



**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, monoleato de glicerila, goma laca, sulfato de cálcio anidro, celulose microcristalina, sacarose, dióxido de titânio, poloxâmer, povidona, racealfatoferol (vitamina E), cera de carnaúba, essências minerais inodoras, tinta Opacode vermelha, propilenoglicol, óxido de ferro amarelo (para drágeas 2 mg) e óxido de ferro marrom (para drágeas 2 mg).



II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Profilaxia da rejeição de órgãos em pacientes transplantados renais:

Rapamune® (sirolimo) é indicado para a profilaxia da rejeição de órgãos em pacientes transplantados renais para pacientes adultos e pediátricos acima de 13 anos de idade.

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 (vide 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 (vide 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 (vide item 2. Resultados de Eficácia e item 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.

Tratamento de pacientes com linfangioleiomiomatose (LAM):

Rapamune® (sirolimo) está indicado para o tratamento de pacientes com linfangioleiomiomatose em adultos acima de 18 anos de idade.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Profilaxia da rejeição de órgãos

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 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 setecentos e dezenove (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 quinhentos e setenta e seis (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 significativamente 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 (RA) 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 desfechos coprimários, 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 ≤ 4,5 mg/dL e função renal adequada para suportar a retirada da ciclosporina (na opinião do investigador). O desfecho primário de eficácia foi sobrevida do enxerto em 12 meses após o transplante. Os desfechos 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	Terapia de Rapamune® com ciclosporina (n = 215)	Terapia de 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: Desfecho 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% *versus* 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	Terapia de Rapamune® com ciclosporina (n = 215)	Terapia 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	Terapia de Rapamune® com ciclosporina	Terapia de Rapamune® após retirada da ciclosporina
Mês 12		
Média ± EPM	53,2 ± 1,5 n = 208	59,3 ± 1,5 n = 203
Mês 24		
Média ± EPM	48,4 ± 1,7 n = 203	58,4 ± 1,6 n = 201
Mês 36		
Média ± EPM	47,0 ± 1,8 n = 196	58,5 ± 1,9 n = 199
Mês 48		
Média ± EPM	43,5 ± 2,0 n = 185	58,1 ± 2,0 n = 187
Mês 60		
Média ± EPM	42,7 ± 2,2 n = 176	58,0 ± 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 baseline (TFG, 20-40 mL/min *versus* maior que 40 mL/min). A inclusão no grupo de pacientes com TFG calculado no baseline como menor de 40 mL/min foi descontinuada devido ao desequilíbrio nos eventos de segurança (vide item 5. Advertências e Precauções e item 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 sirolimo no sangue total. O desfecho primário de eficácia foi a TFG calculada 12 meses após a randomização. Os desfechos secundários de eficácia incluíram rejeição aguda confirmada por biópsia, perda do enxerto e morte. A inclusão no grupo de pacientes com TFG calculada na baseline como menor que 40 mL/min foi descontinuada devido ao desequilíbrio nos eventos de segurança (vide item 5. Advertências e Precauções e item 9. Reações Adversas). Os achados no grupo de pacientes com TFG calculada na baseline 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 baseline.

FUNÇÃO RENAL EM PACIENTES ESTÁVEIS SUBMETIDOS A TRANSPLANTE RENAL COM TFG NA BASELINE > 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 baseline 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 sirolimo.

Embora os valores médios e medianos da taxa de proteinúria para creatinina tenham sido semelhantes entre os grupos de tratamento na baseline, 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 sirolimo. Essa diferença foi observada tanto nos pacientes que apresentaram taxa de proteinúria para creatinina ≤ 1 quanto naqueles que apresentaram taxa de proteinúria para creatinina >1 na baseline. Mais pacientes no grupo de conversão para sirolimo desenvolveram proteinúria de valores nefróticos, definida como taxa de proteinúria para creatinina > 3,5 (46/482 [9,5%] versus 9/239 [3,8%]), mesmo quando os pacientes com variação de proteinúria nefrótica na baseline foram excluídos. A taxa de variação de proteinúria nefrótica foi significativamente maior no grupo de conversão de sirolimo em comparação ao grupo de manutenção com inibidores de calcineurina com proteína urinária na baseline para razão de creatinina >1 (13/29 versus 1/14), excluindo os pacientes com variação de proteinúria nefrótica na baseline.

VALORES MÉDIOS E MEDIANOS DA TAXA DE PROTEINÚRIA PARA CREATININA (mg/mg) ENTRE OS GRUPOS DE TRATAMENTOS NA BASELINE, 1 E 2 ANOS NO GRUPO COM TFG CALCULADA NA BASELINE > 40 mL/min.							
Período do Estudo	Conversão para sirolimo			Manutenção de CNI			
	N	Média ± DP	Mediana	N	Média ± DP	Mediana	Valor-p
Baseline	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 proteinúria de valores nefróticos 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 baseline 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) (vide item 5. Advertências e Precauções). Nefrose (síndrome nefrótica) como nova manifestação também foi relatada (vide item 9. Reações Adversas).

Em 2 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 e morte foram semelhantes, mas a proteinúria aumentou no grupo que recebeu o tratamento com Rapamune® do subconjunto.

Em um estudo aberto, aleatório, comparativo e multicêntrico em que os pacientes com transplante renal foram convertidos de tacrolimo para sirolimo 3 a 5 meses após o transplante ou permaneceram em tacrolimo, não houve diferença significativa na função renal aos 2 anos. Houve mais eventos adversos (99,2% *versus* 91,1%, $p = 0,002$) e mais descontinuações do tratamento devido a eventos adversos (26,7% *versus* 4,1%, $p < 0,001$) no grupo convertido para sirolimo em comparação com o grupo tacrolimo. A incidência de rejeição aguda confirmada por biópsia foi maior ($p = 0,020$) para os pacientes do grupo sirolimo (11,8,4%) comparado ao grupo o tacrolimo (2, 1,6%) ao longo de 2 anos. A maioria das rejeições foi leve em gravidade (8 de 9 [89%] de células T BCAR, 2 de 4 [50%] RA mediada por anticorpos) no grupo sirolimo. Os paciente que evoluíram com rejeição mediada por anticorpos e rejeição mediada por células T na mesma biópsia foram contados uma vez para cada categoria. Mais pacientes convertidos ao sirolimo desenvolveram diabetes mellitus de início recente definido como 30 dias ou mais de uso contínuo ou pelo menos 25 dias *non-stop* (sem intervalo) de uso de qualquer tratamento diabético após randomização, uma glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL ou uma glicemia aleatória ≥ 200 mg/dL após randomização (18,3% *versus* 5,6%, $p = 0,025$). Uma menor incidência de carcinoma epidermoide de pele foi observada no grupo com sirolimo (0% *versus* 4,9%).

