

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
Rapamune® Solución Oral 1 mg/mL
(Sirolimus)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

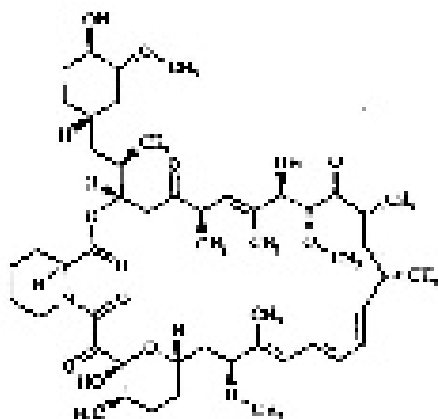
Rapamune®

2. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Rapamune® (sirolimus) es un agente inmunosupresor. Sirolimus es una lactona macrocíclica producida por *Streptomyces hygroscopicus*. El nombre químico de sirolimus (también conocido como rapamicina) es

(3*S*,6*R*,7*E*,9*R*,10*R*,12*R*,14*S*,15*E*,17*E*,19*E*,21*S*,23*S*,26*R*,27*R*,34*aS*)-9,10,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,32,33,34,34*a*-hexadecahidro-9,27-dihidroxi-3-[(1*R*)-2-[(1*S*,3*R*,4*R*)-4-hidroxi-3-metoxiciclohexil]-1-metiletil]-10,21-dimetoxi-6,8,12,14,20,26-hexametil-23,27-epoxi-3*H*-pirido[2,1-*c*][1,4] oxaazaciclohentriacontina -1,5,11,28,29 (4*H*,6*H*,31*H*)-pentona.

- Estructura



- Fórmula Molecular
C₅₁H₇₉NO₁₃
- Peso molecular
914,2 g/mol
- Características físicas
Sirolimus es un polvo blanco a blancuzco y es insoluble en agua, pero libremente soluble en alcohol bencílico, cloroformo, acetona, y acetonitrilo.
- Rapamune® está disponible para administración como una solución oral, que contiene 1 mg/mL de sirolimus.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución oral.

4. PARTICULARIDADES CLINICAS

4.1. Indicaciones Terapéuticas

Profilaxis de Rechazo de Órganos en Trasplante Renal

Rapamune® está indicado para la profilaxis de rechazo de órganos en pacientes de 13 años y mayores que reciben trasplante renal. Se recomienda monitoreo terapéutico para todos los pacientes que reciben Rapamune®.

En pacientes con riesgo inmunológico leve a moderado, se recomienda administrar Rapamune® en un régimen con CsA (ciclosporina) y corticoides como tratamiento inicial.

La suspensión de la CsA puede ser considerada 2 a 4 meses después del trasplante.

En pacientes con alto riesgo inmunológico (definidos como receptores de raza negra y/o receptores de un nuevo trasplante previo por causa inmunológica y/o pacientes con anticuerpos panel-reactivos elevados (PRA; con un nivel de PRA>80%), se recomienda que Rapamune se use en combinación de tacrolimus y corticoides o ciclosporina y corticoides durante el primer año después del trasplante. La seguridad y eficacia de estas combinaciones en pacientes de alto riesgo de trasplante renal no han sido estudiadas más allá de un año. Por lo tanto, después del primer año tras el trasplante, cualquier ajuste en el régimen inmunosupresor deberá considerarse en base al estado clínico del paciente.

4.2. Posología y Método de Administración

4.2.1 Dosificación

Se ha demostrado que dos miligramos (2 mg) de Rapamune® Solución Oral son clínicamente equivalentes a 2 mg de Rapamune® grageas; por esto, son intercambiables sobre la base de mg a mg. Sin embargo, se desconoce si altas dosis de Rapamune® Solución Oral son clínicamente equivalentes a altas dosis de Rapamune® Grageas sobre la base de mg a mg.

