [див. розділ «Клінічні дослідження» (14.6)]. Застосування препарату Рапамун у комбінації з інгібіторами кальциневрину та кортикостероїдами супроводжувалося більш високою частотою погіршення функції нирок (підвищеного рівня креатиніну) порівняно з лікуванням на основі інгібіторів кальциневрину, частоти порушення рівня ліпідів у сироватці крові (зокрема, підвищеного рівня тригліцеридів та холестерину в сироватці крові) та інфекцій сечовивідних шляхів.

6.6 Пацієнти з лімфангіолейоміоматозом

Оцінювання безпечності проводили протягом контрольованого клінічного дослідження за участю 89 пацієнтів із лімфангіолейоміоматозом, 46 з яких отримували лікування препаратом Рапамун



[див. розділ «Клінічні дослідження» (14.7)]. Побічні реакції на препарат, що спостерігались у цьому дослідженні, узгоджувались із відомим профілем безпеки для пацієнтів після трансплантації нирки, які отримували препарат Рапамун, з додаванням зменшення маси тіла, про що повідомлялось із більшою частотою при застосуванні препарату Рапамун порівняно з плацебо. Побічні реакції, що спостерігались з частотою $\geq 20\%$ у групі лікування препаратом Рапамун і з більшою частотою, ніж у групі плацебо, включають такі: стоматит, діарея, біль у животі, нудота, назофарингіт, акне, біль у грудях, периферичні набряки, інфекція верхніх дихальних шляхів, головний біль, запаморочення, міалгія та гіперхолестеринемія.

6.7 Досвід післяреєстраційного застосування

Протягом післяреєстраційного періоду застосування препарату Рапамун у пацієнтів після трансплантації були виявлені наведені нижче побічні реакції. Оскільки ці реакції повідомляються на добровільній основі від популяції невідомого розміру, не завжди можливо достовірно оцінити їхню частоту або встановити причинно-наслідковий зв'язок із застосуванням препарату.

- **З боку організму в цілому** — лімфедема.
- **З боку серцево-судинної системи** — перикардіальний випіт (включно з гемодинамічно значущими випотами та тампонадою, що вимагає втручання в дітей та дорослих) та накопичення рідини.
- **З боку травної системи** — асцит.
- **З боку кровотворної / лімфатичної системи** — панцитопенія, нейтропенія.
- **З боку печінки і жовчовивідних шляхів** — гепатотоксичність, зокрема летальний некроз печінки, з підвищеною мінімальною концентрацією сиролімусу.
- **З боку імунної системи** — реакції підвищеної чутливості, зокрема анафілактичні / анафілактоїдні реакції, набряк Квінке та лейкоцитокластичний васкуліт [див. розділ «Особливості застосування» (5.4)].
- **Інфекції** — туберкульоз. ВК-вірусна нефропатія спостерігалась у пацієнтів, які отримували імуносупресанти, включно з препаратом Рапамун. Ця інфекція може бути пов'язана з серйозними наслідками, зокрема з погіршенням функції нирок та втратою ниркового трансплантата. Повідомлялося про випадки прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії (ПМЛ), іноді летальної, у пацієнтів, які отримували імуносупресанти, включно з препаратом Рапамун [див. розділ «Особливості застосування» (5.10)]. Ентероколіт, викликаний *Clostridium difficile*.
- **Розлад обміну речовин / харчування** — відхилення від норми біохімічних показників функціонального стану печінки, підвищений рівень АСТ, підвищений рівень АЛТ, гіпофосфатемія, гіперглікемія, цукровий діабет.
- **З боку нервової системи** — синдром задньої оборотної енцефалопатії.
- **З боку дихальної системи** — випадки інтерстиціальної хвороби легенів (зокрема пневмоніти, облітеруючий бронхіоліт із пневмонією, та фіброз легень), деякі з летальними наслідками, без будь-якої певної інфекційної етіології спостерігались у пацієнтів, які отримували імуносупресивну терапію, включно з препаратом Рапамун. У деяких випадках інтерстиціальна хвороба легенів зникає після припинення застосування препарату Рапамун або зменшення його дози. Ризик може підвищуватися зі збільшенням мінімальної концентрації сиролімусу [див. розділ «Особливості застосування» (5.11)]; легеневі крововиливи; плевральний випіт; альвеолярний протеїноз.
- **Дерматологічні реакції** — нейроендокринна карцинома шкіри (рак із клітин Меркеля) [див. розділ «Особливості застосування» (5.18)], ексфолюативний дерматит [див. розділ «Особливості застосування» (5.4)].
- **З боку сечостатевої системи** — нефротичний синдром, протеїурія, фокально-сегментарний гломерулосклероз, кісти яєчників, порушення менструального циклу (включно з аменореєю та менорагією). Під час застосування препарату Рапамун повідомлялося про азооспермію, прояви якої в більшості випадків усувалися після припинення застосування препарату.



7 ВЗАЄМОДІЯ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ

Відомо, що сиролімуc є субстратом як для цитохрому P-450 3A4 (CYP3A4), так і для p-глікопротеїну (P-gp). Індуктори CYP3A4 та P-gp можуть зменшувати концентрації сиролімуcу, тоді як інгібітори CYP3A4 та P-gp можуть збільшувати концентрації сиролімуcу.

7.1 Застосування з циклоспорином

При одночасному застосуванні із сиролімуcом циклоспорин (субстрат та інгібітор CYP3A4 і P-gp) продемонстрував підвищення концентрації сиролімуcу. Для зменшення наслідків цієї взаємодії із циклоспорином рекомендується приймати препарат Рапамун через 4 години після приймання розчину циклоспорину для перорального застосування (ЗМІНЕНО) та / або циклоспорину в капсулах (ЗМІНЕНО). При відміні циклоспорину з комбінованого лікування препаратом Рапамун необхідні вищі дози препарату Рапамун для підтримання рекомендованих діапазонів мінімальних концентрацій сиролімуcу [див. розділ «Спосіб застосування та дози» (2.2), «Клінічна фармакологія» (12.3)].

7.2 Сильнодіючі індуктори та інгібітори CYP3A4 та P-gp

Слід уникати одночасного застосування сиролімуcу із сильнодіючими індукторами (наприклад, рифампініном, рифабутиним) та сильнодіючими інгібіторами (наприклад, кетоназолом, вориконазолом, ітраконазолом, еритроміцином, телітроміцином, кларитроміцином) CYP3A4 та P-gp. Слід розглянути альтернативні засоби з меншим потенціалом взаємодії із сиролімуcом [див. розділ «Особливості застосування» (5.20), «Клінічна фармакологія» (12.3)].

7.3 Грейпфрутовий сік

Оскільки грейпфрутовий сік пригнічує CYP3A4-опосередкований метаболізм сиролімуcу, його не слід використовувати для запивання або розведення препарату Рапамун [див. розділ «Спосіб застосування та дози» (2.9), «Взаємодія з іншими лікарськими засобами» (7.3), «Клінічна фармакологія» (12.3)].

7.4 Слабо- та помірnodіючі індуктори або інгібітори CYP3A4 та P-gp

Слід бути обережними при застосуванні сиролімуcу з препаратами або засобами, які є модуляторами CYP3A4 та P-gp. Може виникнути необхідність коригування дози препарату Рапамун та / або супроводжуючого препарату [див. розділ «Клінічна фармакологія» (12.3)].

- Препарати, які можуть збільшити концентрацію сиролімуcу в крові:
Бромокриптин, циметидин, цизаприд, клотримазол, даназол, дилтіазем, флуконазол, інгібітори протеази (наприклад, ВІЛ та гепатит С, що включають такі препарати, як ритонавір, індинавір, боцепревір та телапревір), метоклопрамід, нікардипін, тролеандоміцин, верапаміл
- Препарати та інші засоби, які можуть зменшити концентрацію сиролімуcу:
Карбамазепін, фенобарбітал, фенітоїн, рифапентин, звиробій звичайний (*Hypericum perforatum*)
- Препарати з концентрацією, яка може збільшуватися при одночасному застосуванні з препаратом Рапамун: верапаміл.



8 ЗАСТОСУВАННЯ В ОКРЕМИХ ГРУПАХ ПАЦІЄНТІВ

8.1 Вагітність

Огляд інформації стосовно ризиків

Враховуючи особливості механізму дії та дослідження на тваринах, препарат Рапамун може спричинити шкідливий вплив на плід у разі призначення цього препарату вагітній жінці [див. розділ «Дані», «Клінічна фармакологія» (12.1)]. Дані щодо використання сиролімуму під час вагітності обмежені; однак цих даних недостатньо для інформування про супутні ризики несприятливих наслідків розвитку плоду. Протягом досліджень на тваринах сиролімум проявив ембріофетальну токсичну дію на щурів при субтерапевтичних дозах [див. розділ «Дані»]. Слід попередити вагітних жінок про потенційний ризик для плоду.

Очікуваний фоновий ризик розвитку тяжких вроджених вад та мимовільних викиднів для зазначеної популяції невідомий. У загальній групі пацієнтів у США очікуваний фоновий ризик розвитку значних вроджених вад та мимовільних викиднів у разі клінічно підтвердженої вагітності становить 2–4 % та 15–20 % відповідно.

Дані

Дані, отримані на тваринах

Сиролімум пройшов плацентарний бар'єр і проявив токсичну дію на концептус.

Під час досліджень ембріофетального розвитку на щурах вагітні самиці перорально отримували сиролімум протягом періоду органогенезу (день гестації 6–15). Сиролімум призводив до ембріофетальної смертності в разі застосування дози 0,5 мг/кг (у 2,5 разу більше клінічної дози 2 мг за площею поверхні тіла) і зменшеної маси плоду в разі застосування дози 1 мг/кг (у 5 разів більше клінічної дози, що становить 2 мг). Максимальна доза препарату без прояву побічних явищ (NOAEL) для фетотоксичності в щурів становила 0,1 мг/кг (у 0,5 разу більше клінічної дози 2 мг). Токсична дія на материнський організм (втрата ваги) спостерігалася при дозі 2 мг/кг (у 10 разів більше клінічної дози 2 мг). Максимальна доза препарату без прояву побічних явищ (NOAEL) для токсичної дії на материнський організм становила 1 мг/кг. У комбінації із циклоспорином у щурів спостерігалась підвищена ембріофетальна смертність порівняно із окремим застосуванням сиролімуму.

Під час досліджень ембріофетального розвитку на кроликах вагітні самиці перорально отримували сиролімум протягом періоду органогенезу (день гестації 6–18). Не відмічалось жодного впливу на ембріофетальний розвиток при дозах до 0,05 мг/кг (у 0,5 разу більше клінічної дози 2 мг на основі площі поверхні тіла); однак при дозах 0,05 мг/кг і вище спостерігався негативний вплив на можливість підтримання успішного перебігу вагітності (тобто ембріофетальний викидень або рання резорбція). Токсична дія на материнський організм (зниження маси тіла) спостерігалась при дозі 0,05 мг/кг. Максимальна доза препарату без прояву побічних явищ (NOAEL) для токсичної дії на материнський організм становила 0,025 мг/кг (у 0,25 разу більше клінічної дози 2 мг).

Під час дослідження пренатального та постнатального розвитку на щурах вагітні самиці отримували препарат під час періоду гестації та періоду лактації (із дня 6 гестації до дня 20 лактації). Збільшення частоти загибелі приплоду, що призводило до зменшення кількості живих дитинчат у посліді, спостерігалось за дози 0,5 мг/кг (у 2,5 разу більше клінічної дози 2 мг/кг за площею поверхні тіла). Побічні явища в приплоді не спостерігались при дозі 0,1 мг/кг (у 0,5 разу більше клінічної дози 2 мг). Сиролімум не викликав токсичної дії на материнський організм та не впливав на показники розвитку в збереженого приплоду (морфологічний розвиток, рухові функції, здатність до навчання або оцінювання фертильності) при дозі 0,5 мг/кг — найвища перевірена доза.

8.2 Годування груддю

Огляд інформації стосовно ризиків

Невідомо, чи проникає сиролімум у грудне молоко людини. Немає даних про його вплив на годування груддю та вироблення молока. Фармакокінетичний профіль та профіль безпеки сиролімуму в немовлят невідомі. Сиролімум проникає в молоко годуючих щурів. Враховуючи особливості механізму дії препарату, наявний потенційний ризик розвитку серйозних побічних явищ сиролімуму в немовлят на



дитини від грудного вигодовування слід оцінювати поряд із клінічною потребою матері в препараті Рапамун, а також враховувати будь-які потенційні побічні явища препарату Рапамун у немовляти на грудному вигодовуванні.

8.3 Застосування в жінок та чоловіків репродуктивного віку

Контрацепція

Під час приймання препарату Рапамун жінки не повинні бути вагітними та планувати вагітність. Слід попередити жінок репродуктивного віку про дані щодо шкідливого впливу на розвиток плоду, отримані з досліджень препарату Рапамун на тваринах. Жінкам репродуктивного віку рекомендується застосовувати вискоєфективний засіб контрацепції. Перед початком, під час та протягом 12 тижнів після припинення лікування препаратом Рапамун слід розпочати використання ефективних засобів контрацепції [див. розділ «Особливості застосування» (5.15), «Застосування в окремих групах пацієнтів» (8.1)].

Безпліддя

Враховуючи результати клінічних досліджень та досліджень на тваринах, лікування препаратом Рапамун може призвести до порушення фертильності в чоловіків та жінок [див. розділ «Побічні реакції» (6.7), «Доклінічна токсикологія» (13.1)]. Повідомлялося про випадки появи кіст яєчників та порушення менструального циклу (включно з аменореєю та менорагією) у жінок під час застосування препарату Рапамун. При застосуванні препарату Рапамун у чоловіків повідомлялося про азооспермію, прояви якої в більшості випадків усувалися після припинення застосування препарату.

8.4 Застосування в дітей

Трансплантація нирки

Безпечність та ефективність застосування препарату Рапамун у пацієнтів дитячого віку молодше 13 років не визначали.

Безпечність та ефективність розчину для перорального застосування й таблеток Рапамун встановлені щодо застосування для профілактики відторгнення органів після трансплантації нирки в дітей віком ≥ 13 років які розглядаються як група з низьким або помірним імунологічним ризиком. Приймання розчину для перорального застосування й таблеток Рапамун у цій групі дітей віком ≥ 13 років підтверджується даними належно спланованих, контрольованих клінічних досліджень розчину Рапамун для перорального застосування за участю дорослих із додатковими фармакокінетичними даними й у пацієнтів дитячого віку після трансплантації нирки [див. розділ «Клінічна фармакологія» (12.3)].

Інформація про безпечність та ефективність, отримана під час контрольованого клінічного дослідження в дітей та підлітків після трансплантації нирки (віком < 18 років), які розглядаються як група з високим імунологічним ризиком, зі встановленим в анамнезі одним або декількома випадками гострого відторгнення та / або наявністю хронічної трансплантаційної нефропатії, не підтримує тривалого застосування розчину для перорального застосування або таблеток Рапамун у поєднанні з інгібіторами кальциневрину та кортикостероїдами через більш високу частоту порушення рівня ліпідів і погіршення функції нирок, пов'язаних із цими схемами імуносупресивного лікування, порівняно з інгібіторами кальциневрину, без отримання бажаної користі щодо гострого відторгнення, виживання трансплантата або пацієнта [див. розділ «Клінічні дослідження» (14.6)].

Лімфангіолейоміоматоз

Безпечність та ефективність застосування препарату Рапамун у пацієнтів дитячого віку молодше 18 років не визначали.

