

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Rapamune 0,5 mg comprimidos revestidos

Rapamune 1 mg comprimidos revestidos

Rapamune 2 mg comprimidos revestidos

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Rapamune 0,5 mg comprimidos revestidos

Cada comprimido revestido contém 0,5 mg de sirolímus.

Rapamune 1 mg comprimidos revestidos

Cada comprimido revestido contém 1 mg de sirolímus.

Rapamune 2 mg comprimidos revestidos

Cada comprimido revestido contém 2 mg de sirolímus.

Excipientes com efeito conhecido

Rapamune 0,5 mg comprimidos revestidos

Cada comprimido contém 86,4 mg de lactose mono-hidratada e 215,7 mg de sacarose.

Rapamune 1 mg comprimidos revestidos

Cada comprimido contém 86,4 mg de lactose mono-hidratada e 215,8 mg de sacarose.

Rapamune 2 mg comprimidos revestidos

Cada comprimido contém 86,4 mg de lactose mono-hidratada e 214,4 mg de sacarose.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido (comprimido).

Rapamune 0,5 mg comprimidos revestidos

Comprimido revestido de cor castanho dourado, de forma triangular, marcado com “RAPAMUNE 0,5 mg” num dos lados.

Rapamune 1 mg comprimidos revestidos

Comprimido revestido branco, de forma triangular, marcado com “RAPAMUNE 1 mg” num dos lados.

Rapamune 2 mg comprimidos revestidos

Comprimido revestido bege, de forma triangular, marcado com “RAPAMUNE 2 mg” num dos lados.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

O Rapamune é indicado em doentes adultos para a profilaxia da rejeição de órgãos, em transplantados renais com um risco imunológico ligeiro a moderado. Recomenda-se que o Rapamune seja usado inicialmente em associação com uma microemulsão de ciclosporina e corticosteroides, durante 2 a 3 meses. O Rapamune pode manter-se como terapêutica de manutenção com corticosteroides caso a microemulsão de ciclosporina possa ser progressivamente descontinuada (ver secções 4.2 e 5.1).

Rapamune é indicado para o tratamento de doentes com linfangioleiomiomatose esporádica com doença pulmonar moderada ou declínio da função pulmonar (ver secções 4.2 e 5.1).

### 4.2 Posologia e modo de administração

#### Posologia

#### Profilaxia da rejeição de órgãos

O tratamento deve iniciar-se e manter-se sob a orientação de um especialista devidamente qualificado em transplante.

#### *Terapêutica Inicial (2 a 3 meses após o transplante)*

O regime posológico habitual para o Rapamune é de uma dose de carga l única de 6 mg por via oral, logo que possível após o transplante, seguida de 2 mg uma vez por dia, até que estejam disponíveis os resultados da monitorização terapêutica do medicamento (ver *Monitorização terapêutica do medicamento e ajuste de dose*). Em seguida a dose de Rapamune deve ser individualizada de modo a obter níveis em vale no sangue total entre 4 e 12 ng/ml (doseamento cromatográfico). A terapêutica com Rapamune deve ser otimizada com o regime de esteroides e microemulsão de ciclosporina. Nos primeiros 2-3 meses após transplante, sugere-se um intervalo de concentrações em vale de ciclosporina entre 150-400 ng/ml (doseamento monoclonal ou técnica equivalente) (ver secção 4.5).

De modo a reduzir a variabilidade, o Rapamune deve ser tomado à mesma hora relativamente à toma da ciclosporina, ou seja, 4 horas após a dose de ciclosporina, e sempre da mesma forma, sempre, com ou sempre sem alimentos (ver secção 5.2).

#### *Terapêutica de Manutenção*

A ciclosporina deve ser descontinuada progressivamente, durante 4 a 8 semanas e a dose de Rapamune deve ser ajustada de forma a obter níveis em vale no sangue total de 12 a 20 ng/ml (doseamento cromatográfico; ver *Monitorização terapêutica do medicamento e ajuste de dose*). O Rapamune deve ser administrado com corticosteroides. Nos doentes em que a descontinuação de ciclosporina não é bem sucedida ou não pode ser experimentada, a associação de ciclosporina e Rapamune não pode ser mantida para além de 3 meses após o transplante. Nestes doentes, quando clinicamente adequado, o Rapamune deve ser descontinuado e deve instituir-se um regime imunossupressor alternativo.

#### *Monitorização terapêutica do medicamento e ajuste de dose*

Os níveis de sirolímus no sangue total devem ser monitorizados cuidadosamente nas seguintes populações :

- (1) doentes com compromisso hepático
- (2) em caso de administração simultânea de indutores ou inibidores da CYP3A4 e após a sua interrupção (ver secção 4.5) e/ou
- (3) se a dose de ciclosporina foi consideravelmente reduzida ou descontinuada, uma vez que estas populações terão, provavelmente, necessidades posológicas especiais.

A monitorização do fármaco não deve ser o único critério para o ajuste da terapêutica com sirolímus. Deve prestar-se especial atenção aos sinais/sintomas clínicos, biópsias tecidulares e parâmetros laboratoriais.

A maioria dos doentes tratados com 2 mg de Rapamune 4 horas após a ciclosporina apresentaram concentrações em vale de sirolímus no sangue total no intervalo pretendido de 4 a 12 ng/ml (expressas como valores de doseamento cromatográfico). Para otimizar a terapêutica é necessária a monitorização das concentrações do medicamento em todos os doentes.

Os ajustes posológicos de Rapamune devem basear-se, de preferência, em mais do que uma medição do nível de concentração em vale, obtidas mais de 5 dias após uma alteração posológica prévia.

Os doentes podem mudar de Rapamune solução oral para comprimidos, com base numa conversão de mg por mg. Recomenda-se que a concentração sanguínea em vale seja medida 1 ou 2 semanas após a mudança de formulação ou de dosagem dos comprimidos para confirmar que se encontra dentro do intervalo pretendido.

Após interrupção da terapêutica com ciclosporina recomenda-se um intervalo de concentrações em vale de 12 a 20 ng/ml (doseamento cromatográfico). A ciclosporina inibe o metabolismo do sirolímus, pelo que os níveis do sirolímus diminuem quando a ciclosporina é descontinuada, a menos que a dose de sirolímus seja aumentada. Em média, será necessário um aumento de 4 vezes na dose de sirolímus para compensar, por um lado a ausência de interação farmacocinética (aumento 2 vezes), e por outro a necessidade de aumentar a imunossupressão devido à ausência de ciclosporina (aumento 2 vezes). O aumento da dose de sirolímus deve ser efetuado proporcionalmente à taxa de eliminação da ciclosporina.

Se for necessário efetuar ajuste(s) adicional(ais) de dose durante a terapêutica de manutenção (após interrupção da ciclosporina), na maioria dos doentes estes ajustes podem ser baseados numa simples proporção: nova dose de Rapamune=dose atual x (concentração pretendida/ concentração atual). Deve ser considerada uma dose de carga em adição à nova dose de manutenção quando for necessário aumentar consideravelmente as concentrações em vale de sirolímus: dose de carga de Rapamune=3 x (nova dose de manutenção-dose de manutenção atual). A dose máxima de Rapamune administrada em qualquer dia não deve exceder os 40 mg. Se uma dose diária estimada exceder os 40 mg devido à adição de uma dose de carga, a dose de carga deve ser administrada durante dois dias. As concentrações em vale de sirolímus devem ser monitorizadas pelo menos 3 a 4 dias após a dose(s) de carga.

Os intervalos de concentrações em vale de 24 horas recomendados para o sirolímus baseiam-se em métodos cromatográficos. Várias metodologias de doseamento têm sido utilizadas para determinar as concentrações de sirolímus no sangue total. Na prática clínica corrente as concentrações de sirolímus no sangue total têm sido determinadas por metodologias cromatográficas e imunoensaio. Os valores de concentração obtidos por estas diferentes metodologias não são interconvertíveis. Todas as concentrações de sirolímus relatadas neste Resumo das Características do Medicamento

foram determinadas por métodos cromatográficos ou convertidas para equivalentes do método cromatográfico. Devem efetuar-se ajustes no intervalo de concentração pretendido em função do método de doseamento a ser utilizado para determinar as concentrações sanguíneas em vale de sirolímus. Dado que os resultados dependem do método de doseamento e do laboratório, e que os resultados podem variar ao longo do tempo, devem efetuar-se ajustes no intervalo terapêutico pretendido com base no conhecimento detalhado do método de doseamento específico do laboratório. Desta forma, os médicos devem manter-se permanentemente informados pelos representantes responsáveis do laboratório local quanto à realização do método de determinação da concentração de sirolímus utilizado localmente.

#### *Doentes com linfangioleiomiomatose esporádica (S-LAM)*

O tratamento deve iniciar-se e manter-se sob a orientação de um especialista devidamente qualificado.

Para os doentes com S-LAM, a dose inicial de Rapamune deve ser de 2 mg/dia. As concentrações mínimas de sirolímus no sangue total devem ser medidas passados 10 a 20 dias, com ajuste da dose para manter a concentração entre 5 ng/ml e 15 ng/ml.

