

Rapamune[®]

sirolimo

Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.

Drágeas

1mg e 2 mg

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 TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Rapamune® (sirolimo) drágea é indicado para a profilaxia da rejeição de órgãos em pacientes transplantados renais.

Em pacientes com risco imunológico baixo a moderado, recomenda-se que **Rapamune®** seja usado inicialmente associado à ciclosporina e corticosteroides.

A ciclosporina deve ser descontinuada 2 a 4 meses após o transplante e a dose de **Rapamune®** deve ser aumentada para atingir as concentrações sanguíneas recomendadas (ver item 8. Posologia e Modo de Usar).

A retirada de ciclosporina não foi estudada em pacientes com rejeição aguda Grau III dos critérios de Banff 93 ou rejeição vascular anterior à retirada da ciclosporina, pacientes dependentes de diálise ou com creatinina sérica > 4,5 mg/dL, pacientes da raça negra, retransplantes renais, transplantes de múltiplos órgãos ou os pacientes com alto painel de anticorpos reativos (ver item 2. Resultados de Eficácia).

Em pacientes de alto risco imunológico, definidos como receptores de transplante da raça negra e/ou receptores de retransplante renal que perderam um aloenxerto anterior por razão imunológica e/ou pacientes com alto painel de anticorpos reativos (PRA; nível máximo de PRA > 80%), recomenda-se que **Rapamune®** seja usado em associação a tacrolimo e corticosteroides ou ciclosporina e corticosteroides no primeiro ano após o transplante (ver itens 2. Resultados de Eficácia e 8. Posologia e Modo de Usar). A segurança e a eficácia dessas associações em pacientes transplantados renais de alto risco não foram estudadas além de um ano. Portanto, depois do primeiro ano após o transplante, qualquer ajuste do esquema imunossupressor deve ser considerado com base na condição clínica do paciente.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Avaliaram-se a segurança e a eficácia de **Rapamune®** na prevenção de episódio de rejeição após transplante renal em dois estudos randomizados, duplo-cegos, multicêntricos e controlados. Esses estudos compararam dois níveis de dose de **Rapamune®** (2 mg e 5 mg, uma vez por dia) com a azatioprina ou o placebo, administrados em associação a ciclosporina e corticosteroides. O estudo de **Rapamune®** (2 mg e 5 mg, uma vez por dia) em comparação à azatioprina foi conduzido nos Estados Unidos em 38 centros. Neste estudo, foram admitidos e randomizados 719 pacientes após o transplante; 284 foram randomizados para receber **Rapamune®** 2 mg/dia, 274 para **Rapamune®** 5 mg/dia e 161 para azatioprina 2-3 mg/kg/dia. O estudo de **Rapamune®** (2 mg e 5 mg, uma vez por dia) em comparação ao controle placebo foi conduzido na Austrália, Canadá, Europa e Estados Unidos em um total de 34 centros. Nesse estudo, foram admitidos e randomizados 576 pacientes antes do transplante; 227 foram randomizados para receber **Rapamune®** 2 mg/dia, 219 para **Rapamune®** 5 mg/dia e 130 para placebo. Definiu-se falha da eficácia como a primeira ocorrência de episódio de rejeição aguda (confirmada por biópsia), perda de enxerto ou óbito.

As análises primárias de eficácia desses estudos demonstraram que **Rapamune®**, em doses de 2 mg/dia e 5 mg/dia, reduziu significantemente a incidência de falha da eficácia após 6 meses de transplante em comparação a azatioprina e placebo. A redução da incidência de primeiro episódio de rejeição aguda confirmada por biópsia em pacientes tratados com **Rapamune®** em comparação aos grupos controle incluiu redução de rejeição de todos os graus.

As taxas de sobrevida do enxerto e do paciente, as quais foram parâmetros finais co-primários, após 1 ano foram semelhantes entre os pacientes tratados com **Rapamune®** e com o tratamento comparador.

No estudo de **Rapamune®** (2 mg e 5 mg, uma vez por dia) com o comparador azatioprina, estratificado prospectivamente por raça dentro do centro, a falha da eficácia foi semelhante para **Rapamune®** 2 mg/dia e menor para **Rapamune®** 5 mg/dia em comparação à falha observada com a azatioprina em pacientes negros. No estudo controlado por placebo de **Rapamune®** (2 mg e 5 mg, uma vez por dia), não estratificado prospectivamente por raça, a falha da eficácia foi semelhante para as duas doses de **Rapamune®** em comparação ao placebo em pacientes negros.

PORCENTAGEM DE FALHA DA EFICÁCIA POR RAÇA NO MÊS 6^a

	Rapamune® 2 mg/dia	Rapamune® 5 mg/dia	azatioprina 2-3 mg/kg/dia	Placebo
Rapamune® (2 mg e 5 mg, uma vez por dia) <i>versus</i> comparador azatioprina.				
Negros (n = 166)	34,9 (n = 63)	18,0 (n = 61)	33,3 (n = 42)	
Não-negros (n = 553)	14,0 (n = 221)	16,4 (n = 213)	31,9 (n = 119)	
Rapamune® (2 mg e 5 mg, uma vez por dia) <i>versus</i> comparador placebo.				
Negros (n = 66)	30,8 (n = 26)	33,7 (n = 27)		38,5 (n = 13)
Não-negros (n = 510)	29,9 (n = 201)	24,5 (n = 192)		48,7 (n = 117)

a: Todos os pacientes receberam ciclosporina e corticosteroides.

A média da taxa de filtração glomerular (TFG) um ano após o transplante foi calculada pela equação de Nankivell para todos os indivíduos em cada estudo nos quais se determinou a creatinina sérica no Mês 12. Nos dois estudos, a TFG média, em um ano, foi menor nos pacientes tratados com a ciclosporina e **Rapamune®** do que nos tratados com a ciclosporina e os respectivos controles com azatioprina ou placebo. Em cada grupo de tratamento nesses dois estudos, a TFG média um ano após o transplante foi menor em pacientes que apresentaram, pelo menos, um episódio de rejeição aguda comprovada por biópsia do que nos que não apresentaram nenhum episódio.

A segurança e a eficácia de **Rapamune®** como esquema de manutenção foram avaliadas após a retirada da ciclosporina aos 3 a 4 meses após o transplante renal. Em um estudo randomizado, multicêntrico e controlado, conduzido em 57 centros na Austrália, Canadá e Europa, quinhentos e vinte e cinco (525) pacientes foram admitidos. Todos os pacientes neste estudo receberam a formulação drágeas. Este estudo comparou os pacientes que receberam **Rapamune®**, ciclosporina e corticosteroides continuamente, com os pacientes que receberam a mesma terapia padrão nos primeiros 3 meses após o transplante (período pré-randomização) seguido de retirada da ciclosporina. Durante a retirada da ciclosporina, as doses de **Rapamune®** foram ajustadas para atingir o intervalo pretendido de concentração mínima de **Rapamune®** no sangue total (16 a 24 ng/mL até o Mês 12, depois 12 a 20 ng/mL até o Mês 60). Aos 3 meses, 430 pacientes foram igualmente randomizados para terapia com **Rapamune®** e ciclosporina ou terapia com **Rapamune®** em esquema de manutenção após a retirada da ciclosporina. A elegibilidade para randomização incluiu ausência de episódio de rejeição aguda de Grau 3 dos critérios de Banff ou rejeição vascular nas 4 semanas anteriores à randomização do tratamento; creatinina sérica $\leq 4,5$ mg/dL e função renal adequada para suportar a retirada da ciclosporina (na opinião do investigador). O parâmetro final primário de eficácia foi sobrevida do enxerto em 12 meses após o transplante. Os parâmetros finais secundários de eficácia foram a taxa de rejeição aguda confirmada por biópsia, sobrevida do paciente, incidência de falha de eficácia (definida como a primeira ocorrência de rejeição aguda comprovada por biópsia, perda de enxerto ou óbito) e falha de tratamento (definida como a primeira ocorrência de descontinuação, rejeição aguda, perda de enxerto ou óbito).

Com base na análise dos dados de 36 meses ou mais, que demonstrou uma diferença crescente na sobrevida do enxerto e na função renal, bem como uma pressão arterial significativamente menor no grupo de retirada da ciclosporina, o patrocinador decidiu descontinuar os indivíduos do grupo tratado com **Rapamune®** e ciclosporina. Quando o protocolo foi alterado, todos os indivíduos haviam atingido os 48 meses e alguns haviam completado os 60 meses do estudo.

A tabela a seguir resume a sobrevida do paciente e do enxerto resultante em 12, 24, 36, 48 e 60 meses para este estudo. Aos 48 meses, houve uma diferença estatisticamente significativa da sobrevida do enxerto entre os dois grupos nas duas análises (incluindo e excluindo a perda para seguimento).

SOBREVIDA DO PACIENTE E DO ENXERTO (%): APÓS RETIRADA DA CICLOSPORINA^a

Parâmetro	Rapamune® com ciclosporina (n = 215)	Rapamune® após retirada da ciclosporina (n = 215)
Sobrevida do Enxerto		
Mês 12 ^b	95,3 ^c [95,3] ^d	97,2 [97,2]
Mês 24	91,6 [91,6]	94,0 [94,0]
Mês 36 ^e	87,0 [88,4]	91,6 [92,6]
Mês 48	75,3 [84,2]	86,0 [91,2]
Mês 60	67,9 [83,3]	80,0 [88,4]
Sobrevida do Paciente		
Mês 12	97,2 [97,2]	98,1 [98,1]
Mês 24	94,4 [94,9]	95,8 [96,3]
Mês 36 ^e	91,6 [94,4]	94,0 [96,3]
Mês 48	78,6 [91,6]	86,5 [95,3]
Mês 60	68,8 [90,2]	80,9 [93,0]

a: Inclui pacientes que descontinuaram precocemente o tratamento.

b: Parâmetro final primário de eficácia.

c: Sobrevida incluindo a perda para seguimento como evento.

d: Sobrevida excluindo a perda para seguimento como evento.

e: Duração prevista inicial do estudo.

A tabela a seguir resume os resultados da primeira rejeição aguda comprovada por biópsia aos 12 e 60 meses. Houve uma diferença significativa na primeira rejeição comprovada por biópsia entre os dois grupos após a randomização até 12 meses. No entanto, no Mês 60, a diferença entre os dois grupos não foi significativa (6,5% vs. 10,2%, respectivamente). A maioria das rejeições agudas pós-randomização ocorreu nos primeiros 3 meses após a randomização.