8.5 Застосування в пацієнтів літнього віку

Кількість учасників віком ≥ 65 років у клінічних дослідженнях розчину для перорального застосування або таблеток Рапамун не була достатньою, щоб оцінити різницю у відповіді пацієнтів цієї вікової групи та більш молодих пацієнтів. Отримані дані щодо мінімальних концентрацій сиролімусу свідчать про



відсутність необхідності коригування дози залежно від віку в пацієнтів літнього віку після трансплантації нирки.

Різниць у відповіді між пацієнтами вікової групи та більш молодих пацієнтів не встановлено. У цілому обирати дозу для пацієнтів літнього віку необхідно з обережністю, як правило, починаючи з нижньої межі діапазону доз, керуючись тим, що в цій віковій групі більш часто спостерігається зниження функції печінки чи серця, а також більш частими є супутні захворювання або застосування інших лікарських засобів.

8.6 Пацієнти з порушенням функції печінки

Підтримуючу дозу препарату Рапамун слід зменшити в пацієнтів із порушенням функції печінки [див. розділ «Спосіб застосування та дози» (2.7), «Клінічна фармакологія» (12.3)].

8.7 Пацієнти з порушенням функції нирок

Коригування дози в пацієнтів із порушенням функції нирок не потребується [див. розділ «Спосіб застосування та дози» (2.8), «Клінічна фармакологія» (12.3)].

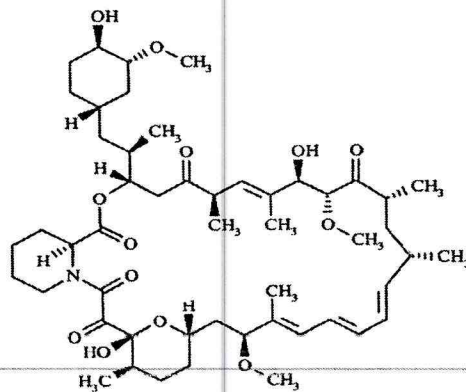
10 ПЕРЕДОЗУВАННЯ

Надходили повідомлення щодо випадків передозування препарату Рапамун, проте дані обмежені. Загалом, побічні явища передозування відповідають переліченим у розділі «Побічні реакції» [див. розділ «Побічні реакції» (6)].

У будь-яких випадках передозування слід дотримуватися загальних підтримуючих заходів. Виходячи з низької розчинності у воді та високого рівня зв'язування сиролімуму з білками еритроцитів і плазми крові, передбачається, що сиролімум не піддається діалізу в значній мірі. У мишей та щурів гостра напівлетальна доза (LD₅₀) у разі перорального застосування препарату становила понад 800 мг/кг.

11 ОПИС

Рапамун (сиролімум) є імуносупресантом інгібітора мішені рапаміцину в клітинах ссавців (mTOR). Сиролімум — це макроциклічний лактон, який отримується з продуктів життєдіяльності *Streptomyces hygroscopicus*. Сиролімум (також відомий як рапаміцин) має таку хімічну назву: (3*S*,6*R*,7*E*,9*R*,10*R*,12*R*,14*S*,15*E*,17*E*,19*E*,21*S*,23*S*,26*R*,27*R*,34*aS*)-9,10,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,32,33,34,34*a*-гексадекагідро-9,27-дигідрокси-3-[(1*R*)-2-[(1*S*,3*R*,4*R*)-4-гідрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилетил]-10,21-диметокси-6,8,12,14,20,26-гексаметил-23,27-епокси-3*H*-піrido[2,1-*c*][1,4] оксаазазациклопента-1,5,11,28,29 (4*H*,6*H*,31*H*)-пентон. Його молекулярна формула — C₅₁H₇₉NO₁₃, а молекулярна маса становить 914,2. Структурна формула сиролімуму зображена на рисунку нижче.



Сиролімум — це порошок від білого до біло-сірого кольору, нерозчинний у воді, але легко розчинний у бензиловому спирті, хлороформі, ацетоні та ацетонітрилі.



22

Препарат Рапамун доступний для приймання у формі розчину для перорального застосування із вмістом сиролімуму 1 мг/мл. Препарат Рапамун також доступний у формі таблеток трикутної форми коричневого кольору із вмістом сиролімуму 0,5 мг, у формі таблеток трикутної форми білого кольору із вмістом сиролімуму 1 мг, та у формі таблеток трикутної форми від жовтого до бежевого кольору із вмістом сиролімуму 2 мг.

Допоміжні речовини розчину Рапамун для перорального застосування включають Phosal 50 PG® (фосфатидилхолін, пропіленгліколь, моно- та дигліцерида, етанол, соєві жирні кислоти та аскорбілпальмітат) та полісорбат 80. Розчин Рапамун для перорального застосування містить 1,5–2,5 % етанолу.

Допоміжні речовини таблеток Рапамун включають сахарозу, лактозу, поліетиленгліколь 8000, сульфат кальцію, мікрокристалічну целюлозу, фармацевтичну глазур, тальк, діоксид титану, стеарат магнію, повідон, полоксамер 188, поліетиленгліколь 20 000, гліцерилмоноолеат, карнаубський віск, *dl*-альфа-токоферол та інші речовини. Лікарські форми із дозуванням 0,5 мг та 2 мг також містять жовтий оксид заліза та коричневий оксид заліза.

12 КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ

12.1 Механізм дії

Сиролімум пригнічує активацію та проліферацію Т-лімфоцитів, що відбувається у відповідь на антигенну та цитокинову (інтерлейкін[ІЛ]-2, ІЛ-4 та ІЛ-15) стимуляцію за допомогою механізму, відмінного від інших імуносупресантів. Сиролімум також пригнічує вироблення антитіл. У клітинах сиролімум зв'язується з імунофіліном, FK-зв'язуючим білком-12 (FKBP-12), утворюючи імуносупресивну сполуку. Сполука сиролімум FKBP-12 не впливає на активність кальциневрину. Ця сполука зв'язується та пригнічує активацію мішені рапаміцину в клітинах ссавців (mTOR), ключової регуляторної кінази. Таке пригнічення блокує проліферацію Т-клітин, керовану цитокінами, інгібуючи прогресування від G₁ до S фази клітинного циклу. Інгібітори мішені рапаміцину в клітинах ссавців (mTOR), такі як сиролімум, продемонстрували *in vitro* пригнічення вироблення певних факторів росту, які можуть впливати на ангиогенез, проліферацію фібробластів та проникність судин.

Дослідження на експериментальних моделях показують, що сиролімум продовжує термін виживання алотрансплантата (нирок, серця, шкіри, острівців, тонкої кишки, панкреато-дуоденального, а також кісткового мозку) у мишей, щурів, свиней та / або приматів. Сиролімум запобігає гострому відторгненню алотрансплантатів серця та нирок у щурів та продовжує термін виживання трансплантата в попередньо сенсibilізованих щурів. У деяких дослідженнях було показано, що імуносупресивна дія сиролімуму триває до 6 місяців після припинення лікування. Такий ефект толерування є специфічним для ізоантигенів.

Під час моделювання аутоімунного захворювання на гризунах сиролімум пригнічує імуноопосередковані випадки, пов'язані із системним червоним вовчаком, колаген-індукованим артритом, аутоімунним діабетом I типу, аутоімунним міокардитом, експериментальним алергічним енцефаломієлітом, хворобою «трансплантата проти господаря» та аутоімунним увеоретинітом.

Лімфангіолейоміоматоз характеризується інфільтрацією легеневої тканини із гладком'язовими клітинами, що містять інактивуючі мутації гена комплексу туберкульозного склерозу (TSC) (ЛМ клітини). Втрата функції гена TSC активує сигнальний шлях mTOR, що призводить до клітинної проліферації та вивільнення лімфангіогенних факторів росту. Сиролімум пригнічує активований шлях mTOR і, таким чином, проліферацію ЛМ клітин.

12.2 Фармакодинаміка

Застосування препарату Рапамун перорально в дозах 2 мг/добу та 5 мг/добу значно знижує частоту відторгнення органу в пацієнтів після трансплантації нирки з низьким або помірним імунологічним ризиком через 6 місяців після трансплантації порівняно із застосуванням азатіоприну або циклоспору А.



[див. розділ «Клінічні дослідження» (14.1)]. Не відмічали жодних переваг ефективності застосування добової підтримуючої дози 5 мг при навантажувальній дозі 15 мг порівняно із добовою підтримуючою дозою 2 мг при навантажувальній дозі 6 мг. Для підтримання концентрації сиролімусу в межах цільового діапазону слід проводити моніторинг терапевтичної концентрації [див. розділ «Спосіб застосування та дози» (2.5)].

12.3 Фармакокінетика

Фармакокінетичну активність сиролімусу визначали після перорального застосування клінічно здоровими пацієнтами, пацієнтами дитячого віку, пацієнтами із порушеннями функції печінки та пацієнтами після трансплантації нирки.

У таблиці 4 наведені узагальнені фармакокінетичні параметри сиролімусу в дорослих пацієнтів після трансплантації нирки з низьким або помірним імунологічним ризиком після багаторазового застосування препарату Рапамун у дозі 2 мг/добу в поєднанні з циклоспорином та кортикостероїдами.

ТАБЛИЦЯ 4: ФАРМАКОКІНЕТИЧНІ ПАРАМЕТРИ СИРОЛІМУСУ (СЕРЕДНІЙ ПОКАЗНИК ± СТАНДАРТНЕ ВІДХИЛЕННЯ В РІВНОВАЖНІЙ КОНЦЕНТРАЦІЇ) У ПАЦІЄНТІВ ПІСЛЯ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ НИРКИ З НИЗЬКИМ АБО ПОМІРНИМ ІМУНОЛОГІЧНИМ РИЗИКОМ ПІСЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ РАПАМУН 2 МГ НА ДОБУ^{а, б}

	Багаторазова доза (добова доза)	
	Розчин	Таблетки
C _{max} (нг/мл)	14,4 ± 5,3	15,0 ± 4,9
t _{max} (год)	2,1 ± 0,8	3,5 ± 2,4
AUC (нг•год/мл)	194 ± 78	230 ± 67
C _{min} (нг/мл) ^в	7,1 ± 3,5	7,6 ± 3,1
CL/F (мл/год/кг)	173 ± 50	139 ± 63

а — На фоні циклоспорину, призначеного за 4 години до застосування препарату Рапамун.

б — За даними, зібраними через 1 і 3 місяці після трансплантації.

в — Середній показник C_{min} протягом 6 місяців.

Мінімальні концентрації сиролімусу в цільній крові, виміряні за допомогою LC/MS/MS у пацієнтів після трансплантації нирки, суттєво співвідносились з показниками AUC_{τ,ss}. Протягом дослідження з повторним використанням багаторазових доз двічі на добу без призначення початкової навантажуючої дози середня мінімальна концентрація сиролімусу збільшується приблизно в 2–3 рази протягом перших 6 днів лікування; у той же час досягається рівноважна концентрація. Навантажувальна доза, що втричі перевищує підтримуючу дозу, у більшості пацієнтів забезпечить досягнення рівноважної концентрації протягом 1 дня [див. розділ «Спосіб застосування та дози» (2.3, 2.5), «Особливості застосування» (5.17)].

Усмоктування

Після приймання розчину Рапамун для перорального застосування середній час досягнення пікової концентрації (t_{max}) сиролімусу становить приблизно 1 годину та 2 години в клінічно здорових пацієнтів і пацієнтів після трансплантації нирки відповідно. Біодоступність сиролімусу є низькою і, за оцінками, становить приблизно 14 % після приймання розчину Рапамун для перорального застосування.

У клінічно здорових пацієнтів середня біодоступність сиролімусу після приймання таблетки приблизно на 27 % вище порівняно з розчином. Таблетки сиролімусу не є біоеквівалентними розчину; однак при дозі 2 мг відмічалась клінічна еквівалентність. Після приймання Рапамун для перорального застосування пацієнтами зі стабільною функцією трансплантата нирки концентрації сиролімусу пропорційні дозі і становлять 3–12 мг/м².

Вплив їжі

Для мінімізації мінливості концентрацій сиролімусу розчин для перорального застосування й таблетки Рапамун слід приймати кожного дня під час або між прийманням їжі [див. розділ «Спосіб застосування та дози» (2)]. У клінічно здорових пацієнтів вживання їжі з високим вмістом жирів (861,8 ккал, 54,9 % ккал із жирів) викликало збільшення середнього показника загальної експозиції (AUC) сиролімусу на 23–35 % порівняно із застосуванням препарату натщесерце. Вплив їжі на середній показник C_{max} сиролімусу був суперечливим залежно від оцінюваної лікарської форми препарату Рапамун.



Розподіл

Середній показник (\pm стандартне відхилення) співвідношення вмісту сиролімуму в цільній крові та плазмі становило 36 ± 18 у пацієнтів у стабільному стані після алотрансплантації нирки, що вказує на інтенсивний розподіл сиролімуму у формених елементах крові. Середній об'єм розподілу (V_{ss}/F) сиролімуму становить $12 \text{ л} \pm 8 \text{ л}$ на кг. Сиролімум активно зв'язується (приблизно 92 %) з білками плазми крові людини, головним чином із сироватковим альбуміном (97 %), α_1 -кислотним глікопротеїном та ліпопротеїнами.

Метаболізм

Сиролімум є субстратом як для цитохрому CYP3A4, так і для р-глікопротеїну (P-gp). Сиролімум активно метаболізується в стінках кишечника і печінці та зазнає зустрічного перенесення з ентероцитів тонкої кишки в просвіт шлунково-кишкового тракту. Інгібітори CYP3A4 та P-gp збільшують концентрацію сиролімуму. Індуктори CYP3A4 та P-gp зменшують концентрацію сиролімуму [див. розділ «Особливості застосування» (5.20), «Взаємодія з іншими лікарськими засобами» (7)]. Сиролімум активно метаболізується шляхом О-деметилування та / або гідроксилування. У цільній крові можна ідентифікувати сім (7) основних метаболітів (зокрема гідрокси, диметил та гідроксидиметил). Деякі з цих метаболітів також можна виявити в зразках плазми, калу та сечі. Сиролімум є основним компонентом у цільній крові людини і призводить до більш ніж 90 % імуносупресивної активності.

Виведення

Після одноразового приймання розчину сиролімуму [^{14}C] для перорального застосування клінічно здоровими добровольцями більша частина (91 %) радіоактивності виводиться з калом, і лише незначна кількість (2,2 %) виводиться із сечею. За оцінками, середній показник \pm стандартне відхилення кінцевого періоду напіввиведення ($t_{1/2}$) сиролімуму після багаторазового застосування пацієнтами зі стабільною функцією трансплантата нирки становили близько 62 години \pm 16 годин.

Концентрації сиролімуму (хроматографічний еквівалент), що спостерігались у клінічних дослідженнях III фази

Наведені нижче концентрації сиролімуму (хроматографічний еквівалент) спостерігались у клінічних дослідженнях III фази щодо профілактики відторгнення органів у пацієнтів після трансплантації нирки *de novo* [див. розділ «Клінічні дослідження» (14)].