Na maioria dos doentes, os ajustes da dose podem ser baseados numa simples proporção: nova dose de Rapamune = dose atual x (concentração pretendida/concentração atual). Os ajustes de dose frequentes de Rapamune baseados em concentrações do sirolímus no estado não-estacionário podem resultar em sobredosagem ou subdosagem porque o sirolímus tem uma semivida longa. Assim que a dose de manutenção de Rapamune esteja ajustada, os doentes devem continuar com a nova dose de manutenção durante, pelo menos, 7 a 14 dias antes de outro ajuste da dose com monitorização da concentração. Assim que tenha sido alcançada uma dose estável, deve ser efetuada a monitorização terapêutica do medicamento, pelo menos, a cada 3 meses.

Atualmente não estão disponíveis dados de estudos controlados para o tratamento da S-LAM com mais de um ano de duração e, por conseguinte, o benefício do tratamento deve ser reavaliado em caso de utilização de longa duração.

#### *Populações especiais*

##### *População de raça negra*

A informação que sugere a necessidade de doses mais elevadas e níveis em vale mais elevados de sirolímus para obter a mesma eficácia nos transplantados renais de raça negra (predominantemente Afro-Americanos), comparativamente aos de outras raças, é limitada. Os dados de eficácia e de segurança disponíveis são muito limitados para permitir recomendações de utilização específicas do sirolímus em transplantados de raça negra.

##### *Idosos*

Os estudos clínicos realizados com o Rapamune solução oral não incluíram um número de doentes com mais de 65 anos que permita determinar se estes respondem de forma diferente comparativamente com os doentes mais jovens (ver secção 5.2).

##### *Compromisso renal*

Não é necessário ajuste posológico (ver secção 5.2).

##### *Compromisso hepático*

A depuração do sirolimus pode estar reduzida em doentes com função hepática comprometida (ver secção 5.2). Em doentes com compromisso hepático grave, recomenda-se que a dose de manutenção de Rapamune seja reduzida para aproximadamente metade.

Nos doentes com compromisso hepático, recomenda-se que os níveis em vale do sirolimus no sangue total sejam monitorizados cuidadosamente (ver *Monitorização terapêutica do medicamento e ajuste de dose*). Não é necessário modificar a dose de carga de Rapamune.

Nos doentes com compromisso hepático grave, deve efetuar-se a monitorização a cada 5 a 7 dias até que 3 valores em vale consecutivos demonstrem concentrações estáveis de sirolimus após o ajuste da dose ou após a dose de carga devido ao atraso em atingir o estado estacionário por causa da semivida prolongada.

#### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de Rapamune em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas.

Os dados atualmente disponíveis estão descritos nas secções 4.8, 5.1 e 5.2 mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

#### Modo de administração

O Rapamune destina-se apenas a administração oral.

A biodisponibilidade dos comprimidos após estes terem sido esmagados, mastigados ou partidos não foi determinada pelo que tal não é recomendado.

De modo a reduzir a variabilidade, o Rapamune deve ser tomado consistentemente da mesma forma, sempre com ou sempre sem alimentos.

Deve ser evitado o consumo de sumo de toranja (ver secção 4.5).

Não devem ser utilizados múltiplos dos comprimidos de 0,5 mg como substitutos dos comprimidos de 1 mg ou de outras dosagens (ver secção 5.2).

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

O Rapamune não foi suficientemente estudado nos doentes transplantados renais com alto risco imunológico e, portanto, não se recomenda a sua utilização neste grupo de doentes (ver secção 5.1).

Nos doentes transplantados renais com atraso da função do excerto, o sirolimus pode retardar a recuperação da função renal.

#### Reações de hipersensibilidade

Reações de hipersensibilidade, incluindo reações anafiláticas/anafilactoides, angioedema, dermatite exfoliativa e vasculite de hipersensibilidade foram associadas à administração de sirolímus (ver secção 4.8).

#### Terapêutica concomitante

##### *Imunossupressores (apenas para doentes com transplante renal)*

Em estudos clínicos, o sirolímus foi administrado concomitantemente com os seguintes fármacos: tacrolímus, ciclosporina, azatioprina, micofenolato de mofetil, corticosteroides e anticorpos citotóxicos. A associação do sirolímus com outros imunossupressores não foi significativamente investigada.

A função renal deve ser monitorizada durante a administração concomitante de Rapamune e ciclosporina. Deve efetuar-se um ajuste adequado do regime de imunossupressão nos doentes com níveis elevados de creatinina sérica. Recomenda-se precaução na utilização concomitante de outros agentes que apresentem efeitos nocivos sobre a função renal.

Os doentes tratados com ciclosporina e Rapamune para além dos 3 meses apresentam níveis superiores de creatinina sérica e valores inferiores da taxa de filtração glomerular comparativamente aos doentes tratados com ciclosporina e placebo ou aos de controlo que tomaram azatioprina. Os doentes em que a ciclosporina foi descontinuada com sucesso apresentaram níveis inferiores de creatinina sérica e valores superiores da taxa de filtração glomerular, bem como uma menor incidência de neoplasia, comparativamente aos doentes que continuaram o tratamento com ciclosporina. A administração concomitante e continuada de ciclosporina e Rapamune como terapêutica de manutenção não pode ser recomendada.

Com base em informação de estudos clínicos subsequentes, a utilização de Rapamune, micofenolato de mofetil e corticosteroides, em combinação com indução de anticorpos contra o recetor IL-2 (IL2R Ab), não é recomendada em situações de transplante renal *de novo* (ver secção 5.1).

Recomenda-se a monitorização quantitativa periódica da excreção proteica urinária. Num estudo de avaliação da conversão de inibidores da calcineurina para Rapamune em doentes transplantados renais em manutenção, observou-se frequentemente o aumento da excreção proteica urinária aos 6 a 24 meses após conversão para Rapamune (ver secção 5.1). Em 2% dos doentes no estudo foi também notificado novo aparecimento de nefrose (síndrome nefrótica) (ver secção 4.8). Não foram estabelecidas a segurança e a eficácia da conversão de inibidores da calcineurina para Rapamune em doentes transplantados renais em manutenção. Com base na informação de um estudo aberto aleatorizado, a conversão precoce do inibidor da calcineurina tacrolímus para Rapamune em doentes transplantados renais em manutenção foi associada a um perfil de segurança desfavorável sem benefício da eficácia e, por conseguinte, não pode ser recomendada (ver secção 5.1).

O uso concomitante de Rapamune com um inibidor da calcineurina pode aumentar o risco de síndrome hemolítico urémico/púrpura trombocitopénica trombótica/microangiopatia trombótica (HUS/TTP/TMA) induzido pelo inibidor da calcineurina.

##### *Inibidores da HMG-CoA redutase*

Em ensaios clínicos a administração concomitante de Rapamune e inibidores da HMG-CoA redutase e/ou fibratos foi bem tolerada. Durante o tratamento com Rapamune, com ou sem CsA, os doentes devem ser monitorizados relativamente aos níveis elevados de lípidos, e os doentes tratados com inibidores da HMG-CoA redutase e/ou fibratos, devem ser monitorizados relativamente ao

possível desenvolvimento de rabdomiólise e outras reações adversas referidas nos respetivos Resumos das Características do Medicamento destes medicamentos.

#### *Isoenzimas do citocromo P450*

Não se recomenda a administração simultânea de sirolímus e potentes inibidores da CYP3A4 (tais como cetoconazol, voriconazol, itraconazol, telitromicina ou claritromicina) ou indutores da CYP3A4 (tais como rifampicina ou rifabutina) (ver secção 4.5).

#### *Angioedema*

A administração concomitante de Rapamune e inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) resultou em reações tipo edema angioneurótico. Elevados níveis de sirolímus, por exemplo, devido à interação com inibidores potentes da CYP3A4 (com/sem IECA concomitantes), podem igualmente potenciar o angioedema (ver secção 4.5). Em alguns casos, o angioedema ficou resolvido com a descontinuação ou a redução da dose de Rapamune.

Foi observada uma maior taxa de rejeição aguda confirmada por biópsia (RACB) com o uso concomitante de sirolímus com IECAs em doentes com transplante renal (ver secção 5.1). Os doentes que recebem sirolímus devem ser monitorizados atentamente quando tomam IECAs em simultâneo.

#### *Vacinação*

Os imunossuppressores podem afetar a resposta à vacinação. Durante o tratamento com imunossuppressores, incluindo o Rapamune, a vacinação pode ser menos eficaz. A utilização de vacinas vivas deve ser evitada durante o tratamento com Rapamune.

#### Neoplasias malignas

O aumento da suscetibilidade à infeção e a possibilidade de se desenvolver linfoma e outras neoplasias malignas, particularmente cutâneas, pode ser uma consequência da imunossupressão (ver secção 4.8). Como é habitual, nos doentes com risco aumentado de cancro de pele, a exposição à luz solar e à luz ultravioleta (UV) deve ser evitada, utilizando vestuário protetor, bem como um protetor solar com um fator de proteção elevado.