INCIDÊNCIA DE PRIMEIRA REJEIÇÃO AGUDA COMPROVADA POR BIÓPSIA (%) POR GRUPO DE TRATAMENTO AOS 60 MESES: APÓS RETIRADA DA CICLOSPORINA^{a,b}

Período	Rapamune® com ciclosporina (n = 215)	Rapamune® após retirada da ciclosporina (n = 215)
Pré-randomização ^c	9,3	10,2
Pós-randomização até 12 meses ^c	4,2	9,8
Pós-randomização de 12 a 60 meses	2,3	0,4
Pós-randomização até 60 meses	6,5	10,2
Total aos 60 meses	15,8	20,5

a: Inclui pacientes que descontinuaram precocemente o tratamento.

b: Todos os pacientes receberam corticosteroides.

c: A randomização ocorreu aos 3 meses \pm 2 semanas.

A tabela a seguir resume a TFG média calculada após a retirada da ciclosporina.

TAXAS DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR CALCULADAS (mL/min) PELA EQUAÇÃO DE NANKIVELL
AOS 12, 24, 36, 48 e 60 MESES.

PÓS-TRANSPLANTE: APÓS A RETIRADA DE CICLOSPORINA^{a,b,c}

Parâmetro		Rapamune® com ciclosporina	Rapamune® após retirada da ciclosporina
Mês 12	Média ± EPM	$53,2 \pm 1,5$ n = 208	$59,3 \pm 1,5$ n = 203
Mês 24	Média ± EPM	$48,4 \pm 1,7$ n = 203	$58,4 \pm 1,6$ n = 201
Mês 36	Média ± EPM	$47,0 \pm 1,8$ n = 196	$58,5 \pm 1,9$ n = 199
Mês 48	Média ± EPM	$43,5 \pm 2,0$ n = 185	$58,1 \pm 2,0$ n = 187
Mês 60	Média ± EPM	$42,7 \pm 2,2$ n = 176	$58,0 \pm 2,1$ n = 193

a: Inclui pacientes que descontinuaram precocemente o tratamento.

b: Pacientes que apresentaram perda do enxerto foram incluídos na análise com TFG ajustada em 0,0.

c: Todos os pacientes receberam corticosteroides.

A TFG média aos 12, 24, 36, 48 e 60 meses, calculada pela equação de Nankivell, foi significativamente maior para os pacientes que receberam Rapamune® em esquema de manutenção após a retirada da ciclosporina do que os do grupo Rapamune® em associação e manutenção da ciclosporina. No Mês 60, os pacientes com rejeição aguda a qualquer momento após o transplante apresentaram TFG média calculada significativamente maior entre os pacientes que receberam Rapamune® em esquema de manutenção após a retirada da ciclosporina do que os do grupo Rapamune® em associação a ciclosporina.

A segurança e a eficácia da conversão de inibidores de calcineurina (CNI) para Rapamune® foram avaliadas na manutenção de pacientes submetidos a transplante renal. Este estudo randomizado, multicêntrico e controlado, foi conduzido em 111 centros ao redor do mundo, incluindo EUA e Europa. Oitocentos e trinta (830) pacientes foram incluídos e estratificados pela taxa de filtração glomerular calculada na fase basal (TFG, 20-40 mL/min vs. maior que 40 mL/min). A inclusão no grupo de pacientes com TFG calculado na fase basal como menor de 40 mL/min foi descontinuada devido ao desequilíbrio nos eventos de segurança (ver itens 5. Advertências e Precauções e 9. Reações Adversas).

Esse estudo comparou os pacientes submetidos a transplante renal (6-120 meses após o transplante) que fizeram a conversão de inibidores de calcineurina para Rapamune®, com pacientes que continuaram a receber inibidores de calcineurina. Medicamentos imunossupressores concomitantes incluíram micofenolato mofetil (MMF), azatioprina (AZA) e corticosteroides. Rapamune® foi iniciado com uma dose de ataque única de 12-20 mg, após o qual foi ajustada para atingir a concentração alvo basal de 8-20 ng/mL (método cromatográfico) de sirolímo no sangue total. O parâmetro final primário de eficácia foi a TFG calculada 12 meses após a randomização. Os parâmetros finais secundários de eficácia incluíram rejeição aguda confirmada por biópsia, perda do enxerto e morte. A inclusão no grupo de pacientes com TFG calculada na fase basal como menor que 40 mL/min foi descontinuada devido ao desequilíbrio nos eventos de segurança (ver itens 5. Advertências e Precauções e 9. Reações Adversas). Os achados no grupo de pacientes com TFG calculada na fase basal maior que 40 mL/min (Conversão para Rapamune®, n = 497; manutenção do CNI, n = 246) estão resumidos abaixo: não houve melhora significativa clínica ou estatisticamente na TFG de Nankivell em comparação à fase basal.

**FUNÇÃO RENAL EM PACIENTES ESTÁVEIS SUBMETIDOS A TRANSPLANTE RENAL COM TFG NA
FASE BASAL > 40 mL/min
O ESTUDO DE CONVERSÃO PARA RAPAMUNE® (ESTUDO 5)**

Parâmetro	Conversão para Rapamune® N=496	Manutenção do CNI N= 245	Diferença (IC de 95%)
TFG mL/min (Nankivell) em 1 ano	59,0	57,7	1,3 (-1,1; 3,7)
TFG mL/min (Nankivell) em 2 anos	53,7	52,1	1,6 (-1,4; 4,6)

No grupo de pacientes com TFG calculada na fase basal maior que 40 mL/min (conversão para **Rapamune®**, n = 497; Manutenção do CNI, n = 246), a função renal e as taxas de rejeição aguda, perdas do enxerto e morte foram semelhantes em 1 e 2 anos. Eventos adversos decorrentes do tratamento de emergência ocorreram mais frequentemente durante os primeiros 6 meses após a conversão para **Rapamune®**. As taxas de pneumonia foram significativamente maiores no grupo de conversão para sirolímo.

Embora os valores médios e medianos da taxa de proteinúria para creatinina tenham sido semelhantes entre os grupos de tratamento na fase basal, foram observados níveis médios e medianos significativamente mais altos de proteinúria no grupo de conversão para **Rapamune®** em 1 e 2 anos, como demonstrado na tabela abaixo. Além disso, quando comparado com pacientes que continuaram recebendo inibidores de calcineurina, uma porcentagem mais alta de pacientes apresentou taxa de proteinúria para creatinina >1 em 1 e 2 anos após conversão para sirolímo. Essa diferença foi observada tanto nos pacientes que apresentaram taxa de proteinúria para creatinina ≤1 quanto naqueles que apresentaram proteína para razão de creatinina >1 na fase basal. Mais pacientes no grupo de conversão para sirolímo desenvolveram variação de proteinúria nefrótica, definida como taxa de proteinúria para creatinina >3,5 (46/482 [9,5%] vs. 9/239 [3,8%]), mesmo quando os pacientes com variação de proteinúria nefrótica na fase basal foram excluídos. A taxa de variação de proteinúria nefrótica foi significativamente maior no grupo de conversão de sirolímo em comparação ao grupo de manutenção com inibidores de calcineurina com proteína urinária na fase basal para razão de creatinina >1 (13/29 vs. 1/14), excluindo os pacientes com variação de proteinúria nefrótica na fase basal.

VALORES MÉDIOS E MEDIANOS DA TAXA DE PROTEINÚRIA PARA CREATININA (mg/mg) ENTRE OS GRUPOS DE TRATAMENTOS NA FASE BASAL, 1 E 2 ANOS NO GRUPO COM TFG CALCULADA NA FASE BASAL > 40 mL/min.

Período do Estudo	Conversão para sirolímo				Manutenção de CNI		
	N	Média ± DP	Mediana	N	Média ± DP	Mediana	Valor-p
Fase Basal	410	0,35 ± 0,76	0,13	207	0,28 ± 0,61	0,11	0,381
1 Ano	423	0,88 ± 1,61	0,31	203	0,37 ± 0,88	0,14	< 0,001
2 anos	373	0,86 ± 1,48	0,32	190	0,47 ± 0,98	0,13	< 0,001

Devem-se levar em conta as informações acima ao considerar a conversão de inibidores de calcineurina para **Rapamune®** em pacientes estáveis submetidos a transplante renal devido à falta de evidência mostrando que a função renal melhora após conversão, e o achado de maior incremento na excreção da proteína urinária e aumento da incidência da variação de proteinúria nefrótica emergente do tratamento após conversão para **Rapamune®**. Isso se mostrou particularmente verdadeiro entre os pacientes com excreção de proteína urinária anormal existente antes da conversão.

No grupo de pacientes com TFG calculada na fase basal maior que 40 mL/min, os valores médios e medianos da taxa de proteinúria para creatinina foram semelhantes entre os grupos de tratamento na fase basal (média: 0,35 e 0,28; mediana: 0,13 e 0,11 nos grupos de conversão para **Rapamune®** e manutenção de CNI, respectivamente). Após 24 meses, as médias e medianas da taxa de proteinúria para creatinina foram significativamente maiores no grupo de conversão para **Rapamune®** em comparação àqueles no grupo de manutenção (CNI) (média: 0,87 e 0,48, p<0,002; mediana: 0,33 e 0,13, p<0,001, para os grupos de conversão para **Rapamune®** e manutenção de

CNI, respectivamente) (ver item 5. Advertências e Precauções). Nefrose (síndrome nefrótica) como nova manifestação também foi relatada (ver item 9. Reações Adversas).

Em dois anos, a taxa de malignidade não-melanoma na pele foi significativamente menor no grupo de conversão para **Rapamune®** em comparação ao grupo de manutenção de CNI (1,8% e 6,9%, respectivamente, $p<0,001$). Essa diferença nas taxas de malignidades de pele persistiu após a exclusão de pacientes com história de malignidades de pele (0,7% e 4,1% para os grupos de conversão para **Rapamune®** e manutenção de CNI, respectivamente, $p<0,002$). Deve-se observar que o Estudo 4 não foi desenhado para considerar os fatores de risco de malignidade ou para selecionar pacientes sistematicamente quanto à malignidade.

Em um subconjunto de pacientes do estudo com TFG basal maior que 40 mL/min e excreção de proteína urinária normal, a TFG calculada foi maior em 1 e 2 anos em pacientes convertidos para **Rapamune®** ($n = 197$) do que o subconjunto correspondente de pacientes que mantiveram o CNI ($n = 102$). As taxas de rejeição aguda, perda do transplante ou morte foram semelhantes, mas a excreção de proteína urinária aumentou no grupo que recebeu o tratamento com **Rapamune®** do subconjunto.