Se recomienda monitoreo terapéutico para todos los pacientes que reciben Rapamune® (ver detalles sobre el monitoreo en diferentes poblaciones de pacientes en la sección siguiente y Sección 4.2.2 - Monitoreo de los niveles sanguíneos de sirolimus).

Profilaxis de Rechazo de Órganos en Trasplante Renal

Rapamune® debe ser recetado sólo por médicos con experiencia en el tratamiento inmunosupresor y manejo de pacientes con trasplante de órganos. Los pacientes tratados con el medicamento deben ser atendidos en servicios dotados de equipamiento y personal con adecuados recursos médicos de apoyo y de laboratorio. El médico responsable del tratamiento de mantenimiento deberá contar con información completa indispensable para el seguimiento del paciente.

Pacientes con riesgo inmunológico leve a moderado

Tratamiento combinado de Rapamune® y ciclosporina (CsA):

Rapamune® debe administrarse oralmente una vez al día. La dosis inicial de Rapamune® tratamiento combinado con Rapamune® y CsA debe administrarse después del trasplante tan pronto como sea posible. En receptores de trasplante de novo, debe darse una dosis de carga de Rapamune® correspondiente a 3 veces la dosis de mantenimiento. Se recomienda una dosis diaria de mantenimiento de 2 mg en pacientes con trasplante renal, con una dosis de carga de 6 mg. Aunque una dosis de mantenimiento de 5 mg, con una dosis de carga de 15 mg, fue empleada en los estudios clínicos y se demostró su seguridad y su eficacia, no pudo establecerse ninguna ventaja en eficacia sobre la dosis de 2 mg en los pacientes con trasplante renal. Los pacientes que recibieron 2 mg de Rapamune® Solución Oral por día demostraron un perfil general de seguridad mejor que los pacientes que recibieron 5 mg de Rapamune® Solución Oral por día.

Se recomienda administrar inicialmente Rapamune® solución oral en un régimen con CsA y corticoides. La CsA debería retirarse 2 a 4 meses después del trasplante renal en pacientes con riesgo inmunológico bajo a moderado y la dosis de Rapamune® debería ser aumentada para alcanzar las concentraciones sanguíneas recomendadas. El retiro de la CsA no ha sido estudiado en pacientes con rechazo agudo o rechazo vascular Banff 93 grado III antes del retiro de la CsA, ni en aquellos que son diálisis dependientes, o con creatinina sérica >4,5 mg/dL, tampoco en pacientes de raza negra, retrasplantados, trasplantes multiórgano o pacientes con un alto panel de anticuerpos reactivos (ver secciones 4.1 Indicaciones Terapéuticas y 5.1 Propiedades Farmacodinámicas).

Rapamune® después de la suspensión de CsA (Denominado Régimen de mantenimiento con Rapamune®, RMR):

Los pacientes deberán estar recibiendo tratamiento inicial combinado de Rapamune® y CsA. Entre 2 y 4 meses después del trasplante, deberá ir reduciéndose gradualmente la CsA durante un período de 4 a 8 semanas y ajustándose la dosis de Rapamune® para obtener concentraciones mínimas en sangre de 16 a 24 ng/mL (método cromatográfico) durante el primer año después del trasplante. Luego las concentraciones objetivo de sirolimus deberán ser de 12 a 20 ng/mL (método cromatográfico). Las observaciones realizadas al año y a los 5 años (ver a continuación) se aproximaron a estos rangos (ver sección 4.2.2 Monitoreo de los niveles sanguíneos de sirolimus). El monitoreo de la concentración terapéutica no debe constituir la única base para ajustar el tratamiento con Rapamune®. Deberá prestarse especial atención a los signos/síntomas, biopsias de tejido y parámetros de laboratorio. La CsA inhibe el metabolismo y transporte del sirolimus y, en consecuencia, las concentraciones de sirolimus disminuirán al suspender la CsA si no se aumenta la dosis de Rapamune®. La dosis de Rapamune® necesitará ser aproximadamente 4 veces mayor considerando tanto la ausencia de la interacción farmacocinética (aproximadamente un incremento de 2 veces) como el aumento del requerimiento inmunosupresor debido a la ausencia de la CsA (aproximadamente un incremento de 2 veces).