#### Infeções

A imunossupressão acentuada pode igualmente aumentar a suscetibilidade às infeções, incluindo infeções oportunistas (bacterianas, fúngicas, virais e por protozoários), infeções fatais e septicemia.

Entre estas, em doentes com transplante renal, incluem-se a nefropatia associada ao vírus BK e a leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) associada ao vírus JC. Estas infeções estão frequentemente relacionadas com uma carga imunossupressora total elevada e podem conduzir a um estado grave ou fatal, que os médicos devem tomar em consideração no diagnóstico diferencial dos doentes com imunossupressão que apresentem sintomas de deterioração da função renal ou neurológica.

Foram notificados casos de pneumonia por *Pneumocystis carinii* em doentes com transplante renal não submetidos a profilaxia antimicrobiana. Por isso, deve ser administrada profilaxia antimicrobiana para a pneumonia por *Pneumocystis carinii* durante os primeiros 12 meses após a transplantação.

Recomenda-se a profilaxia da infecção por citomegalovírus (CMV) nos primeiros 3 meses após o transplante renal, particularmente nos doentes que apresentem um risco aumentado de infecção por CMV.

### Compromisso hepático

Em doentes com compromisso hepático, recomenda-se que os níveis mínimos do sirolímus no sangue total sejam monitorizados cuidadosamente. Em doentes com compromisso hepático grave, recomenda-se a redução para metade da dose de manutenção com base na depuração diminuída (ver secções 4.2 e 5.2). Uma vez que a semivida está prolongada nestes doentes, deve efetuar-se a monitorização terapêutica do medicamento por um período de tempo prolongado, após uma dose de sobrecarga ou uma alteração da dose, até que se atinjam concentrações estáveis (ver secções 4.2 e 5.2).

### Populações com transplantes hepáticos ou pulmonares

A segurança e eficácia de Rapamune como terapêutica imunossupressora não foram estabelecidas em doentes transplantados hepáticos ou pulmonares, pelo que esta utilização não é recomendada.

Em dois estudos clínicos em doentes com transplante hepático *de novo* a utilização de sirolímus com ciclosporina ou com tacrolímus foi relacionada com um aumento de trombose da artéria hepática, que na maior parte dos casos levou à perda do transplante ou à morte.

Um estudo clínico efetuado em doentes transplantados hepáticos, distribuídos aleatoriamente, para conversão de um regime com base em inibidores da calcineurina (CNI) para um regime com base em sirolímus *versus* a continuação do regime com base em CNI, 6 a 144 meses após o transplante hepático, não demonstrou a superioridade da taxa de filtração glomerular (TFG) ajustada aos valores iniciais, aos 12 meses (-4,45 ml/min e -3,07 ml/min, respetivamente). O estudo também não demonstrou a não inferioridade das taxas combinadas de perda do transplante, dados de sobrevivência ou mortalidade no grupo de conversão para o sirolímus comparativamente com o grupo de continuação com os CNI. A taxa de mortalidade no grupo de conversão para o sirolímus foi superior à do grupo de continuação dos CNI, embora as taxas não fossem significativamente diferentes. As taxas de abandono prematuro do estudo, acontecimentos adversos totais (e de infeções, especificamente) e rejeições agudas do transplante hepático comprovadas por biópsia aos 12 meses, foram todas significativamente superiores no grupo de conversão para o sirolímus comparativamente com o grupo de continuação com os CNI.

Foram notificados casos de deiscência anastomótica brônquica, a maioria fatais, em doentes transplantados pulmonares *de novo* quando o sirolímus foi utilizado como parte de um regime imunossupressor.

### Efeitos sistémicos

Foram notificados casos de atraso na cicatrização da ferida ou compromisso da mesma em doentes tratados com Rapamune, incluindo linfocelo em doentes com transplante renal e deiscência da ferida. Doentes com um índice de massa corporal (IMC) superior a 30 kg/m<sup>2</sup> podem ter um risco aumentado de cicatrização anómala da ferida de acordo com dados de literatura médica.

Foram também notificados casos de acumulação de fluidos, incluindo edema periférico, linfedema, derrame pleural e derrame pericárdico (incluindo derrames hemodinamicamente significativos em crianças e adultos) em doentes tratados com Rapamune.



A utilização do Rapamune esteve associada a níveis séricos aumentados de colesterol e triglicéridos, o que pode requerer tratamento médico. Nos doentes sob terapêutica com Rapamune a hiperlipidemia deve ser monitorizada com exames laboratoriais e se esta for detetada deverão iniciar-se as medidas adequadas, tais como dieta, exercício físico e fármacos que diminuam a concentração lipídica. Nos doentes que apresentem hiperlipidemia a relação risco/benefício deve ser avaliada antes do início de um regime imunossupressor que inclua o Rapamune. A relação risco/benefício da terapêutica continuada com Rapamune deve igualmente ser reavaliada nos doentes com hiperlipidemia refratária grave.

#### Sacarose e lactose

##### *Sacarose*

Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose, malabsorção de glucose-galactose ou insuficiência de sacarase-isomaltase não devem tomar este medicamento.

##### *Lactose*

Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

#### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

O sirolimus é extensamente metabolizado na parede do intestino e no fígado pela isoenzima CYP3A4. O sirolimus é também um substrato da bomba de efluxo de multifármacos, glicoproteína P (P-gp), localizada no intestino delgado. Portanto, a absorção e subsequente eliminação do sirolimus podem ser afetadas por substâncias que interferem com essas proteínas. Os inibidores da CYP3A4 (tais como cetoconazol, voriconazol, itraconazol, telitromicina ou claritromicina) diminuem o metabolismo do sirolimus e aumentam os níveis de sirolimus. Os indutores da CYP3A4 (tais como rifampicina ou rifabutina) aumentam o metabolismo do sirolimus e diminuem os níveis de sirolimus. Não se recomenda a administração simultânea de sirolimus com potentes inibidores da CYP3A4 ou indutores da CYP3A4 (ver secção 4.4).

##### Rifampicina (indutor da CYP3A4)

A administração de doses repetidas de rifampicina diminuiu a concentração do sirolimus no sangue total após a administração de uma dose única de 10 mg de Rapamune solução oral. A rifampicina aumentou a depuração do sirolimus cerca de 5,5 vezes e diminuiu a AUC e  $C_{max}$  em 82% e 71%, respetivamente. Não se recomenda a administração simultânea de sirolimus e rifampicina (ver secção 4.4).

##### Cetoconazol (inibidor da CYP3A4)

A administração de doses repetidas de cetoconazol afetou significativamente a taxa de absorção, a extensão da absorção e a exposição ao sirolimus do Rapamune solução oral como se pode demonstrar pelo aumento da  $C_{max}$ ,  $t_{max}$  e AUC em 4,4 vezes, 1,4 vezes e 10,9 vezes, respetivamente. Não se recomenda a administração simultânea de sirolimus e cetoconazol (ver secção 4.4).

##### Voriconazol (inibidor da CYP3A4)

Foi relatado que a administração simultânea de sirolimus (2 mg dose única) com a administração oral de doses múltiplas de voriconazol (400 mg de 12 em 12 h no 1º dia, seguido de 100 mg de 12

em 12 h durante 8 dias) em indivíduos saudáveis provocou um aumento da  $C_{max}$  e da AUC do sirolímus, em média, de 7 vezes e 11 vezes, respetivamente. Não se recomenda a administração simultânea de sirolímus e voriconazol (ver secção 4.4).

#### Diltiazem (inibidor da CYP3A4)

A administração oral simultânea de solução oral de Rapamune 10 mg e de 120 mg de diltiazem afetou significativamente a biodisponibilidade do sirolímus. A  $C_{max}$ ,  $t_{max}$  e AUC do sirolímus aumentaram respetivamente 1,4 vezes, 1,3 vezes e 1,6 vezes. O sirolímus não afetou a farmacocinética do diltiazem nem dos seus metabolitos desacetildiltiazem e desmetildiltiazem. No caso de administração concomitante de diltiazem, deve fazer-se a monitorização dos níveis sanguíneos do sirolímus e pode ser necessário ajuste posológico.

#### Verapamilo (inibidor da CYP3A4)

A administração de doses múltiplas de verapamilo e solução oral de sirolímus afetou significativamente a taxa e extensão da absorção de ambos os medicamentos. A  $C_{max}$ ,  $t_{max}$  e a AUC do sirolímus no sangue total aumentaram 2,3 vezes, 1,1 vezes e 2,2 vezes, respetivamente. A  $C_{max}$  e a AUC do verapamilo S(-) no plasma aumentaram ambas 1,5 vezes e a  $t_{max}$  diminuiu 24%. Os níveis de sirolímus devem ser monitorizados e devem considerar-se as reduções adequadas das doses de ambos os medicamentos.

#### Eritromicina (inibidor da CYP3A4)

A administração de doses múltiplas de eritromicina e solução oral de sirolímus aumentou significativamente a taxa e extensão da absorção de ambos os medicamentos. A  $C_{max}$ ,  $t_{max}$  e a AUC do sirolímus no sangue total aumentaram 4,4 vezes, 1,4 vezes e 4,2 vezes, respetivamente. A  $C_{max}$ ,  $t_{max}$  e a AUC da eritromicina base no plasma aumentaram 1,6 vezes, 1,3 vezes e 1,7 vezes, respetivamente. Os níveis de sirolímus devem ser monitorizados e devem considerar-se as reduções adequadas das doses de ambos os medicamentos.