Rapamune® foi estudado em um estudo clínico de um ano, randomizado, aberto, controlado em pacientes de alto-risco, que foram definidos como pacientes receptores de transplantes negros e/ou pacientes que foram submetidos a transplante renal mais de uma vez, que tiveram rejeição do alotransplante por razões imunológicas e/ou pacientes com alta reatividade no painel de anticorpos (PRA; nível de pico de PRA $> 80\%$). Os pacientes foram randomizados em um razão 1:1 para sirolimo e tacrolimo de concentração controlada ou sirolimo e ciclosporina de concentração controlada (MODIFICADA), e ambos os grupos receberam corticosteroides de acordo com a prática local. A indução de anticorpo foi permitida de acordo com o protocolo como definido de maneira prospectiva em cada centro de transplante, e foi utilizada em 85,3% dos pacientes. O estudo foi conduzido em 35 centros nos Estados Unidos. A demografia basal foi bem balanceada em ambos os grupos; 77,7% daqueles que receberam sirolimo e tacrolimo eram negros, e 77,2% daqueles que receberam sirolimo e ciclosporina eram negros. A população com intenção-de-tratar avaliável (ITT – definida como todos os pacientes que foram randomizados e receberam transplante e pelo menos uma dose da medicação em estudo) incluiu 224 pacientes que receberam sirolimo e tacrolimo e 224 pacientes que receberam sirolimo e ciclosporina. Os objetivos co-primários, todos medidos em 12 meses na população ITT avaliável, foram falhas de eficácia (definidas como a primeira ocorrência de rejeição aguda confirmada por biópsia, perda do enxerto ou morte), primeira ocorrência de perda de enxerto ou morte, e função renal medida pela TFG calculada utilizando a fórmula de Nankivell. A tabela abaixo resume os parâmetros finais co-primários. As taxas gerais de falha de eficácia e a primeira ocorrência de perda de transplante ou morte foram semelhantes em ambos os grupos.

PARÂMETROS CO-PRIMÁRIOS DE FALHA DA EFICÁCIA, PERDA DO ENXERTO OU MORTE E TAXAS DE FUNÇÃO GLOMERULAR CALCULADAS (mL/min) PELA EQUAÇÃO DE NANKIVELL 12 MESES APÓS O TRANSPLANTE: ESTUDO 5.

Parâmetro	Rapamune® com tacrolimo, corticosteroides. (n=224)	Rapamune® com ciclosporina, corticosteroides. (n=224)
Falha de Eficácia (%)	21,9	23,2
Perda de Enxerto ou Morte (%)	10,3	9,8
Função Renal (média \pm SEM) ^{a,b}	$54,5 \pm 1,7$ (n=224)	$52,6 \pm 1,6$ (n=222)

a: Taxa de filtração glomerular calculada pela equação de Nankivell.

b: Pacientes que tiveram perda de enxerto foram incluídos nessa análise com TFG estabelecida em 0.

A sobrevida dos pacientes em 12 meses foi de 95,1% em pacientes que receberam sirolimo e tacrolimo *versus* 94,6% em pacientes que receberam sirolimo e ciclosporina. A incidência de rejeição aguda confirmada por biópsia foi de 13,8% em pacientes que receberam sirolimo e tacrolimo *versus* 17,4% em pacientes que receberam sirolimo e ciclosporina. Embora a rejeição aguda tenha sido numericamente menor nos pacientes que receberam sirolimo e tacrolimo, a gravidade da rejeição foi estatisticamente maior em comparação com aqueles que receberam sirolimo e ciclosporina. A função renal sob terapia foi, de maneira consistente, mais alta em pacientes que receberam sirolimo e tacrolimo, em comparação aos pacientes que receberam sirolimo e ciclosporina.

Um estudo clínico em pacientes transplantados hepáticos randomizado para conversão de um regime baseado em CNI para um regime baseado em sirolimo *versus* manutenção de um regime baseado em CNI por 6-144 meses após transplante hepático falhou ao demonstrar superioridade da TGF ajustada na fase basal em 12 meses (-4,45 mL/min e -3,07 mL/min, respectivamente). O estudo também falhou ao demonstrar não inferioridade da taxa de perda de enxerto combinada, dados de sobrevida faltantes ou morte para o grupo de conversão para sirolimo comparado ao grupo de manutenção de CNI. O número de mortes no grupo de conversão para sirolimo foi maior que do grupo de manutenção de CNI, embora a diferença não tenha sido estatisticamente significante. As taxas de descontinuação prematura do estudo, eventos adversos totais (especialmente infecções) e rejeição aguda de enxerto hepático confirmada por biópsia em 12 meses foi显著mente maior no grupo de conversão para sirolimo comparado ao grupo de manutenção de CNI.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Descrição

Rapamune® é um agente imunossupressor. O sirolimo é uma lactona macrocíclica produzida pelo *Streptomyces hygroscopicus*. O nome químico do sirolimo (também conhecido como rapamicina) é (3S, 6R, 7E, 9R, 10R, 12R, 14S, 15E, 17E, 19E, 21S, 23S, 26R, 27R, 34aS)-9, 10, 12, 13, 14, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 32, 33, 34,34a-hexadecaidro-9,27-diidroxi-3-[(1R)-2-[(1S, 3R, 4R)-4-hidroxi-3-metoxiciclohexil]-1-metiletil]-10,21-dimetoxi-6, 8, 12, 14, 20,26-hexametil-23,27-epóxi-3H-pirido [2,1-c] [1,4] oxaazacicloentriacolina-1, 5, 11, 28,29 (4H, 6H, 31H)-pentona. Sua fórmula molecular é $C_{51}H_{79}NO_{13}$, com peso molecular de 914,2.

O sirolimo é um pó branco a quase branco. É insolúvel em água e altamente solúvel em álcool benzílico, clorofórmio, acetona e acetonitrila.

Farmacologia Clínica

- **Mecanismo de Ação (Farmacodinâmica)**

O sirolimo inibe a ativação e a proliferação de linfócitos T que ocorrem em resposta ao estímulo de抗原os e de citocinas (Interleucina [IL]-2, IL-4 e IL-15) através de um mecanismo diferente do observado com outros imunossupressores. O sirolimo também inibe a produção de anticorpos. Nas células, o sirolimo liga-se à imunofilina, Proteína de Ligação FK 12 (FKBP-12), para formar um complexo imunossupressor. O complexo sirolimo/FKBP-12 não apresenta efeito sobre a atividade da calcineurina. Esse complexo liga-se à mTOR (*Mammalian Target of Rapamycin*), uma quinase regulatória importante, inibindo sua atividade. Essa inibição suprime a proliferação de células T induzida por citocina, inibindo a progressão da fase G₁ para a fase S do ciclo celular.

Os estudos em modelos experimentais demonstram que o sirolimo prolonga a sobrevida do aloenxerto (rim, coração, pele, ilhotas, intestino delgado, pâncreas/duodeno e medula óssea) em camundongos, ratos, porcos, cães e/ou primatas. O sirolimo reverte a rejeição aguda de aloenxertos de coração e rim em ratos e prolonga a sobrevida do enxerto em ratos pré-sensibilizados. Em alguns estudos, o efeito imunossupressor do sirolimo dura até 6 meses após a descontinuação da terapia. Esse efeito de tolerância é específico do aloantígeno.

Em modelos de doença autoimune em roedores, o sirolimo suprime os eventos com mediação imunológica associados a lúpus eritematoso sistêmico, artrite induzida por colágeno, diabetes Tipo I autoimune, miocardite autoimune, encefalomielite alérgica experimental, doença de enxerto *versus* hospedeiro e uveoretinite autoimune.

- **Farmacocinética**

Absorção

Após administração de **Rapamune®** drágeas, o $t_{máx}$ de sirolimo é de aproximadamente 3 horas após doses únicas em indivíduos saudáveis e doses múltiplas em pacientes transplantados renais.

Estima-se que a disponibilidade sistêmica do sirolimo seja de aproximadamente 17% após a administração de **Rapamune®** drágeas. A bioequivalência entre as drágeas de 1 mg, 2 mg e 5 mg foi, em geral, demonstrada nos

voluntários saudáveis. A exceção foi que o $t_{máx}$ foi maior para as drágeas de 5 mg em comparação às outras drágeas.

As concentrações do sirolimo são proporcionais à dose e estão entre 5 e 40 mg após administração de **Rapamune®** drágeas em indivíduos saudáveis.

Distribuição

A razão média (\pm DP) de sangue/plasma do sirolimo foi de 36 (\pm 17,9) em receptores de aloenxerto renal estável após administração de **sirolimo** solução oral, o que indica que o sirolimo é amplamente distribuído entre os elementos figurados do sangue. O volume médio de distribuição do sirolimo (V_{EE}/F) **sirolimo** solução oral é de $12 \pm 7,52$ L/kg. O sirolimo apresenta alta taxa de ligação às proteínas plasmáticas humanas (aproximadamente 92%).

No sangue total em humanos, demonstrou-se que o sirolimo liga-se principalmente à albumina sérica (97%), à α_1 -glicoproteína ácida e às lipoproteínas.

Metabolismo

O sirolimo é um substrato da isoenzima 3A4 do citocromo P450 (CYP3A4) e da glicoproteína-P (P-gp). É amplamente metabolizado por O-desmetilação e/ou hidroxilação. É possível identificar no sangue total sete (7) metabólitos principais, incluindo hidroxi, desmetil e hidroxidesmetil. Alguns desses metabólitos também são detectáveis em amostras de plasma, fezes e urina. Os conjugados glicuronídeo e sulfatados não estão presentes em nenhuma matriz biológica. O sirolimo é o principal componente no sangue total humano e contribui para mais de 90% da atividade imunossupressora.

Eliminação

Após a administração de dose única de [^{14}C] sirolimo solução oral a indivíduos saudáveis, a maior parte da radioatividade (91%) foi recuperada nas fezes e apenas uma pequena quantidade (2,2%) foi excretada na urina. Estimou-se em aproximadamente 62 ± 16 horas a média \pm DP da meia-vida de eliminação terminal ($t_{1/2}$) do **sirolimo** solução oral após dose múltipla em pacientes transplantados renais estáveis.

Efeitos dos alimentos

Em 22 indivíduos saudáveis, a ingestão no café da manhã de alto teor de gorduras (860 kcal, 55% kcal de gordura) alterou as características da biodisponibilidade do sirolimo após administração de **sirolimo** solução oral. Em comparação ao estado de jejum, observou-se diminuição de 34% da concentração sanguínea máxima do sirolimo ($C_{máx}$), aumento de 3,5 vezes do tempo para concentração máxima ($t_{máx}$) e aumento em média de 35% da exposição total (AUC). Em um estudo idêntico sob outros aspectos, **Rapamune®** drágeas foi administrado a 24 indivíduos saudáveis. Os valores de $C_{máx}$, $t_{máx}$ e AUC apresentaram aumento de 65%, 32% e 23%, respectivamente. Portanto, refeições ricas em gordura resultam em diferenças entre as duas formas farmacêuticas em relação à taxa de absorção, mas não quanto a extensão da absorção. As evidências obtidas em um estudo de grande porte randomizado, multicêntrico, controlado e comparativo de **sirolimo** solução oral com drágeas confirmam que as diferenças nas taxas de absorção não influenciam a eficácia do medicamento.