Rapamune® foi estudado em um estudo clínico de um ano, randomizado, aberto, controlado em pacientes de alto-risco, que foram definidos como pacientes negros receptores de transplantes 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 desfechos coprimários, 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 desfechos coprimários. As taxas gerais de falha de eficácia e a primeira ocorrência de perda de transplante ou morte foram semelhantes em ambos os grupos.

PARÂMETRIOS CO-PRIMÁRIOS DE FALHA DA EFICÁCIA, PERDA DO	Rapamune® com tacrolimo, corticosteroides. (n=224)	Rapamune® com ciclosporina, corticosteroides. (n=224)
---	--	---

ENXERTO OU MORTE E TAXAS DE FUNÇÃO GLOMERULAR CALCULADAS (mL/min) PELA EQUAÇÃO DE NANKIVELL 12 MESES APÓS O TRANSPLANTE: ESTUDO 5Parâmetro		
Falha de Eficácia (%)	21,9	23,2
Perda de Enxerto ou Morte (%)	10,3	9,8
Função Renal (média ± SEM) ^{a,b}	54,5 ± 1,7	52,6 ± 1,6
	(n=224)	(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.

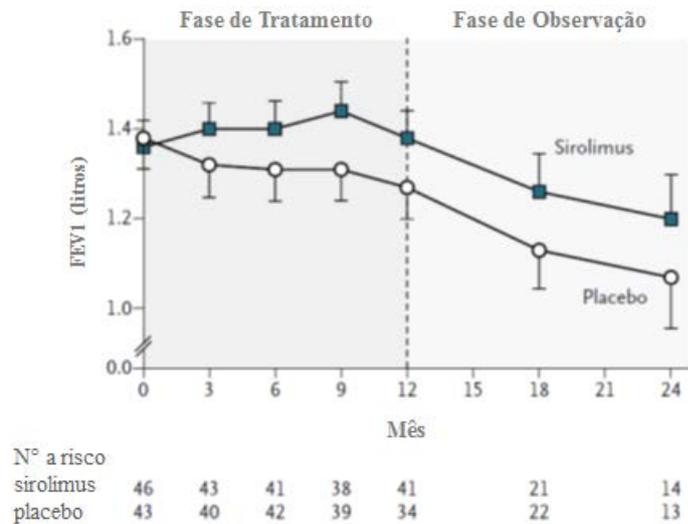
A sobrevida dos pacientes em 12 meses foi de 95,1% em pacientes que receberam sirolimo e tacrolimo *versus* 94,6% em pacientes que receberam sirolimo e ciclosporina. A incidência de rejeição aguda confirmada por biópsia foi de 13,8% em pacientes que receberam sirolimo e tacrolimo *versus* 17,4% em pacientes 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 randomizados 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 baseline 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 significativa. As taxas de descontinuação prematura do estudo, eventos adversos totais (e infecções, especificamente) e rejeição aguda de enxerto hepático confirmada por biópsia em 12 meses foi significativamente maior no grupo de conversão para sirolimo comparado ao grupo de manutenção de CNI.

Pacientes com linfangioleiomiomatose (LAM)

A segurança e eficácia de Rapamune® para o tratamento de LAM foi avaliado em um estudo randomizado, duplo-cego, multicêntrico, controlado. Este estudo comparou Rapamune® (dose ajustada para nível sérico 5 – 15 ng/mL) com placebo por um período de 12 meses de tratamento, seguido por um período de observação de 12 meses. Oitenta e nove (89) pacientes foram incluídos em 13 centros de estudos nos Estados Unidos, Canadá e Japão; 43 pacientes foram randomizados para receber placebo e 46 para receber Rapamune®. O desfecho primário foi a diferença entre os grupos na taxa de variação (curva) do volume expiratório em 1 segundo (VEF1). Durante o período de tratamento, a curva VEF1 foi -12 ± 2 mL por mês no grupo placebo e 1 ± 2 por mês no grupo Rapamune® ($p < 0,0001$). A diferença absoluta entre grupos na alteração média da VEF1 durante o período de tratamento foi 153 mL, ou aproximadamente 11% da VEF1 média no momento da inclusão. Após a descontinuação de Rapamune®, o declínio da função pulmonar retomado no grupo Rapamune® foi paralelo em relação ao grupo placebo (vide Figura 1).

Figura 1 – Alteração no volume de expiração forçada em 1 segundo (VEF1) durante o tratamento e fases de observação do estudo em pacientes com LAM



Em comparação com o grupo placebo, o grupo sirolimo apresentou melhora da linha de base até 12 meses nas medidas de capacidade vital forçada, capacidade residual funcional, fator de crescimento endotelial vascular D (VEGF-D) sérico, e qualidade de vida e desempenho funcional. Não houve diferença significativa entre os grupos neste intervalo de tempo na alteração de 6 minutos de caminhada, capacidade de difusão pulmonar do monóxido de carbono, ou pontuação geral de bem-estar (vide tabela abaixo).