Pacientes con alto riesgo inmunológico

Tratamiento combinado de Rapamune®:

Se recomienda que Rapamune® se utilice en una combinación de tacrolimus y corticoides o ciclosporina y corticoides durante el primer año posterior al trasplante en pacientes con alto riesgo inmunológico (definidos como receptores de raza negra y/o receptores de un trasplante

renal repetido que perdieron un aloinjerto previo por motivos inmunológicos y/o pacientes con un alto panel reactivo de anticuerpos [PRA; nivel máximo de PRA > 80%]) (ver sección 5.1 Propiedades farmacodinámicas). La seguridad y eficacia de estas combinaciones en pacientes con trasplante renal de alto riesgo no han sido estudiadas más allá de un año. Por lo tanto, después del primer año del trasplante, se deberá considerar cualquier ajuste en el régimen inmunosupresor con base en el estado clínico del paciente.

Para los pacientes que reciben Rapamune® con tacrolimus, el tratamiento con Rapamune® deberá iniciarse con una dosis de carga de hasta 10 mg los días 1 y 2 posteriores al trasplante. A partir del día 3, se deberá administrar una dosis inicial de mantenimiento de 5 mg/día. Se deberá obtener una concentración mínima entre los días 5 y 7, a partir de entonces, se deberá ajustar la dosis diaria de Rapamune® para lograr concentraciones mínimas de sirolimus en sangre total de 10-15 ng/mL.

Para los pacientes que reciben Rapamune® con ciclosporina, el tratamiento con Rapamune® deberá iniciarse con una dosis de carga de hasta 15 mg el primer día posterior al trasplante. A partir del día 2, se deberá administrar una dosis inicial de mantenimiento de 5 mg/día. Se deberá obtener una concentración mínima entre los días 5 y 7, a partir de entonces, se deberá ajustar la dosis diaria de Rapamune® para lograr concentraciones mínimas de sirolimus en sangre total de 10-15 ng/mL.

La dosis inicial de tacrolimus deberá ser de hasta 0,2 mg/kg/día administrada en dosis divididas y la dosis se deberá ajustar para alcanzar concentraciones mínimas en sangre totales de 10-15 ng/mL durante 14 días, de 5-10 ng/mL desde el día 15 hasta el final de la semana 26, y de 3-5 ng/mL desde la semana 27 hasta el final de la semana 52. Prednisona se deberá administrar a un mínimo de 5 mg/día.

La dosis inicial de ciclosporina deberá ser de hasta 7 mg/kg/día en dosis divididas y, posteriormente, la dosis deberá ajustarse para alcanzar concentraciones mínimas en sangre total de 200-300 ng/mL durante 14 días, 150-200 ng/mL desde el día 15 hasta el final de la semana 26, y 100-150 ng/mL desde la semana 27 hasta el final de la semana 52. Prednisona se deberá administrar a un mínimo de 5 mg/día.

Se puede utilizar una terapia de inducción de anticuerpos (ver sección 5.1 Propiedades farmacodinámicas).

Uso de Rapamune® en todos los receptores de aloinjerto renal:

La dosis inicial de Rapamune® debería ser administrada tan pronto como sea posible después del trasplante. Ajustes frecuentes de la dosis de Rapamune® basados en las concentraciones en estado no estacionario de sirolimus pueden provocar una sobredosis o una subdosis porque sirolimus tiene una larga vida media. Una vez que la dosis de mantención está ajustada, los pacientes debieran conservar la nueva dosis de mantención al menos por 7 a 14 días antes de un nuevo ajuste de dosis con el monitoreo de la concentración. En la mayoría de los pacientes el ajuste de dosis se puede basar en una proporción simple:

Nueva dosis de Rapamune® = dosis actual x (concentración requerida / concentración actual).