#### Ciclosporina (substrato da CYP3A4)

A taxa e extensão da absorção do sirolímus foi significativamente aumentada pela ciclosporina A (CsA). A administração simultânea de sirolímus (5 mg) e ao fim de 2 horas (5 mg) e de 4 horas (10 mg) após a ciclosporina (300 mg) teve como consequência um aumento da AUC do sirolímus de aproximadamente 183%, 141% e 80%, respetivamente. O efeito da ciclosporina refletiu-se igualmente no aumento da  $C_{max}$  e da  $t_{max}$  do sirolímus. Quando administrado 2 horas antes da administração de ciclosporina, a  $C_{max}$  e a AUC do sirolímus não foram afetadas. A administração de uma dose única de sirolímus não afetou a farmacocinética da ciclosporina (microemulsão) em voluntários saudáveis quando administrados simultaneamente ou com 4 horas de intervalo. Recomenda-se que o Rapamune seja administrado 4 horas após a ciclosporina (microemulsão).

#### Contraceptivos orais

Não se observou nenhuma interação farmacocinética significativa entre o Rapamune solução oral e a formulação de 0,3 mg de norgestrel/ 0,03 mg de etinilestradiol. Embora os resultados de um estudo de interação de dose única com um contraceptivo oral sugiram a ausência de interação farmacocinética, não se pode excluir a possibilidade de ocorrerem alterações farmacocinéticas suscetíveis de alterar a eficácia do contraceptivo oral durante o tratamento crónico com Rapamune.

### Outras interações possíveis

Os inibidores da CYP3A4 podem diminuir o metabolismo do sirolímus e aumentar os seus níveis sanguíneos. Estes inibidores incluem alguns antifúngicos (por exemplo, clotrimazol, fluconazol, itraconazol, voriconazol), alguns antibióticos (por exemplo, troleandomicina, telitromicina, claritromicina), alguns inibidores da protease (por exemplo, ritonavir, indinavir, boceprevir, telaprevir), nicardipina, bromocriptina, cimetidina e danazol.

Os indutores da CYP3A4 podem aumentar o metabolismo do sirolímus e reduzir os seus níveis sanguíneos (por ex.. hipericão (*Hypericum perforatum*), anticonvulsivantes: carbamazepina, fenobarbital e fenitoína).

Embora o sirolímus iniba o citocromo microsomal hepático humano P<sub>450</sub> CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 e CYP3A4/5 *in vitro*, não se prevê que a substância ativa iniba estas isoenzimas *in vivo*, dado que as concentrações de sirolímus necessárias para provocar inibição são muito superiores às observadas nos doentes tratados com as doses terapêuticas de Rapamune. Os inibidores da P-gp podem diminuir o efluxo do sirolímus das células da parede intestinal e assim aumentar os níveis circulantes do sirolímus.

O sumo de toranja afeta o metabolismo mediado pela CYP3A4 e deve por isso ser evitado.

Podem observar-se interações farmacocinéticas com fármacos procinéticos gastrointestinais tais como cisapride e metoclopramida.

Não foi detetada nenhuma interação farmacocinética com significado clínico entre o sirolímus e os seguintes fármacos: aciclovir, atorvastatina, digoxina, glibenclamida, metilprednisolona, nifedipina, prednisolona e trimetoprim/sulfametoxazole.

### População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

### Mulheres com potencial para engravidar

Deve ser utilizada contraceção eficaz durante a terapêutica com Rapamune e durante 12 semanas após a descontinuação da terapêutica com Rapamune (ver secção 4.5).

### Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de sirolímus em mulheres grávidas é limitada ou inexistente. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano. O Rapamune não deve ser usado durante a gravidez, salvo se for claramente necessário. Deve ser usada contraceção eficaz durante o tratamento com Rapamune e durante 12 semanas após a sua interrupção.

### Amamentação

Após a administração de sirolímus marcado com isótopo radioativo em ratos, a radioatividade foi excretada no leite. Desconhece-se se o sirolímus é excretado no leite materno humano. Dado o

potencial de reações adversas do sirolímus em recém-nascidos amamentados, durante o tratamento com Rapamune deve suspender-se a amamentação.

#### Fertilidade

Tem sido observado compromisso dos parâmetros do esperma em alguns doentes tratados com Rapamune.. Na maioria dos casos, estes efeitos têm sido reversíveis com a descontinuação de Rapamune (ver secção 5.3).

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

O Rapamune não tem influência conhecida na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

##### Efeitos indesejáveis observados com a profilaxia da rejeição de órgãos no transplante renal

As reações adversas mais frequentemente notificadas (que ocorrem em >10% dos doentes) são trombocitopenia, anemia, pirexia, hipertensão, hipocaliemia, hipofosfatemia, infecções do trato urinário, hipercolesterolemia, hiperglicemia, hipertrigliceridemia, dor abdominal, linfocelo, edema periférico, artralgia, acne, diarreia, dor, obstipação, náuseas, cefaleias, creatinina sanguínea aumentada e lactato desidrogenase (LDH) sanguínea aumentada.

A incidência de qualquer reação(s) adversa(s) pode aumentar à medida que os níveis mínimos de sirolímus aumentam.

A seguinte lista de reações adversas baseia-se na experiência em ensaios clínicos e na experiência pós-comercialização.

Dentro das classes de sistemas de órgãos, as reações adversas estão listadas por frequência (número de doentes em que se espera que ocorra a reação), usando as seguintes categorias: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

A maioria dos doentes encontrava-se em regimes imunossupressores que incluíam Rapamune em associação com outros agentes imunossupressores.

<b>Classes de sistemas de órgãos</b>	<b>Muito frequentes (<math>\geq 1/10</math>)</b>	<b>Frequentes (<math>\geq 1/100</math> a <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Pouco frequentes (<math>\geq 1/1.000</math> a <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Raras (<math>\geq 1/10.000</math> a <math>&lt; 1/1.000</math>)</b>	<b>Frequência desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)</b>
Infeções e infestações	Pneumonia Infeção fúngica Infeção viral	Septicemia Pielonefrite Infeção por	Colite por <i>Clostridium difficile</i>		

<b>Classes de sistemas de órgãos</b>	<b>Muito frequentes (≥1/10)</b>	<b>Frequentes (≥1/100 a &lt;1/10)</b>	<b>Pouco frequentes (≥1/1.000 a &lt;1/100)</b>	<b>Raras (≥1/10.000 a &lt;1/1.000)</b>	<b>Frequência desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)</b>
	Infeção bacteriana Infeção por <i>Herpes simplex</i> Infeções do trato urinário	citomegalovírus <i>Herpes zoster</i> causado pelo vírus da varicela-zoster	Infeção micobacteriana (incluindo tuberculose) Infeção por vírus Epstein-Barr		
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo quistos e polipos)		Cancro da pele não melanoma*	Linfoma* Melanoma maligno* Doença linfoproliferativa pós-transplantação		Carcinoma neuroendócrino da pele*
Doenças do sangue e do sistema linfático	Trombocitopenia Anemia Leucopenia	Síndrome hemolítico urémico Neutropenia	Pancitopenia Púrpura trombocitopénica trombótica		
Doenças do sistema imunitário		Hipersensibilidade (incluindo angioedema, reação anafilática e reação anafilactoide)			
Doenças do metabolismo e da nutrição	Hipocaliemia Hipofosfatemia Hiperlipidemia (incluindo hipercolesterolemia) Hiperlicemia Hipertriglicéridemia Diabetes mellitus				
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias				Síndrome de encefalopatia posterior reversível
Cardiopatias	Taquicardia	Derrames pericárdicos			
Vasculopatias	Linfocelo Hipertensão	Trombose venosa (incluindo	Linfedema		

<b>Classes de sistemas de órgãos</b>	<b>Muito frequentes (≥1/10)</b>	<b>Frequentes (≥1/100 a &lt;1/10)</b>	<b>Pouco frequentes (≥1/1.000 a &lt;1/100)</b>	<b>Raras (≥1/10.000 a &lt;1/1.000)</b>	<b>Frequência desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)</b>
		trombose venosa profunda)			
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Embolia pulmonar Pneumonite* Derrame pleural Epistaxe	Hemorragia pulmonar	Proteinose alveolar	
Doenças gastrointestinais	Dor abdominal Diarreia Obstipação Náuseas	Pancreatite Estomatite Ascite			
Afeções hepatobiliares	Testes da função hepática com resultados anómalos (incluindo alanina aminotransferase aumentada e aspartato aminotransferase aumentada)		Insuficiência hepática*		
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneas	Erupção cutânea Acne		Dermatite exfoliativa	Vasculite por hipersensibilidade	
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Artralgia	Osteonecrose			

<b>Classes de sistemas de órgãos</b>	<b>Muito frequentes (≥1/10)</b>	<b>Frequentes (≥1/100 a &lt;1/10)</b>	<b>Pouco frequentes (≥1/1.000 a &lt;1/100)</b>	<b>Raras (≥1/10.000 a &lt;1/1.000)</b>	<b>Frequência desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)</b>
Doenças renais e urinárias	Proteinúria		Síndrome nefrótica (ver secção 4.4) Glomeruloescleros e focal e segmentar*		
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Perturbações menstruais (incluindo amenorreia e menorragia)	Quistos do ovário			
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Edema Edema periférico Pirexia Dor Cicatrização deficiente*				
Exames complementares de diagnóstico	Lactato desidrogenase sanguínea aumentada Creatinina sanguínea aumentada				

\* Ver secção abaixo.