EFEITO DO SIROLIMO NAS VARIÁVEIS DE DESFECHOS PRIMÁRIOS E SECUNDÁRIOS NO PERÍODO DE TRATAMENTO

	Média nos 12 meses		Alteração média a partir da linha de base			Taxa de alteração por mês		
	Placebo (N = 34)	sirolimo (N = 41)	Placebo (N = 34)	sirolimo (N = 41)	Valor de p ¹	Placebo (N = 43)	sirolimo (N = 46)	Valor de p ²
Função pulmonar								
VEF1 (mL)	1272±414	1383±394	-134±182 [†]	19±124	<0,0001	-12±2 [‡]	1±2	<0,001
CVF (mL)	2843±668	2780±735	-129±233 [†]	97±260	0,0005	-11±3 [‡]	8±3 [‡]	<0,001
CPT (mL)	5464±1217	4944±982	-7±650	94±504	0,648	-2±7	8±7	0,340
VR (mL)	2502±969	2112±617	-16±514	38±538	0,613	-3±7	4±7	0,465
CPR (mL)	3260±968	2912±660	-123±521	53±335	0,426	-11±6	6±6	0,049
DLCO (mL/mm Hg/min)	9,61±4,06	9,62±3,92	-0,62±2,89 [†]	-0,06±1,50	0,376	-0,06±0,03 [‡]	-0,01±0,02	0,172
DTC6 (m)	418±106	431±104	26,1±50,6 [†]	23,7±59,4	0,986	1,46±0,82	1,77±0,76	0,783
Pontuação VAS-QOL	65,60±18,47 [§]	73,71±18,03	-2,34±15,77	6,10±16,96	0,015	-0,21±0,20	0,39±0,19 [‡]	0,028
Pontuação FPI-total	2,33±0,47	2,35±0,49	-0,05±0,23	0,10±0,38	0,089	-0,009±0,004 [‡]	0,005±0,004	0,031
VEGF-D Sérico (pg/mL)	2444±3862 [§]	862±540	-14,8±1113	-1032±1301 [†]	0,0006	-2,42±17,23	-88,01±16,61 [‡]	0,001
Pontuação total de bem-estar geral	62,71±5,00	61,88±5,40	0,34±6,02	-0,95±5,22	0,360	0,06±0,07	-0,02±0,07	0,434

Dados são expressos com média ±DP.

N representa o número de sujeitos com VEF1.

§: Wilcoxon rank sum 2 sided test valor de p <0,05 para nenhuma diferença média nos 12 meses entre placebo e sirolimo.

†: Wilcoxon signed rank sum 2 sided test valor de p <0,05 para mediana 0 entre placebo ou sirolimo: <0,05 (CVF, DTC6), <0,01 (DLCO), and <0,0001 (VEF1, VEGF-D).

‡: Modelo linear de efeitos mistos valor de p <0,05 para inclinação 0 entre placebo ou sirolimo: <0,05 (pontuação FPI-total, DLCO, VAS-QOL), <0,01 (CVF em placebo e sirolimo), e <0,0001 (VEGF-D, VEF1).

Valor de p¹: Modelo linear geral valor de p para placebo vs. sirolimo, após ajuste para o nível basal.

Valor de p²: Modelo linear de efeito misto valor de p para nenhuma diferença de inclinação entre placebo e sirolimo.

VEF1: Volume expiratório forçado no primeiro segundo

CVF: Capacidade Vital obtida através de manobras forçadas

CPT: Capacidade Pulmonar Total

VR: Volume Residual

CPR: Capacidade Residual Funcional

DLCO: Difusão do Monóxido de Carbono

DTC6: Distância Teste da Caminhada - 6 minutos

VAS-QOL: *Visual analogue scale in Quality of Life* (escalas analógicas visuais em qualidade de vida)

VEGF-D sérico: *Vascular endothelial growth factor D* (Fator de Crescimento Vascular Endotelial D)

FPI total: *Functional Performance Inventory* (Questionário de Performance Funcional)

Referências



1. Kahan BD. Efficacy of sirolimus compared with azathioprine for reduction of acute renal allograft rejection: a randomised multicentre study. *Lancet*. 2000 Jul 15;356(9225):194-202 e 2.
2. Oberbauer R et al. Early cyclosporine withdrawal from a sirolimus-based regimen results in better renal allograft survival and renal function at 48 months after transplantation. *Transpl Int*. (2005).
3. Russ G et al. Superior outcomes in renal transplantation after early cyclosporine withdrawal and sirolimus maintenance therapy, regardless of baseline renal function. *Transplantation* (2005).
4. Schena FP, et al. Conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus maintenance therapy in renal allograft recipients: 24-month efficacy and safety results from the CONVERT trial. *Transplantation*. 2009 Jan 27;87(2):233-42.
5. Alberú J, et al. Lower malignancy rates in renal allograft recipients converted to sirolimus-based, calcineurin inhibitor-free immunotherapy: 24-month results from the CONVERT trial. *Transplantation*. 2011 Aug 15;92(3):303-10.
6. Gaber AO et al. Comparison of sirolimus plus tacrolimus versus sirolimus plus cyclosporine in high-risk renal allograft recipients: results from an open-label, randomized trial. *Transplantation*. 2008 Nov 15;86(9):1187-95.
7. McCormack FX et al. Efficacy and safety of sirolimus in lymphangiomyomatosis. *N Engl J Med*. 2011 Apr 28;364(17):1595-606.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

- **Mecanismo de Ação**

O sirolimo inibe a ativação e a proliferação de linfócitos T que ocorrem em resposta ao estímulo de antígenos e de citocinas (Interleucina [IL]-2, IL-4 e IL-15) através de um mecanismo diferente do observado com outros imunossuppressores. 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, 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.

LAM implica na infiltração de tecido pulmonar por células musculares lisas portadoras de mutações do gene do complexo da Esclerose Tuberosa (TSC) (Células LAM). A perda de função do gene TSC ativa a via de sinalização de mTOR, resultando em proliferação celular e liberação de fatores de crescimento linfangiogênicos. O sirolimo inibe a via mTOR e assim a proliferação de células LAM.

- **Propriedades Farmacocinéticas**

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 (F) 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 CYP3A4 e da glicoproteína-P. É amplamente metabolizado por O-desmetilação e/ou hidroxilação. É possível identificar no sangue total sete metabólitos principais, incluindo hidróxi-, 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. Teste de bioequivalência baseado em AUC and $C_{máx}$ demonstrou que Rapamune® administrado com suco de laranja é equivalente a administração com água. 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® (vide 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 $C_{\text{máx}}$, AUC e CL/F não aparentam diferenças; por outro lado, $t_{\text{máx}}$ 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 (vide 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 salvo 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 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 RENAIIS APÓS RAPAMUNE® 2 MG DIARIAMENTE ^{a,b}	
	Dose Múltipla (diariamente)
	Drágeas
$C_{\text{máx}}$ (ng/mL)	15,0 ± 4,9
$t_{\text{máx}}$ (h)	3,5 ± 2,4
AUC (ng•h/mL)	230 ± 67
C_{min} (ng/mL) ^c	7,6 ± 3,1
CL/F (mL/h/kg)	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 $AUC_{\tau,SS}$. 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 LAM

Em um estudo clínico de pacientes com LAM, a concentração mediana no sangue total de sirolimo após 3 semanas recebendo comprimidos de sirolimo na dose de 2 mg/dia foi 6,8 ng/mL (intervalo interquartil 4,6 a 9,0 ng/mL; n = 37). Com o controle da concentração (concentração alvo 5-15 ng/mL), a concentração mediana de sirolimo no final de 12 meses de tratamento foi 6,8 ng/mL (intervalo interquartil 5,9 a 8,9 ng/mL; n = 37).

