

Rapamune[®]

sirolimo

Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.

Drágeas

1mg e 2 mg

RAPAMUNE® **sirolimo**

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome comercial: Rapamune®

Nome genérico: sirolimo

APRESENTAÇÕES

Rapamune® 1 mg em embalagem contendo 60 drágeas.

Rapamune® 2 mg em embalagem contendo 30 drágeas.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 13 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada drágea de **Rapamune®** 1 mg ou 2 mg contém 1 mg ou 2 mg de sirolimo, respectivamente.

Excipientes: lactose monoidratada, macrogol, estearato de magnésio, talco, monooleato de glicerila, goma laca, sulfato de cálcio anidro, celulose microcristalina, sacarose (açúcar), dióxido de titânio, poloxâmer, povidona, dl-alfa-tocoferol (vitamina E), cera de carnaúba, essências minerais inodoras, tinta Opacode vermelha, propilenoglicol, óxido férrico amarelo (para drágeas 2 mg) e óxido férrico marrom (para drágeas 2 mg).

II - INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Rapamune® (sirolimo) drágea é indicado para prevenção da rejeição de órgãos em transplantados renais. Recomenda-se que seja utilizado inicialmente em regimes terapêuticos com a ciclosporina e corticosteroides.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

O sirolimo é um imunossupressor (medicamento que inibe o sistema imunológico) que, diferentemente de outros imunossupressores, inibe a proliferação celular e a produção de anticorpos. O sirolimo liga-se a uma proteína chamada mTOR (*Mammalian Target of Rapamycin*), inibindo sua atividade, e assim suprimindo a proliferação de células.

O tempo para o medicamento atingir a concentração máxima no sangue é de aproximadamente 3 horas.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Rapamune® é contraindicado a pessoas com alergia conhecida a qualquer um de seus componentes.

Este medicamento é contraindicado para menores de 13 anos de idade.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Informe seu médico se você tem ou teve problemas no fígado ou alguma doença que possa ter afetado este órgão, já que isto pode alterar a dose de **Rapamune®**.

A imunossupressão pode causar aumento da susceptibilidade a infecções e possível desenvolvimento de linfoma. Apenas os médicos com experiência em terapia imunossupressora e no tratamento de pacientes transplantados renais devem utilizar **Rapamune®**. O médico responsável pela terapia de manutenção deve ter todas as informações necessárias para o acompanhamento do paciente.

As drogas imunossupressoras podem diminuir a capacidade de defesa do seu organismo, podendo aumentar o risco de desenvolver câncer dos tecidos linfóides ou de pele.

Os pacientes devem ser avisados que a exposição à luz do sol e aos raios UV somente deve ser feita se estiverem vestindo roupas que os protejam e se estiverem usando protetor solar com um alto fator de proteção devido ao risco aumentado de câncer de pele.

Ainda não foram realizados estudos dos efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas. Portanto, os pacientes em uso de **Rapamune®** devem ser advertidos para não dirigir veículos ou operar máquinas.

Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informe seu médico se está amamentando.

É necessário usar métodos contraceptivos eficazes antes do início, durante e por 12 semanas após o término do tratamento com **Rapamune®**. Em caso de dúvida, consulte seu médico.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Atenção: Este medicamento contém açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de Diabetes.

Atenção: Este medicamento contém corantes que podem, eventualmente, causar reações alérgicas.

Medicamentos imunossupressores podem ativar focos primários de tuberculose. Os médicos que acompanham pacientes sob imunossupressão devem estar alertas quanto à possibilidade de surgimento de doença ativa, tomando, assim, todos os cuidados para o diagnóstico precoce e tratamento.

Interações Medicamentosas

Inibidores e Indutores da Isoenzima 3A4 do Citocromo P450 (CYP3A4) e Glicoproteína-P (P-gp)

Não se recomenda a administração concomitante do **Rapamune**[®] com inibidores potentes da CYP3A4 (como cetoconazol, voriconazol, itraconazol, telitromicina ou claritromicina) ou indutores da CYP3A4 (como rifampicina ou rifabutina). O sirolimo é amplamente metabolizado pela isoenzima CYP3A4 na parede intestinal e no fígado e atravessa o contrafluxo dos enterócitos do intestino delgado pelo refluxo da glicoproteína-P (P-gp). Consequentemente, a absorção e a subsequente eliminação do sirolimo absorvido sistemicamente podem ser influenciadas por medicamentos que afetam estas proteínas. Inibidores da CYP3A4 e P-gp podem elevar os níveis de sirolimo. Indutores da CYP3A4 e P-gp podem reduzir os níveis de sirolimo. Em pacientes com indicação para tratamento com indutores ou inibidores potentes da CYP3A4 e da P-gp, deve-se considerar o uso de agentes terapêuticos alternativos com menor potencial de inibição ou indução da CYP3A4.