Una dosis de carga debería ser considerada, además de una nueva dosis de mantención cuando es necesario aumentar considerablemente las concentraciones mínimas de sirolimus:

Dosis de carga de Rapamune[®] = 3 x (nueva dosis de mantención – dosis de mantención actual).

La máxima dosis de Rapamune[®] administrada en un día no debería exceder los 40 mg. Si una dosis diaria estimada excede los 40 mg debido a la suma de una dosis de carga, la dosis de carga debería ser administrada en 2 días. La concentración mínima de Sirolimus debería ser monitoreada al menos de 3 a 4 días después de una dosis de carga.

A los efectos de minimizar la variabilidad de la exposición a Rapamune[®], este medicamento debe tomarse siempre de la misma manera, ya sea con o sin alimentos. El jugo de pomelo reduce el metabolismo del sirolimus mediado por CYP3A4 y puede aumentar el contrartransporte mediado por la P-glucoproteína (P-gp) desde los enterocitos del intestino delgado. **En consecuencia, no debe consumirse jugo de pomelo con Rapamune[®] o emplearse para la dilución de la solución oral.**

Se recomienda tomar Rapamune[®] 4 horas después de la administración de ciclosporina microemulsión [ciclosporina MODIFICADA] (ver Sección 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción)

Ajustes de la dosis

La dosificación inicial para pacientes de ≥ 13 años de edad que pesen menos de 40 kg debe ajustarse, con base en el área de superficie corporal, a 1 mg/m² /día. La dosis de carga debe ser de 3 mg/m².

Se recomienda que la dosis de mantenimiento de Rapamune[®] sea reducida en aproximadamente un tercio en pacientes con deterioro hepático. Sin embargo, en estos casos no es necesario modificar la dosis de carga de Rapamune[®]. La dosificación no necesita ajustarse debido a función renal deteriorada.

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Rapamune[®] en pacientes pediátricos menores de 13 años. Si se emplea en niños < 13 años, se recomienda controlar los niveles mínimos de sirolimus en sangre.

En pacientes ≥ 13 años que pesen menos de 40 kg., la dosis inicial de carga deberá ser de 3 mg/m². La dosis de mantenimiento deberá ajustarse según el área de superficie corporal a 1 mg/m²/día.

Uso geriátrico

Los estudios clínicos de Rapamune[®] no incluyeron un número suficiente de pacientes con edades de 65 años o mayores para determinar si la seguridad y eficacia difieren en esta población con respecto a las de pacientes más jóvenes. Los datos sobre la concentración mínima de sirolimus en 35 pacientes-trasplantados renales >65 años fueron similares a los de la población adulta (n=822) de 18 a 65 años (ver sección 4.2.1 Dosificación).

Pacientes con daño hepático

En pacientes con insuficiencia hepática, se recomienda reducir la dosis de mantenimiento de Rapamune® de aproximadamente un tercio. No es necesario modificar la dosis de carga de Rapamune® sirolimus.

En pacientes con deterioro hepático, se recomienda controlar los niveles de sirolimus en sangre.

Pacientes con daño renal

Con base en datos farmacocinéticos clínicos, la dosis de Rapamune® sirolimus no requiere ser ajustada en casos de deterioro de la función renal.

4.2.2. Monitoreo de los niveles sanguíneos de sirolimus

Los niveles sanguíneos de sirolimus deben monitorearse en los siguientes casos:

- pacientes recibiendo Rapamune® en concentración controlada
- pacientes pediátricos
- pacientes con deterioro hepático
- durante la administración concurrente de inductores e inhibidores de CYP3A4 y de la P-glucoproteína (P-gp)
- si la dosificación de CsA es marcadamente reducida o interrumpida

El monitoreo de los niveles terapéuticos de la droga no debe constituir la base exclusiva para ajustar el tratamiento con Sirolimus. Deberá prestarse especial atención a los signos/síntomas, biopsias de tejido y parámetros de laboratorio.