Pacientes com insuficiência renal

A excreção renal do fármaco 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

Administrou-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 22%, 78% e 159% dos valores médios mais altos de $t_{1/2}$ 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_{\max} e t_{\max} . 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 (vide item 8. Posologia e Modo de Usar). Nos pacientes com insuficiência hepática, é necessário que os níveis 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 período de tempo mais prolongado 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 RENAIIS (CONTROLE DA CONCENTRAÇÃO DE DOSES MÚLTIPLAS) ^{a,b}								
Idade (anos)	n	Peso corpóreo (kg)	$C_{\max,SS}$ (ng/mL)	$t_{\max,SS}$ (h)	$C_{\min,SS}$ (ng/mL)	$AUC_{\tau,SS}$ (ng•h/mL)	CL/F ^c (mL/h/kg)	CL/F ^c (L/h/m ²)
6-11	8	27 \pm 10	22,1 \pm 8,9	5,88 \pm 4,05	10,6 \pm 4,3	356 \pm 127	214 \pm 129	5,4 \pm 2,8
12-18	14	52 \pm 15	34,5 \pm 12,2	2,7 \pm 1,5	14,7 \pm 8,6	466 \pm 236	136 \pm 57	4,7 \pm 1,9



- a: 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 _{máx} (h)	t _{1/2} (h)	CL/F (mL/h/kg)
5-11	9	1,1 \pm 0,5	71 \pm 40	580 \pm 450
12-18	11	0,79 \pm 0,17	55 \pm 18	450 \pm 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.

Sexo

Após a administração de sirolimo solução oral, a clearance 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 ao clearance plasmático 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 Rapamune® 2 mg/dia e 5 mg/dia do sirolimo solução oral.

Dados de segurança pré-clínicos

Carcinogenicidade

Os estudos de carcinogenicidade foram realizados em camundongos e ratos. Num estudo de 86 semanas em ratos fêmea com 4 dosagens que eram aproximadamente 16 a 135 vezes as doses clínicas (ajustadas por área de superfície corporal), houve um aumento estatisticamente significativo no linfoma maligno em todos os níveis de dose em comparação com os controles. Em um segundo estudo com camundongo em doses que eram cerca de 3 a 16 vezes as doses clínicas (ajustadas por área de superfície corporal), adenoma hepatocelular e carcinoma (machos) foram considerados relacionados ao sirolimo no estudo de 104 semanas com ratos em doses que foram aproximadamente 0,4 a 1 vezes as doses clínicas (ajustadas para a área de superfície corporal), houve um aumento da incidência estatisticamente significativa de adenoma testicular no grupo de maior dose.

Mutagenicidade

O sirolimo não foi genotóxico no ensaio de mutação bacteriana reversa *in vitro*, no ensaio de células de ovário de hamster chinês de aberração cromossômica, no ensaio de mutação de células de linfoma do rato, ou no ensaio *in vivo* de micronúcleos de rato.

Toxicologia reprodutiva

O sirolimo foi tóxico em embrião/feto de ratos em doses de 0,1 mg/kg e acima (cerca de 0,2 a 0,5 das doses clínicas ajustadas para a área de superfície corporal). A toxicidade embrionária/fetal se manifestou pela mortalidade e diminuição dos pesos fetais (acompanhada de atrasos na ossificação do esqueleto). No entanto, não ficou evidente a teratogenicidade. Em combinação com CsA, os ratos aumentaram a mortalidade embrião/fetal em comparação com sirolimo isolado. Não houve efeitos no desenvolvimento de coelhos na dose tóxica materna de 0,05 mg/kg (aproximadamente 0,3 a 0,8 vezes das doses clínicas ajustadas para a área de superfície corporal).

Não houve efeito sobre a fertilidade em ratos fêmeas após a administração de sirolimo em doses de até 0,5 mg/kg (aproximadamente 1 a 3 vezes das doses clínicas ajustadas para a área de superfície corporal). Em ratos machos, houve uma ligeira redução da fertilidade em comparação aos controles em um estudo com dosagem de 2 mg/kg (aproximadamente 4 a 11 vezes das doses clínicas ajustadas para a área de superfície corporal). Um segundo estudo não confirmou esses achados. Reduções do peso testicular e/ou lesões histológicas (por exemplo, atrofia tubular e células tubulares gigantes) foram observados em ratos após doses de 0,65 mg/kg (aproximadamente 1 a 3 vezes das doses clínicas ajustadas para a área de superfície corporal) e superior em um estudo realizado com macacos a 0,1 mg/kg (aproximadamente 0,4 a 1 vez das doses clínicas ajustadas para a área de superfície corporal) e acima. Contagens de esperma estavam reduzidas em ratos machos após a administração do sirolimo durante 13 semanas a uma dosagem de 6 mg/kg (aproximadamente 12 a 32 vezes das



doses clínicas ajustadas para a área de superfície corporal), mas não demonstrou melhoria nos 3 meses após a dosagem ser interrompida.



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

Maior suscetibilidade a infecções e possível desenvolvimento de linfoma

A imunossupressão aumenta a susceptibilidade a infecções e o desenvolvimento de linfoma e outros tipos de câncer, particularmente às relacionadas à pele (vide item 5. Advertências e Precauções e item 9. Reações Adversas). As taxas de linfoma/doença linfoproliferativa observadas em estudos foram de 0,7-3,2% (para pacientes tratados com Rapamune®) versus 0,6-0,8% (controle de azatioprina e placebo). A imunossupressão excessiva também pode aumentar a suscetibilidade a infecções, incluindo infecções oportunistas, como tuberculose, infecções fatais e sepse. Somente médicos com experiência em terapia imunossupressora e gerenciamento de pacientes que receberam transplante de órgão devem usar Rapamune® para profilaxia de rejeição de órgãos em pacientes que recebem transplantes renais. Pacientes que recebem o medicamento devem ser gerenciados em instalações equipadas com recursos laboratoriais e medicinais de apoio adequados. O médico responsável pela terapia de manutenção deve ter todas as informações necessárias para o acompanhamento do paciente.

Reações de hipersensibilidade

Reações de hipersensibilidade, incluindo reações anafiláticas/anafilactoides, angioedema, dermatite esfoliativa e vasculite por hipersensibilidade, foram associadas à administração de sirolimo (vide 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® tem sido associado a desfechos adversos em pacientes após o transplante de fígado, incluindo excesso de mortalidade, perda de enxerto e trombose da artéria hepática (TAH).