ТАБЛИЦЯ 5: МІНІМАЛЬНА КОНЦЕНТРАЦІЯ СИРОЛІМУСУ В ЦІЛЬНІЙ КРОВІ, ЩО СПОСТЕРІГАЄТЬСЯ В ПАЦІЄНТІВ ПІСЛЯ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ НИРКИ, ЯКІ ПРИЙМАЛИ УЧАСТЬ У ДОСЛІДЖЕННЯХ III ФАЗИ

Досліджувана категорія пацієнтів (дослідження №)	Лікування	Середній показник (нг/мл)	Рік 1		Рік 3	
			3 10-го до 90-го процентиля (нг/мл)	Середній показник (нг/мл)	3 10-го до 90-го процентиля (нг/мл)	Середній показник (нг/мл)
Низький або помірний ризик (дослідження 1 і 2)	Рапамун (2 мг/добу) + CsA	7,2	3,6–11	–	–	
	Рапамун (5 мг/добу) + CsA	14	8–22	–	–	
Низький або помірний ризик (дослідження 3)	Рапамун + CsA	8,6	5–13 ^a	9,1	5,4–14	
	Лише Рапамун	19	14–22 ^a	16	11–22	
Високий ризик (дослідження 4)	Рапамун + CsA	15,7	5,4–27,3 ^b	–	–	
		11,8	6,2–16,9 ^b	–	–	
		11,5	6,3–17,3 ^г	–	–	

а — 3 4 по 12 місяць.

б — До 2-го тижня; спостережуваний показник CsA C_{min} становив 217 (56–432) нг/мл.

в — Із 2-го тижня до 26-го тижня; спостережуваний показник CsA C_{min} становив 174 (71–288) нг/мл.

г — Із 26-го до 52-го тижня; спостережуваний показник C_{min} CsA становив 136 (54,5–218) нг/мл.

Припинення застосування циклоспорину та одночасне збільшення мінімальних концентрацій сиролімуму до рівноважної концентрації зайняло приблизно 6 тижнів. Після припинення застосування циклоспорину потребувалися більш високі дози препарату Рапамун через відсутність пригнічення метаболізму та транспортування сиролімуму циклоспорином, а також для досягнення більш високих



цільових мінімальних концентрацій сиролімусу під час застосування з контрольованою концентрацією [див. розділ «Спосіб застосування та дози» (2.1), «Взаємодія з іншими лікарськими засобами» (7.1)].

Лімфангіолейоміоматоз

У клінічному дослідженні за участю пацієнтів із лімфангіолейоміоматозом середня мінімальна концентрація сиролімусу в цільній крові через 3 тижні застосування таблеток сиролімусу в дозі 2 мг/добу становила 6,8 нг/мл (інтерквартильний діапазон від 4,6 до 9,0 нг/мл; n = 37).

Фармакокінетика в окремих групах пацієнтів

Порушення функції печінки

Препарат Рапамун у вигляді одноразової пероральної дози отримували пацієнти із нормальною функцією печінки та пацієнти з порушенням функції печінки за шкалою Чайлда — П'ю А (легке), В (помірне) або С (тяжке). Порівняно з показниками в групі пацієнтів із нормальною функцією печінки, у пацієнтів із легким, середнім та тяжким порушенням функції печінки середні показники AUC сиролімусу становили 43 %, 94 % та 189 % відповідно, без статистично значущих відмінностей середніх показників C_{max}. Зі збільшенням тяжкості порушення функції печінки спостерігалось стійке збільшення середнього показника t_{1/2} сиролімусу та зменшення середнього кліренсу сиролімусу, скоригованого щодо маси тіла (CL/F/кг).

Слід зменшити підтримуючу дозу препарату Рапамун приблизно на третину в пацієнтів із порушенням функції печінки легкого або середнього ступеня та приблизно на половину в пацієнтів із порушенням функції печінки тяжкого ступеня [див. розділ «Спосіб застосування та дози» (2.5)]. Немає необхідності змінювати навантажувальну дозу препарату Рапамун у пацієнтів із порушенням функції печінки легкого, середнього та тяжкого ступеня. Рекомендується проведення моніторингу терапевтичної концентрації у всіх пацієнтів із порушенням функції печінки [див. розділ «Спосіб застосування та дози» (2.7)].

Порушення функції нирок

Вплив порушення функції нирок на фармакокінетику сиролімусу невідомий. Однак у клінічно здорових добровольців спостерігається мінімальне виведення із сечею препарату або його метаболітів (2,2 %). Навантажувальна та підтримуюча дози препарату Рапамун не потребують коригування в пацієнтів із порушенням функції нирок [див. розділ «Спосіб застосування та дози» (2.6)].

Пацієнти дитячого віку після трансплантації нирки

Протягом досліджень із контрольованою концентрацією сиролімусу збирали фармакокінетичні дані в пацієнтів дитячого віку після трансплантації нирки, які також отримували циклоспорин та кортикостероїди. Цільові діапазони мінімальних концентрацій становили або 10–20 нг/мл для 21 дитини, які отримували таблетки, або 5–15 нг/мл для однієї дитини, яка отримувала розчин для перорального застосування. Діти віком 6–11 років (n = 8) отримували дози із середнім показником ± стандартним відхиленням 1,75 мг ± 0,71 мг на добу (0,064 мг ± 0,018 мг на кг, 1,65 мг ± 0,43 мг на м²). Діти віком 12–18 років (n = 14) отримували дози із середнім показником ± стандартним відхиленням 2,79 мг ± 1,25 мг на добу (0,053 мг ± 0,0150 мг на кг, 1,86 мг ± 0,61 мг на м²). На момент взяття крові на вміст сиролімусу для оцінювання фармакокінетики більшість (80 %) пацієнтів дитячого віку прийняли препарат Рапамун через 16 годин після застосування циклоспорину один раз на добу. Див. таблицю 6 далі.

ТАБЛИЦЯ 6: ФАРМАКОКІНЕТИЧНІ ПАРАМЕТРИ СИРОЛІМУСУ (СЕРЕДНЄ ± СТАНДАРТНЕ ВІДХИЛЕННЯ) У ПАЦІЄНТІВ ДИТЯЧОГО ВІКУ ПІСЛЯ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ НИРКИ (КОНТРОЛЬ КОНЦЕНТРАЦІЇ БАГАТОРАЗОВОЇ ДОЗИ)^{a, б}

Вік (вік, років)	n	Маса тіла (кг)	C _{max,ss} (нг/мл)	t _{max,ss} (год)	C _{min,ss} (нг/мл)	AUC _{τ,ss} (нг·год/мл)	CL/F ^a (мл/год/кг)	CL/F ^b (л/год/м ²)
6–11	8	27 ± 10	22,1 ± 8,9	5,88 ± 4,05	10,6 ± 4,3	356 ± 127	214 ± 129	5,4 ± 2,8
12–18	14	52 ± 15	34,5 ± 12,2	2,7 ± 1,5	14,7 ± 8,6	466 ± 236	136 ± 57	4,7 ± 1,9

a — Препарат Рапамун призначають одночасно з розчином циклоспорину для перорального застосування [ЗМІНЕНО] (наприклад, з розчином Неорал[®] для перорального застосування) і / або з циклоспорином у капсулах [ЗМІНЕНО] (наприклад, з препаратом Неорал[®] у м'яких желатинових капсулах).



ТАБЛИЦЯ 6: ФАРМАКОКІНЕТИЧНІ ПАРАМЕТРИ СИРОЛІМУСУ (СЕРЕДНЄ ± СТАНДАРТНЕ ВІДХИЛЕННЯ) У ПАЦІЄНТІВ ДИТЯЧОГО ВІКУ ПІСЛЯ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ НИРКИ (КОНТРОЛЬ КОНЦЕНТРАЦІЇ БАГАТОРАЗОВОЇ ДОЗИ)^{а, б}

Вік (вік, років)	n	Маса тіла (кг)	C _{max,ss} (нг/мл)	t _{max,ss} (год)	C _{min,ss} (нг/мл)	AUC _{τ,ss} (нг·год/мл)	CL/F ^в (мл/год/кг)	CL/F ^в (л/год/м ²)
------------------	---	----------------	-----------------------------	---------------------------	-----------------------------	---------------------------------	-------------------------------	---

б — Вимірюється методом рідинної хроматографії / тандемної мас-спектрометрії (LC/MS/MS).

в — Корекція кліренсу препарату після перорального застосування виконується залежно від маси тіла (кг) або від площі поверхні тіла (м²).

У таблиці 7 далі наведені узагальнені фармакокінетичні дані, отримані в пацієнтів дитячого віку на діалізі з хронічними порушеннями функції нирок.

ТАБЛИЦЯ 7: ФАРМАКОКІНЕТИЧНІ ПАРАМЕТРИ СИРОЛІМУСУ (СЕРЕДНЄ ± СТАНДАРТНЕ ВІДХИЛЕННЯ) У ПАЦІЄНТІВ ДИТЯЧОГО ВІКУ З ТЕРМІНАЛЬНОЮ СТАДІЄЮ ХВОРОБИ НИРОК, ЯКІ ПІДТРИМУЮТЬСЯ НА ГЕМОДІАЛІЗІ ЧИ ПЕРИТОНЕАЛЬНОМУ ДІАЛІЗІ (ОДНОРАЗОВА ДОЗА 1, 3, 9, 15 мг/м²)*

Вікова група (вік)	n	t _{max} (год)	t _{1/2} (год)	CL/F/WT (мл/год/кг)
5–11	9	1,1 ± 0,5	71 ± 40	580 ± 450
12–18	11	0,79 ± 0,17	55 ± 18	450 ± 232

* Усі пацієнти отримували розчин Рапамун для перорального застосування.

Пацієнти літнього віку

Кількість учасників старше 65 років у клінічних дослідженнях препарату Рапамун не була достатньою, щоб оцінити різницю у відповіді пацієнтів цієї вікової групи та більш молодих пацієнтів. Після приймання розчину для перорального застосування або таблеток Рапамун дані щодо мінімальної концентрації сиролімуму в пацієнтів після трансплантації нирки > 65 років були подібними до даних у дорослої групи від 18 до 65 років.

Стать

Кліренс сиролімуму в чоловіків був на 12 % нижчим, ніж у жінок. У пацієнтів чоловічої статі спостерігався значно більший показник t_{1/2}, ніж у пацієнтів жіночої статі (72,3 години проти 61,3 години). Виконання коригування дози залежно від статі не рекомендується.

Расова приналежність

Протягом досліджень III фази з профілактики відторгнення трансплантата після трансплантації нирки з використанням розчину або таблеток Рапамун та розчину циклоспорину для перорального застосування [ЗМІНЕНО] (наприклад, розчину Неорал[®] для перорального застосування) і/або циклоспорину в капсулах [ЗМІНЕНО] (наприклад, препарату Неорал[®] у м'яких желатинових капсулах) [див. розділ «Клінічні дослідження» (14)], протягом перших 6 місяців після трансплантації не спостерігалось суттєвих відмінностей у середніх мінімальних концентраціях сиролімуму в динаміці за часом між пацієнтами негроїдної раси (n = 190) й іншими пацієнтами (n = 852).

Міжлікарські взаємодії

Відомо, що сиролімум є субстратом як для цитохрому CYP3A4, так і для р-глікопротеїну (P-гр). Фармакокінетична взаємодія між сиролімумом та одночасно застосовуваними препаратами обговорюється далі. Дослідження взаємодії з іншими лікарськими засобами проводилися виключно з лікарськими засобами описаними далі.

Циклоспорин. Циклоспорин — субстрат та інгібітор CYP3A4 та P-гр. Сиролімум слід приймати через 4 години після розчину циклоспорину для перорального застосування (ЗМІНЕНО) та / або циклоспорину в капсулах (ЗМІНЕНО). Концентрація сиролімуму може зменшуватися при припиненні застосування циклоспорину, за винятком випадків, коли доза препарату Рапамун збільшена [див. розділ «Спосіб застосування та дози» (2.2), «Взаємодія з іншими лікарськими засобами» (7.1)].



суттєво вплинуло на біодоступність сиролімусу та еритроміцину в 24 клінічно здорових добровольців. Показники C_{max} та AUC сиролімусу збільшились у 4,4 та 4,2 разу відповідно, а t_{max} — на 0,4 години. Показники C_{max} та AUC еритроміцину збільшились у 1,6 та 1,7 разу відповідно, а t_{max} — на 0,3 години.

Кетоконазол. Кетоконазол — сильнодіючий субстрат та інгібітор CYP3A4 та P-гр. Не рекомендується одночасне застосування розчину для перорального застосування або таблеток сиролімусу та кетоконазолу [див. розділ «Особливості застосування» (5.20), «Взаємодія з іншими лікарськими засобами» (7.2)]. Застосування багаторазових доз кетоконазолу суттєво впливало на швидкість та ступінь всмоктування та вплив сиролімусу після приймання розчину Рапамун для перорального застосування, що відображається збільшенням показників C_{max} , t_{max} та AUC сиролімусу в 4,3 разу, 38 % та 10,9 разу відповідно. Однак кінцевий показник $t_{1/2}$ сиролімусу не змінювався. Одноразова доза сиролімусу не впливала на рівноважні концентрації кетоконазолу в плазмі крові протягом 12 годин.

Рифампін. Рифампін — сильнодіючий субстрат та інгібітор CYP3A4 та P-гр. Не рекомендується одночасне приймання розчину для перорального застосування або таблеток Рапамун та рифампіну. У пацієнтів, яким показаний рифампін, слід розглянути застосування альтернативних лікарських засобів із меншим потенціалом індукції ферментів [див. розділ «Особливості застосування» (5.20), «Взаємодія з іншими лікарськими засобами» (7.2)]. Попереднє лікування 14 клінічно здорових добровольців багаторазовими дозами рифампіну в дозі 600 мг/добу протягом 14 днів із подальшою одноразовою дозою розчину сиролімусу для перорального застосування в дозі 20 мг, значно зменшило показники AUC та C_{max} сиролімусу приблизно на 82 % та 71 % відповідно.

Верапаміл. Верапаміл — субстрат та інгібітор CYP3A4 та P-гр. Слід контролювати концентрацію сиролімусу, і може знадобитися коригування дози [див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами» (7.4)]. Одночасне пероральне приймання розчину сиролімусу для перорального застосування в дозі 2 мг/добу та верапамілу в постійній дозі 180 мг кожні 12 годин суттєво вплинуло на біодоступність сиролімусу та верапамілу у 25 клінічно здорових добровольців. Показники C_{max} та AUC сиролімусу збільшились у 2,3 та 2,2 разу відповідно без суттєвих змін t_{max} . Показники C_{max} та AUC фармакологічно активного S(-) енантіомеру верапамілу збільшились у 1,5 рази, а t_{max} зменшився на 1,2 години.

Лікарські засоби, які можуть застосовуватись одночасно без коригування дози

Клінічно значущих фармакокінетичних взаємодій лікарських засобів не спостерігалось у дослідженнях приведених далі препаратів. Сиролімус може одночасно застосовуватися з приведеними лікарськими засобами без необхідності коригування дози.

- Ацикловір.
- Аторвастатин.
- Дигоксин.
- Глібурид.
- Ніфедипін.
- Норгестрел / етинілестрадіол (Lo/Ovral®).
- Преднізолон.
- Сульфаметоксазол / триметоприм (Бактрім®).

Інші міжлікарські взаємодії

Не рекомендується одночасне застосування препарату Рапамун з іншими відомими сильнодіючими інгібіторами CYP3A4 та / або P-гр (наприклад, вориконазол, ітраконазол, телітроміцин або кларитроміцин) або індукторами CYP3A4 та / або P-гр (наприклад, рифабутин) [див. розділ «Особливості застосування» (5.20), «Взаємодія з іншими лікарськими засобами» (7.2)]. Пацієнтам, яким показане застосування сильнодіючих інгібіторів або індукторів CYP3A4, слід розглянути застосування альтернативних лікарських засобів із меншим потенціалом інгібування або індукції CYP3A4.