Para minimizar a variabilidade, **Rapamune®** drágeas deve ser tomado consistentemente com ou sem alimentos. O suco de pomelo (grapefruit) reduz o metabolismo do medicamento mediado pela CYP3A4 e potencialmente aumenta o contra-fluxo do fármaco dos enterócitos do intestino delgado mediado pela P-gp e não deve ser tomado junto com **Rapamune®** (ver item 6. Interações Medicamentosas).

Pacientes transplantados renais

A média (\pm DP) dos parâmetros farmacocinéticos para o sirolimo administrado diariamente como **sirolimo** solução oral em associação a ciclosporina e corticosteroides em pacientes transplantados renais foi avaliada com base em dados coletados 1, 3 e 6 meses após o transplante. Não houve diferenças significativas nos parâmetros $C_{máx}$, $t_{máx}$, AUC ou CL/F em relação ao grupo de tratamento ou ao mês. Após administração diária de **Rapamune®** drágeas em pacientes transplantados renais, estimou-se que $C_{máx}$, AUC e CL/F não apresentam diferenças; por outro lado, $t_{máx}$ foi significativamente diferente.

Com administrações repetidas de **sirolimo** solução oral duas vezes por dia sem uma dose inicial de ataque em um estudo de dose múltipla, a concentração mínima média do sirolimo solução oral aumentou aproximadamente 2 a 3 vezes nos 6 primeiros dias da terapia, quando se atingiu o estado de equilíbrio. A concentração mínima média

de sirolimo no sangue total em pacientes recebendo **Rapamune®** drágeas, com uma dose de ataque de 3 vezes a dose de manutenção, alcançou a concentração no estado de equilíbrio dentro de 24 horas após o início da administração da dose.

Pacientes de alto risco

Doses médias de **Rapamune®** e concentrações basais do sirolimo no sangue total em drágeas administradas diariamente em combinação com ciclosporina ou tacrolimo, e corticosteroides em pacientes de alto risco submetidos a transplante renal (ver item 2. Resultados de Eficácia) estão resumidos na tabela abaixo.

DOSES MÉDIAS DE RAPAMUNE® E CONCENTRAÇÕES BASAIS DE SIROLIMO (MÉDIA ± DP) EM PACIENTES DE ALTO RISCO SUBMETIDOS A TRANSPLANTE RENAL APÓS ADMINISTRAÇÃO DE DRÁGEAS EM DOSES MÚLTIPLAS

	Rapamune® com terapia de tacrolimo	Rapamune® com terapia de ciclosporina
Dose de Rapamune® (mg/dia)		
Meses 3 a 6 ^a	6,5 ± 3,0	5,1 ± 2,4
Meses 9 a 12 ^b	6,5 ± 3,0	5,0 ± 2,3
C_{min}(ng/mL) de sirolimo^c		
Meses 3 a 6	11,5 ± 6,2	11,8 ± 4,2
Meses 9 a 12	10,7 ± 3,6	11,2 ± 3,8

a: n = 110 no grupo de **Rapamune®**/ tacrolimo, n = 109 no grupo de **Rapamune®**/ ciclosporina.

b: n = 117 no grupo de **Rapamune®**/ tacrolimo, n = 127 no grupo de **Rapamune®**/ ciclosporina.

c: Expresso por cromatografia.

Os pacientes tratados com a combinação de **Rapamune®** e tacrolimo exigiram doses mais altas de **Rapamune®** para alcançar as concentrações-alvo de sirolimo em comparação aos pacientes tratados com a combinação de **Rapamune®** e ciclosporina.

Os parâmetros farmacocinéticos de sirolimo em pacientes adultos transplantados renais após dose múltipla com **Rapamune®** 2 mg drágeas diariamente, em associação a ciclosporina e corticosteroides, estão resumidos na tabela a seguir.

PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS DO SIROLIMO (MÉDIA ± DP) NO ESTADO DE EQUILÍBRIO EM PACIENTES ADULTOS TRANSPLANTADOS RENAS APÓS RAPAMUNE® 2 MG DIARIAMENTE^{a,b}

	Dose Múltipla (diariamente)	
	Solução Oral	Drágeas
C _{máx} (ng/mL)	14,4 ± 5,3	15,0 ± 4,9
t _{máx} (h)	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: Na presença de ciclosporina administrada 4 horas antes da dose de **Rapamune®**.

b: Baseado em dados coletados em 1 e 3 meses pós-transplante.

c: C_{min} média durante 6 meses.

As concentrações mínimas do sirolimo no sangue total, medidas por LC/MS/MS em pacientes transplantados renais, foram correlacionadas significativamente com AUC_{t_{EE}}. Com administrações repetidas 2 vezes por dia sem uma dose inicial de ataque em um estudo de dose múltipla, a concentração mínima média do sirolimo aumentou aproximadamente 2 a 3 vezes nos 6 primeiros dias da terapia, quando se atingiu o estado de equilíbrio. Uma dose de ataque 3 vezes mais alta que a dose de manutenção atingiu concentrações próximas do estado de equilíbrio dentro de 1 dia na maioria dos pacientes.

Pacientes com insuficiência renal

A excreção renal do fármaco inalterado e de seus metabólitos é mínima. A farmacocinética do sirolimo é muito semelhante em populações variadas com função renal normal à insuficiência renal total (pacientes em diálise).

Pacientes com insuficiência hepática

Administrhou-se **sirolimo** (15 mg) solução oral como dose única oral a indivíduos com função hepática normal e a pacientes com insuficiência hepática primária de classificação Child-Pugh A (leve), B (moderada) ou C (grave). Em comparação aos valores obtidos no grupo de indivíduos com função hepática normal, os pacientes com insuficiência hepática leve, moderada e grave apresentaram 43%, 94% e 189% dos valores médios mais altos de AUC e $t_{1/2}$ do sirolimo e valores médios mais baixos de CL/F do sirolimo. A doença hepática não alterou a taxa de absorção do sirolimo, conforme demonstrado pelos valores inalterados de $C_{\text{máx}}$ e $t_{\text{máx}}$. A dose de manutenção do **Rapamune**[®] deve ser reduzida em aproximadamente um terço nos pacientes com insuficiência hepática leve a moderada e em aproximadamente metade nos pacientes com insuficiência hepática grave, baseada na diminuição do clearance (ver item 8. Posologia e Modo de Usar). Nos pacientes com insuficiência hepática, é necessário que os níveis mínimos do sirolimo no sangue total sejam monitorados. Nos pacientes com insuficiência hepática grave, deve-se considerar o acompanhamento a cada 5 a 7 dias por um longo período de tempo após o ajuste de dose ou dose de ataque devido à demora em alcançar o estado de equilíbrio devido à meia-vida prolongada.

Crianças

Os dados farmacocinéticos do sirolimo foram coletados nos estudos de concentração controlada de pacientes pediátricos transplantados renais que também estavam recebendo ciclosporina e corticosteroides. Os intervalos pretendidos das concentrações mínimas foram de 10-20 ng/mL nas 21 crianças que receberam drágeas ou 5-15 ng/mL para uma criança que recebeu a solução oral. As crianças de 6-11 anos (n = 8) receberam doses médias \pm DP de $1,75 \pm 0,71$ mg/dia ($0,064 \pm 0,018$ mg/kg, $1,65 \pm 0,43$ mg/m²). As crianças de 12-18 anos (n = 14) receberam doses médias \pm DP de $2,79 \pm 1,25$ mg/dia ($0,053 \pm 0,0150$ mg/kg, $1,86 \pm 0,61$ mg/m²). Na ocasião da coleta de sangue para avaliação farmacocinética do sirolimo, a maioria (80%) desses pacientes pediátricos recebeu a dose do sirolimo em 16 horas após a dose única diária da ciclosporina.

PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS DO SIROLIMO (MÉDIA \pm DP) EM PACIENTES PEDIÁTRICOS TRANSPLANTADOS RENAIOS (CONTROLE DA CONCENTRAÇÃO DE DOSES MÚLTIPLAS)^{a,b}

Idade (anos)	n	Peso corpóreo (kg)	$C_{\text{máx,EE}}$ (ng/mL)	$t_{\text{máx,EE}}$ (h)	$C_{\text{mín,EE}}$ (ng/mL)	$AUC_{\text{t,EE}}$ (ng•h/mL)	CL/F^c (mL/h/kg)	CL/F^c (L/h/m ²)
6-11	8	27 ± 10	$22,1 \pm 8,9$	$5,88 \pm 4,05$	$10,6 \pm 4,3$	356 ± 127	214 ± 129	$5,4 \pm 2,8$
12-18	14	52 ± 15	$34,5 \pm 12,2$	$2,7 \pm 1,5$	$14,7 \pm 8,6$	466 ± 236	136 ± 57	$4,7 \pm 1,9$

a: sirolimo administrado concomitantemente à ciclosporina solução oral (MODIFICADA) (p. ex., Neoral[®] solução oral) e/ou ciclosporina cápsulas (MODIFICADA) (p. ex., Neoral[®] cápsulas gelatinosas).

b: Medido pelo Método de Cromatografia Líquida/Espectrometria de Massa Tandem (LC/MS/MS).

c: Depuração da dose oral ajustada por peso corpóreo (kg) ou área de superfície corpórea (m²).

A tabela a seguir resume os dados farmacocinéticos obtidos em pacientes pediátricos com insuficiência renal crônica mantidos em diálise recebendo **sirolimo** solução oral.

PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS DO SIROLIMO (MÉDIA \pm DP) EM PACIENTES PEDIÁTRICOS COM INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA ESTÁVEL MANTIDOS EM HEMODIÁLISE OU DIÁLISE PERITONEAL (DOSE ÚNICA DE 1, 3, 9 e 15 mg/m²)*

Faixa Etária (anos)	n	$t_{\text{máx}}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (mL/h/kg)
5-11	9	$1,1 \pm 0,5$	71 ± 40	580 ± 450
12-18	11	$0,79 \pm 0,17$	55 ± 18	450 ± 232

*Todos os indivíduos receberam **Rapamune**[®] solução oral.

Idosos

Os estudos clínicos de **sirolimo** não incluíram número suficiente de pacientes com mais de 65 anos de idade para determinar se esses pacientes responderão de forma diferente da resposta apresentada por pacientes mais jovens. Após a administração de **sirolimo** solução oral, os dados da concentração mínima do sirolimo em 35 pacientes transplantados renais com mais de 65 anos foram semelhantes aos da população de adultos de 18 a 65 anos (n = 822).