O uso de Rapamune® *de novo* em associação a tacrolimo foi associado a maior mortalidade e perda de enxerto durante um estudo clínico com receptores de transplante hepático. Muitos desses pacientes apresentavam evidências de infecção no momento do óbito ou próximo ao mesmo. Neste e em outro estudo com uso *de novo* em receptores de transplante hepático, 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 randomizados 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 significativa (vide 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 em uso *de novo* quando Rapamune® foi usado como parte do esquema imunossupressor.

Interação com fortes inibidores e indutores de CYP3A4 e/ou P-gp



Não se recomenda a administração concomitante do Rapamune® com inibidores potentes da CYP3A4 e/ou P-gp (como cetoconazol, voriconazol, itraconazol, telitromicina, eritromicina 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 (vide item 6. Interações Medicamentosas).

Houve relatos de aumento dos níveis sanguíneos de sirolimo durante o uso concomitante com canabidiol. Deve-se ter cuidado quando canabidiol e Rapamune® são administrados concomitantemente, monitorar de perto os níveis sanguíneos de sirolimo e os eventos adversos sugestivos de toxicidade por sirolimo (vide item 8. Posologia e Modo de Usar - Monitoração do nível mínimo do sirolimo no sangue total e item 6. Interações Medicamentosas - canabidiol).

◆ 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. Inibidores de mTOR, como sirolimo, demonstraram inibir *in vitro* a produção de certos fatores de crescimento que podem afetar a angiogênese, a proliferação de fibroblastos e a permeabilidade vascular. Linfocele, uma complicação cirúrgica conhecida no transplante renal, ocorreu em frequência significativamente maior e de modo relacionado à dose em pacientes tratados com Rapamune®. Condutas adequadas devem ser consideradas para minimizar essas complicações. Os pacientes com IMC maior que 30 kg/m² podem correr maior risco de cicatrização anormal com base nos dados da literatura médica (vide item 9. Reações Adversas).

Também houve relatos de acúmulo de fluidos, incluindo edema periférico, linfedema, ascite, derrame pleural e derrame pericárdico (incluindo derrames hemodinamicamente significativos e tamponamento que precisou de intervenção 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 (vide item 5. Advertências e Precauções e 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.

O aumento de triglicérides e colesterol sérico que requer tratamento ocorreu com maior frequência em pacientes tratados com Rapamune® em comparação com controles de azatioprina ou placebo em estudos. Houve aumento de incidências de hipercolesterolemia (43-46%) e/ou hipertrigliceridemia (45-57%) em pacientes que receberam Rapamune® em comparação com os controles de placebo (cada um 23%). A relação risco/benefício deve ser cuidadosamente considerada em pacientes com hiperlipidemia estabelecida antes de iniciar um regime imunossupressor incluindo Rapamune®.

Em estudos clínicos de pacientes que receberam Rapamune® mais ciclosporina ou Rapamune® após a remoção da ciclosporina, até 90% dos pacientes precisaram de tratamento para hiperlipidemia e hipercolesterolemia com terapia antilipídica (por exemplo, estatinas, fibratos). Apesar do gerenciamento antilipídico, até 50% dos pacientes apresentaram níveis de colesterol sérico em jejum >240 mg/dL e triglicérides acima dos níveis de referência recomendados. Nesses estudos, o número de pacientes foi pequeno demais e a duração do acompanhamento foi curta demais para avaliar o impacto de longo prazo do Rapamune® na mortalidade cardiovascular.



Durante a terapia com Rapamune[®], com ou sem ciclosporina, os pacientes devem ser monitorados quanto a lipídios elevados, e os pacientes que recebem um inibidor de HMG-CoA redutase e/ou fibrato devem ser monitorados quanto ao possível desenvolvimento de rabdomiólise e outros efeitos adversos, conforme descrito no respectivo rótulo desses agentes.

◆ **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 (vide 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.

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

◆ **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 12^o 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 (vide item 5. Advertências e Precauções).

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 6^o ao 24^o mês após a conversão para Rapamune[®] em comparação à manutenção do CNI (23,6% *versus* 12,8%, respectivamente) (ver item 2. Resultados de Eficácia e item 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 (vide 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 (CNI)**

Não está estabelecida a segurança e eficácia do uso *de novo* de Rapamune® sem um inibidor da calcineurina (CNI) em pacientes transplantados renais. Em dois estudos multicêntricos, pacientes transplantados renais com uso *de novo* com Rapamune®, micofenolato mofetil, esteroides, e um antagonista de receptor IL-2 apresentaram taxas de rejeição aguda significativamente 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 novo* com Rapamune® sem um inibidor da calcineurina em pacientes. Deve-se considerar que um esquema de indução com daclizumabe foi empregado em um dos estudos.

◆ **Síndrome hemolítica-urêmica 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.

◆ **Angioedema**

A administração concomitante de Rapamune® e de inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) resultou em reações do tipo edema angioneurótico. Níveis elevados de sirolimo (com/sem inibidores concomitantes da ECA) também podem potencializar angioedema (vide item 6. Interações Medicamentosas). Em alguns casos, o angioedema foi resolvido com a descontinuação ou redução da dose de Rapamune®.

◆ **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 DPI foi relatada com hipertensão pulmonar (incluindo hipertensão arterial pulmonar), como evento secundário. 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 (vide item 9. Reações Adversas - Doença pulmonar intersticial).

◆ **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 (vide item 9. Reações Adversas - Infecção viral latente).

Pacientes imunossuprimidos têm maior risco de infecções oportunistas, incluindo a ativação de infecções virais latentes. Tais infecções incluem nefropatia associada ao vírus BK, observada em pacientes que receberam transplantes renais em tratamento com imunossuppressores, incluindo Rapamune®. Essa infecção pode estar associada a desfechos sérios, incluindo deterioração da função renal e perda de enxerto renal. O monitoramento de pacientes pode ajudar a detectar pacientes em risco de nefropatia associada ao vírus BK. A redução na imunossupressão deve ser considerada para pacientes que desenvolverem evidência de nefropatia associada ao vírus BK.

Casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP), às vezes fatais, foram relatados em pacientes tratados com imunossuppressores, incluindo Rapamune®. A LEMP comumente se apresenta com hemiparesia, apatia, confusão, deficiências cognitivas e ataxia. Os fatores de risco da LEMP incluem tratamento com terapias imunossupressoras e comprometimento da função imune. Em pacientes imunossuprimidos, os médicos devem considerar a LEMP no diagnóstico diferencial de pacientes que relatem sintomas neurológicos, e uma consulta com um neurologista deve ser considerada como clinicamente indicada. Deve-se considerar a redução da quantidade de imunossupressão em pacientes que desenvolvem LEMP. Em pacientes que recebem transplantes, os médicos também devem considerar o risco que a imunossupressão reduzida representa para o enxerto.

◆ **Profilaxia antimicrobiana**

Casos de pneumonia por *Pneumocystis carinii* foram relatados em pacientes que receberam transplante sem administração de 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.

◆ **Contraceção**

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 (vide item 1. Indicações e item 5. Resultados de Eficácia).

Fertilidade, gravidez e lactação

Gravidez

Não há estudos do uso do Rapamune® em mulheres grávidas. Em estudos em animais, a toxicidade embrio/fetal manifestou-se como mortalidade e redução do peso do feto (com atrasos associados na ossificação do esqueleto) (vide item 3. Características Farmacológicas - Dados de segurança pré-clínicos)

Rapamune® pode ser usado durante a gravidez somente se o benefício potencial à mãe compensar o risco potencial ao embrião/feto. (vide item 5. Advertências e Precauções)

[Necessidade de contraceção eficaz: vide item Contraceção 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 da terapia com Rapamune®.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir e usar máquinas

Não foram realizados estudos dos efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas.

Abuso e Dependência

Rapamune® não tem potencial de abuso. Não há evidências de dependência com Rapamune®.

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 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 e da P-gp.

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

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

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 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 interações farmacocinéticas medicamentosas clinicamente significativas de sirolimo com as seguintes substâncias: 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 (vide 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].

canabidiol

Houve relatos de aumento dos níveis sanguíneos de sirolimo durante o uso concomitante com canabidiol. Deve-se ter cuidado quando canabidiol e Rapamune® são administrados concomitantemente, monitorar de perto os níveis sanguíneos de sirolimo e os eventos adversos sugestivos de toxicidade por sirolimo (vide item 8. Posologia e Modo de Usar - Monitoração do nível mínimo do sirolimo no sangue total e item 5. Advertências e Precauções).

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 (vide item 5. Advertências e Precauções).

Inibidores da calcineurina

Foi relatada síndrome hemolítica-urêmica/púrpura trombocitopênica trombótica/microangiopatia trombótica (SUH/PTT/MAT) induzida pelo inibidor da calcineurina nos pacientes que receberam sirolimo com um inibidor da calcineurina (vide 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 (vide item 8. Posologia e Modo de Usar).

Interferência em testes laboratoriais e outros testes de diagnóstico

Não aplicável.

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 36 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:

Rapamune[®] 1 mg: drágea triangular, branca, com impressão “RAPAMUNE 1 mg” em tinta vermelha.

Rapamune[®] 2 mg: drágea triangular, amarela a bege, com impressão “RAPAMUNE 2 mg” em tinta vermelha.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar

Rapamune[®] deve ser usado apenas por via oral.

Rapamune[®] deve ser administrado de forma consistente, com ou sem alimentos, para minimizar a variação da absorção do fármaco.

Posologia

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

A monitoração terapêutica é recomendada para todos os pacientes tratados com Rapamune[®] (vide item 8. Posologia e Modo de Usar - Monitoração do Nível Mínimo do sirolimo no Sangue Total).

Profilaxia da rejeição de órgãos no transplante renal

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 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 ou os pacientes com alta reatividade no painel de anticorpos (vide item 1. Indicações e item 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 4ª e 8ª 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 Monitoração do Nível Mínimo do sirolimo no Sangue Total). 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, conseqüentemente, 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%]) (vide 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, 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 (vide 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 glicoproteína P (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] (vide item 6. Interações Medicamentosas).

Uso pediátrico

Ainda não se estabeleceu a segurança e a eficácia do Rapamune® em pacientes pediátricos abaixo de 13 anos.

A segurança e eficácia em pacientes com menos de 18 anos com linfangioleiomiomatose (LAM) não foi estabelecida.

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.

As informações de segurança e eficácia de um estudo clínico controlado em receptores pediátricos e adolescentes (< 18 anos de idade) de transplante renal considerado 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 (vide 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 (vide item 3. Características Farmacológicas).

Uso em idosos

Não é necessário ajustar a dose em pacientes idosos.

Os estudos clínicos de Rapamune® não incluíram um número suficiente de pacientes com 65 anos ou mais para determinar se a segurança e eficácia diferem nesta população de pacientes mais jovens. Dados da concentração mínima de sirolimo em 35 pacientes com transplante renal > 65 anos de idade foram semelhantes aos da população adulta (n = 822), de 18 a 65 anos de idade.

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.

• Pacientes com LAM

Para pacientes com LAM, a dose inicial de Rapamune® deve ser 2 mg/dia. As concentrações de sirolimo no sangue total devem ser medidas em 10-20 dias, com ajuste de dose para manutenção das concentrações séricas entre 5 -15 ng/mL.

Na maioria dos pacientes, os ajustes de dose podem ser baseados na simples proporção: nova dose de Rapamune® = dose atual x (concentração alvo/concentração atual). Frequentes ajustes de dose de Rapamune® com base em concentrações de sirolimo no não-estado de equilíbrio pode levar a superdose ou subdose porque o sirolimo tem meia-vida longa. Uma vez que a dose de manutenção de Rapamune® é ajustada, os pacientes devem continuar na nova dose de manutenção por pelo menos 7 a 14 dias antes de um novo ajuste de dose com monitoramento da concentração. Uma vez que uma dose estável é alcançada, a monitorização terapêutica deve ser realizada pelo menos a cada três meses.

Monitoração do Nível Mínimo do sirolimo no Sangue Total

Os níveis sanguíneos mínimos do sirolimo devem ser monitorados: (vide item Metodologia de Ensaio na seção abaixo).

- em pacientes tratados com concentração controlada de Rapamune®.
- em pacientes com insuficiência hepática.
- durante a administração concomitante de inibidores e indutores da CYP3A4 e da glicoproteína-P (P-gp).
- se a dose da ciclosporina for reduzida consideravelmente ou se a ciclosporina for 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.