Слід бути обережними при одночасному застосуванні препарату Рапамун з лікарськими засобами чи іншими речовинами, які є субстратами та / або інгібіторами чи індукторами CYP3A4. Інші лікарські засоби, які можуть збільшити концентрацію сиролімуму в крові, включають, зокрема, наступні.

- Блокатори кальцієвих каналів: нікардипін.
- Протигрибкові засоби: клотримазол, флуконазол.
- Антибіотики: тролеандоміцин.
- Прокінетичні засоби для лікування захворювань шлунково-кишкового тракту: цизаприд, метоклопрамід.
- Інші лікарські засоби: бромокриптин, циметидин, даназол, *інгібітори протеази (наприклад, для ВІЛ та гепатиту С, що включають такі препарати, як ритонавір, індинавір, боцепревір та телапревір).*

Інші лікарські засоби, які можуть зменшувати концентрацію сиролімуму, включають, зокрема, наступні.

- Протисудомні засоби: карбамазепін, фенобарбітал, фенітоїн.
- Антибіотики: рифапентин.

Інші лікарсько-харчові взаємодії

Грейпфрутовий сік зменшує CYP3A4-опосередкований метаболізм. Грейпфрутовий сік не слід використовувати для запивання або розведення препарату Рапамун [див. розділ «Спосіб застосування та дози» (2.9), «Взаємодія з іншими лікарськими засобами» (7.3)].

Взаємодія лікарських засобів із фітопрепаратами

Звіробій звичайний (*Hypericum perforatum*) індукує CYP3A4 та P-gp. Оскільки сиролімум є субстратом як для цитохрому CYP3A4, так і для P-gp, наявна ймовірність того, що використання звіробою звичайного в пацієнтів, які отримують препарат Рапамун, може призвести до зниження концентрації сиролімуму [див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами» (7.4)].

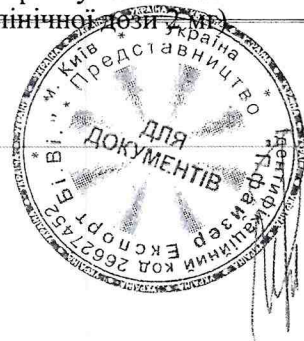
13 ДОКЛІНІЧНА ТОКСИКОЛОГІЯ

13.1 Канцерогенез, мутагенез, порушення фертильності

Дослідження канцерогенності проводили на мишах та щурах. Під час 86-тижневого дослідження на самицях мишей у разі застосування сиролімуму в дозах, які в 30–120 разів перевищують клінічну дозу 2 мг (із корекцією на площу поверхні тіла), спостерігалось статистично значуще збільшення частоти появи злоякісної лімфоми на всіх рівнях дози порівняно з контрольною групою. Протягом другого дослідження на мишах із застосуванням препарату в дозах, що в 3–16 разів перевищують клінічну дозу (із корекцією на площу поверхні тіла), у самців спостерігалися гепатоцелюлярна аденома та карцинома, які вважалися пов'язаними із застосуванням сиролімуму. Протягом 104-тижневого дослідження на щурах із застосуванням препарату в дозах, що дорівнюють або менші за клінічну дозу 2 мг/добу (скориговану на площу поверхні тіла), не відмічалось значущих результатів.

Сиролімум не проявив генотоксичну дію в аналізі бактеріальної зворотної мутації *in vitro*, аналізі хромосомних аберацій клітин яєчників китайського хом'яка, аналізі мутації клітин лімфоми миши або мікроядерному аналізі *in vivo*.

Після введення сиролімуму самицям щурів через шлунковий зонд і спарювання із самцями, які не отримували препарат, фертильність самиць знижувалася за дози 0,5 мг/кг (у 2,5 разу більше клінічної дози, що становить 2 мг за площею поверхні тіла) у зв'язку зі зменшенням імплантації. Крім того, спостерігалось зменшення маси яєчників та матки. Максимальна доза препарату без прояву побічних явищ (NOAEL) для фертильності самиць щурів становила 0,1 мг/кг (у 0,5 разу вище клінічної дози).



Після введення сиролімусу самцям щурів через шлунковий зонд і спарювання із самицями, які не зтримували препарат, фертильність самців знижувалася за дози 2 мг/кг (у 9,7 разу більше клінічної дози 2 мг за площею поверхні тіла). Спостерігалась атрофія яєчок, епідидимідів, простати, насінневих каналців та зменшення кількості сперми. Максимальна доза препарату без прояву побічних явищ (NOAEL) для фертильності самців щурів становила 0,5 мг/кг (у 2,5 разу більше клінічної дози 2 мг).

Тубулярна дегенерація яєчок спостерігалась також протягом 4-тижневого дослідженні при внутрішньовенному введенні сиролімусу мавпам у дозі 0,1 мг/кг (в 1 раз більше клінічної дози 2 мг на підставі площі поверхні тіла).

14 КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

14.1 Профілактика відторгнення органу після трансплантації нирки

Розчин Рапамун для перорального застосування

Під час двох рандомізованих подвійних сліпих багатоцентрових контрольованих досліджень проводили оцінювання безпечності й ефективності розчину Рапамун для перорального застосування щодо профілактики відторгнення органу після трансплантації нирки. У цих дослідженнях порівнювали дві рівні дози розчину Рапамун для перорального застосування (2 мг та 5 мг один раз на добу) з азатіоприном (дослідження 1) або плацебо (дослідження 2) у разі застосування в комбінації із циклоспорином та кортикостероїдами. Дослідження 1 проводилось у США у 38 дослідницьких центрах. Сімсот дев'ятнадцять (719) пацієнтів були включені для участі в цьому дослідженні та рандомізовані після трансплантації; 284 були рандомізовані для отримання розчину Рапамун для перорального застосування в дозі 2 мг/добу; 274 були рандомізовані для отримання розчин Рапамун для перорального застосування в дозі 5 мг/добу, а 161 — азатіоприну в дозі 2–3 мг/кг/добу. Дослідження 2 проводилось у 34 дослідницьких центрах в Австралії, Канаді, країнах Європи та США. П'ятсот сімдесят шість (576) пацієнтів були включені для участі в цьому дослідженні та рандомізовані до трансплантації; 227 були рандомізовані для отримання розчину Рапамун для перорального застосування в дозі 2 мг/добу; 219 були рандомізовані для отримання розчину Рапамун для перорального застосування в дозі 5 мг/добу, а 130 — для отримання плацебо. В обох дослідженнях застосування терапії індукування утворення антилімфоцитарними антитілами було заборонено. В обох дослідженнях первинною кінцевою точкою оцінювання ефективності був показник відсутності ефективності протягом перших 6 місяців після трансплантації. Відсутність ефективності визначали як перше виникнення випадку гострого відторгнення (підтверженого біопсією), втрати трансплантата або летального наслідку.

У таблицях нижче наведені узагальнені результати первинного аналізу ефективності цих досліджень. Приймання розчину Рапамун для перорального застосування в дозах 2 мг/добу та 5 мг/добу значно зменшило частоту відсутності ефективності (статистична значущість на рівні < 0,025; номінальний рівень значущості скоригований для множинних порівнянь доз [2]) через 6 місяців після трансплантації порівняно з азатіоприном та плацебо.

ТАБЛИЦЯ 8: ЧАСТОТА (%) ВІДСУТНОСТІ ЕФЕКТИВНОСТІ ЧЕРЕЗ 6 ТА 24 МІСЯЦІВ ДЛЯ ДОСЛІДЖЕННЯ 1^{а,б}

Показник	Розчин Рапамун для перорального застосування	Розчин Рапамун для перорального застосування	Азатіоприн 2–3 мг/кг/добу (n = 161)
	2 мг/добу (n = 284)	5 мг/добу (n = 274)	
Відсутність ефективності через 6 місяців^в	18,7	16,8	32,3
<i>Компоненти відсутності ефективності</i>			
Підтвержене біопсією гостре відторгнення	16,5	11,3	29,2
Втрата трансплантата	1,1	2,9	2,5
Летальний наслідок	0,7	1,8	0
Втрачений зв'язок для подальшого спостереження	0,4	0,7	



Відсутність ефективності через 24 місяців	32,8	25,9	36,0
<i>Компоненти відсутності ефективності</i>			
Підтверджене біопсією гостре відторгнення	23,6	17,5	32,3
Втрата трансплантата	3,9	4,7	3,1
Летальний наслідок	4,2	3,3	0
Втрачений зв'язок для подальшого спостереження	1,1	0,4	0,6

а — Пацієнти отримували циклоспорин та кортикостероїди.
 б — Включає пацієнтів, які передчасно припинили лікування.
 в — Первинна кінцева точка.

ТАБЛИЦЯ 9: ЧАСТОТА (%) ВІДСУТНОСТІ ЕФЕКТИВНОСТІ ЧЕРЕЗ 6 ТА 36 МІСЯЦІВ ДЛЯ ДОСЛІДЖЕННЯ 2^{а,б}

Показник	Розчин Рапамун для перорального застосування 2 мг/добу (n = 227)	Розчин Рапамун для перорального застосування 5 мг/добу (n = 219)	Плацебо (n = 130)
Відсутність ефективності через 6 місяців^в	30,0	25,6	47,7
<i>Компоненти відсутності ефективності</i>			
Підтверджене біопсією гостре відторгнення	24,7	19,2	41,5
Втрата трансплантата	3,1	3,7	3,9
Летальний наслідок	2,2	2,7	2,3
Втрачений зв'язок для подальшого спостереження	0	0	0
Відсутність ефективності через 36 місяців	44,1	41,6	54,6
<i>Компоненти відсутності ефективності</i>			
Підтверджене біопсією гостре відторгнення	32,2	27,4	43,9
Втрата трансплантата	6,2	7,3	4,6
Летальний наслідок	5,7	5,9	5,4
Втрачений зв'язок для подальшого спостереження	0	0,9	0,8

а — Пацієнти отримували циклоспорин та кортикостероїди.
 б — Включає пацієнтів, які передчасно припинили лікування.
 в — Первинна кінцева точка.

Вживання пацієнта та трансплантата через 1 рік були комбінованими первинними кінцевими точками. У таблиці нижче наведені дані щодо вживання трансплантата та пацієнтів через 1 та 2 роки в дослідженні 1 та через 1 та 3 роки в дослідженні 2. Показники вживання пацієнта та трансплантата були однаковими в пацієнтів, які отримували препарат Рапамун, і в пацієнтів, які отримували лікування препаратом порівняння.



197

ТАБЛИЦЯ 10: ВИЖИВАННЯ ТРАНСПЛАНТАТА ТА ПАЦІЄНТА (%) У ДОСЛІДЖЕННІ 1 (ЧЕРЕЗ 12 ТА 24 МІСЯЦІ) ТА ДОСЛІДЖЕННІ 2 (ЧЕРЕЗ 12 ТА 36 МІСЯЦІВ)^{а,б}

Показник	Розчин Рапамун для перорального застосування, 2 мг/добу	Розчин Рапамун для перорального застосування 5 мг/добу	Азатиоприн 2–3 мг/кг/добу	Плацебо
Дослідження 1	(n = 284)	(n = 274)	(n = 161)	
Вживання трансплантата				
Місяць 12	94,7	92,7	93,8	
Місяць 24	85,2	89,1	90,1	
Вживання пацієнта				
Місяць 12	97,2	96,0	98,1	
Місяць 24	92,6	94,9	96,3	
Дослідження 2	(n = 227)	(n = 219)		(n = 130)
Вживання трансплантата				
Місяць 12	89,9	90,9		87,7
Місяць 36	81,1	79,9		80,8
Вживання пацієнта				
Місяць 12	96,5	95,0		94,6
Місяць 36	90,3	89,5		90,8

а — Пацієнти отримували циклоспорин та кортикостероїди.

б — Включає пацієнтів, які передчасно припинили лікування.

Зниження частоти вперше підтверджених біопсією випадків гострого відторгнення в пацієнтів, які отримували препарат Рапамун, порівняно з контрольними групами, включало зменшення всіх ступенів відторгнення.

У дослідженні 1, яке було проспективно стратифіковане за расою в дослідницькому центрі, частота відсутності ефективності була однаковою в разі приймання розчину Рапамун для перорального застосування в дозі 2 мг/добу та нижчою в разі приймання розчину Рапамун для перорального застосування в дозі 5 мг/добу в порівнянні з азатиоприном у пацієнтів негроїдної раси. У дослідженні 2, яке не було проспективно стратифікованим за расою, частота відсутності ефективності була однаковою для обох доз розчину Рапамун для перорального застосування в порівнянні з плацебо в пацієнтів негроїдної раси. Рішення щодо приймання більш високої дози розчину Рапамун для перорального застосування в пацієнтів негроїдної раси повинно бути зважене з урахуванням підвищеного ризику дозозалежних побічних реакцій, які спостерігалися в разі застосування розчину Рапамун для перорального застосування в дозі 5 мг [див. розділ «Побічні реакції» (6.1)].

ТАБЛИЦЯ 11: ПРОЦЕНТ ВІДСУТНОСТІ ЕФЕКТИВНОСТІ ЗА РАСОВОЮ НАЛЕЖНІСТЮ ЧЕРЕЗ 6 МІСЯЦІВ^{а,б}

Показник	Розчин Рапамун для перорального застосування 2 мг/добу	Розчин Рапамун для перорального застосування 5 мг/добу	Азатиоприн 2–3 мг/кг/добу	Плацебо
Дослідження 1				
Представники негроїдної раси (n = 166)	34,9 (n = 63)	18,0 (n = 61)	33,3 (n = 42)	
Інші (n = 553)	14,0 (n = 221)	16,4 (n = 213)	31,9 (n = 119)	
Дослідження 2				
Представники негроїдної раси (n = 66)	30,8 (n = 26)	33,7 (n = 27)		38,5 (n = 13)
Інші (n = 510)	29,9 (n = 201)	24,5 (n = 192)		48,7 (n = 117)

а — Пацієнти отримували циклоспорин та кортикостероїди.

б — Включає пацієнтів, які передчасно припинили лікування.

Середні показники ШКФ після трансплантації розраховували за формулою Нанківелла через 12 та 24 місяці в дослідженні 1 та через 12 і 36 місяців в дослідженні 2. Середні показники ШКФ були нижчими в пацієнтів, які отримували циклоспорин і розчин Рапамун для перорального застосування, порівняно з пацієнтами, які отримували циклоспорин, та у відповідній контрольній групі азатиоприну або плацебо.



193

ТАБЛИЦЯ 12: ЗАГАЛЬНА РОЗРАХУНКОВА ШВИДКІСТЬ КЛУБОЧКОВОЇ ФІЛЬТРАЦІЇ
(середній показник ± стандартна похибка середнього, куб. см/хв)
ЗА ФОРМУЛОЮ НАНКІВЕЛЛА ПІСЛЯ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ^{а, б}

Показник	Розчин Рапамун для перорального застосування 2 мг/добу	Розчин Рапамун для перорального застосування 5 мг/добу	Азатиоприн 2–3 мг/кг/добу	Плацебо
Дослідження 1				
Місяць 12	57,4 ± 1,3 (n = 269)	54,6 ± 1,3 (n = 248)	64,1 ± 1,6 (n = 149)	
Місяць 24	58,4 ± 1,5 (n = 221)	52,6 ± 1,5 (n = 222)	62,4 ± 1,9 (n = 132)	
Дослідження 2				
Місяць 12	52,4 ± 1,5 (n = 211)	51,5 ± 1,5 (n = 199)		58,0 ± 2,1 (n = 117)
Місяць 36	48,1 ± 1,8 (n = 183)	46,1 ± 2,0 (n = 177)		53,4 ± 2,7 (n = 102)

а — Включає пацієнтів, які передчасно припинили лікування.