#### Descrição das reações adversas assinaladas

A imunossupressão aumenta a suscetibilidade ao desenvolvimento de linfoma e outras neoplasias, particularmente cutâneas (ver secção 4.4).

Foram notificados casos de nefropatia associada a vírus BK, bem como casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) associada a vírus JC em doentes tratados com imunossupressores, incluindo o Rapamune.

Tem sido notificada hepatotoxicidade. O risco pode aumentar com o aumento dos níveis mínimos de sirolimus. Foram notificados casos raros de necrose hepática fatal com níveis mínimos de sirolimus elevados.

Ocorreram casos de doença pulmonar intersticial (incluindo pneumonite e, com pouca frequência, bronquiolite obliterante com pneumonia em organização (BOOP) e fibrose pulmonar), por vezes fatal, sem identificação da etiologia infecciosa, em doentes tratados com regimes imunossupressores que incluíam Rapamune. Em alguns casos, a doença pulmonar intersticial resolveu-se com a interrupção ou redução da dose de Rapamune. O risco pode aumentar à medida que os níveis mínimos de sirolímus aumentam.

Foram notificados casos de cicatrização diminuída após cirurgia de transplante, incluindo deiscência fascial, hérnia incisional e rotura anastomótica (por exemplo, ferida, vascular, vias aéreas, ureteral, biliar).

Tem sido observado em alguns doentes tratados com Rapamune o compromisso dos parâmetros do esperma. Estes efeitos têm sido reversíveis com a descontinuação de Rapamune na maioria dos casos (ver secção 5.3).

O sirolímus pode atrasar a recuperação da função renal em doentes com atraso na função do enxerto.

O uso concomitante de sirolímus com um inibidor da calcineurina pode aumentar o risco de SHU/PTT/MAT induzido pelo inibidor da calcineurina.

Foi notificada glomeruloesclerose segmentar focal.

Foram também notificados casos de acumulação de fluidos, incluindo edema periférico, linfedema, derrame pleural e derrame pericárdico (incluindo derrames hemodinamicamente significativos em crianças e adultos) em doentes tratados com Rapamune.

Num estudo para avaliar a eficácia e segurança da conversão de inibidores da calcineurina para sirolímus (níveis alvo de 12 - 20 ng/ml) como terapêutica de manutenção em doentes transplantados renais, o recrutamento foi suspenso no subgrupo de doentes (n=90) com valores basais de taxa de filtração glomerular inferiores a 40 ml/min (ver secção 5.1). Observou-se uma taxa superior de acontecimentos adversos graves incluindo pneumonia, rejeição aguda, perda do transplante e morte neste braço de tratamento com sirolímus (n=60, mediana do tempo após transplantação de 36 meses).

Foram notificados quistos do ovário e perturbações menstruais (incluindo amenorreia e menorragia). As doentes com quistos do ovário sintomáticos devem ser encaminhadas para avaliação. A incidência de quistos do ovário pode ser maior em mulheres pré-menopáusicas do que em mulheres pós-menopáusicas. Nalguns casos, os quistos do ovário e estas perturbações menstruais resolveram-se após a interrupção de Rapamune.

#### População pediátrica

Não foram realizados em crianças ou adolescentes com menos de 18 anos de idade ensaios clínicos controlados com uma posologia comparável à indicada correntemente para utilização de Rapamune em adultos.

A segurança foi avaliada num ensaio clínico controlado que incluiu doentes transplantados renais com menos de 18 anos de idade considerados de elevado risco imunológico, definido pela história de um ou mais episódios de rejeição aguda do transplante homólogo e/ou por apresentarem nefropatia crónica do transplante homólogo determinada por biópsia renal (ver secção 5.1). A



utilização de Rapamune com inibidores da calcineurina e corticosteroides esteve associada a um risco aumentado de deterioração da função renal, anomalias dos lípidos séricos (incluindo, mas não limitado a, triglicéridos e colesterol séricos aumentados) e infeções do trato urinário. O regime terapêutico estudado (utilização continuada de Rapamune em associação com um inibidor da calcineurina) não está indicado em doentes adultos ou pediátricos (ver secção 4.1).

Num outro ensaio, realizado em doentes transplantados renais com 20 anos ou idade inferior, que teve como objetivo avaliar a segurança da descontinuação progressiva de corticosteroides (a partir dos seis meses após o transplante) de um regime terapêutico imunossupressor iniciado durante o transplante, e que incluiu imunossupressão com dose total de Rapamune e um inibidor da calcineurina associados a indução com basiliximab, foram notificados, entre os 274 doentes incluídos, 19 (6,9%) casos de desenvolvimento de doença linfoproliferativa após o transplante (DLAT). Entre os 89 doentes que reconhecidamente eram seronegativos relativamente ao vírus Epstein-Barr (VEB) antes do transplante, foram notificados 13 (15,6%) casos de desenvolvimento de DLAT. Todos os doentes que desenvolveram DLAT tinham menos de 18 anos de idade.

A experiência para recomendar a utilização de Rapamune em crianças e adolescentes é insuficiente (ver secção 4.2).

#### Efeitos indesejáveis observados em doentes com S-LAM

A segurança foi avaliada num estudo controlado envolvendo 89 doentes com LAM, dos quais 81 doentes tinham S-LAM e 42 dos quais foram tratados com Rapamune (ver secção 5.1). As reações adversas medicamentosas observadas nos doentes com S-LAM foram consistentes com o perfil de segurança conhecido do medicamento para a indicação “profilaxia da rejeição de órgãos no transplante renal” com a adição da diminuição de peso, que foi comunicada no estudo com uma incidência superior com Rapamune comparativamente ao observado com o placebo (frequente, 9,5 % vs. frequente, 2,6%).

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através de:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### **4.9 Sobredosagem**

Até ao momento, a experiência com sobredosagem é mínima. Um doente sofreu um episódio de fibrilhação auricular após a ingestão de 150 mg de Rapamune. De um modo geral, os acontecimentos adversos resultantes de sobredosagem estão de acordo com os referidos na secção 4.8. Em todos os casos de sobredosagem devem ser iniciadas as medidas gerais de suporte. Baseado

na fraca solubilidade aquosa e na elevada ligação do Rapamune aos eritrócitos e proteínas plasmáticas, é de esperar que o Rapamune não seja significativamente dialisável.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Imunossuppressores, imunossuppressores seletivos.  
Código ATC: L04AA10

O sirolímus inibe a ativação das células T induzida pela maioria dos estímulos, por bloqueio do sinal intracelular de transdução dependente e independente do cálcio. Os estudos demonstraram que os seus efeitos são mediados por um mecanismo diferente do da ciclosporina, do tacrolímus e de outros imunossuppressores. A evidência experimental sugere que o sirolímus se liga a uma proteína citosólica específica, a FKPB-12, e que o complexo FKPB 12-sirolímus inibe a ativação do Alvo da Rapamicina de mamífero (mTOR), uma quinase crítica para a progressão do ciclo celular. A inibição da mTOR tem como consequência o bloqueio de numerosos sinais específicos das vias de transdução. O resultado final é a inibição da ativação dos linfócitos, que provoca imunossupressão.

Nos animais, o sirolímus tem um efeito direto na ativação das células T e B suprimindo as reações mediadas pelo sistema imunitário tais como a rejeição de transplantes homólogos.

A LAM envolve infiltração do tecido pulmonar por células com fenótipo de músculo liso com mutações inativadoras do gene do complexo esclerose tuberosa (CET) (células LAM). A perda da função do gene CET ativa a via de sinalização da mTOR, o que resulta na proliferação celular e na libertação de fatores de crescimento linfangiogénicos. O sirolímus inibe a via da mTOR ativada e, por conseguinte, a proliferação das células LAM.

#### Ensaio clínico

##### *Profilaxia da rejeição de órgãos*

No ensaio de fase 3 de eliminação da ciclosporina - manutenção do Rapamune foram estudados doentes com um risco imunológico ligeiro a moderado, incluindo doentes transplantados renais de doadores vivos ou cadáveres. Foram ainda incluídos doentes retransplantados cujos transplantes prévios sobreviveram durante pelo menos 6 meses após a transplantação. A ciclosporina não foi retirada em doentes que apresentaram episódios de rejeição aguda de grau 3 da classificação de Banff, dependentes de diálise, com valores de creatinina sérica superior a 400 µmol/l ou com função renal inadequada para permitir a retirada da ciclosporina. Não foi estudado um número suficiente de doentes com alto risco imunológico de perda do transplante nos ensaios de eliminação da ciclosporina - manutenção do Rapamune e não se recomenda este regime de tratamento nestes doentes.