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 (10^o a 90^o percentis)] no grupo de tratamento com 2 mg/dia (n = 226) e de 14 ng/mL [intervalo de 8,0 – 22 ng/mL (10^o a 90^o percentis)] para a dose de 5 mg/dia (n = 219; os valores foram obtidos por um imunoenensaio de pesquisa, mas são expressos como valores equivalentes de ensaio cromatográfico, sendo responsável por viés de imunoenensaio).

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 (10^o a 90^o 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 (10^o a 90^o 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 (10^o a 90^o 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 (10^o a 90^o 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/tacrolimo, foram de 10,7 ng/mL [intervalo de 5,6 – 15,1 ng/mL (10^o a 90^o percentis)] (n=117), e as concentrações mínimas médias do tacrolimo no sangue total foram de 5,3 ng/mL [intervalo de 3,0 – 8,6 ng/mL (10^o a 90^o percentis)]. Além disso, as concentrações mínimas médias do sirolimo no sangue total no grupo sirolimo/ciclosporina foram de 11,2 ng/mL [intervalo de 6,8 – 15,9 ng/mL (10^o a 90^o percentis)] (n=127), e as concentrações mínimas médias de ciclosporina no sangue total foram de 133 ng/mL [intervalo de 54 – 215 ng/mL (10^o a 90^o 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 imunoenensaio. 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. Uma discussão dos diferentes tipos de métodos de ensaio utilizados está contida em Clinical Therapeutics 2000;22 Suppl B:B1-B132.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Eventos adversos observados com o uso em profilaxia da rejeição de órgãos em pacientes transplantados renais

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.

Reações adversas pelo Sistema de Classe de Órgãos (SOC) e categoria de frequência CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences) listadas em ordem de gravidade médica ou importância clínica decrescente dentro de cada categoria de frequência e SOC:

Reações Adversas - Profilaxia da rejeição de órgãos em pacientes transplantados renais (N=1501)						
Sistema de Classe de Órgãos	Muito Comum ≥ 1/10	Comum ≥ 1/100 a < 1/10	Incomum ≥ 1/1.000 a <1/100	Raro ≥ 1/10.000 a <1/1.000	Muito raro < 1/10.000 0	Frequência não conhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)
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			
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			Carcinoma neuroendócrino da pele
Distúrbios do sangue e do sistema linfático	Trombocitopenia; anemia; leucopenia	Síndrome hemolítico-urêmica; neutropenia	Pancitopenia; púrpura trombocitopênica trombótica			
Distúrbios do sistema imune		Hipersensibilidade (incluindo angioedema, reação anafilática e reação anafilatoide)				
Distúrbios do metabolismo e de nutrição	Hipocalemia; hipofosfatemia; hiperlipidemia (incluindo hipercolesterolemia); hiperglicemia; hipertrigliceridemia; retenção de líquidos; diabetes mellitus					

Reações Adversas - Profilaxia da rejeição de órgãos em pacientes transplantados renais (N=1501)						
Sistema de Classe de Órgãos	Muito Comum ≥ 1/10	Comum ≥ 1/100 a < 1/10	Incomum ≥ 1/1.000 a <1/100	Raro ≥ 1/10.000 a <1/1.000	Muito raro < 1/10.000	Frequência não conhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)
Distúrbios do sistema nervoso	Dor de cabeça					Síndrome de encefalopatia posterior reversível
Distúrbios cardíacos	Taquicardia	Derrame pericárdico				
Distúrbios vasculares	Hipertensão; linfocele	Trombose venosa (incluindo trombose venosa profunda)	Linfedema			
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino		Embolia pulmonar; pneumonite; derrame pleural; epistaxe	Hemorragia pulmonar	Proteinose alveolar		
Distúrbios gastrintestinais	Dor abdominal; constipação; diarreia; náusea	Pancreatite; estomatite; ascite				
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo	Erupção cutânea; acne		Dermatite esfoliativa	Vasculite de hipersensibilidade		
Distúrbios musculoesquelético, do tecido conjuntivo e ósseo	Artralgia	Osteonecrose				
Distúrbios renais e urinários	Proteinúria		Síndrome nefrótica; Glomeruloesclerose segmentar focal			
Distúrbios do sistema reprodutivo e da mama	Distúrbio menstrual (incluindo amenorreia e menorragia)	Cisto ovariano				

Reações Adversas - Profilaxia da rejeição de órgãos em pacientes transplantados renais (N=1501)						
Sistema de Classe de Órgãos	Muito Comum ≥ 1/10	Comum ≥ 1/100 a < 1/10	Incomum ≥ 1/1.000 a <1/100	Raro ≥ 1/10.000 a <1/1.000	Muito raro < 1/10.000	Frequência não conhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)
Distúrbios gerais	Edema; edema periférico; pirexia; dor; cicatrização deficiente					
Exames laboratoriais	Lactato desidrogenase sanguíneo aumentado; creatinina sanguínea aumentada; alterações nos testes de função hepática (incluindo alanina aminotransferase aumentada e aspartato aminotransferase aumentada)					

*Reação adversa identificada pós-comercialização

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, hipocalemia, trombocitopenia, cicatrização anormal, acne, íleo e distúrbio articular. Em contrapartida, a incidência de acidose, hipertensão, toxicidade da ciclosporina, aumento da creatinina, função renal anormal, nefropatia tóxica, edema, hiperuricemia, 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 ^b (n = 95)	Rapamune® com ciclosporina ^b (n = 215)	Rapamune® após retirada da ciclosporina ^c (n = 215)
Neoplasia Maligna ^d			
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% versus 3,8%, respectivamente). Para câncer de pele, o tempo mediano para primeira ocorrência foi significativamente retardado (491 versus 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 (vide 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 (vide 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 que avalia a segurança e a eficácia da conversão de inibidores da calcineurina (6 a 120 meses após transplante) 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 baseline 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).



Em estudo que avaliou a segurança e a eficácia da conversão de tacrolimo para Rapamune® aos 3 a 5 meses após o transplante renal, observou-se uma taxa mais elevada de rejeição aguda e diabetes mellitus de início recente após a conversão para Rapamune® (ver item Propriedades farmacodinâmicas).

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

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

Eventos adversos observados em pacientes com LAM

A segurança foi avaliada em um estudo clínico controlado envolvendo 89 pacientes com linfangioleiomiomatose, 46 dos quais foram tratados com Rapamune® (vide item 2. Resultados de Eficácia). As reações adversas observadas nos estudos foram consistentes com o perfil de segurança conhecido do produto para a indicação de profilaxia da rejeição de órgãos em pacientes transplantados renais com adição da redução de peso não intencional, que foi reportado no estudo com alta incidência com Rapamune® quando comparado ao observado com placebo.