Sexo

Após a administração de **sirolimo** solução oral, a depuração do sirolimo em homens foi 12% menor que o valor obtido em mulheres; os homens apresentaram $t_{1/2}$ significativamente mais longa que as mulheres (72,3 horas *versus* 61,3 horas). Os efeitos observados em ambos os sexos, após a administração de **Rapamune®** drágeas foram semelhantes aos observados com **sirolimo** solução oral quanto à depuração plasmática e $t_{1/2}$. Essas diferenças farmacocinéticas não exigem ajuste posológico com base no sexo da pessoa.

Raça

Em estudos de Fase III de grande porte com **Rapamune®** e ciclosporina microemulsão [(ciclosporina, USP) MODIFICADA], não houve diferenças significativas nas concentrações mínimas médias ou AUC do sirolimo em função do tempo entre pacientes negros ($n = 139$) e não-negros ($n = 724$) nos 6 primeiros meses após o transplante nas doses de **sirolimo** 2 mg/dia e 5 mg/dia do sirolimo solução oral.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Rapamune® é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade ao sirolimo, seus derivados ou a qualquer componente de sua formulação.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

• Advertências

A imunossupressão aumenta a susceptibilidade a infecções e o desenvolvimento de linfoma e outros tipos de câncer, particularmente de pele (ver item 9. Reações Adversas). A supressão excessiva do sistema imunológico também pode aumentar a susceptibilidade a infecções oportunistas, sepse e infecções fatais.

Reações de hipersensibilidade, incluindo reações anafiláticas/anafilactoides, angioedema, dermatite esfoliativa e vasculite por hipersensibilidade, foram associadas à administração de sirolimo (ver item 9. Reações Adversas).

A segurança e a eficácia de **Rapamune®** como terapia imunossupressora para pacientes submetidos a transplante de fígado ou pulmão ainda não foram estabelecidas. Portanto, sua utilização não é recomendada.

Transplante Hepático – Maior Mortalidade, Perda do Enxerto e Trombose da Artéria Hepática (TAH): O uso de **Rapamune®** em associação a tacrolimo foi associado a maior mortalidade e perda de enxerto durante um estudo clínico com receptores de transplante hepático *de novo*. Muitos desses pacientes apresentavam evidências de infecção no momento do óbito ou próximo ao mesmo. Nesse e em outro estudo com receptores de transplante hepático *de novo*, foi observado um aumento na ocorrência de trombose da artéria hepática associada ao uso de **Rapamune®** em combinação com ciclosporina ou tacrolimo. A maioria dos casos de trombose da artéria hepática ocorreu no período de 30 dias após o transplante e a maioria resultou em óbito ou perda do enxerto.

Um estudo clínico em pacientes transplantados hepáticos randomizado para conversão a um regime baseado em sirolimo *versus* manutenção de um regime baseado em CNI por 6-144 meses após transplante hepático demonstrou um aumento do número de mortes no grupo de conversão para sirolimo comparado ao grupo de manutenção de CNI, embora a diferença não tenha sido estatisticamente significante (ver item 2. Resultados de Eficácia).

Transplante de Pulmão – Deiscência Anastomótica Brônquica: Casos de deiscência anastomótica brônquica, na sua maioria fatais, foram relatados em pacientes receptores de transplante de pulmão *de novo* quando **Rapamune®** foi usado como parte do esquema imunossupressor.

Não se recomenda a administração concomitante do **Rapamune®** com inibidores potentes da CYP3A4 e/ou P-gp (como cetoconazol, voriconazol, itraconazol, telitromicina ou claritromicina) ou indutores potentes da CYP3A4 e/ou P-gp (como rifampicina ou rifabutina). O sirolimo é amplamente metabolizado pela isoenzima CYP3A4 na parede intestinal e no fígado. Os inibidores da CYP3A4 diminuem o metabolismo do sirolimo, aumentando os seus níveis. Os indutores da CYP3A4 aumentam o metabolismo do sirolimo, diminuindo os seus níveis (ver item 6. Interações Medicamentosas).

- Precauções

- ◆ Linfocele

Linfocele, uma complicaçāo cirúrgica conhecida no transplante renal, ocorreu em frequēcia significantemente maior e de modo relacionado à dose em pacientes tratados com **Rapamune®**. Condutas pós-operatórias adequadas devem ser consideradas para minimizar essa complicaçāo.

- ◆ Cicatrização de Ferida e Acúmulo de Fluidos

Houve relatos de comprometimento ou atraso da cicatrização de ferida em pacientes que receberam o **Rapamune®**, incluindo linfocele e deiscência de sutura. Condutas pós-operatórias adequadas devem ser consideradas para minimizar essas complicaçāes. Os pacientes com IMC maior que 30 kg/m² podem correr maior risco de cicatrização anormal com base nos dados da literatura médica (ver item 9. Reações Adversas).

Também houve relatos de acúmulo de fluidos, incluindo edema periférico, linfedema, derrame pleural e derrame pericárdico (incluindo derrames hemodinamicamente significativos em crianças e adultos), em pacientes que receberam **Rapamune®**.

- ◆ Câncer de pele

A imunossupressão aumenta a susceptibilidade ao desenvolvimento de linfoma e outros tipos de câncer, particularmente o de pele. Portanto, os pacientes que tomam **Rapamune®** devem limitar a exposição à luz solar e UV usando roupas protetoras e protetor solar com fator de proteção alto (ver item 9. Reações Adversas).

- ◆ Hiperlipidemia

O uso do **Rapamune®** pode aumentar o nível sérico de colesterol e triglicérides que podem requerer tratamento. Os pacientes devem ser monitorados quanto à hiperlipidemia.

- ◆ Rabdomiólise

Em estudos clínicos, a administração concomitante de **Rapamune®** com inibidores da HMG-CoA redutase e/ou fibratos foi bem tolerada. Durante a terapia com **Rapamune®** com ou sem ciclosporina, os pacientes devem ser monitorados quanto à elevação de lipídios, e pacientes submetidos à administração de inibidores da HMG-CoA redutase e/ou fibratos devem ser monitorados quanto ao possível desenvolvimento de rabdomiólise e outros efeitos adversos, de acordo com as informações descritas nas respectivas bulas destes medicamentos.

- ◆ Função renal

Pacientes tratados com ciclosporina e **Rapamune®** tiveram níveis mais altos de creatinina sérica e taxas de filtração glomerular mais baixas em comparação com os tratados com ciclosporina e placebo ou os controles com azatioprina. A taxa de declínio da função renal foi maior nos pacientes tratados com **Rapamune®** e ciclosporina do que nos tratados com terapias de controle (ver item 3. Características Farmacológicas). Portanto, a função renal deve ser monitorada durante a administração concomitante de **Rapamune®** com ciclosporina. A função renal também deve ser rigorosamente monitorada durante a administração concomitante de Rapamune com tacrolimo. Deve-se considerar um ajuste conveniente do esquema imunossupressor, incluindo a descontinuação do **Rapamune®** e/ou ciclosporina e/ou tacrolimo em pacientes com níveis elevados de creatinina sérica.

- ◆ **Rapamune®** após a retirada da ciclosporina

Em um estudo que comparou um braço com **Rapamune®** e ciclosporina com um em que a ciclosporina foi retirada 2-4 meses após o transplante, os pacientes no braço em que a ciclosporina não foi descontinuada apresentaram níveis de creatinina sérica significativamente maiores e taxas de filtração glomerular significativamente mais baixas no 12º mês dentro de 60 meses e sobrevida do enxerto significativamente menor aos 48 meses, quando foi decidido pelo patrocinador descontinuar o braço que recebeu **Rapamune®** e

ciclosporina. Quando o protocolo foi alterado, todos os indivíduos haviam atingido os 48 meses e alguns haviam completado os 60 meses do estudo.

Em pacientes com risco imunológico baixo a moderado, a manutenção da terapia de associação com ciclosporina além de 4 meses após o transplante deve ser considerada apenas quando os benefícios superarem os riscos dessa associação para pacientes individuais.

Em pacientes com função retardada do enxerto, **Rapamune®** pode retardar a recuperação da função renal.

- ◆ Proteinúria

Recomenda-se a monitoração quantitativa periódica da excreção de proteína na urina. Em um estudo avaliando a conversão de inibidores da calcineurina (CNI) para **Rapamune®** em pacientes transplantados renais de manutenção 6 a 120 meses após o transplante, o aumento da excreção de proteína na urina foi frequentemente observado do 6º ao 24º mês após a conversão para **Rapamune®** em comparação à manutenção do CNI (23,6% *versus* 12,8%, respectivamente) (ver itens 2. Resultados de Eficácia e 9. Reações Adversas). Os pacientes no quartil mais alto de excreção de proteína na urina antes da conversão para **Rapamune®** (taxa de proteína urinária/creatinina $\geq 0,27$) foram os com maior aumento da excreção de proteína na urina após a conversão. Nefrose de início recente (síndrome nefrótica) também foi relatada em 2% dos pacientes no estudo. A redução do grau de excreção de proteína urinária foi observada em alguns pacientes após a descontinuação do **Rapamune®**. Não foi estabelecida a segurança e eficácia da conversão de inibidores da calcineurina para sirolimo em pacientes transplantados renais em manutenção.

- ◆ Conversão para **Rapamune®** em Pacientes com Taxa de Filtração Glomerular < 40 mL/min

Em um estudo que avaliou a conversão de inibidores da calcineurina (CNI) para **Rapamune®** em pacientes transplantados renais em manutenção 6-120 meses após o transplante (ver item 2. Resultados de Eficácia) em um estrato do grupo de tratamento com **Rapamune®** com taxa de filtração glomerular calculada < 40 mL/min, houve uma taxa mais elevada de eventos adversos sérios, incluindo pneumonia, rejeição aguda, perda de enxerto e óbito. A segurança e a eficácia da conversão dos inibidores da calcineurina para **Rapamune®** em pacientes transplantados renais em manutenção não foram estabelecidas.

- ◆ Uso em pacientes *de novo* sem inibidor da calcineurina

Não está estabelecida a segurança e eficácia do uso *de novo* de **Rapamune®** sem um inibidor da calcineurina em pacientes transplantados renais. Em dois estudos multicêntricos, pacientes transplantados renais *de novo* tratados com **Rapamune®**, micofenolato mofetil, esteroides, e um antagonista de receptor IL-2 apresentaram taxas de rejeição aguda significantemente maiores e taxas de óbitos numericamente maiores comparadas a pacientes tratados com um inibidor da calcineurina, micofenolato mofetil, esteroides, e um antagonista de receptor IL-2. Um benefício, em termos de melhor função renal, não foi aparente nos braços de tratamento com uso de **Rapamune®** sem um inibidor da calcineurina em pacientes de novo. Deve-se considerar que um esquema de indução com daclizumabe foi empregado em um dos estudos.