б — Пацієнтів із втраченою трансплантата було включено до аналізу із зазначенням показника ШКФ на рівні 0,0.

У кожній групі лікування в дослідженнях 1 та 2 середній показник ШКФ через 1 рік після трансплантації був нижчим у пацієнтів, у яких спостерігався принаймні один випадок підтвердженого біопсією гострого відторгнення в порівнянні з його відсутністю.

У пацієнтів із підвищеним рівнем креатиніну в сироватці крові слід контролювати функцію нирок, а також слід розглянути відповідне коригування схеми імуносупресивного лікування [див. розділ «Особливості застосування» (5.8)].

Таблетки Рапамун

Безпечність і ефективність розчину для перорального застосування й таблеток Рапамун щодо профілактики відторгнення трансплантата після трансплантації нирки були клінічно еквівалентними в рандомізованому багатоцентровому контрольованому дослідженні [див. розділ «Клінічні дослідження» (12.3)].

14.2 Дослідження із припиненням застосування циклоспорину в пацієнтів після трансплантації нирки

Безпечність та ефективність препарату Рапамун як схеми підтримуючого лікування оцінювали після припинення застосування циклоспорину через 3–4 місяці після трансплантації нирки. Дослідження 3 було рандомізованим, багатоцентровим, контрольованим дослідженням, яке проводилось у 57 дослідницьких центрах в Австралії, Канаді та країнах Європи. У дослідження було включено п'ятсот двадцять п'ять (525) пацієнтів. Усі пацієнти в цьому дослідженні отримували лікарську форму у вигляді таблеток. У цьому дослідженні порівнювали пацієнтів, які безперервно отримували препарат Рапамун, циклоспорин та кортикостероїди, з пацієнтами, які отримували лікування за однією стандартизованою схемою протягом перших 3 місяців після трансплантації (період до рандомізації) із подальшим припиненням застосування циклоспорину. Під час припинення застосування циклоспорину дозування препарату Рапамун коригували для досягнення цільових діапазонів мінімальної концентрації сиролімусу в цільній крові (від 16 до 24 нг/мл до 12 місяців, потім від 12 до 20 нг/мл, виражених як значення хроматографічного аналізу). Через 3 місяці 430 пацієнтів були рівномірно рандомізовані або в групу продовження лікування препаратом Рапамун та циклоспорином, або в групу підтримуючого лікування препаратом Рапамун після припинення застосування циклоспорину.

Критерії для проведення рандомізації включали відсутність випадку гострого відторгнення Банфа 3 ступеня або судинного відторгнення за 4 тижні до рандомізації, рівень креатиніну в сироватці крові ≤ 4,5 мг/дл та достатню функцію нирок для припинення застосування циклоспорину (на думку дослідника). Первинною кінцевою точкою оцінювання ефективності було виживання трансплантата через 12 місяців після трансплантації. Вторинними кінцевими точками оцінювання ефективності були частота випадків підтвердженого біопсією гострого відторгнення, виживання пацієнта, частота відсутності ефективності (визначається як перше виявлення або підтвержене біопсією гостре відторгнення, втрата трансплантата або летальний наслідок) та неефективність лікування (визначається як перше виявлення або припинення приймання, гостре відторгнення, втрата трансплантата чи летальний наслідок).



У таблиці нижче наводяться узагальнені результати виживання трансплантата та пацієнтів через 12, 24 та 36 місяців протягом цього дослідження. Через 12, 24 та 36 місяців показники виживання трансплантат та пацієнтів були однаковими для обох груп.

ТАБЛИЦЯ 13: ВИЖИВАННЯ ТРАНСПЛАНТАТА ТА ПАЦІЄНТА (%): ДОСЛІДЖЕННЯ 3^а

Показник	Рапамун із лікуванням циклоспорином (n = 215)	Рапамун після припинення застосування циклоспоринолу (n = 215)
Виживання трансплантата		
Місяць 12 ^б	95,3 ^а	97,2
Місяць 24	91,6	94,0
Місяць 36 ^г	87,0	91,6
Виживання пацієнта		
Місяць 12	97,2	98,1
Місяць 24	94,4	95,8
Місяць 36 ^г	91,6	94,0

а — Включає пацієнтів, які передчасно припинили лікування.

б — Первинна кінцева точка оцінювання ефективності.

в — Виживання, зокрема втрата для подальшого спостереження як явище.

г — Початкова запланована тривалість дослідження.

У таблиці нижче наводяться узагальнені результати першого підтвердженого біопсією гострого відторгнення через 12 та 36 місяців. Після рандомізації та через 12 місяців спостерігалася значна різниця в частоті випадків підтвердженого біопсією відторгнення. Більшість випадків гострого відторгнення після рандомізації трапилися в перші 3 місяці після проведення рандомізації.

ТАБЛИЦЯ 14. ЧАСТОТА ПІДТВЕРДЖЕНИХ БІОПСІЄЮ ГОСТРИХ ВІДТОРГНЕНЬ (%) ЗА ГРУПОЮ ЛІКУВАННЯ ЧЕРЕЗ 36 МІСЯЦІВ: ДОСЛІДЖЕННЯ 3^{а,б}

Період	Рапамун із лікуванням циклоспорином (n = 215)	Рапамун після припинення застосування циклоспоринолу (n = 215)
До рандомізації ^в	9,3	10,2
Протягом 12 місяців після рандомізації ^в	4,2	9,8
З 12-го до 36-го місяця після рандомізації	1,4	0,5
Через 36 місяців після рандомізації	5,6	10,2
Загалом через 36 місяців	14,9	20,5

а — Включає пацієнтів, які передчасно припинили лікування.

б — Усі пацієнти отримували кортикостероїди.

в — Рандомізація відбулася через 3 місяці \pm 2 тижні.

У пацієнтів після алотрансплантації нирки з розбіжностями HLA-антигену ≥ 4 спостерігалася значно вища частота гострого відторгнення після рандомізації у групі припинення застосування циклоспоринолу порівняно з пацієнтами, які продовжували лікування циклоспорином (15,3 % проти 3,0 %). Пацієнти, які отримували ниркові алотрансплантати з розбіжностями HLA-антигену ≤ 3 , продемонстрували подібні показники гострого відторгнення між групами лікування (6,8 % проти 7,7 %) після рандомізації.

У таблиці нижче наводяться узагальнені показники середньої розрахункової ШКФ у дослідженні 3 (дослідження із припиненням застосування циклоспоринолу).



ТАБЛИЦЯ 15: РОЗРАХУНКОВА ШВИДКІСТЬ КЛУБОЧКОВОЇ ФІЛЬТРАЦІЇ (мл/хв) ЗА ФОРМУЛОЮ НАНКІВЕЛЛА ЧЕРЕЗ 12, 24 ТА 36 МІСЯЦІВ ПІСЛЯ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ: ДОСЛІДЖЕННЯ 3^а, 6, в

Показник	Рапамун із лікуванням циклоспорином	Рапамун після припинення застосування циклоспоринолу
Місяць 12		
Середній показник ± стандартна похибка середнього значення	53,2 ± 1,5 (n = 208)	59,3 ± 1,5 (n = 203)
Місяць 24		
Середній показник ± стандартна похибка середнього значення	48,4 ± 1,7 (n = 203)	58,4 ± 1,6 (n = 201)
Місяць 36		
Середній показник ± стандартна похибка середнього значення	47,0 ± 1,8 (n = 196)	58,5 ± 1,9 (n = 199)

а — Включає пацієнтів, які передчасно припинили лікування.

б — Пацієнтів із втратою трансплантата було включено до аналізу із зазначенням показника ШКФ на рівні 0,0.

в — Усі пацієнти отримували кортикостероїди.

Середній показник ШКФ через 12, 24 та 36 місяців, розрахований за формулою Нанківелла, був значно вищим у пацієнтів, які отримували препарат Рапамун як схему підтримуючого лікування після припинення застосування циклоспоринолу, ніж у тих, хто отримував препарат Рапамун із циклоспорином. У пацієнтів, які мали гостре відторгнення до рандомізації, показник ШКФ після припинення застосування циклоспоринолу був значно вищим, ніж у пацієнтів із групи препарату Рапамун та групи циклоспоринолу. Не спостерігалось жодної суттєвої різниці в показниках ШКФ між групами пацієнтів, які перенесли гостре відторгнення після рандомізації.

Незважаючи на те, що початковий протокол був розроблений на 36 місяців, проводилося подальше коригування з метою продовження цього дослідження. Результати групи припинення застосування циклоспоринолу на місяці 48 та 60 відповідали результатам на місяці 36. П'ятдесят два відсотки (112/215) пацієнтів у групі припинення застосування циклоспоринолу продовжували лікування до місяця 60 і демонстрували стійкі показники ШКФ.

14.3 Пацієнти після трансплантації нирки з високим імунологічним ризиком

Препарат Рапамун вивчали протягом однорічного клінічного дослідження за участю пацієнтів із високим ризиком (дослідження 4), які були визначені як реципієнти негроїдної раси та / або реципієнти повторної трансплантації нирки, які втратили попередній алотрансплантат з імунологічних причин, та / або пацієнти з високим рівнем панель-реактивних антитіл (PRA; пік-PRA > 80 %). Пацієнти отримували сиролімус та циклоспорин із контрольованою концентрацією (ЗМІНЕНО) та кортикостероїди відповідно до місцевої практики лікування. Протягом 12-місячного періоду дослідження дозу препарату Рапамуна коригували для досягнення цільових мінімальних концентрацій сиролімусу в цільній крові 10–15 нг/мл (хроматографічний метод). Дозу циклоспоринолу коригували для досягнення цільових мінімальних концентрацій у цільній крові 200–300 нг/мл через 2 тижні, 150–200 нг/мл із 2-го до 26-го тижня та 100–150 нг/мл із 26-го до 52-го тижня [див. розділ «Клінічна фармакологія» (12.3)] для спостережуваних діапазонів мінімальних концентрацій. Індукування утворення антитіл було дозволено згідно протоколу, встановленого в перспективі в кожному центрі трансплантації, і застосовувалась у 88,4 % пацієнтів. Це дослідження проводилося в 35 центрах у США. Загалом 224 пацієнти отримали трансплантацію та принаймні одну дозу сиролімусу та циклоспоринолу, серед яких були 77,2 % пацієнтів негроїдної раси, 24,1 % реципієнтів повторної трансплантації нирки та 13,5 % пацієнтів із високим рівнем PRA. Ефективність оцінювали за такими кінцевими точками, які вимірювали через 12 місяців: відсутність ефективності (визначається як перший випадок підтвердженого біопсією гострого відторгнення, втрати трансплантата або летальних наслідків), перший випадок втрати трансплантата або



летальний наслідок, та функції нирок (яку вимірювали за допомогою розрахункової ШКФ за формулою Ланківелла). У таблиці нижче наводяться узагальнені результати застосованих кінцевих точок.

ТАБЛИЦЯ 16: ЧАСТОТА ВІДСУТНОСТІ ЕФЕКТИВНОСТІ, ВТРАТИ ТРАНСПЛАНТАТА АБО ЛЕТАЛЬНИХ НАСЛІДКІВ, А ТАКОЖ РОЗРАХУНКОВА ШВИДКІСТЬ КЛУБОЧКОВОЇ ФІЛЬТРАЦІЇ (мл/хв) ЗА ФОРМУЛОЮ НАНКІВЕЛЛА ЧЕРЕЗ 12 МІСЯЦІВ ПІСЛЯ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ: ДОСЛІДЖЕННЯ 4

Показник	Препарат Рапамун із циклоспорином, кортикостероїдами (n = 224)
Відсутність ефективності (%)	23,2
Втрата трансплантата або летальний наслідок (%)	9,8
Функція нирок (середній показник ± стандартна похибка середнього значення) ^{a, б}	52,6 ± 1,6
	(n = 222)

а — Розрахункова швидкість клубочкової фільтрації за формулою Нанківелла.

б — У аналіз були включені пацієнти з втраченою трансплантата, а показник ШКФ був встановлений на 0.

Вживання пацієнтів через 12 місяців становило 94,6 %. Частота підтверженого біопсією гострого відторгнення становила 17,4 %, і більшість випадків гострого відторгнення були легкими за ступенем тяжкості.

14.4 Перехід із застосування інгібіторів кальциневрину на застосування препарату Рапамун у пацієнтів, які отримували підтримуючу терапію після трансплантації нирки

Перехід із застосування інгібіторів кальциневрину (CNI) на застосування препарату Рапамун у пацієнтів, які отримували підтримуючу терапію після трансплантації нирки, оцінювали протягом періоду від 6 місяців до 10 років після трансплантації (дослідження 5). Це рандомізоване багаточентрове контрольоване дослідження проводилось у 111 дослідницьких центрах у всьому світі, а також в США та країнах Європи; його метою було продемонструвати покращення функції нирок після переходу із застосування кальциневрину на застосування препарату Рапамун. У дослідження було включено вісімсот тридцять (830) пацієнтів із стратифікацією за вихідною розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ, 20–40 мл/хв проти 40 мл/хв). У цьому дослідженні не спостерігалось жодних переваг у зв'язку з переходом щодо поліпшення функції нирок, та була більш висока частота розвитку протеїнурії в групі переходу на застосування препарату Рапамун. Крім того, включення в дослідження пацієнтів із вихідною розрахунковою ШКФ менше 40 мл/хв було припинено через більш високий рівень серйозних побічних реакцій, зокрема пневмонії, гострого відторгнення, втрати трансплантата та летальних наслідків [див. розділ «Побічні реакції» (6.4)].

У цьому дослідженні порівнювали показники пацієнтів після трансплантації нирки (через 6–120 місяців після трансплантації), які перейшли із застосування інгібіторів кальциневрину на застосування препарату Рапамун, і пацієнтів, які продовжували отримувати інгібітори кальциневрину. Супутні імуносупресанти включали мікофенолат мофетил (МФМ), азатіоприн (AZA) та кортикостероїди. Застосування препарату Рапамун розпочинали з одноразової навантажувальної дози 12–20 мг, після чого дозування коригували для досягнення цільової мінімальної концентрації сиролімусу в цільній крові 8–20 нг/мл (хроматографічний метод). Кінцеву точку оцінювання ефективності розраховували за шкалою ШКФ через 12 місяців після рандомізації. Додаткові кінцеві точки включали підтвержене біопсією гостре відторгнення, втрату трансплантата та летальний наслідок. Далі наводяться результати, отримані в страті пацієнтів із вихідною розрахунковою ШКФ більше 40 мл/хв (перехід на застосування препарату Рапамун, n = 497; продовження застосування кальциневрину, n = 246). Не спостерігалось жодних клінічно або статистично значущих поліпшень показника ШКФ за формулою Нанківелла порівняно з вихідним рівнем.