Substâncias que inibem a CYP3A4 incluem, mas não se limitam a:

- Bloqueadores do canal de cálcio: diltiazem, nicardipina, verapamil.
- Antifúngicos: clotrimazol, fluconazol, itraconazol, cetoconazol, voriconazol.
- Antibióticos: claritromicina, eritromicina, telitromicina, troleandomicina.
- Agentes procinéticos gastrointestinais: cisaprida, metoclopramida.
- Outros: bromocriptina, cimetidina, ciclosporina, danazol, inibidores da protease (utilizados no tratamento de HIV e hepatite C, que incluem medicamentos como ritonavir, indinavir, boceprevir e telaprevir).
- Suco de pomelo.

Substâncias que induzem a CYP3A4 incluem, mas não se limitam a:

- Anticonvulsivantes: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína.
- Antibióticos: rifabutina, rifampicina, rifapentina.
- Fitoterápicos: erva de São João (*Hypericum perforatum*, hipericina).

A interação farmacocinética de sirolimo com outros medicamentos que sejam administrados concomitantemente está discutida abaixo. Estudos de interações medicamentosas foram conduzidos como segue:

- diltiazem

O diltiazem é um substrato e inibidor da CYP3A4 e P-gp. Os níveis do sirolimo devem ser monitorados e pode ser necessário reduzir a dose se o diltiazem for administrado concomitantemente.

- verapamil

O verapamil é um inibidor da CYP3A4. Os níveis de sirolimo devem ser monitorados e deve-se considerar uma redução adequada da dose dos dois medicamentos.

- eritromicina

A eritromicina é um inibidor da CYP3A4. Os níveis de sirolimo devem ser monitorados e deve-se considerar uma redução adequada da dose dos dois medicamentos.

- cetoconazol

O cetoconazol é um potente inibidor da CYP3A4 e P-gp. A administração concomitante do **Rapamune**[®] com cetoconazol não é recomendada.

A dose única do **Rapamune**[®] não alterou as concentrações plasmáticas do cetoconazol no estado de equilíbrio em 12 horas.

- rifampicina

A rifampicina é um potente indutor da CYP3A4 e da P-gp. A administração concomitante do **Rapamune**[®] com rifampicina não é recomendada.

Ausência de Interações Medicamentosas

Não foram observadas nos estudos realizados interações significativas de sirolimo com: aciclovir, atorvastatina, digoxina, glibenclamida (gliburida), nifedipina, 0,3 mg norgestrel/0,03 mg etinilestradiol, metilprednisolona, sulfametoxazol/trimetoprima e tacrolimo.

ciclosporina

A ciclosporina é um substrato e inibidor da CYP3A4 e da P-gp.

Os pacientes que recebem sirolimo e ciclosporina devem ser monitorados quanto ao desenvolvimento de rabdomiólise (ver Precauções).

- ciclosporina em microemulsão [(ciclosporina, USP) MODIFICADA]

Recomenda-se que o **Rapamune**® seja administrado 4 horas após a dose da ciclosporina em microemulsão [(ciclosporina, USP) MODIFICADA].

Inibidores da HMG-CoA Redutase, Fibratos

Os pacientes que recebem **Rapamune**® e inibidores da HMG-CoA redutase e/ou fibratos devem ser monitorados quanto ao desenvolvimento de rabdomiólise.

Inibidores da calcineurina

Foi relatada síndrome urêmica hemolítica/púrpura trombocitopênica trombótica/microangiopatia trombótica (SUH/PTT/MAT) induzida pelo inibidor da calcineurina nos pacientes que receberam sirolimo com um inibidor da calcineurina (ver Precauções).

Vacinação

Os imunossupressores podem comprometer a resposta à vacinação. Durante o tratamento com imunossupressores, incluindo o **Rapamune**®, a vacinação pode ser menos eficaz. Deve-se evitar a administração de vacinas com microrganismos vivos atenuados durante o tratamento com **Rapamune**®.

Alimentação

A ingestão concomitante de alimentos altera a biodisponibilidade do sirolimo após a administração de **Rapamune**® drágeas. Portanto, deve-se optar pela administração do **Rapamune**® consistentemente com ou sem alimentos para minimizar a variabilidade de nível sanguíneo.

O suco de pomelo (grapefruit) reduz o metabolismo do medicamento mediado pela CYP3A4 e potencialmente aumenta o contrafluxo do fármaco dos enterócitos do intestino delgado mediado pela P-gp. Esse suco não deve ser administrado com **Rapamune**® drágeas.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Rapamune® deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Características do produto:

A drágea de **Rapamune**® 1 mg é branca, triangular com a impressão “RAPAMUNE 1 mg” em tinta vermelha.