- ◆ Síndrome urêmica hemolítica induzida pelo inibidor da calcineurina/Púrpura trombocitopênica trombótica/Microangiopatia trombótica (SUH/PTT/MAT)

O uso concomitante do sirolimo com um inibidor da calcineurina pode aumentar o risco de SUH/PTT/MAT induzida pelo inibidor da calcineurina.

- ◆ Uso concomitante de inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA)

A administração concomitante do sirolimo e de inibidores da ECA resultou em reações do tipo edema angioneurótico.

- ◆ Doença pulmonar intersticial

Casos de doença pulmonar intersticial [incluindo pneumonite e raramente bronquiolite obliterante com pneumonia organizada (BOPO) e fibrose pulmonar], alguns fatais, sem etiologia infecciosa identificada,

ocorreram em pacientes tratados com esquemas imunossupressores, incluindo **Rapamune®**. Em alguns casos, a doença pulmonar intersticial resolveu com a descontinuação ou a redução da dose do **Rapamune®**. O risco pode aumentar com a elevação da concentração mínima do sirolimo (ver item 9. Reações Adversas).

- ◆ Infecção Viral Latente

Pacientes tratados com imunossupressores, incluindo **Rapamune®**, terão risco aumentado para infecções oportunistas, incluindo ativação de infecções virais latentes. Dentre essas circunstâncias estão o vírus BK que foi associado à nefropatia e o vírus JC associado à leucoencefalopatia progressiva multifocal (PML). Estas infecções são frequentemente relacionadas a uma carga imunossupressiva total elevada e que pode conduzir a resultados sérios ou fatais, incluindo a perda de enxerto. Os médicos devem considerar infecções virais latentes no diagnóstico diferencial em pacientes imunossuprimidos com deterioração da função renal ou sintomas neurológicos (ver item 9. Reações Adversas - infecções virais latentes).

- ◆ Profilaxia antimicrobiana

Deve-se administrar profilaxia contra pneumonia por *Pneumocystis carinii* durante 1 ano após o transplante.

Recomenda-se profilaxia contra citomegalovírus (CMV) durante 3 meses após o transplante, particularmente em pacientes com risco aumentado de infecção por CMV.

- ◆ Contracepção

É necessário usar um método contraceptivo eficaz antes do início, durante e por 12 semanas após a suspensão do tratamento com **Rapamune®**.

- ◆ Uso em pacientes de alto risco

A segurança e a eficácia da retirada da ciclosporina em pacientes transplantados renais de alto risco não foram adequadamente estudadas e, portanto, esse uso não é recomendado. Isso inclui pacientes com rejeição aguda Grau III dos critérios de Banff 93 ou rejeição vascular anterior à retirada da ciclosporina, pacientes dependentes de diálise ou com creatinina sérica > 4,5 mg/dL, pacientes negros, retransplantes renais, transplantes de múltiplos órgãos e os pacientes com alta reatividade no painel de anticorpos (ver item 1. Indicações).

Gravidez: Não há estudos do uso do **Rapamune®** em mulheres grávidas. Em estudos em animais, a toxicidade embriofetal manifestou-se como mortalidade e redução do peso do feto (com atrasos associados na ossificação do esqueleto).

Rapamune® pode ser usado durante a gravidez somente se o benefício potencial à mãe compensar o risco potencial ao embrião/feto.

[Necessidade de contracepção eficaz: ver item **Contracepção** acima].

Rapamune® é um medicamento classificado na categoria C de risco de gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação: O sirolimo é excretado em quantidades muito pequenas no leite de ratas em fase de amamentação. Não se sabe se o sirolimo é excretado no leite humano. Deve-se escolher entre a descontinuação da amamentação ou do **Rapamune®**.

Efeitos sobre as atividades que requerem concentração: 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.

Abuso e Dependência: **Rapamune®** não tem potencial de abuso. Não há evidências de dependência com **Rapamune®**.

Uso pediátrico: Ainda não se estabeleceu nem a segurança nem a eficácia do **Rapamune®** em pacientes pediátricos abaixo de 13 anos. Recomenda-se a monitoração dos níveis mínimos do sirolimo no sangue total se o medicamento for usado em pacientes pediátricos com menos de 13 anos.

A dose inicial de ataque deve ser de 3 mg/m² em pacientes com 13 anos ou mais que pesam menos de 40 kg. Deve-se ajustar a dose de manutenção, de acordo com a área de superfície corpórea, para 1 mg/m²/dia.

Uso Geriátrico: Os estudos clínicos com **Rapamune®** não incluíram um número suficiente de pacientes com 65 anos de idade ou mais para determinar se há diferenças de segurança e eficácia em relação à população de pacientes mais jovens. Os dados de concentração mínima do sirolimo em 35 pacientes transplantados renais com mais de 65 anos foram semelhantes aos da população de adultos entre 18 e 65 anos (n = 822) (ver item 8. Posologia e Modo de Usar).

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.

6. 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 contra-fluxo dos enterócitos do intestino delgado pelo refluxo da glicoproteína-P (P-gp). Consequentemente, a absorção e a subsequente eliminação do sirolimo absorvido sistemicamente pode ser influenciado 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 gastrintestinais: 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, fenoitoína.
- 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 conduzidas 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/trimetroprima 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 rhabdomiólise (ver item 5. Advertências e 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 rhabdomiólise (ver item 5. Advertências e Precauções).

- 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 item 5. Advertências e 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 contra-fluxo do fármaco dos enterócitos do intestino delgado mediado pela P-gp. Esse suco não deve ser administrado com **Rapamune**® drágeas (ver item 8. Posologia e Modo de Usar).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Rapamune® deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz e pode ser utilizado por 24 meses a partir da data de fabricação.

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.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Características físicas e organolépticas:

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.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar

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

Posologia

A biodisponibilidade das drágeas não foi determinada após terem sido quebradas, mastigadas ou divididas, e assim estes procedimentos não são recomendados.

Apenas os médicos com experiência em terapia imunossupressora e no tratamento de pacientes receptores de transplantes de órgãos devem prescrever **Rapamune®**.

O medicamento deve ser administrado aos pacientes em locais equipados com recursos médicos de suporte e laboratoriais adequados. 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 transplante *de novo*, deve-se administrar uma dose de ataque do **Rapamune®** correspondente a 3 vezes a dose de manutenção. Recomenda-se a dose de manutenção diária de 2 mg para pacientes transplantados renais, com dose de ataque de 6 mg. Apesar da dose diária de manutenção de 5 mg, com dose de ataque de 15 mg, ter sido utilizada nos estudos clínicos da solução oral e ter se mostrado segura e eficaz, não foi possível estabelecer nenhuma vantagem de eficácia em relação à dose de 2 mg em pacientes transplantados renais.

Recomenda-se que **Rapamune®** drágeas seja utilizado inicialmente em associação a ciclosporina e corticosteroides. A ciclosporina deve 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 para atingir as concentrações sanguíneas recomendadas. A retirada da ciclosporina ainda não foi estudada em pacientes com rejeição aguda de Grau 3 dos critérios de Banff ou rejeição vascular anterior à retirada da ciclosporina, pacientes dependentes de diálise ou com creatinina sérica > 4,5 mg/dL, pacientes negros, retransplantes renais, transplantes de múltiplos órgãos ou os pacientes com alta reatividade no painel de anticorpos (ver itens 1. Indicações e 2. Resultados de Eficácia).

Rapamune® após a retirada da ciclosporina (referido como Esquema de Manutenção de Rapamune®, EMR):

Inicialmente, os pacientes devem receber terapia de **Rapamune®** em associação a ciclosporina. Entre 2 a 4 meses após o transplante, a ciclosporina deve ser progressivamente descontinuada entre a 4^a e 8^a semana e a dose

de **Rapamune®** deve ser ajustada a fim de obter níveis de concentrações mínimos no sangue total variando de 16 a 24 ng/mL (método cromatográfico) no primeiro ano após o transplante. Após este ano, as concentrações pretendidas do sirolimo devem ser de 12 a 20 ng/mL (método cromatográfico). As observações reais nos Anos 1 e 5 (ver a seguir) ficaram próximas desses intervalos (ver também **Monitoração do Nível Mínimo do sirolimo no Sangue Total**, a seguir). A monitoração terapêutica da droga não deve ser o único critério para ajuste da terapia com **Rapamune®**. Atenção cuidadosa deve ser dada aos sinais/sintomas clínicos, biópsias e parâmetros laboratoriais. A ciclosporina inibe o metabolismo e o transporte do sirolimo e, consequentemente, as concentrações de sirolimo diminuirão quando a ciclosporina for descontinuada, a menos que a dose de **Rapamune®** seja aumentada. A dose de **Rapamune®** necessitará ser aproximadamente 4 vezes maior para responder pela ausência da interação farmacocinética (aumento aproximado de 2 vezes) e a necessidade aumentada de imunossupressão na ausência de ciclosporina (aumentada em, aproximadamente, 2 vezes).

- **Pacientes de alto risco imunológico**

Terapia com Rapamune® em Associação:

Recomenda-se que **Rapamune®** seja usado em associação a tacrolimo e corticosteroides ou ciclosporina e corticosteroides no primeiro ano após o transplante em pacientes de alto risco imunológico (definidos como receptores de transplante da raça negra e/ou receptores de retransplante renal que perderam um aloenxerto anterior por razão imunológica e/ou pacientes com alta reatividade no painel de anticorpos [PRA; nível máximo de PRA > 80%]) (ver item 2. Resultados de Eficácia). A segurança e a eficácia dessas associações em pacientes de alto risco não foram estudadas além de um ano. Portanto, depois do primeiro ano após o transplante, qualquer ajuste do esquema imunossupressor deve ser considerado com base na condição clínica do paciente.

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. Deve-se determinar o nível mínimo entre os Dias 5 e 7 e, depois, a dose diária do **Rapamune®** deve ser ajustada para atingir concentrações mínimas de sirolimo no sangue total de 10-15 ng/mL.

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 5 mg/dia deve ser administrada. Deve-se determinar o nível mínimo entre os Dias 5 e 7 e, depois, a dose diária do **Rapamune®** deve ser ajustada para atingir concentrações mínimas de sirolimo no sangue total de 10-15 ng/mL.

A dose inicial do tacrolimo deve ser de até 0,2 mg/kg/dia, administrada em doses divididas, e a dose deve ser ajustada para atingir concentrações mínimas no sangue total de 10-15 ng/mL por 14 dias, 5-10 ng/mL do Dia 15 ao final da Semana 26 e 3-5 ng/mL da Semana 27 ao final da Semana 52. A prednisona deve ser administrada na dose de, no mínimo, 5 mg/dia.