ТАБЛИЦЯ 17: ФУНКЦІЯ НИРОК У ПАЦІЄНТІВ ІЗ СТАБІЛЬНОЮ ФУНКЦІЄЮ ТРАНСПЛАНТАТА НИРКИ З ВИХІДНОЮ ШКФ > 40 мл/хв У ДОСЛІДЖЕННІ З ПЕРЕХОДОМ НА ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ РАПАМУН (ДОСЛІДЖЕННЯ 5)

Показник	Перехід на застосування препарату Рапамун N = 496	Продовження лікування інгібітором кальциневрину N = 245	Різниця (95% ДІ)
ШКФ, мл/хв (формула Нанківелла) через 1 рік	59,0	57,7	1,3 (-1,1; 3,7)
ШКФ, мл/хв (формула Нанківелла) через 2 роки	53,7	52,1	1,6 (-1,1; 4,3)



Частота гострого відторгнення, втрати трансплантата та летальних наслідків була однаковою через 1 і 2 роки. Побічні реакції, що виникали під час лікування, частіше спостерігалися протягом перших 6 місяців після переходу на застосування препарату Рапамун. Частота розвитку пневмонії була значно вищою для групи переходу на застосування сиролімуму.

Хоча середнє й медіанне значення співвідношення білка до креатиніну в сечі було подібним між групами лікування на вихідному рівні, спостерігався значно вищий середній та медіанний рівні виділення білка із сечею в групі переходу на застосування препарату Рапамун через 1 та 2 роки, як показано в таблиці далі [див. розділ «Особливості застосування» (5.9)]. Крім того, у порівнянні з пацієнтами, які продовжували отримувати інгібітори кальциневрину, у більшій відсотковій частки пацієнтів було співвідношення білка до креатиніну в сечі > 1 через 1 та 2 роки після переходу на застосування сиролімуму. Ця різниця спостерігалася як у пацієнтів із співвідношенням білка до креатиніну в сечі ≤ 1 , так і в пацієнтів із співвідношенням білка до креатиніну > 1 на вихідному рівні. У більшості пацієнтів у групі переходу на застосування сиролімуму розвинулася нефротична протеїнурія, яка визначається як співвідношення білка до креатиніну в сечі $> 3,5$ (46/482 [9,5 %] проти 9/239 [3,8 %]), навіть після виключення пацієнтів із нефротичною протеїнурією на вихідному рівні. Частота розвитку нефротичної протеїнурії була значно вищою в групі переходу на застосування сиролімуму порівняно з групою продовження застосування інгібіторів кальциневрину з вихідним співвідношенням білка до креатиніну в сечі > 1 (13/29 проти 1/14), за винятком пацієнтів із нефротичною протеїнурією на вихідному рівні.

ТАБЛИЦЯ 18: СЕРЕДНЄ Й МЕДІАННЕ ЗНАЧЕННЯ СПІВВІДНОШЕННЯ БІЛКА ДО КРЕАТИНІНУ В СЕЧІ (МГ/МГ) МІЖ ГРУПАМИ ЛІКУВАННЯ НА ВИХІДНОМУ РІВНІ, ЧЕРЕЗ 1 І 2 РОКИ В ГРУПІ З ВИХІДНОЮ РОЗРАХУНКОВОЮ ШКФ > 40 мл/хв

Період дослідження	Перехід на застосування сиролімуму			Продовження лікування інгібітором кальциневрину			
	N	Середній показник \pm стандартне відхилення	Медіанне значення	N	Середній показник \pm стандартне відхилення	Медіанне значення	p-значення
Вихідний рівень	410	0,35 \pm 0,76	0,13	207	0,28 \pm 0,61	0,11	0,381
1 рік	423	0,88 \pm 1,61	0,31	203	0,37 \pm 0,88	0,14	$< 0,001$
2 роки	373	0,86 \pm 1,48	0,32	190	0,47 \pm 0,98	0,13	$< 0,001$

Вищевказану інформацію слід брати до уваги при розгляді питання про перехід із застосування інгібіторів кальциневрину на препарат Рапамун у пацієнтів із стабільною функцією трансплантата нирки через відсутність доказів покращення функції нирок після переходу, а також виявлення більш значущого збільшення виділення білка із сечею та збільшення частоти розвитку нефротичної протеїнурії внаслідок лікування після переходу на застосування препарату Рапамун. Особливо це стосувалося пацієнтів із наявним патологічним виділенням білка із сечею до переходу.

Не спостерігалася будь-якої суттєвої різниці у функції нирок через 2 роки після трансплантації під час відкритого рандомізованого порівняльного багатоцентрового дослідження за участю пацієнтів після трансплантації нирки, які або переходили із застосування такролімуму на застосування сиролімуму через 3–5 місяців після трансплантації (група сиролімуму), або продовжували застосовувати такролімум. Загалом 44/131 (33,6 %) припинили лікування в групі сиролімуму проти 12/123 (9,8 %) у групі такролімуму. Більша кількість пацієнтів повідомляла про побічні реакції 130/131 (99,2 %) проти 112/123 (91,1 %), але також більша кількість пацієнтів повідомляла про припинення лікування через побічні реакції 28/131 (21,4 %) проти 4/123 (3,3 %) у групі сиролімуму порівняно з групою такролімуму.

Частота розвитку підтвердженого біопсією гострого відторгнення була вищою для пацієнтів групи сиролімуму 11/131 (8,4 %) порівняно з групою такролімуму 2/123 (1,6 %) через 2 роки після трансплантації. Частота вперше виявленого цукрового діабету після рандомізації, що визначається як 30 днів або більше тривалого або принаймні безперервного застосування протягом 25 днів будь-якого лікування з приводу цукрового діабету після рандомізації, була вищою в групі сиролімуму (15/82, 18,3 %) порівняно з групою такролімуму (4/72, 5,6 %) з рівнем глюкози натщесерце ≥ 126 мг/дл або рівнем глюкози не натщесерце ≥ 200 мг/дл. Більша частота розвитку протеїнурії спостерігалась у групі сиролімуму 19/131 (14,5 %) проти 2/123 (1,6 %) у групі такролімуму.

14.5 Перехід від схеми лікування із застосуванням інгібіторів кальциневрину до схеми лікування із застосуванням сиролімуму в пацієнтів після трансплантації печінки



Перехід від схеми лікування з інгібітором кальциневрину до схеми лікування із сиролімусом оцінювали в пацієнтів із стабільною функцією трансплантату печінки через 6–144 місяці після трансплантації. Багатоцентрове контрольоване клінічне дослідження з рандомізацією в співвідношенні 2 : 1 проводилось у 82 дослідницьких центрах у всьому світі, а також у США та країнах Європи; його метою було продемонструвати покращення функції нирок після переходу із застосування CNI на застосування препарату Рапамун без негативного впливу на ефективність або безпечність схеми лікування. Усього в дослідження було включено 607 пацієнтів.

У цьому дослідженні не вдалося підтвердити перевагу переходу на схему лікування з препаратом Рапамун, порівняно з продовженням схеми лікування з CNI, зі скоригованою за вихідною ШКФ, розрахованою за формулою Кокрофта—Голта через 12 місяців (62 мл/хв у групі переходу на застосування препарату Рапамун та 63 мл/хв у групі продовження схеми лікування з CNI). Протягом дослідження також не вдалося продемонструвати відсутність переваги щодо комплексної кінцевої точки, що складалась із втрати трансплантата та летальних наслідків (включно з пацієнтами, щодо виживання яких не було даних), у групі переходу на застосування препарату Рапамун порівняно з групою продовження схеми лікування із CNI (6,6 % проти 5,6 %). Кількість летальних наслідків у групі переходу на застосування препарату Рапамун (15/393, 3,8 %) була вищою, ніж у групі продовження схеми лікування із CNI (3/214, 1,4 %), хоча різниця не була статистично значущою. Частота передчасного припинення участі в дослідженні (переважно через побічні реакції або відсутність ефективності), побічних реакцій загалом (зокрема, інфекцій) і підтверженого біопсією гострого відторгнення трансплантата печінки через 12 місяців була суттєво вищою в групі переходу на препарат Рапамун порівняно з групою продовження застосування CNI.

14.6 Пацієнти дитячого віку після трансплантації нирки

Протягом 36-місячного відкритого рандомізованого контрольованого клінічного дослідження в 14 дослідницьких центрах країн Північної Америки проводили оцінювання препарату Рапамун за участю пацієнтів дитячого віку після трансплантації нирки (віком від 3 до < 18 років), які вважаються групою з високим імунологічним ризиком розвитку хронічної трансплантаційної нефропатії, зі встановленим в анамнезі одним або декількома випадками гострого відторгнення алотрансплантата та / або підтвердженою за допомогою біопсії нирки хронічною трансплантаційною нефропатією. Сімдесят вісім (78) пацієнтів були рандомізовані у співвідношенні 2 : 1 на лікування препаратом Рапамун (цільові концентрації сиролімуму від 5 до 15 нг/мл, хроматографічним аналізом, n = 53) у комбінації з інгібітором кальциневрину та кортикостероїдами або для продовження імуносупресивної терапії на основі інгібіторів кальциневрину (n = 25). Первинною кінцевою точкою оцінювання цього дослідження була відсутність ефективності, визначена першим випадком підтверженого біопсією гострого відторгнення, втрати трансплантата або летального наслідку, а дослідження було розроблено для демонстрації переваги застосування препарату Рапамун з імуносупресивним лікуванням із інгібіторами кальциневрину порівняно з початковою схемою лікування. Сукупна частота відсутності ефективності до 36 місяців становила 45,3 % у групі препарату Рапамун порівняно з 44,0 % у контрольній групі, і не доводила переваги такого лікування. У кожній із груп мав місце один летальний наслідок. Застосування препарату Рапамун у комбінації з інгібіторами кальциневрину та кортикостероїдами супроводжувалося підвищеним ризиком погіршення функції нирок, порушенням рівня ліпідів у сироватці крові (зокрема підвищеним рівнем тригліцеридів та холестерину в сироватці крові) та інфекціями сечовивідних шляхів [див. розділ «Особливості застосування» (5.8)]. Результати дослідження не підтримують додавання препарату Рапамун до імуносупресивної терапії з інгібіторами кальциневрину в цій групі пацієнтів дитячого віку після трансплантації нирки.

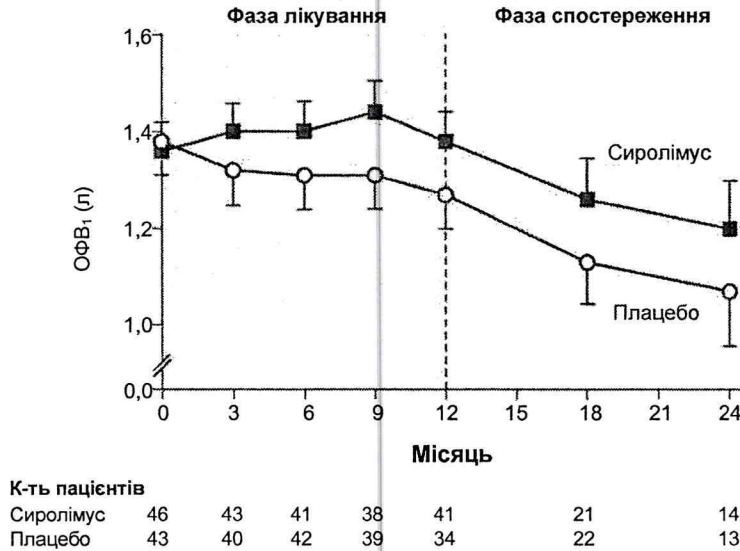
14.7 Пацієнти з лімфангіолойоміоматозом

Протягом рандомізованого подвійного сліпого багатоцентрового контрольованого дослідження проводили оцінювання безпечності й ефективності препарату Рапамун щодо лікування лімфангіолойоміоматозу (ЛЯМ). У цьому дослідженні препарат Рапамун (скоригована доза для підтримання мінімальних концентрацій у крові між 5–15 нг/мл) порівнювали з плацебо протягом 12-місячного періоду лікування, а потім 12-місячного періоду спостереження. У дослідження було включено вісімдесят дев'ять (89) пацієнтів; 43 пацієнти були рандомізовані в групу плацебо та 46 пацієнтів у групу препарату Рапамун. Первинною кінцевою точкою була різниця швидкості змін (нахилу) на місяць у об'ємі форсованого видиху за 1 секунду (ОФВ1) серед груп. Протягом періоду лікування нахил ОФВ1 становив $-12 \text{ мл} \pm 2 \text{ мл}$ на місяць у групі плацебо та $1 \text{ мл} \pm 2 \text{ мл}$ на місяць у групі препарату Рапамун (різниця між методами лікування становила 13 мл (95% ДІ: 7; 18)). Абсолютна різниця між групами щодо середнього показника змін



ОФВ1 протягом 12-місячного періоду лікування становила 153 мл, або приблизно 11 % середнього ОФВ1 на момент включення до дослідження. Подібні покращення також спостерігалися щодо форсованої вентиляційної здатності (ФВЗ). Після припинення застосування препарату Рапамун зниження функції легенів відновилось у групі препарату Рапамун та паралельно в групі плацебо (див. Рисунок 1).

РИСУНОК 1. ЗМІНИ В ОБ'ЄМІ ФОРСОВАНОГО ВИДИХУ ЗА 1 СЕКУНДУ (ОФВ1) ПІД ЧАС ФАЗ ЛІКУВАННЯ ТА СПОСТЕРЕЖЕННЯ ДОСЛІДЖЕННЯ В ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЛІМФАНГІОЛЕЙОМІОМАТОЗОМ



Швидкість змін протягом 12 місяців фактору росту судинного ендотелію (VEGF-D), лімфангіогенного фактору росту, який згідно отриманих даних був підвищеним у пацієнтів із ЛАМ, суттєво відрізнялася в групі лікування препаратом Рапамун (-88,0 пг ± 16,6 пг/мл/місяць) порівняно з групою плацебо (-2,42 пг ± 17,2 пг/мл/місяць), де різниця між методами лікування становила -86 пг/мл/місяць (95%-ий ДІ: -133; -39). Абсолютна різниця між групами щодо середнього показника зміни VEGF-D протягом 12-місячного періоду лікування становила -1017,2, або приблизно 50 % середнього VEGF-D на момент включення до дослідження.

15 ПОСИЛАННЯ

Clinical Therapeutics, Volume 22, Supplement B, April 2000 [див. розділ «Спосіб застосування та дози» (2.5)].

16 ФОРМА ВИПУСКУ, ЗБЕРІГАННЯ ТА ПОВОДЖЕННЯ З ПРЕПАРАТОМ

Оскільки препарат Рапамун не всмоктується через шкіру, немає потреби в особливих заходах перестороги. Однак у разі безпосереднього контакту розчину для перорального застосування зі шкірою або очима необхідно ретельно промити шкіру водою з милом і промити очі чистою водою.

Не застосовувати препарат Рапамун після закінчення терміну придатності. Термін придатності відповідає останньому дню вказаного місяця.

16.1 Розчин Рапамун для перорального застосування

Кожна упаковка розчину Рапамун для перорального застосування, NDC 0008-1030-06, містить одну скляну пляшку (60 мл) з жовтого скла із сиролімумом (концентрація 1 мг/мл), одну перехідну канюлю шприца для пероральної дози для встановлення в горловину пляшки, достатню кількість одноразових шприців для пероральної дози жовтого кольору і ковпачків для щоденного дозування, а також буклет.



Пляшки з розчином Рапамун для перорального застосування слід зберігати захищеними від світла в холодильнику при температурі 2–8 °С. Після відкриття пляшки вміст слід вжити протягом одного місяця. Якщо потрібно, пацієнт може зберігати пляшки при кімнатній температурі до 25 °С протягом короткого періоду часу (наприклад, не більше 15 днів для пляшок).