Aos 12, 24 e 36 meses a sobrevivência do transplante e do doente foi semelhante em ambos os grupos. Aos 48 meses houve uma diferença estatisticamente significativa na sobrevivência do transplante, com vantagem para o Rapamune, no seguimento do grupo de eliminação da ciclosporina comparativamente ao grupo tratado com Rapamune e ciclosporina (incluindo e excluindo perdas para *follow-up*). No grupo de eliminação da ciclosporina houve uma taxa significativamente mais elevada de primeira rejeição provada por biopsia, comparativamente ao grupo de manutenção com ciclosporina, durante o período após a aleatorização aos 12 meses (9,8% vs 4,2%, respetivamente). Posteriormente a diferença entre os dois grupos não foi significativa.

A média da taxa de filtração glomerular (TFG) calculada aos 12, 24, 36, 48 e 60 meses foi significativamente mais elevada em doentes tratados com Rapamune após eliminação de ciclosporina, do que para aqueles no grupo de tratamento de Rapamune com ciclosporina. Com base na análise de dados aos 36 meses e do período posterior, a qual mostrou uma diferença crescente na sobrevivência do transplante e da função renal, bem como uma pressão arterial significativamente mais baixa no grupo de eliminação da ciclosporina, decidiu-se descontinuar os indivíduos do grupo de Rapamune com ciclosporina. Aos 60 meses, a incidência de neoplasias não cutâneas foi significativamente mais elevada na coorte que continuou a ciclosporina quando comparada com a coorte que descontinuou a ciclosporina (8,4% vs 3,8%, respetivamente). O tempo médio de aparecimento do primeiro carcinoma cutâneo foi significativamente maior.

A segurança e a eficácia da conversão de inibidores da calcineurina para Rapamune em doentes transplantados renais em manutenção (6-120 meses após transplantação) foram avaliadas num estudo controlado, multicêntrico, aleatorizado, estratificado por um valor calculado de base da TFG (20-40 ml/min vs superior a 40 ml/min). Foram incluídos os fármacos imunossuppressores concomitantes micofenolato de mofetil, azatioprina e corticosteroides. O recrutamento de doentes no estrato com um valor calculado de base da TFG inferior a 40 ml/min foi descontinuado devido a um desequilíbrio nos acontecimentos de segurança (ver secção 4.8).

No estrato de doentes com um valor calculado de base da TFG superior a 40 ml/min, a função renal não melhorou na sua globalidade. As taxas de rejeição aguda, perda do transplante e morte foram semelhantes nos anos 1 e 2. Os acontecimentos adversos emergentes do tratamento ocorreram mais frequentemente durante os primeiros 6 meses após conversão para Rapamune. No estrato com um valor calculado de base da TFG superior a 40 ml/min, a média e a mediana da razão da proteína urinária e creatinina foram significativamente mais elevadas no grupo de conversão para Rapamune quando comparadas com as do grupo de continuação com inibidores da calcineurina aos 24 meses (ver secção 4.4). Foi também notificado o aparecimento de novo de nefrose (síndrome nefrótica) (ver secção 4.8).

Aos 2 anos, a taxa de neoplasias cutâneas não melanoma foi significativamente mais baixa no grupo de conversão para Rapamune quando comparado com o grupo de continuação dos inibidores da calcineurina (1,8% e 6,9%). Num subgrupo de doentes do estudo, com um valor calculado de base da TFG superior a 40 ml/min e excreção proteica urinária normal, a TFG calculada foi mais elevada ao ano 1 e 2 em doentes cujo tratamento foi alterado para Rapamune do que no subgrupo correspondente de doentes que continuaram com inibidores da calcineurina. As taxas de rejeição aguda, perda do transplante e morte foram semelhantes, mas a excreção proteica urinária aumentou no braço de tratamento com Rapamune neste subgrupo.

Num estudo aberto, aleatorizado, comparativo e multicêntrico no qual os doentes transplantados renais foram submetidos a uma conversão de tacrolímus para sirolímus 3 a 5 meses após o transplante ou continuaram a terapêutica com tacrolímus, não foi observada uma diferença significativa na função renal a 2 anos. Verificou-se uma ocorrência significativamente superior de acontecimentos adversos (99,2% vs. 91,1%,  $p=0,002^*$ ) e mais descontinuações do tratamento devido aos acontecimentos adversos (26,7% vs. 4,1%,  $p=0,001^*$ ) no grupo convertido para sirolímus comparativamente ao grupo de tacrolímus. A incidência de rejeição aguda confirmada por biópsia foi significativamente superior ( $p=0,020^*$ ) para os doentes no grupo de sirolímus (11; 8,4%) em comparação com o grupo de tacrolímus (2, 1,6%) durante 2 anos; a maioria das rejeições foi ligeira em termos de gravidade (8 de 9 [89%] RACB de células T, 2 de 4 [50%] RACB mediada por anticorpos) no grupo de sirolímus. Os doentes que apresentaram rejeição mediada por anticorpos e rejeição mediada por células T na mesma biópsia foram contabilizados uma vez para cada

categoria. Mais doentes convertidos para sirolimus desenvolveram um novo aparecimento de diabetes mellitus, definido como um período igual ou superior a 30 dias de utilização contínua ou, no mínimo, de 25 dias seguidos (sem interrupção) de qualquer tratamento para a diabetes após a aleatorização, com níveis de glucose em jejum  $\geq 126$  mg/dl ou níveis de glucose pós-prandial  $\geq 200$  mg/dl após a aleatorização (18,3% vs. 5,6%,  $p=0,025^*$ ). Foi observada uma menor incidência de carcinoma pavimentocelular da pele no grupo de sirolimus (0% vs. 4,9%). \*Nota: valores de p não controlados para testes múltiplos.

Em dois estudos clínicos multicêntricos, doentes transplantados renais *de novo* tratados com sirolimus, micofenolato de mofetil (MMF), corticosteroides e um antagonista do recetor IL-2 tiveram taxas de rejeição aguda significativamente mais elevadas e valores numéricos de taxas de mortalidade mais elevados comparativamente com os doentes tratados com um inibidor da calcineurina, MMF, corticosteroides e um antagonista do recetor IL-2 (ver secção 4.4). A função renal não melhorou nos braços de tratamento com sirolimus *de novo* sem um inibidor da calcineurina. Um plano posológico abreviado de daclizumab foi utilizado num dos estudos.

Numa avaliação aleatorizada e comparativa de ramipril *versus* placebo para a prevenção de proteinúria em doentes de transplante renal cujo tratamento foi alterado de inibidores da calcineurina para sirolimus, foi observada uma diferença no número de doentes com RACB ao longo de 52 semanas [13 (9,5%) vs. 5 (3,2%), respetivamente;  $p = 0,073$ ]. Os doentes que iniciaram tratamento com ramipril 10 mg apresentaram uma maior taxa de RACB (15%) em comparação com os doentes que iniciaram tratamento com ramipril 5 mg (5%). A maioria das rejeições ocorreu nos primeiros seis meses após a conversão e foram de gravidade ligeira; não foram notificadas perdas do enxerto durante o estudo (ver secção 4.4).

#### *Doentes com linfangioleiomiomatose esporádica (S-LAM)*

A segurança e a eficácia de Rapamune para o tratamento da S-LAM foram avaliadas num ensaio multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação e controlado. Este estudo comparou Rapamune (dose ajustada para 5-15 ng/ml) com placebo durante um período de tratamento de 12 meses, seguido de um período de observação de 12 meses em doentes com TSC-LAM ou S-LAM. Foram incluídos oitenta e nove (89) doentes em 13 centros de estudo nos EUA, Canadá e Japão, dos quais 81 doentes tinham S-LAM; destes doentes com S-LAM, 39 doentes foram aleatorizados para receber placebo e 42 doentes para receber Rapamune. O critério de inclusão principal era um volume expiratório forçado no primeiro segundo (FEV1) após broncodilatador  $\leq 70\%$  do previsto durante a consulta de início do estudo. Nos doentes com S-LAM, os doentes incluídos tinham doença pulmonar moderadamente avançada com um FEV1 inicial de  $49,2 \pm 13,6\%$  (média $\pm$ DP) do valor previsto. O parâmetro de avaliação primário era a diferença entre os grupos na taxa de alteração (declive) do FEV1. Durante o período de tratamento em doentes com S-LAM, a média $\pm$ EP do declive do FEV1 foi de  $-12 \pm 2$  ml por mês no grupo do placebo e de  $0,3 \pm 2$  ml por mês no grupo do Rapamune ( $p < 0,001$ ). A diferença absoluta entre grupos na alteração média do FEV1 durante o período de tratamento foi de 152 ml ou de aproximadamente 11% do FEV1 médio no momento da inclusão.