A dose inicial da ciclosporina deve ser de até 7 mg/kg/dia em doses divididas e a dose deve ser subsequentemente ajustada para atingir as concentrações mínimas no sangue total de 200-300 ng/mL por 14 dias, 150-200 ng/ do Dia 15 ao final da Semana 26 e 100-150 ng/mL da Semana 27 ao final da Semana 52. A prednisona deve ser administrada em dose de, no mínimo, 5 mg/dia.

Pode-se utilizar terapia de indução com anticorpos (ver item 2. Resultados de Eficácia).

- **Uso de Rapamune® em todos os receptores de aloenxerto renal:**

A dose inicial do **Rapamune®** deve ser administrada o mais rápido possível após o transplante. Como a meia-vida do sirolimo é longa, ajustes frequentes da dose de **Rapamune®** baseados nas concentrações fora do estado de equilíbrio do sirolimo podem levar a superdosagem ou subdosagem. Uma vez ajustada a dose de manutenção de **Rapamune®**, os pacientes devem ser mantidos na nova dose de manutenção por, pelo menos, 7 a 14 dias antes de ajuste adicional da dosagem a partir da monitoração da concentração. Na maioria dos pacientes, os ajustes de dose podem ser baseados em proporção simples: nova dose de **Rapamune®** = dose atual x (concentração pretendida/concentração atual). Deve-se considerar uma dose de ataque além da nova dose de

manutenção quando for necessário aumentar de modo considerável as concentrações mínimas de sirolimo: dose de ataque de **Rapamune®** = 3 x (nova dose de manutenção – dose atual de manutenção). A dose máxima diária de **Rapamune®** não deve exceder 40 mg. Se uma dose diária estimada excede 40 mg devido à adição de uma dose de ataque, a dose de ataque deve ser administrada em 2 dias. As concentrações mínimas de sirolimo devem ser monitoradas pelo menos 3 a 4 dias após a(s) dose(s) de ataque.

Rapamune® deve ser tomado consistentemente com ou sem alimentos para minimizar a variação da exposição ao medicamento. O suco de pomelo (grapefruit) reduz o metabolismo do medicamento mediado pela CYP3A4 e potencialmente aumenta o contra-fluxo do fármaco dos enterócitos do intestino delgado mediado pela P-gp. Portanto, suco de pomelo (grapefruit) não deve ser tomado junto com **Rapamune®**.

Recomenda-se que **Rapamune®** seja tomado 4 horas após a administração da ciclosporina em microemulsão [(ciclosporina, USP) MODIFICADA] (ver item 6. Interações Medicamentosas).

- **Uso pediátrico**

Ainda não se estabeleceu a segurança e a eficácia do **Rapamune®** em pacientes pediátricos abaixo de 13 anos (ver item 5. Advertências e Precauções).

As informações de segurança e eficácia de um estudo clínico controlado em receptores pediátricos e adolescentes (< 18 anos de idade) de transplante renal considerados como de alto risco imunológico, definido como história de um ou mais episódios de rejeição aguda e/ou presença de nefropatia crônica do aloenxerto, não confirmam o uso crônico do **Rapamune®** drágeas combinado a inibidores da calcineurina e corticosteroides, devido ao risco aumentado de anormalidades lipídicas e piora da função renal associada a esses esquemas imunossupressores, sem aumento do benefício em termos de rejeição aguda, sobrevida do enxerto ou sobrevida do paciente (ver item 2.Resultados de Eficácia).

A segurança e a eficácia do **Rapamune®** drágeas foram estudadas em crianças com 13 anos ou mais consideradas como de risco imunológico baixo a moderado. O uso de **Rapamune®** drágeas nessa subpopulação de crianças de 13 ou mais é confirmado pelas evidências de estudos adequados e bem-controlados de **sirolimo** solução oral em adultos com dados farmacocinéticos adicionais em receptores pediátricos de transplante renal (ver item 3. Características Farmacológicas).

- **Uso em idosos**

Não é necessário ajustar a dose em pacientes idosos (ver item 5. Advertências e Precauções).

- **Pacientes com insuficiência hepática**

Em pacientes com insuficiência hepática, recomenda-se redução da dose de manutenção do **Rapamune®** em aproximadamente de um terço até a metade. Não é necessário modificar a dose de ataque do **Rapamune®**.

Em pacientes com insuficiência hepática, recomenda-se a monitoração dos níveis mínimos do sirolimo no sangue total.

- **Pacientes com insuficiência renal**

De acordo com os dados de farmacocinética clínica, a dose do **Rapamune®** não precisa ser ajustada em pacientes com insuficiência renal.

- **Monitoração do Nível Mínimo do sirolimo no Sangue Total**

Os níveis sanguíneos mínimos do sirolimo devem ser monitorados em pacientes tratados com concentração controlada de **Rapamune®**, em pacientes pediátricos, em pacientes com insuficiência hepática, durante a administração concomitante de inibidores e indutores da CYP3A4 e da glicoproteína-P (P-gp) e se a dose da ciclosporina for reduzida consideravelmente ou descontinuada.

A monitoração terapêutica do medicamento não deve ser o critério único para ajuste da terapia com o sirolimo. Deve-se prestar atenção especial aos sinais/sintomas clínicos, biópsias e parâmetros laboratoriais.

Recomenda-se que pacientes que estão trocando do **sirolimo** solução oral para as drágeas com base de mg por mg sejam submetidos à determinação da concentração mínima em 1 ou 2 semanas após a troca de formulação para confirmar que a concentração mínima esteja dentro do intervalo pretendido recomendado.

Em estudos clínicos controlados com a ciclosporina concomitante, os níveis mínimos médios do sirolimo no sangue total até o Mês 6 após o transplante, expressos como valor de ensaio cromatográfico, foram aproximadamente de 7,2 ng/mL [intervalo de 3,6 - 11 ng/mL (10º a 90º percentis)] no grupo de tratamento com 2 mg/dia (n = 226) e de 14 ng/mL [intervalo de 8,0 - 22 ng/mL (10º a 90º percentis)] para a dose de 5 mg/dia (n = 219); os valores foram obtidos por um imunoensaio de pesquisa, mas são expressos como valores equivalentes de ensaio cromatográfico, usando uma tendenciosidade de + 20% para o imunoensaio.

No estudo clínico controlado com retirada da ciclosporina, as concentrações mínimas médias do sirolimo no sangue total dos Meses 4 a 12 após o transplante, determinadas por cromatografia, foram de 8,6 ng/mL [intervalo de 5,0 – 12,7 ng/mL (10º a 90º percentis)] no grupo de tratamento concomitante com **Rapamune®** e ciclosporina (n = 205) e foram de 18,6 ng/mL [intervalo de 13,6 - 22,4 ng/mL (10º a 90º percentis)] no grupo de tratamento de retirada da ciclosporina (n = 201). No Mês 60, as concentrações mínimas médias do sirolimo no sangue total permaneceram estáveis no grupo de tratamento concomitante com **Rapamune®** e ciclosporina (n = 71) em 9,1 ng/mL [intervalo de 5,4 a 13,9 ng/mL (10º a 90º percentis)]. No grupo de retirada da ciclosporina (n = 104) no Mês 60, a concentração média do sirolimo no sangue total havia diminuído para 16,3 ng/mL [intervalo de 11,2 a 21,9 ng/mL (10º a 90º percentis)].

Em um estudo clínico controlado por concentração em pacientes adultos de alto risco, as concentrações mínimas médias do sirolimo no sangue total, durante os Meses 9 a 12 após o transplante, determinadas por cromatografia, no grupo sirolimo/tacrolímo, foram de 10,7 ng/mL [intervalo de 5,6 – 15,1 ng/mL (10º a 90º percentis)] (n=117), e as concentrações mínimas médias do tacrolímo no sangue total foram de 5,3 ng/mL [intervalo de 3,0 – 8,6 ng/mL (10º a 90º percentis)]. Além disso, as concentrações mínimas médias do sirolimo no sangue total no grupo sirolímo/ciclosporina foram de 11,2 ng/mL [intervalo de 6,8 – 15,9 ng/mL (10º a 90º percentis)] (n=127), e as concentrações mínimas médias de ciclosporina no sangue total foram de 133 ng/mL [intervalo de 54 – 215 ng/mL (10º a 90º percentis)].

- **Metodologia de ensaio**

Os intervalos de concentração mínima de 24 horas recomendados para o sirolimo baseiam-se nos métodos cromatográficos. Várias metodologias de ensaio foram usadas para medir as concentrações do sirolimo no sangue total. Atualmente, na prática clínica, as concentrações do sirolimo no sangue total são medidas por métodos cromatográficos e de imunoensaio. Os valores de concentração obtidos por essas diferentes metodologias não são intercambiáveis. Devem ser feitos ajustes para o intervalo pretendido de acordo com o ensaio utilizado para determinar a concentração mínima do sirolimo. Como os resultados do ensaio também são dependentes do laboratório, o ajuste no intervalo terapêutico pretendido deve ser feito com conhecimento detalhado do ensaio específico do centro utilizado.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A frequência de reações adversas mostrada na tabela a seguir inclui reações relatadas em pacientes em regime de tratamento com Rapamune em combinação com ciclosporina e corticosteroides.

Em geral, os eventos adversos relacionados à administração de **Rapamune®** foram dependentes da dose/concentração.

As reações adversas na tabela abaixo estão relacionadas conforme as categorias de frequência do MedDRA.