Для виконання дозування мають використовуватися шприц для пероральної дози жовтого кольору та ковпачок. Препарат можна зберігати в шприці не більше 24 годин при кімнатній температурі до 25 °С або в холодильнику при температурі 2–8 °С. Шприц слід утилізувати після одноразового використання. Після розведення препарат слід вжити негайно.

Розчин Рапамун для перорального застосування в пляшках може дещо помутніти під час зберігання в холодильнику. У цьому випадку залиште препарат при кімнатній температурі, а потім обережно збовтніть пляшечку до зникнення помутніння. Наявність помутніння не впливає на якість препарату.

16.2 Таблетки Рапамун

Таблетки Рапамун доступні в такій лікарській формі:

- NDC 0008-1040-05, 0,5 мг, коричневого кольору, трикутної форми, з маркуванням «RAPAMUNE 0.5 mg» з одного боку; в пляшці міститься 100 таблеток;
- NDC 0008-1040-10, 0,5 мг, коричневого кольору, трикутної форми, з маркуванням «RAPAMUNE 0.5 mg» з одного боку; в упаковці Redipak® по 100 таблеток (10 блістерів по 10 таблеток у кожному);
- NDC 0008-1041-05, 1 мг, білого кольору, трикутної форми, з маркуванням «RAPAMUNE 1 mg» з одного боку; в пляшці міститься 100 таблеток;
- NDC 0008-1041-10, 1 мг, білого кольору, трикутної форми, з маркуванням «RAPAMUNE 1 mg» з одного боку; в упаковці Redipak® по 100 таблеток (10 блістерів по 10 таблеток у кожному);
- NDC 0008-1042-05, 2 мг, від жовтого до бежевого кольору, трикутної форми, з маркуванням «RAPAMUNE 2 mg» з одного боку; в пляшці міститься 100 таблеток.

Таблетки Рапамун слід зберігати при температурі від 20 °С до 25 °С [згідно рекомендацій Фармакопеї США «Контрольована кімнатна температура»]. Використовуйте упаковку, щоб захистити блістери та пластини від світла. Виконуйте дозування до щільної, світлостійкої ємності згідно зі вказівками Фармакопеї США.

17 ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ

Порадьте пацієнтам, членам їхніх сімей та особам, що доглядають хворих, ознайомитися з Інформацією про лікарський засіб для пацієнта та Інструкцією щодо приймання розчину для перорального застосування, а також допоможіть їм зрозуміти їхній зміст. Повний текст Інформації про лікарський засіб для пацієнта й Інструкції щодо застосування розчину для перорального застосування наведений у кінці цього документа.

Див. затверджену FDA Інформацію про лікарський засіб для пацієнта та Інструкцію щодо застосування розчину для перорального застосування.

17.1 Дозування

Слід надати пацієнтам вичерпні вказівки щодо дозування [див. «Затверджена FDA Інформація про лікарський засіб для пацієнта»].

17.2 Випадки раку шкіри

Слід попередити пацієнтів, що через підвищений ризик раку шкіри вплив сонячного та ультрафіолетового (УФ) світла слід обмежити використанням захисного одягу та сонцезахисного крему широкого



спектра дії з високим захисним фактором [див. розділ «Особливості застосування» (5.18)].

17.3 Період вагітності та годування груддю

Слід попередити пацієнок репродуктивного віку запобігати вагітності протягом усього періоду лікування та 12 тижнів після припинення лікування препаратом Рапамун. Застосування препарату Рапамун під час вагітності може спричинити шкідливий вплив на плід. Слід попередити вагітну жінку про потенційний ризик для плоду. Перед прийняттям рішення щодо годування груддю слід попередити пацієнтку про те, що вплив годування груддю під час застосування цього препарату невідомий, але наявна ймовірність розвитку серйозних побічних явищ [див. розділ «Особливості застосування» (5.15), «Застосування в окремих групах пацієнтів» (8.1, 8.2, 8.3)].

17.4 Безпліддя

Слід попередити пацієнтів чоловічої та жіночої статі, що препарат Рапамун може спричинити порушення фертильності [див. розділ «Особливості застосування» (5.16), «Побічні реакції» (6.7), «Застосування в окремих групах пацієнтів» (8.1, 8.3), «Доклінічна токсикологія» (13.1)].

Інформація про застосування цього препарату може бути оновлена. Поточну версію повної інструкції для медичного застосування лікарського засобу можна отримати за адресою: www.pfizer.com.

Дистриб'ютор

[Логотип:
Pfizer]

Вайет Фармасьютікалз ЛЛС/

Wyeth Pharmaceuticals LLC

Дочірня компанія Пфайзер, Інк./Pfizer, Inc., Філадельфія,
шт. Пенсильванія, 19101/Philadelphia, PA 19101

LAB-0473-14.0



ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ ПАЦІЄНТА ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ

Таблетки РАПАМУН (RAAP-a-mune) (сиролімуc)

Розчин РАПАМУН для перорального застосування (сиролімуc)

Яку найважливішу інформацію слід знати про препарат РАПАМУН?

Препарат РАПАМУН може спричиняти серйозні побічні реакції, зокрема:

1. підвищений ризик зараження інфекціями. Наявна ймовірність зараження інфекціями, особливо спричинених вірусами, бактеріями та грибами (дріжджами). Лікар може призначити Вам лікарські засоби для попередження розвитку деяких інфекцій.

Якщо під час застосування препарату Рапамун у Вас спостерігаються симптоми інфекції (зокрема підвищення температури або озноб), негайно зверніться до лікаря;

2. підвищений ризик розвитку певних видів раку. Люди, які приймають препарат Рапамун, схильні до підвищеного ризику розвитку лімфоми та інших видів раку, особливо раку шкіри. Проконсультуйтеся з лікарем щодо ризику розвитку раку.

Не доведено безпечність та ефективність препарату РАПАМУН для людей після трансплантації печінки або легенів. Застосування препарату РАПАМУН може спричинити серйозні ускладнення та летальні наслідки в людей після трансплантації печінки або легенів. У разі трансплантації печінки або легенів не слід приймати препарат РАПАМУН без попередньої консультації з лікарем.

Інформацію щодо інших побічних реакцій препарату РАПАМУН див. у розділі «Які можливі побічні реакції на препарат РАПАМУН?».

Що таке РАПАМУН?

РАПАМУН — це рецептурний лікарський засіб для профілактики відторгнення трансплантата нирки (лікарський засіб проти відторгнення) у людей віком від 13 років. Відторгнення відбувається, коли імунна система організму розпізнає новий орган як «чужорідну» загрозу й атакує його.

Препарат РАПАМУН застосовується з іншими лікарськими засобами, наприклад, циклоспорином (Генграф, Неорал, Сандіmun) та кортикостероїдами. Лікар вирішить:

- чи підходить Вам лікування препаратом РАПАМУН; та
- як найкраще застосовувати цей препарат із циклоспорином та кортикостероїдами після трансплантації.

Наразі невідомо, чи є препарат РАПАМУН безпечним та ефективним для дітей молодше 13 років.

РАПАМУН — це рецептурний лікарський засіб, який також застосовується для лікування лімфангіолейоміоматозу (ЛАМ).

ЛАМ — це рідкісне прогресуюче захворювання легенів, яке вражає переважно жінок репродуктивного віку.

Кому не слід приймати РАПАМУН?

Не слід приймати препарат РАПАМУН, якщо у Вас алергія на сиролімуc або будь-яку іншу речовину препарату. Повний перелік речовин, що входять до складу препарату РАПАМУН, Ви можете знайти в кінці цього листка-вкладки.

Що слід повідомити лікарю перед початком застосування препарату РАПАМУН?

- Ви маєте порушення функції печінки;
- Ви маєте рак шкіри або його наявність у сімейному анамнезі;
- Ви маєте високий рівень холестерину або тригліцеридів (жирів у крові);
- Ви вагітні або є жінкою репродуктивного віку; Препарат РАПАМУН може завдати шкоди плоду. Не слід вагітніти під час лікування та протягом 12 тижнів після закінчення лікування препаратом РАПАМУН. Для запобігання вагітності жінкам репродуктивного віку слід використовувати ефективні засоби контрацепції під час лікування і протягом 12 тижнів після останнього застосування препарату РАПАМУН. Проконсультуйтеся з лікарем щодо найкращого методу контрацепції протягом цього періоду. Якщо Ви завагітніли або вважаєте, що завагітніли під час лікування і протягом 12 тижнів після останнього застосування препарату РАПАМУН, негайно зверніться до лікаря.
- Немає даних щодо впливу препарату РАПАМУН на грудне молоко. Однак наявний ризик розвитку серйозних побічних реакцій у немовлят на грудному вигодовуванні. Якщо Ви приймаєте препарат РАПАМУН, разом з лікарем слід вирішити щодо найкращого способу годування дитини.

Розкажіть лікарю про всі лікарські засоби, які Ви приймаєте, включно з рецептурними й безрецептурними препаратами, вітамінами та біодобавками. Застосування препарату РАПАМУН у комбінації з іншими лікарськими засобами може впливати на їхню активність, спричиняючи розвиток серйозних побічних реакцій.

РАПАМУН може впливати на дію інших препаратів, а інші препарати можуть впливати на дію препарату РАПАМУН.

Особливо важливо повідомити лікарю, якщо Ви приймаєте:

- лікарський засіб для зниження рівня холестерину або тригліцеридів;
- циклоспорин (зокрема Генграф, Неорал, Сандіmun) або такролімуc (Програф) або інші імуносупресивні лікарські засоби;
- антибіотик;
- протигрибковий препарат;
- лікарські засоби від підвищеного тиску або серцево-судинних захворювань;
- протиеудомні лікарські засоби;
- лікарські засоби для лікування підвищеної кислотності в шлунку, виразкової хвороби або інших шлунково-кишкових захворювань;
- бромокриптин мезилат (Парлодель, Циклосет);



- даназол;
- лікарські засоби для лікування ВІЛ або гепатиту С;
- звиробій звичайний.

Як слід приймати препарат РАПАМУН?

- Для отримання інформації щодо належного способу приймання розчину РАПАМУН для перорального застосування прочитайте супровідні інструкції із застосування.
- Приймайте препарат РАПАМУН згідно отриманих вказівок лікаря.
- Лікар повідомить Вам в якій дозі та коли приймати препарат РАПАМУН. Не змінюйте дозу препарату без відповідної вказівки лікаря.
- У разі одночасного застосування циклоспорин (Генграф, Неорал, Сандімун) слід застосовувати препарат РАПАМУН і циклоспорин з інтервалом приблизно 4 години.
- Не припиняйте приймати препарат РАПАМУН або інші лікарські засоби проти відторгнення без відповідної вказівки лікаря.
- Лікар буде перевіряти рівень препарату РАПАМУН у крові. Залежно від результатів аналізу крові лікар може змінити дозу препарату РАПАМУН.
- Препарат РАПАМУН необхідно приймати перорально один раз на добу щоденно.
- Не роздавлюйте, розжовуйте або розламуюте таблетки РАПАМУН. Повідомте лікаря, якщо у Вас виникають труднощі при проковтуванні таблеток РАПАМУН. Лікар може призначити Вам препарат РАПАМУН у вигляді розчину.
- Приймайте всі дози препарату РАПАМУН в однаковий спосіб під час або між прийманнями їжі. Їжа може впливати на об'єм лікарського засобу, що потрапляє в кров. Застосування кожної дози препарату РАПАМУН в однаковий спосіб сприяє збереженню його стабільної концентрації в крові. Не приймайте препарат РАПАМУН з грейпфрутовим соком.
- Розчин РАПАМУН для перорального застосування може дещо помутніти під час зберігання в холодильнику. У цьому випадку залиште його при кімнатній температурі, а потім обережно збовтайте пляшечку до зникнення помутніння.
- У разі потрапляння розчину РАПАМУН для перорального застосування на шкіру промийте ділянку водою з милом.
- У разі потрапляння розчину РАПАМУН для перорального застосування в очі промийте їх водою.
- Якщо Ви прийняли більше необхідної дози препарату, негайно зверніться до лікаря або до найближчого відділення швидкої допомоги.

Чого слід уникати протягом застосування препарату РАПАМУН?

- Уникайте застосування живих вакцин під час приймання препарату РАПАМУН. Приймання препарату РАПАМУН може зменшувати ефективність деяких вакцин.
- Обмежте час перебування на сонячному та ультрафіолетовому світлі. Прикривайте шкіру одягом та використовуйте сонцезахисний крем широкого спектра дії з високим захисним фактором через підвищений ризик розвитку раку шкіри при лікуванні препаратом РАПАМУН.

Які можливі побічні реакції на препарат РАПАМУН? Препарат РАПАМУН може спричинити серйозні побічні реакції, включаючи наступні.

- Див. «Яку найважливішу інформацію слід знати про препарат РАПАМУН?»
- **Серйозні алергічні реакції.** Повідомте лікаря або негайно зверніться за медичною допомогою, якщо у Вас з'явився будь-який із таких симптомів алергічної реакції:
 - набряк обличчя, очей або ротової порожнини;
 - утруднене дихання або хрипи;
 - відчуття стиснення в горлі;
 - біль або стиснення в грудях;
 - відчуття запаморочення або втрата свідомості;
 - висип або лущення шкіри;
- **Набряки.** У кінцівках і різних тканинах організму, зокрема в серцевій сумці або легенях, може накопичуватись рідина. Повідомте лікаря при появі утруднення дихання.
- **Погане загоєння ран.** Препарат РАПАМУН може призвести до повільного або поганого загоєння ран. Повідомте лікаря, якщо у Вас спостерігається почервоніння або дренування, рана не загоюється або відкривається.
- **Підвищений рівень холестерину та тригліцеридів (ліпідів або жиру) у крові.** Лікар має назначати аналізи крові для перевірки рівня ліпідів під час лікування препаратом РАПАМУН. Якщо рівень ліпідів занадто високий, лікар може назначити лікування дієтою, фізичними вправами або лікарськими засобами. Під час лікування препаратом РАПАМУН рівень холестерину та тригліцеридів у крові може залишатися високим, навіть якщо Ви дотримуетесь призначеного плану лікування.
- **Вплив на функцію нирок.** Коли препарат РАПАМУН застосовується в комбінації із циклоспорином (Генграф, Неорал, Сандімун), це може вплинути на функціонування трансплантованої нирки. Лікар має регулярно назначати аналізи для перевірки функції нирок протягом приймання препарату РАПАМУН із циклоспорином (препаратами Генграф, Неорал, Сандімун).
- **Підвищений вміст білка в сечі.** Лікар може регулярно перевіряти вміст білка в сечі.
- **Підвищений ризик вірусних інфекцій.**
 - Деякі віруси можуть жити у Вашому організмі та спричинити розвиток активних форм інфекції під час ослаблення імунної системи. ВК-вірус може вплинути на роботу нирки та спричинити збій у функціонуванні трансплантованої нирки.



- Певний вірус може викликати рідкісну серйозну інфекцію головного мозку, так звану прогресуючу мультифокальну лейкоенцефалопатію (ПМЛ). ПМЛ зазвичай призводить до летальних наслідків або тяжкої інвалідності. негайно зверніться до лікаря, якщо Ви помітили розвиток нових порушень або погіршення стану здоров'я, а саме:
 - сплутаність свідомості;
 - раптові зміни характеру мислення, ходи, сили з одного боку тіла;
 - інші порушення, які тривають протягом декількох днів.
- **Порушення функції легень або дихання.** У деяких випадках це може призвести до летальних наслідків. Повідомте лікаря, якщо у Вас з'явився або погіршується кашель, задишка, утруднене дихання або нові порушення дихання. Можливо, лікареві доведеться зупинити або зменшити дозу препарату РАПАМУН.
- **Порушення згортання крові.** Застосування препарату РАПАМУН у комбінації із циклоспорином або такролімусом може спричинити розвиток порушень згортання крові. Повідомте лікаря, якщо у Вас спостерігаються незрозумілі кровотечі або синці.
- **Можлива шкода для плоду.** Препарат РАПАМУН може завдати шкоди плоду. Не слід вагітніти під час лікування та протягом 12 тижнів після закінчення лікування препаратом РАПАМУН. Див. «Що слід повідомити лікарю перед початком застосування препарату РАПАМУН?».