A drágea de **Rapamune**® 2 mg é amarela a bege, triangular com a impressão “RAPAMUNE 2 mg” em tinta vermelha.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Rapamune® deve ser usado apenas por via oral. Tome sempre o medicamento exatamente como orientado por seu médico.

O médico responsável pela terapia de manutenção deve ter todas as informações necessárias para o acompanhamento do paciente.

Pacientes com Risco Imunológico Baixo a Moderado

Terapia com Rapamune® combinado à ciclosporina:

Em receptores de um primeiro transplante renal, deve-se administrar uma dose de ataque do **Rapamune®** de 6 mg, uma única vez, seguida de dose de manutenção de 2 mg por dia, diariamente, juntamente com a ciclosporina e corticosteroides, dois medicamentos que são usados de acordo com o médico do paciente. Nesses pacientes a ciclosporina pode ser retirada entre 2 e 4 meses após o transplante renal em pacientes com risco imunológico baixo a moderado e a dose de **Rapamune®** deve ser aumentada, de acordo com o médico do paciente.

Rapamune® após a retirada da ciclosporina [Referido como Esquema de Manutenção de Rapamune®]:

Inicialmente, os pacientes devem receber uma terapia de **Rapamune®** em associação à ciclosporina. Entre 1 a 4 meses após o transplante, a ciclosporina deve progressivamente descontinuada por 4 a 8 semanas e a dose de deve ser ajustada a fim de obter níveis de concentrações mínimos no sangue total. O médico do paciente deve, a seu critério, ajustar essas doses.

Pacientes de Alto Risco Imunológico

Terapia com Rapamune® em associação

Recomenda-se que **Rapamune®** seja usado em associação com tacrolimo e corticosteroides no primeiro ano após o transplante em pacientes de alto risco.

Para pacientes que recebem **Rapamune®** com tacrolimo, a terapia com **Rapamune®** deve ser iniciada com uma dose de ataque de até 10 mg nos dias 1 e 2 após o transplante. Com início no dia 3, uma dose de manutenção inicial de 5 mg/dia deve ser administrada.

Para pacientes que recebem **Rapamune®** com ciclosporina, a terapia com **Rapamune®** deve ser iniciada com uma dose de ataque de até 15 mg no dia 1 após o transplante. Com início no dia 2, uma dose de manutenção inicial de 5mg/dia deve ser administrada.

Recomenda-se que Rapamune® seja tomado 4 horas após a administração da ciclosporina.

Caso tenha tomado mais **Rapamune®** do que deveria, consulte seu médico ou dirija-se a um hospital imediatamente. Leve sempre com você o frasco do medicamento, mesmo que esteja vazio.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Caso tenha se esquecido de tomar **Rapamune®**, tome-o assim que se lembrar, a menos que precise tomar a sua dose de ciclosporina durante as próximas 4 horas. Neste caso, não tome a dose em falta do **Rapamune®** mas continue a tomar os seus medicamentos como de costume. Não tome uma dose dupla para compensar uma dose esquecida e tome sempre **Rapamune®** e a ciclosporina com um intervalo de aproximadamente 4 horas.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Como os demais medicamentos, **Rapamune®** pode ter efeitos adversos. Porém, uma vez que o **Rapamune®** é tomado em associação com outros medicamentos, os efeitos adversos não podem ser sempre atribuídos, com absoluta certeza, ao **Rapamune®**.

Reação muito comum (ocorre em 10% ou mais dos pacientes que utilizam este medicamento): trombocitopenia (diminuição das células de coagulação do sangue: plaquetas), anemia (diminuição da quantidade de células vermelhas do sangue: hemácias), leucopenia (redução das células de defesa no sangue), taquicardia (aceleração dos batimentos cardíacos), dor abdominal, constipação (prisão de ventre), diarreia, náusea, edema (inchaço), edema periférico (inchaço nas extremidades do corpo), febre, dor, cicatrização deficiente, pneumonia, infecções fúngicas; infecção viral; infecção bacteriana, herpes simples, infecção do trato urinário, aumento da desidrogenase láctica (DHL – enzima do fígado e dos músculos), aumento da creatinina (substância eliminada pela urina cujo aumento no sangue indica que há algum problema no funcionamento dos rins), alterações nos testes de função hepática (incluindo alanina aminotransferase aumentada e aspartato aminotransferase aumentada), hipocalcemia (níveis baixos de potássio sanguíneo), hipofosfatemia (níveis baixos de fósforo no sangue), hiperlipemia [incluindo hipercolesterolemia (nível de colesterol alto)], hiperglicemia (níveis altos de glicose no sangue), hipertrigliceridemia (níveis aumentados de triglicérides no sangue), retenção de líquidos, *diabetes mellitus*, artralgia (dor nas articulações), cefaleia (dor de cabeça), proteinúria (aumento de proteína na urina e/ou eliminação de proteínas na urina), distúrbios menstruais [incluindo amenorreia (ausência de menstruação) e menorragia (menstruação longa ou intensa)], erupção cutânea (lesão de pele), acne, hipertensão (pressão alta), linfocel.