Sistema de classe de órgãos	Muito Comum ≥ 1/10	Comum ≥ 1/100 a < 1/10	Incomum ≥ 1/1000 a <1/100	Raro ≥ 1/10.000 a <1/1000	Muito raro < 1/10.000	Frequência não conhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)
Distúrbios do sangue e do sistema linfático	Trombocitopenia; anemia; leucopenia	Síndrome hemolítico-urêmica; neutropenia	Pancitopenia; púrpura trombocitopênica trombótica			
Distúrbios cardíacos	Taquicardia	Derrame pericárdico				
Distúrbios gastrintestinais	Dor abdominal; constipação; diarreia; náusea	Pancreatite; estomatite; ascite				
Distúrbios gerais no local de administração	Edema; edema periférico; pirexia; dor; cicatrização deficiente					
Distúrbios do sistema imunológico		Hipersensibilidade (incluindo angioedema, reação anafilática e reação anafilactoide)				
Infecções e infestações	Pneumonia; infecção fúngica; infecção viral; infecção bacteriana; herpes simples; infecção do trato urinário	Sepse; pielonefrite; infecção por citomegalovírus ; herpes zoster	Infecção por micobactérias (incluindo tuberculose); infecção pelo vírus Epstein-Barr			
Investigações	Lactato desidrogenase sanguíneo aumentado; creatinina sanguínea aumentada; alterações nos testes de função hepática (incluindo alanina aminotransferase aumentada e aspartato aminotransferase aumentada)					

Sistema de classe de órgãos	Muito Comum ≥ 1/10	Comum ≥ 1/100 a < 1/10	Incomum ≥ 1/1000 a <1/100	Raro ≥ 1/10.000 a <1/1000	Muito raro < 1/10.000	Frequência não conhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)
Distúrbios do metabolismo e de nutrição	Hipocalémia; hipofosfatemia; hiperlipidemia (incluindo hipercolesterolemia); hiperglicemia; hipertrigliceridemia; retenção de líquidos; <i>diabetes mellitus</i>					
Distúrbios musculoesquelético, do tecido conjuntivo e ósseo	Artralgia	Osteonecrose				
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo cistos e pólipos)		Carcinoma de células escamosas da pele; carcinoma de células basais	Linfoma; distúrbio linfoproliferativo pós-transplante; melanoma maligno			
Distúrbios do sistema nervoso	Dor de cabeça					Síndrome de encefalopatia posterior reversível
Distúrbios renais e urinários	Proteinúria		Síndrome nefrótica; Glomeruloesclerose segmentar focal			
Distúrbios do sistema reprodutivo e da mama	Distúrbio menstrual (incluindo amenorreia e menorrágia)	Cisto ovariano				
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino		Embolia pulmonar; pneumonite; derrame pleural; epistaxe	Hemorragia pulmonar	Proteinose alveolar		
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo	Erupção cutânea; acne		Dermatite esfoliativa	Vasculite de hipersensibilidade		

Sistema de classe de órgãos	Muito Comum ≥ 1/10	Comum ≥ 1/100 a < 1/10	Incomum ≥ 1/1000 a <1/100	Raro ≥ 1/10.000 a <1/1000	Muito raro < 1/10.000	Frequência não conhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)
Distúrbios vasculares	Hipertensão; linfocele	Trombose venosa (incluindo trombose venosa profunda)	Linfedema			

Rapamune® após a retirada da ciclosporina: A incidência de reações adversas foi determinada durante 60 meses em um estudo randomizado, multicêntrico e controlado no qual 215 pacientes transplantados renais receberam **Rapamune®** em esquema de manutenção após a retirada da ciclosporina e 215 pacientes receberam **Rapamune®** com a terapia com ciclosporina. Todos os pacientes foram tratados com corticosteroides. O perfil de segurança anterior à randomização (início da retirada da ciclosporina) foi semelhante ao dos grupos de **Rapamune®** 2 mg nos estudos de **Rapamune®** em associação a ciclosporina. Após a randomização (aos 3 meses), os pacientes dos quais a ciclosporina foi retirada da terapia apresentaram incidência significativamente maior de AST/TGO elevada e ALT/TGP elevada, dano hepático, hipopotassemia, trombocitopenia, cicatrização anormal, acne, ileo e distúrbio articular. Em contrapartida, a incidência de acidose, hipertensão, toxicidade da ciclosporina, aumento da creatinina, função renal anormal, nefropatia tóxica, edema, hiperuricemias, gota e hiperplasia gengival foi significativamente maior em pacientes que continuaram com a ciclosporina do que nos que retiraram a ciclosporina da terapia. A pressão arterial média sistólica e diastólica melhoraram significativamente após a retirada da ciclosporina.

Após a retirada da ciclosporina (aos 60 meses), a incidência de infecção por Herpes zoster foi significativamente menor em pacientes que receberam **Rapamune®** após a retirada da ciclosporina em comparação aos pacientes que continuaram a receber **Rapamune®** e ciclosporina.

A incidência de neoplasias malignas após a retirada da ciclosporina, com base em categorias diferentes, é apresentada na Tabela a seguir. A incidência de linfoma/doença linfoproliferativa foi semelhante em todos os grupos de tratamento. A incidência global de neoplasia maligna, com base no número de pacientes que apresentavam uma ou mais neoplasias malignas, foi menor nos pacientes que retiraram a ciclosporina do que nos pacientes que receberam **Rapamune®** em associação à ciclosporina (10,7% versus 15,8%, respectivamente).

INCIDÊNCIA (%) DE NEOPLASIAS MALIGNAS AOS 60 MESES PÓS-TRANSPLANTE ^a			
	Não-randomizados (n = 95)	Rapamune® com ciclosporina ^b (n = 215)	Rapamune® após retirada da ciclosporina ^c (n = 215)
<u>Neoplasia Maligna^d</u>			
Linfoma/doença linfoproliferativa	1,1	1,4	0,5
Carcinoma de Pele			
Carcinoma de pele não-melanoma	5,3	8,8	7,0
Melanoma	0,0	0,5	0,5
Outras Neoplasias Malignas	5,3	7,0	3,3

a: Inclui os pacientes que descontinuaram o tratamento precocemente.

b: Pacientes que receberam **Rapamune®**, ciclosporina e corticosteroides.

c: Pacientes que receberam **Rapamune®** e corticosteroides.

d: Os pacientes podem ser contados em mais de uma categoria.

Em 60 meses, a incidência de neoplasias malignas não-cutâneas (linfoma/doença linfoproliferativa associada a outra neoplasia maligna da tabela acima mencionada) foi significativamente maior no grupo que continuou a ciclosporina em comparação ao grupo que retirou a ciclosporina (8,4% vs. 3,8%, respectivamente). Para câncer de pele, o tempo mediano para primeira ocorrência foi significativamente retardado (491 vs. 1.126 dias) e, quando se levou em consideração que um paciente poderia apresentar múltiplos cânceres de pele, o risco relativo (RR = 0,346) para o desenvolvimento do câncer de pele foi significativamente diminuído no grupo de retirada da ciclosporina em comparação ao grupo que continuou a ciclosporina.

A segurança foi avaliada em um estudo controlado (ver item 2. Resultados de Eficácia) em 448 pacientes que receberam no mínimo uma dose do medicamento em estudo (população de segurança): 224 pacientes receberam no mínimo uma dose do sirolimo com o tacrolimo e 224 pacientes receberam no mínimo uma dose do sirolimo com a ciclosporina. De modo geral, a incidência e a natureza dos eventos adversos foram semelhantes às observadas nos estudos anteriores de associação com o **Rapamune®**. Diarreia e herpes simples ocorreram com frequência significativamente maior nos pacientes que receberam sirolimo e tacrolimo; enquanto hipertensão, cardiomegalia, linfocele, aumento da creatinina, acne, distúrbio do trato urinário, cisto ovariano e a toxicidade do inibidor da calcineurina ocorreram em uma taxa significativamente maior nos pacientes que receberam sirolimo e ciclosporina. A incidência de doença maligna foi baixa (1,3% em cada grupo).

A segurança foi avaliada em um estudo clínico controlado em pacientes pediátricos (< 18 anos de idade) transplantados renais considerados como de alto risco imunológico, definido como história de um ou mais episódios de rejeição aguda do aloenxerto e/ou presença de nefropatia crônica do aloenxerto em uma biópsia renal (ver item 2. Resultados de Eficácia). O uso de **Rapamune®** em associação aos inibidores da calcineurina e corticosteroides foi associado a um risco aumentado de piora da função renal, anormalidades lipídicas séricas (incluindo, entre outros, níveis séricos aumentados de triglicérides e colesterol) e infecções do trato urinário.

A segurança e a eficácia da conversão dos inibidores da calcineurina para **Rapamune®** em pacientes transplantados renais em manutenção ainda não foi estabelecida. Em um estudo em andamento que avalia a segurança e a eficácia da conversão de inibidores da calcineurina para **Rapamune®** (níveis pretendidos do sirolimo de 12-20 ng/mL por ensaio cromatográfico) em pacientes transplantados renais em manutenção, a inclusão foi suspensa no subgrupo de pacientes (n = 90) com taxa de filtração glomerular da Fase Basal menor que 40 mL/min. Houve uma taxa maior de reações adversas sérias incluindo pneumonia, rejeição aguda, perda de enxerto e óbito no grupo de tratamento com **Rapamune®** (n = 60, mediana do tempo pós-transplante de 36 meses).

O uso concomitante do sirolimo com um inibidor da calcineurina pode aumentar o risco de SUH/PTT/MAT induzida pelo inibidor da calcineurina (ver item 5. Advertências e Precauções).

Em pacientes com função retardada do enxerto, **Rapamune®** pode retardar a recuperação da função renal (ver item 5. Advertências e Precauções).

- **Doença pulmonar intersticial**

Casos de doença pulmonar intersticial [incluindo pneumonite e raramente bronquiolite obliterante com pneumonia organizada (BOPO) e fibrose pulmonar], alguns fatais, sem etiologia infecciosa identificada, ocorreram em pacientes tratados com esquemas imunossupressores incluindo **Rapamune®**. Em alguns casos, a doença pulmonar intersticial resolveu com a descontinuação ou a redução da dose do **Rapamune®**. O risco pode aumentar com a elevação da concentração sanguínea de sirolimo (ver item 5. Advertências e Precauções).

- **Infecção viral latente**

A infecção pelo vírus BK associada à nefropatia e à leucoencefalopatia progressiva multifocal (PML) tem sido observadas em pacientes que recebem imunossupressores, incluindo **Rapamune®**. Estas infecções podem ser associadas com os resultados sérios ou fatais, incluindo a perda de enxerto renal (ver item 5. Advertências e Precauções - Infecção Viral Latente).

- **Hepatotoxicidade**

Tem sido relatada hepatotoxicidade, incluindo necrose hepática fatal, com níveis sanguíneos mínimos de sirolimo elevados (ou seja, maiores que os níveis terapêuticos).

- **Cicatrização anormal**

Tem sido relatada cicatrização anormal após transplantes, incluindo deiscência de fáscias, hérnia incisional e rupturas de anastomoses (p.ex.: ferida cirúrgica, vascular, vias respiratórias, ureteral, biliar).

- **Outra experiência clínica**

Tem sido relatada azospermia com o uso do **Rapamune®**, que é reversível com a descontinuação do medicamento em muitos casos.

Tem sido relatada enterocolite por *Clostridium difficile* em pacientes recebendo sirolimo.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

A experiência com superdosagem é limitada. Em geral, os efeitos adversos de superdosagem são compatíveis com os mencionados no item 9. Reações Adversas. 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 significante. Em camundongos e ratos, a DL_{50} oral aguda foi superior a 800 mg/kg.

Em caso de intoxicação 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 • APRESNTAÇÕES • 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