Дуже часті побічні реакції препарату РАПАМУН у людей після трансплантації нирки включають:

- підвищений тиск;
- біль (включно з болем у животі та суглобах);
- діарея;
- головний біль;
- підвищення температури;
- інфекція сечовивідних шляхів;
- низький рівень еритроцитів (анемія);
- нудота;
- низький рівень тромбоцитів (клітини, які допомагають згортанню крові);
- високий рівень цукру в крові (діабет).

Дуже часті побічні реакції препарату РАПАМУН у людей із ЛАМ включають:

- виразки в ротовій порожнині;
- діарея;
- біль у животі;
- нудота;
- біль у горлі;
- акне;
- біль у грудях;
- інфекція верхніх дихальних шляхів;
- головний біль;
- запаморочення;
- біль у м'язах.

Інші побічні реакції, які можуть виникнути при застосуванні препарату РАПАМУН

- Препарат може впливати на фертильність жінок та на здатність завагітніти. Проконсультуйтеся з лікарем, якщо це питання хвилює Вас.
- Препарат може впливати на фертильність чоловіків та на здатність зачаття. Проконсультуйтеся з лікарем, якщо це питання хвилює Вас.

Повідомте лікарю, якщо у Вас спостерігаються побічні реакції, які Вас турбують та не припиняються.

Це не всі побічні реакції, що можуть виникати під час застосування препарату РАПАМУН. Для отримання додаткової інформації зверніться до лікаря або фармацевта.

Зверніться до лікаря для отримання консультації щодо побічних реакцій. Ви можете повідомити про побічні реакції до Управління з контролю якості харчових продуктів та лікарських засобів США (FDA) за номером телефону 1-800-FDA-1088.

Як слід зберігати препарат РАПАМУН?

Таблетки РАПАМУН

- Зберігати таблетки РАПАМУН при кімнатній температурі від 20 °C до 25 °C.
- Блістери та пластини: зберігати таблетки в оригінальній блістерній упаковці. Використовувати упаковку для захисту блістерів та пластин від світла.
- Пляшки: зберігати пляшку з таблетками РАПАМУН щільно закритою.

Розчин РАПАМУН для перорального застосування

- Зберігати пляшки з розчином РАПАМУН для перорального застосування в холодильнику при температурі 2–8 °C.
- Зберігати в захищеному від світла місці.
- За необхідності пляшки з розчином РАПАМУН для перорального використання можна зберігати при кімнатній температурі до 25 °C протягом 15 днів.
- Відкрити пляшку з розчином РАПАМУН для перорального застосування слід вжити протягом 1 місяця
- Відразу викинути розведений розчин РАПАМУН для перорального застосування.

Не застосовувати препарат Рапамун після закінчення терміну придатності. Термін придатності відповідає останньому дню вказаного місяця. Не зберігати лікарський препарат із терміном використання, що закінчився, а також якщо він більше не потрібний.

Зберігати препарат РАПАМУН та всі лікарські засоби в недоступному для дітей місці.



Загальна інформація щодо безпечного та ефективного застосування препарату РАПАМУН.

Інші лікарські засоби виписують для цілей, відмінних від тих, що перелічені в Інформації про лікарський засіб. Не застосовуйте препарат РАПАМУН для лікування захворювання, для якого його не призначали. Не передавайте препарат РАПАМУН іншим людям, навіть якщо в них такі самі симптоми, як і у Вас. Це може завдати їм шкоди. В цій Інформації про лікарський засіб підсумовуються найважливіші дані про препарат РАПАМУН. Щоб отримати більше інформації зверніться до свого лікаря. Ви можете попросити в лікаря або фармацевта інформацію про препарат РАПАМУН для працівників охорони здоров'я. Додаткову інформацію можна отримати на вебсайті www.rapamune.com або за телефоном 1-800-934-5556.

Які речовини входять до складу препарату РАПАМУН?

Діюча речовина: сиролімус
Допоміжні речовини: розчин РАПАМУН для перорального застосування: Phosal 50 PG® (фосфатидилхолін, пропіленгліколь, моно- та дигліцерида, етанол, соєві жирні кислоти та аскорбілпальмітат) та полісорбат 80. Розчин РАПАМУН для перорального застосування містить 1,5–2,5 % етанолу. Допоміжні речовини: таблетки РАПАМУН: сахароза, лактоза, поліетиленгліколь 8000, сульфат кальцію, мікрокристалічна целюлоза, фармацевтична глазур, тальк, діоксид титану, стеарат магнію, повідон, полоксамер 188, поліетиленгліколь 20 000, гліцерилмоноолеат, карнаубський віск, *dl*-альфа-токоферол та інші речовини. Лікарські форми із дозуванням 0,5 мг та 2 мг також містять жовтий оксид заліза та коричневий оксид заліза.

Дистриб'ютор

[Логотип: **Вайет Фармасьютікалз ЛЛС/ Wyeth Pharmaceuticals LLC**
Pfizer]
Дочірня компанія Пфайзер,
Інк./Pfizer, Inc., Філадельфія,
шт. Пенсильванія, 19101/Philadelphia,
PA 19101

Для таблеток і розчину Рапамун для перорального застосування:
LAB-0578-8.0



ІНСТРУКЦІЇ ЩОДО ЗАСТОСУВАННЯ

РАПАМУН /RAAP-a-mune/ (сиролімуc)

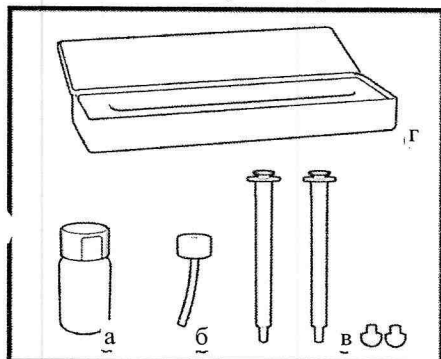
Розчин для перорального застосування

Обов'язково прочитайте та зрозумійте зміст наведених нижче вказівок щодо правильного розведення та приймання розчину РАПАМУН для перорального застосування. Проконсультуйтеся з лікарем або фармацевтом, якщо Ви в чомусь не впевнені.

Важливо!

- Завжди тримайте пляшку у вертикальному положенні.
- Набраний у шприц розчин РАПАМУН для перорального застосування можна зберігати при кімнатній температурі 25 °С або в холодильнику при температурі 2–8 °С протягом 24 годин. Див. «Як слід зберігати препарат РАПАМУН?» в кінці цієї інструкції щодо застосування.
- Розчин РАПАМУН для перорального застосування може дещо помутніти під час зберігання в холодильнику. У цьому випадку залиште його при кімнатній температурі, а потім обережно збовтайте пляшечку до зникнення помутніння.
- Для розведення розчину РАПАМУН для перорального застосування використовуйте лише скляну або пластикову ємність.
- Якщо Ви доглядаєте за хворим, уникайте потрапляння розчину РАПАМУН для перорального застосування на шкіру або в очі. У разі потрапляння розчину РАПАМУН для перорального застосування на шкіру промийте ділянку водою з милом. У разі потрапляння розчину для перорального застосування в очі промийте їх водою.
- При проливанні розчину РАПАМУН для перорального застосування промокніть місце сухим паперовим рушником, а потім протріть ділянку вологим паперовим рушником. Викиньте використані паперові рушники в смітник і ретельно вимийте руки водою з милом.

Кожна упаковка розчину РАПАМУН для перорального використання містить таке:



- а) скляна пляшка (60 мл) з жовтого скла із сиролімуcом (концентрація 1 мг/мл), 1 шт.;
- б) перехідна канюля шприца для пероральної дози для встановлення в горловину пляшки, 1 шт.;
- в) достатня кількість одноразових шприців для пероральної дози жовтого кольору і ковпачків для щоденного дозування;
- г) футляр, 1 шт.

Також Вам знадобляться:

- скляна або пластикова ємність;
- 180 мл води або апельсинового соку.

Рисунок 1. Відкриття пляшки



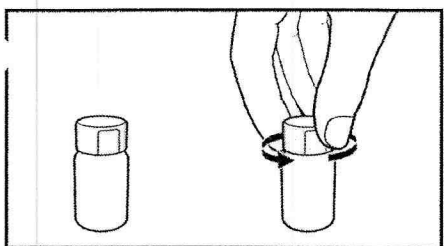


Рисунок 2. Розміщення перехідної канюлі

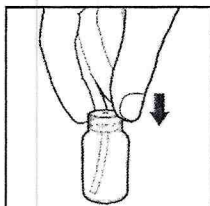


Рисунок 3. Розміщення шприца

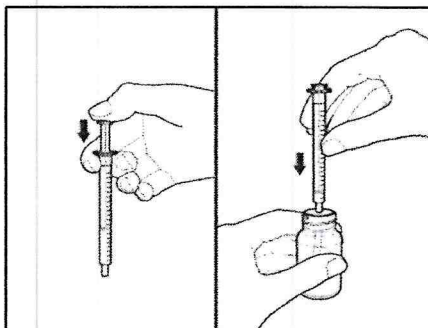


Рисунок 4. Забір розчину

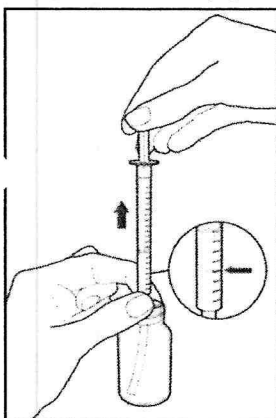


Рисунок 5. Закупорювання шприца

1. Відкрийте пляшку з розчином.
 - Зніміть запобіжний ковпачок, стиснувши виступи з кожного боку ковпачка та покрутивши проти годинникової стрілки (Рисунок 1).

2. Під час першого використання пляшки з розчином РАПАМУН для перорального використання:

- розмістіть перехідну канюлю шприца для пероральної дози (пластикову трубку із пробкою) щільно до пляшки, доки вона не вирівняється з верхньою частиною пляшки (рис. 2);
- не виймайте перехідну канюлю шприца для пероральної дози з пляшки після розміщення.

3. Використовуйте новий одноразовий шприц для пероральної дози жовтого кольору для забору кожної дози розчину РАПАМУН для перорального застосування.

- До кінця натисніть на поршень одноразового шприца для пероральної дози жовтого кольору (спустіть повітря).
- Потім щільно розмістіть шприц для пероральної дози в отвір перехідної канюлі (рис. 3).

4. Виконайте забір необхідної кількості розчину РАПАМУН для перорального застосування:

- плавно потягніть поршень шприца, поки рівень перорального розчину не зрівняється з позначкою на шприці для необхідної дози;
- завжди тримайте пляшку у вертикальному положенні;
- у разі появи бульбашок у шприці з пероральним розчином, злийте вміст шприца у пляшку та повторіть крок 4 (рис. 4);
- можливо, для забору необхідної дози препарату Вам доведеться повторити крок 4 кілька разів.

5. Якщо Ви отримали вказівки від лікаря



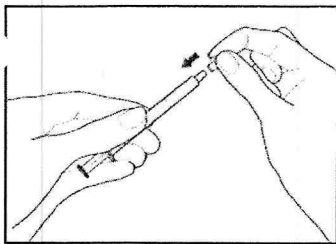


Рисунок 6. Розміщення шприца в футляр

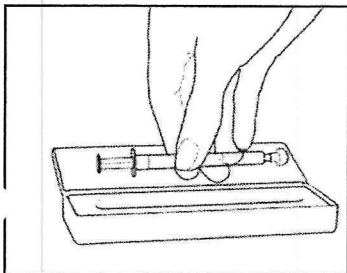
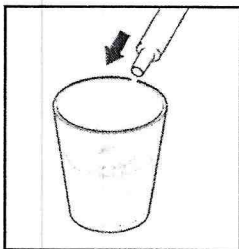


Рисунок 7. Спорожнення вмісту шприца у скляну ємність



носити лікарський засіб з собою:

- необхідно виконати забір кожної дози розчину РАПАМУН для перорального використання в шприц для пероральної дози. Надійно розмістіть ковпачок на кожен шприц. Ковпачок повинен закріпитися на своєму місці (Рисунок 5);
- помістіть закупорений шприц у футляр у комплекті (Рисунок 6);

Якщо Вам потрібно більше 1 футляра, зверніться до лікаря або фармацевта.

- для вказівок щодо зберігання див. розділ «Як слід зберігати препарат РАПАМУН?».

6. Приймання дози розчину РАПАМУН для перорального застосування:

- підготуйте чисту рівну робочу поверхню. Покладіть на робочу поверхню чистий паперовий рушник. Вимийте і висушіть руки;
- спорожніть вміст шприца у скляну або пластикову ємність з 60 мл (1/4 склянки) води або апельсинового соку, ретельно перемішайте протягом 1 хвилини та одразу випийте (Рисунок 7);
- якщо для призначеної дози необхідно використати більше 1 шприца, вилийте розчин для перорального застосування з усіх шприців в одну скляну або пластикову ємність з водою чи апельсиновим соком;
- знову наповніть ємність щонайменше 120 мл (1/2 склянки) води або апельсинового соку, ретельно перемішайте та випийте. Не розводьте та не запивайте розчин РАПАМУН для перорального застосування яблучним соком, грейпфрутовим соком або іншими рідинами. Для розведення розчину РАПАМУН для перорального застосування слід використовувати лише скляні або пластикові ємності;

- шприц та ковпачок слід використовувати лише один раз, а потім утилізувати;

- викиньте паперовий рушник та протріть робочу поверхню. Вимийте руки.

7 Завжди зберігайте пляшки з лікарським



засобом у холодильнику.

Як слід зберігати препарат РАПАМУН?

- Зберігати пляшки з розчином РАПАМУН для перорального застосування в холодильнику при температурі 2–8 °С.
- Зберігати в захищеному від світла місці.
- Набраний у шприц розчин РАПАМУН для перорального застосування можна зберігати за кімнатної температури 25 °С або в холодильнику при температурі 2–8 °С протягом 24 годин.
- За необхідності пляшки з розчином РАПАМУН для перорального використання можна зберігати при кімнатній температурі до 25 °С протягом 15 днів.
- Відкриту пляшку з розчином РАПАМУН для перорального застосування слід вжити протягом 1 місяця.
- Відразу випити розведений розчин РАПАМУН для перорального застосування.

Зберігати препарат РАПАМУН та всі лікарські засоби в недоступному для дітей місці.

Цю інструкцію щодо застосування було схвалено Управлінням із контролю якості харчових продуктів та лікарських засобів США (FDA).

Дистриб'ютор

[Логотип:
Pfizer]

**Вайет Фармасьютікалз ЛЛС/
Wyeth Pharmaceuticals LLC**

Дочірня компанія Пфайзер,
Інк./Pfizer, Inc., Філадельфія,
шт. Пенсильванія, 19101/Philadelphia,
PA 19101

LAB-0579-4.0

Редакція: січень 2020 р.