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): síndrome hemolítica-urêmica doença grave que se caracteriza por diminuição aguda da função dos rins, anemia e diminuição das plaquetas – responsáveis pela coagulação do sangue, neutropenia (diminuição de um tipo de célula de defesa no sangue: neutrófilos), derrame pericárdico (incluindo derrames hemodinamicamente significativos em crianças e adultos), pancreatite (inflamação do pâncreas), estomatite (inflamação da mucosa da boca), ascite (acúmulo de líquido no abdômen), hipersensibilidade (incluindo angioedema [inchaço das partes mais profundas da pele ou da mucosa, geralmente de origem alérgica]), sepse, pielonefrite, infecção por citomegalovírus, herpes zoster, necrose óssea (morte de células ósseas), carcinoma de células escamosas (tipo de câncer de pele), carcinoma de células basais (tipo de câncer de pele), cistos ovarianos, embolia pulmonar (entupimento de uma veia do pulmão por um coágulo), pneumonite, derrame pleural, epistaxe (sangramento nasal), trombose venosa (incluindo trombose venosa profunda).

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): pancitopenia (diminuição de todas as células do sangue), púrpura trombocitopênica trombótica, infecção micobacteriana (incluindo tuberculose), infecção por vírus Epstein-Barr, linfoma (câncer que se origina nos linfonodos: gânglios), distúrbio linfoproliferativo pós-transplante (tipo de câncer do sistema linfóide), melanoma maligno (tipo de câncer de pele), síndrome nefrótica (doença das células renais que gera perda de proteína), glomeruloesclerose segmentar focal (distúrbio que acomete os glomérulos do rim), hemorragia (perda excessiva de sangue) pulmonar, dermatite esfoliativa (descamação da pele), linfedema (inchaço causado por distúrbio no sistema linfóide).

Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento): proteinose alveolar, vasculite (inflamação da parede de um vaso sanguíneo) por hipersensibilidade.

Frequência não conhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis): síndrome de encefalopatia posterior reversível.

Informe seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também a Empresa através do seu serviço de atendimento.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTES MEDICAMENTOS?

A experiência com superdosagem é limitada. Em geral, os efeitos adversos de superdosagem são compatíveis com os mencionados no item “Quais os males que este medicamento pode me causar?”. Devem ser seguidas as condutas gerais de suporte em todos os casos de superdosagem. Com base na baixa hidrossolubilidade e na alta taxa de ligação do sirolimo a eritrócitos e às proteínas plasmáticas, é de se esperar que o sirolimo não seja dialisável em quantidade significativa.



Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.



III - DIZERES LEGAIS

MS -1.2110.0117

Farmacêutica Responsável: Edina S. M. Nakamura – CRF-SP nº 9258

Registrado por:

Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.
Rua Alexandre Dumas, 1.860
CEP 04717-904 – São Paulo – SP
CNPJ nº 61.072.393/0001-33

Fabricado por:

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Newbridge - Irlanda

Importado e embalado por:

Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.
Rodovia Castelo Branco, km 32,5
CEP 06696-270 – Itapevi – SP
CNPJ nº 61.072.393/0039-06
Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

RPMDRG_07



A Wyeth é uma empresa do Grupo



Wyeth®



HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DE BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
17/dez/2014		MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/dez/2014		MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		<ul style="list-style-type: none"> O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS 	VP / VPS	1 MG DRG CT BL AL PLAS INC X 60 2 MG DRG CT BL AL PLAS INC X 30
04/nov/2014	0994423141	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/nov/2014	0994423141	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		<ul style="list-style-type: none"> IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO APRESENTAÇÕES COMPOSIÇÃO ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 	VP / VPS	1 MG DRG CT BL AL PLAS INC X 60 2 MG DRG CT BL AL PLAS INC X 30

							<ul style="list-style-type: none"> • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO • REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS • DIZERES LEGAIS 		
02/jun/2014	0432977145	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/set/2013	0801610131	MEDICAMENTO NOVO - Inclusão de Local de Fabricação de Medicamento de Liberação Convencional com Prazo de Análise	21/nov/2013	<ul style="list-style-type: none"> • DIZERES LEGAIS 	VP / VPS	1 MG DRG CT BL AL PLAS INC X 60 2 MG DRG CT BL AL PLAS INC X 30
11/abr/2013	0275546137	MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	11/abr/2013	0275546137	MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12		<ul style="list-style-type: none"> • Versão inicial conforme RDC 47/09 	VP / VPS	1 MG DRG CT BL AL PLAS INC X 60 2 MG DRG CT BL AL PLAS INC X 30