As reações adversas que ocorreram em uma frequência $\geq 20\%$ no grupo tratado com Rapamune® incluem estomatite, diarreia, dor abdominal, náusea, nasofaringite, acne, dor no peito, fadiga, edema periférico, infecção do trato respiratório superior, tosse, dispneia, dor de cabeça, tontura, mialgia e hipercolesterolemia.

Reações Adversas – Tratamento de Pacientes com linfangioleiomiomatose (N=46)*						
Classe de Sistema de Órgãos	Muito Comum ≥ 1/10	Comum ≥ 1/100 a < 1/10	Incomum ≥ 1/1.000 a < 1/100	Raro ≥ 1/10.000 a < 1/1.000	Muito Raro < 1/10.000	Frequência não conhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)
Infecções e infestações	Infecção viral; infecção bacteriana	Infecção do trato urinário; infecção fúngica; herpes simplex; herpes zoster; infecção clostridial; faringite bacteriana; infecção estafilocócica; infecção por <i>Candida</i> ; infecção por fungos; candidíase oral; laringite; otite externa				
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo cistos e pólipos)		Carcinoma de células basais; pólipos no intestino grosso				
Distúrbios do sangue e do sistema linfático	Leucopenia	Anemia; aumento no ferro sanguíneo, acidose				
Distúrbios do metabolismo e nutrição	Hiperlipidemia (incluindo hipercolesterolemia)	Hipertrigliceridemia, hiperglicemia; hipocalemia; aumento nas lipoproteínas de baixa densidade; amigdalite; hipoglicemia; hipernatremia; deficiência de vitamina D,				
Distúrbios do sistema nervoso	Dor de cabeça; tontura	Comprometimento da memória; tremor; disgeusia; neuralgia intercostal; mucosa de parestesia; mononeuropatia; neuropatia sensorial periférica; agitação				
Distúrbios cardíacos		Efusão pericárdica; taquicardia				
Distúrbios vasculares		Hipertensão; trombose venosa (incluindo trombose venosa profunda)				

Reações Adversas – Tratamento de Pacientes com linfangioleiomiomatose (N=46)*						
Classe de Sistema de Órgãos	Muito Comum ≥ 1/10	Comum ≥ 1/100 a < 1/10	Incomum ≥ 1/1.000 a < 1/100	Raro ≥ 1/10.000 a < 1/1.000	Muito Raro < 1/10.000	Frequência não conhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Epistaxe; nasofaringite; dor no peito; infecção do trato respiratório superior; tosse; dispneia	Dor no flanco; pneumonia; síndrome da tosse das vias aéreas superiores; faringite bacteriana; hipertensão pulmonar; congestão nasal; descoloração de corrimento nasal; aspiração; hipercapnia; estertores; rinorreia				
Distúrbios gastrintestinais	Estomatite; diarreia; náusea; dor abdominal	Constipação; gastrite; distensão abdominal; dor abdominal superior; gastroenterite; reação fotossensível; rash cutâneo eritematoso; erupção papular; fibrose na pele; lesão na pele; hemorragia de úlcera da pele				
Distúrbios musculoesquelético e do tecido conjuntivo	Acne; dermatite esfoliativa; mialgia	Rash; osteoporose; frouxidão nas articulações, rigidez nas articulações, dor no peitoral musculoesquelético, dor musculoesquelética, dor no pescoço; artrite; artropatia				
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo	Artralgia	Queimadura térmica; dermatite de contato; alopecia; sensação de ardência na pele; urticária; pele seca; escoriações; mácula; pápula; carbúnculo; telangiectasia				
Distúrbios renal e urinário		Proteinúria; dor renal; incontinência urinária; nefrolitíase				
Distúrbios do sistema	Distúrbio menstrual (incluindo amenorreia)	Herpes genital; corrimento vaginal;				

Reações Adversas – Tratamento de Pacientes com linfangioleiomiomatose (N=46)*						
Classe de Sistema de Órgãos	Muito Comum ≥ 1/10	Comum ≥ 1/100 a < 1/10	Incomum ≥ 1/1.000 a < 1/100	Raro ≥ 1/10.000 a < 1/1.000	Muito Raro < 1/10.000	Frequência não conhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)
reprodutivo e da mama	e menorragia)	hemorragia uterina				
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Dor; edema periférico; fadiga	Pirexia; edema; doença periodontal; desordem dental; queilite; úlcera bucal; desordem oral; dor oral; desordem na glândula salivar; nódulo, alergia micótica, alergia sazonal; mordida por animal; mordida por artrópode; variações na cor do cabelo; volume expiratório forçado; flutuação de peso; cirurgia ocular a laser				
Exames laboratoriais	Teste de função hepática anormal (incluindo alanina aminotransferase aumentada e aspartato aminotransferase aumentada); redução de peso	Lactato desidrogenase sanguíneo aumentado; aumento na contagem de eosinófilos, volume médio de célula anormal; contagem de neutrófilos; redução na contagem de neutrófilos; aumento na contagem de células sanguíneas vermelhas; aumento na bilirrubina sanguínea; colonoscopia anormal; aumento no dióxido de carbono; presença de corpo cetônico na urina; aumento na creatinina sanguínea; análise anormal da urina				

* Devido ao número reduzido de sujeitos nos estudos, o cálculo da menor frequência possível foi 2,2%. Portanto, todos os eventos adversos na população LAM devem ser classificados por frequência de comum ou superior.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente,



podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

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 significativa. 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 – 1.2110.0453

Farmacêutica Responsável: Andrea T. Nichele – CRF-SP nº 44063

Registrado por:

Pfizer Brasil Ltda.

Rua Alexandre Dumas, 1860

CEP 04717-904 – São Paulo – SP

CNPJ nº 61.072.393/0001-33

Fabricado por:

Pfizer Ireland Pharmaceuticals

Newbridge – Irlanda

Importado e Embalado por:

Pfizer Brasil Ltda.

Rodovia Presidente Castelo Branco, nº 32501, km 32,5

CEP 06696-000 – Itapevi – SP

CNPJ nº 61.072.393/0039-06

Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 09/01/2023.

RPMDRG_23

Fale | **0800-7701575**
Pfizer | www.pfizer.com.br