Comparativamente ao grupo em placebo, o grupo em sirolimus apresentava melhorias em relação ao início do estudo, aos 12 meses nas medidas da capacidade vital forçada ( $-12 \pm 3$  ml vs  $7 \pm 3$  ml por mês, respetivamente,  $p < 0,001$ ), fator de crescimento endotelial vascular D sérico (VEGF-D;  $-8,6 \pm 15,2$  pg/ml vs.  $-85,3 \pm 14,2$  pg/ml por mês, respetivamente,  $p < 0,001$ ), e qualidade de vida (pontuação na escala visual analógica-qualidade de vida [EVA-QdV]:  $-0,3 \pm 0,2$  vs.  $0,4 \pm 0,2$  por mês, respetivamente,  $p=0,022$ ) e desempenho funcional ( $-0,009 \pm 0,005$  vs.  $0,004 \pm 0,004$  por mês, respetivamente,  $p=0,044$ ) em doentes com S-LAM. Não se verificou uma diferença significativa entre os grupos neste intervalo no que diz respeito à capacidade residual funcional, à alteração na

prova de 6 minutos de marcha, na capacidade de difusão pulmonar do monóxido de carbono ou na pontuação de bem-estar geral nos doentes com S-LAM.

### População pediátrica

Rapamune foi avaliado num ensaio clínico controlado de 36 meses que incluiu doentes transplantados renais com menos de 18 anos de idade considerados de elevado risco imunológico, definido pela história de um ou mais episódios de rejeição aguda do transplante homólogo e/ou por apresentarem nefropatia crónica do transplante homólogo determinada por biópsia renal. Os doentes receberam Rapamune (concentrações pretendidas de sirolímus de 5 a 15 ng/ml) em associação com um inibidor da calcineurina e corticosteroides, ou um regime de imunossupressão com base num inibidor da calcineurina sem Rapamune. O grupo que recebeu Rapamune não demonstrou superioridade comparativamente com o grupo controlo no que se refere à primeira ocorrência de rejeição aguda confirmada por biópsia, perda do transplante, ou morte. Ocorreu uma morte em cada grupo. A utilização de Rapamune concomitantemente com inibidores da calcineurina e corticosteroides esteve associada a um risco aumentado de deterioração da função renal, anomalias dos lípidos séricos (incluindo, mas não limitado a, triglicéridos e colesterol total séricos aumentados) e infeções do trato urinário (ver secção 4.8).

Num estudo clínico realizado em doentes pediátricos transplantados verificou-se uma frequência elevada inaceitável de DLAT quando a dose total de Rapamune foi administrada a crianças e a adolescentes em adição à dose total de inibidores da calcineurina com basiliximab e corticosteroides (ver secção 4.8).

Numa revisão retrospectiva da doença veno-oclusiva (DVO) hepática em doentes submetidos a transplantação de células estaminais mieloablativa utilizando a ciclofosfamida e irradiação corporal total, observou-se um aumento da incidência de DVO hepática em doentes tratados com Rapamune, principalmente com a utilização concomitante de metotrexato.

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

Grande parte da informação geral sobre a farmacocinética foi obtida utilizando Rapamune solução oral, a qual se resume em seguida. A informação relativa aos comprimidos resume-se especificamente na secção *Comprimidos orais*.

### Solução oral

Após a administração de Rapamune solução oral, o sirolímus é rapidamente absorvido com um tempo para atingir a concentração máxima de 1 hora em indivíduos saudáveis que tomaram doses únicas e 2 horas em transplantados renais estáveis que tomaram doses múltiplas. A disponibilidade sistémica do sirolímus, quando administrado em simultâneo com a ciclosporina (Sandimmun), é de aproximadamente 14%. Após administração repetida, a concentração sanguínea média do sirolímus aumenta aproximadamente 3 vezes. A semivida terminal em doentes transplantados renais estáveis após doses orais múltiplas foi de  $62 \pm 16$  horas. No entanto, a semivida efetiva é menor e as concentrações médias no estado estacionário atingem-se após 5 a 7 dias. A razão sangue/plasma (S/P) de 36 indica que o sirolímus é largamente fracionado para o interior dos componentes sanguíneos diferenciados.

O sirolímus é um substrato do citocromo P450 IIIA4 (CYP3A4) e da glicoproteína P. O sirolímus é extensamente metabolizado por O-desmetilação e/ou hidroxilação. Sete dos seus principais metabolitos incluindo hidroxilo, desmetilo e hidroxidesmetilo, são identificáveis no sangue total. O

sirolímus é o maior componente na circulação e contribui para mais de 90% da atividade imunossupressora. Após uma dose única de sirolímus [ $^{14}\text{C}$ ] em voluntários saudáveis, a maioria (91,1%) da radioatividade foi recuperada nas fezes e apenas uma quantidade mínima (2,2%) foi excretada na urina.

O número de doentes com mais de 65 anos incluídos nos estudos clínicos com Rapamune é insuficiente para concluir se nestes doentes a resposta ao sirolímus é diferente da obtida em doentes mais jovens. As concentrações sanguíneas mínimas do sirolímus de 35 doentes transplantados renais com mais de 65 anos foram idênticas às concentrações sanguíneas nos doentes adultos (n=822) com idades entre os 18 e os 65 anos.

Em doentes pediátricos dialisados (redução de 30% a 50% na taxa de filtração glomerular), com idades compreendidas entre os 5 e 11 anos e os 12 e 18 anos, a média da CL/F normalizada com o peso foi maior em doentes pediátricos mais jovens (580 ml/h/kg) do que em doentes pediátricos mais velhos (450 ml/h/kg) comparativamente aos adultos (287 ml/h/kg). Existe uma grande variabilidade individual dentro dos grupos etários.

Determinaram-se as concentrações de sirolímus em ensaios com controlo da concentração realizados em doentes pediátricos transplantados renais medicados também com ciclosporina e corticosteroides. As concentrações mínimas a atingir eram de 10-20 ng/ml. No estado estacionário, 8 crianças com idades entre os 6-11 anos receberam doses médias  $\pm$  desvio padrão de  $1,75 \pm 0,71$  mg/dia ( $0,064 \pm 0,018$  mg/kg,  $1,65 \pm 0,43$  mg/m<sup>2</sup>) enquanto que 14 adolescentes com idades entre os 12-18 anos receberam doses médias  $\pm$  desvio padrão de  $2,79 \pm 1,25$  mg/dia ( $0,053 \pm 0,0150$  mg/kg,  $1,86 \pm 0,61$  mg/m<sup>2</sup>). As crianças mais novas apresentaram um valor de CL/F (214 ml/h/kg) normalizado pelo peso mais elevado comparativamente com os adolescentes (136 ml/h/kg). Estes dados indicam que as crianças mais novas poderão necessitar de doses ajustadas pelo peso mais elevadas do que os adolescentes e os adultos para atingir as concentrações pretendidas semelhantes. Contudo, o desenvolvimento de recomendações posológicas específicas para as crianças requer dados adicionais para que possam ser definitivamente confirmadas.

Em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado (classificação de *Child-Pugh* A ou B), os valores médios da AUC e do  $t_{1/2}$  do sirolímus aumentaram 61% e 43%, respetivamente, e a CL/F diminuiu 33% comparativamente a indivíduos normais e saudáveis. Em doentes com compromisso hepático grave (classificação de *Child-Pugh* C), os valores médios para a AUC e  $t_{1/2}$  do sirolímus aumentaram 210% e 170%, respetivamente, e a CL/F diminuiu 67% comparativamente a indivíduos normais e saudáveis. As semividas mais longas observadas nos doentes hepaticamente comprometidos atrasam o estabelecimento do estado estacionário.

#### Relação farmacocinética/farmacodinâmica

A farmacocinética do sirolímus foi semelhante em várias populações com função renal que varia de normal até ausente (doentes dialisados).

#### Comprimidos orais

Os comprimidos de 0,5 mg não são totalmente bioequivalentes aos de 1 mg, 2 mg e 5 mg comparativamente à  $C_{\text{max}}$ . Não devem ser utilizados múltiplos dos comprimidos de 0,5 mg como substituição dos comprimidos de outras dosagens.

Em indivíduos saudáveis, a biodisponibilidade média do sirolímus após administração de uma dose única de comprimidos é cerca de 27% superior à da solução oral. A  $C_{\text{max}}$  média diminuiu 35% e o

$t_{max}$  médio aumentou 82%. A diferença na biodisponibilidade foi menor no estado estacionário, após administração a doentes transplantados renais, tendo sido demonstrada equivalência terapêutica num estudo aleatório com 477 doentes. Quando se muda a terapêutica de solução oral para comprimidos, recomenda-se a administração da mesma dose e confirmação do valor da concentração em vale de sirolímus no sangue após 1 ou 2 semanas, para assegurar que o mesmo se mantém no intervalo pretendido. Quando se altera a dosagem dos comprimidos é igualmente recomendável efetuar-se o controlo da concentração em vale.

Em 24 voluntários saudáveis que tomaram Rapamune comprimidos com uma refeição de alto teor lipídico, a  $C_{max}$ ,  $t_{max}$  e AUC apresentaram aumentos de 65%, 32% e 23%, respetivamente. De modo a reduzir a variabilidade, recomenda-se tomar o Rapamune sempre da mesma forma, sempre com ou sempre sem alimentos. O sumo de toranja afeta o metabolismo mediado pela CYP3A4 e deve por isso ser evitado.

Após administração de dose única de Rapamune comprimidos (5 mg) a voluntários saudáveis, as concentrações de sirolímus são proporcionais à dose entre 5 e 40 mg.

Os ensaios clínicos com Rapamune não incluíram um número suficiente de doentes com mais de 65 anos para determinar se respondem de forma diferente em relação a doentes mais novos. Com a administração de Rapamune comprimidos a 12 doentes transplantados renais com mais de 65 anos obtiveram-se resultados semelhantes a doentes adultos (n= 167) com idades entre 18 e 65 anos.

*Terapêutica inicial (2-3 meses após transplantação):* na maioria dos doentes tratados com Rapamune comprimidos com uma dose de carga de 6 mg seguida de dose de manutenção inicial de 2 mg, as concentrações em vale de sirolímus no sangue total atingiram rapidamente as concentrações no estado estacionário dentro do intervalo pretendido (4 a 12 ng/ml, doseamento cromatográfico). Os parâmetros farmacocinéticos do sirolímus após a administração de doses diárias de 2 mg de Rapamune comprimidos, em associação com a microemulsão de ciclosporina (4 horas antes do Rapamune comprimidos) e corticosteroides em 13 doentes transplantados renais, com base nos dados obtidos 1 e 3 meses após transplantação foram:  $C_{min,ss}$   $7,39 \pm 2,18$  ng/ml;  $C_{max,ss}$   $15,0 \pm 4,9$  ng/ml;  $t_{max,ss}$   $3,46 \pm 2,40$  horas;  $AUC_{\tau,ss}$   $230 \pm 67$  ng.h/ml;  $CL/F/WT$   $139 \pm 63$  ml/h/kg (parâmetros calculados com base nos resultados do doseamento por LC-MS/MS). Os resultados correspondentes para a solução oral no mesmo ensaio clínico foram  $C_{min,ss}$   $5,40 \pm 2,50$  ng/ml,  $C_{max,ss}$   $14,4 \pm 5,3$  ng/ml,  $t_{max,ss}$   $2,12 \pm 0,84$  horas,  $AUC_{\tau,ss}$   $194 \pm 78$  ng.h/ml,  $CL/F/W$   $173 \pm 50$  ml/h/kg. As concentrações sanguíneas em vale do sirolímus, doseadas por LC-MS/MS, estão significativamente correlacionadas ( $r^2=0,85$ ) com a  $AUC_{\tau,ss}$ .

Baseado na monitorização de todos os doentes durante o período de terapêutica concomitante com a ciclosporina, as médias (percentis 10, 90) das concentrações em vale (expressas como valores de doseamento cromatográfico) e as doses diárias foram de  $8,6 \pm 3,0$  ng/ml (5,0 a 13 ng/ml) e  $2,1 \pm 0,70$  mg (1,5 a 2,7 mg), respetivamente (ver secção 4.2).

*Terapêutica de manutenção:* do 3º ao 12º mês após a interrupção da ciclosporina, as médias (percentis 10, 90) das concentrações em vale (expressas como valores de doseamento cromatográfico) e as doses diárias foram de  $19 \pm 4,1$  ng/ml (14 a 24 ng/ml) e  $8,2 \pm 4,2$  mg (3,6 a 13,6 mg), respetivamente (ver secção 4.2). Por consequência, a dose de sirolímus foi cerca de 4 vezes superior para compensar a ausência de interação com a ciclosporina (aumento para o dobro) e a necessidade de aumentar a imunossupressão na ausência da ciclosporina (aumento para o dobro).

## Linfangioleiomiomatose (LAM)

Num ensaio clínico em doentes com LAM, a mediana da concentração em vale de sirolímus no sangue total, depois de 3 semanas a receber comprimidos de sirolímus com uma dose de 2 mg/dia, era de 6,8 ng/ml (amplitude interquartil de 4,6 ng/ml a 9,0 ng/ml; n=37). Com a concentração-controlo (concentrações alvo de 5 ng/ml a 15 ng/ml), a mediana da concentração de sirolímus no final dos 12 meses de tratamento era de 6,8 ng/ml (amplitude interquartil de 5,9 ng/ml a 8,9 ng/ml; n=37).

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

As reações adversas não observadas durante os estudos clínicos, mas constatadas nos animais sujeitos a níveis de exposição análogos aos níveis de exposição clínica e com eventual relevância para a utilização clínica, foram os seguintes: vacuolização celular dos ilhéus pancreáticos, degeneração dos túbulos testiculares, ulceração gastrointestinal, fraturas ósseas e calosas, hematopoiese hepática e fosfolipidose pulmonar.

O sirolímus não se revelou mutagénico nos ensaios de mutação reversa bacteriana *in vitro*, no ensaio de aberração cromossómica da célula do Ovário do Hamster Chinês, no ensaio de mutação da célula do linfoma do rato ou no ensaio *in vivo* do micronúcleo no rato.

Estudos de carcinogenicidade efetuados em ratinhos e ratos mostraram aumento na incidência de linfomas (ratinho macho e fêmea), adenoma e carcinoma hepatocelulares (ratinho macho) e leucemia granulocítica (ratinho fêmea). Sabe-se que existe a possibilidade de ocorrerem doenças malignas (linfomas) secundárias ao uso crónico de imunossuppressores, tendo sido notificados casos raros em doentes. No ratinho as lesões cutâneas ulcerosas crónicas aumentaram. As alterações podem estar relacionadas com a imunossupressão crónica. No rato os adenomas celulares intersticiais testiculares foram provavelmente devidos a uma resposta, relacionada com a espécie, aos níveis de hormona luteínica e normalmente são considerados como tendo pouco significado clínico.

Nos estudos toxicológicos sobre a reprodução, observou-se a diminuição da fertilidade de ratos machos. Num estudo de 13 semanas no rato registaram-se reduções parcialmente reversíveis na contagem de espermatozoides. Foram observadas reduções nos pesos testiculares e/ou lesões histológicas (p.e., atrofia tubular e células tubulares gigantes) em ratos e num estudo em macacos. O sirolímus provocou embrio/fetotoxicidade em ratos, que se manifestou sob a forma de mortalidade e diminuição dos pesos fetais (acompanhada de atrasos na ossificação do esqueleto). (ver secção 4.6).

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### Núcleo dos comprimidos:

Lactose mono-hidratada  
Macrogol  
Estearato de magnésio  
Talco



Revestimento dos comprimidos:

Rapamune 0,5 mg comprimidos revestidos

Macrogol  
Mono-oleato de glicerol  
Verniz farmacêutico (shellac)  
Sulfato de cálcio  
Celulose microcristalina  
Sacarose  
Dióxido de titânio  
Óxido de ferro amarelo (E172)  
Óxido de ferro castanho (E172)  
Poloxamero 188  
 $\alpha$ -tocoferol  
Povidona  
Cera de carnaúba  
Tinta de impressão (goma-laca, óxido de ferro vermelho, propilenoglicol [E1520], solução de amônia concentrada , simeticone)

Rapamune 1 mg comprimidos revestidos

Macrogol  
Mono-oleato de glicerol  
Verniz farmacêutico (shellac)  
Sulfato de cálcio  
Celulose microcristalina  
Sacarose  
Dióxido de titânio  
Poloxamero 188  
 $\alpha$ -tocoferol  
Povidona  
Cera de carnaúba  
Tinta de impressão (goma-laca, óxido de ferro vermelho, propilenoglicol [E1520], solução de amônia concentrada , simeticone)

Rapamune 2 mg comprimidos revestidos

Macrogol  
Mono-oleato de glicerol  
Verniz farmacêutico (shellac)  
Sulfato de cálcio  
Celulose microcristalina  
Sacarose  
Dióxido de titânio  
Óxido de ferro amarelo (E172)  
Óxido de ferro castanho (E172)  
Poloxamero 188  
 $\alpha$ -tocoferol  
Povidona  
Cera de carnaúba  
Tinta de impressão (goma-laca, óxido de ferro vermelho, propilenoglicol [E1520], solução de amônia concentrada , simeticone)

## **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

## **6.3 Prazo de validade**

Rapamune 0,5 mg comprimidos revestidos  
2 anos.

Rapamune 1 mg comprimidos revestidos  
3 anos.

Rapamune 2 mg comprimidos revestidos  
3 anos.

## **6.4 Precauções especiais de conservação**

Não conservar acima de 25°C.

Manter o blister dentro da embalagem exterior, para proteger da luz.

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Blister de cloreto de polivinilo (PVC) transparente/polietileno (PE)/policlorotrifluoroetileno (Aclar) e alumínio em embalagens de 30 e de 100 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Bélgica

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Rapamune 0,5 mg comprimidos revestidos  
EU/1/01/171/013-14

Rapamune 1 mg comprimidos revestidos  
EU/1/01/171/007-8

Rapamune 2 mg comprimidos revestidos

EU/1/01/171/009-010

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 13 de março de 2001

Data da última renovação: 13 de março de 2011

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

17 de junho de 2019

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da Internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>