Se recomienda que a los pacientes que se cambien de la formulación en solución oral a las grageas, sobre la base de mg por mg, se les realice un monitoreo de contenido sanguíneo, tomado 1 a 2 semanas después del cambio de las formulaciones, para confirmar que la concentración de sirolimus está dentro de los rangos deseados.

En los estudios clínicos controlados con CsA concomitante, los niveles medios mínimos de sirolimus a los 6 meses después del trasplante, expresados como valores de ensayo cromatográfico fueron de 7,2 ng/mL (rango 3,6 - 11 ng/mL) para el grupo de tratamiento con 2 mg/día (n=226), y de 14 ng/mL (rango 8,0-22 ng/mL [percentil 10° a 90°]) para la dosis de 5 mg/día (n=219; valores obtenidos por inmunoensayo experimental, pero expresados como valores cromatográficos equivalentes, empleando un sesgo para el inmunoensayo).

En los estudios clínicos controlados con retiro de CsA, las concentraciones sanguíneas medias mínimas de sirolimus durante el 4° a 12° mes después del trasplante, medidas por cromatografía, fueron de 8,6 ng/mL (rango 5,0 – 12,7 ng/mL [percentil 10° a 90°] en el grupo de tratamiento concomitante de Rapamune® y Ciclosporina (n=205) y fueron 18,6 ng/mL (rango 13,6 – 22,4 ng/mL [percentil 10° a 90°]) en el grupo de retiro de la CsA (n=201). Al mes 60, las concentraciones sanguíneas medias mínimas de sirolimus se mantuvieron estables en el grupo de tratamiento concomitante de Rapamune® y CsA (n=71) a 9,1 ng/mL (rango 5,4 a 13,9 ng/mL [percentil 10° a 90°]). En el grupo de retiro de CsA (n=104) al mes 60 la

concentración sanguínea media de sirolimus descendió a 16,3 ng/mL (rango 11,2 a 21,9 ng/mL [percentil 10° a 90°]).

En los estudios clínicos de concentración controlada en pacientes adultos de alto riesgo, las concentraciones sanguíneas medias mínimas, durante el 9° a 12° meses después del trasplante, medidas por cromatografía, en el grupo de sirolimus/tacrolimus, fueron 10,7 ng/mL (rango 5,6 – 15,1 ng/mL [percentil 10° a 90°]) (n=117) y las concentraciones sanguíneas medias mínimas de tacrolimus fueron de 5,3 ng/mL (rango 3,0 – 8,6 ng/mL [percentil 10° a 90°]). Adicionalmente, las concentraciones sanguíneas medias mínimas de sirolimus en el grupo de sirolimus/ciclosporina fueron 11,2 ng/mL (rango 6,8 – 15,9 ng/mL [percentil 10° a 90°]) (n=127), y las concentraciones sanguíneas medias mínimas de ciclosporina fueron 133 ng/mL (rango 54 – 215 ng/mL [percentil 10° a 90°]).

Métodos de ensayo

Los rangos recomendados de concentración mínima de 24 horas para sirolimus se basan en métodos cromatográficos. Se han utilizado distintos métodos de ensayo para medir las concentraciones sanguíneas de sirolimus. En la práctica clínica actual, las concentraciones sanguíneas de sirolimus se determinan por cromatografía y por inmunoensayo. Los valores de la concentración obtenidos por estos métodos diferentes no son recíprocos. Deberán realizarse ajustes al rango objetivo de acuerdo con el ensayo utilizado para determinar la concentración mínima de sirolimus. Debido a que los resultados son ensayos y dependen de los laboratorios, el ajuste al rango terapéutico previsto se deberá realizar con conocimiento preciso del ensayo específico empleado en cada caso. El trabajo publicado en *Clinical Therapeutics* 2000;22 Suppl B:B1-B132 contiene un análisis de los diferentes métodos de ensayo.

4.2.3. Modo de Administración

Rapamune® debe administrarse únicamente por vía oral.

Rapamune® debe tomarse siempre de la misma manera, ya sea con o sin alimentos para minimizar la variación en la absorción del medicamento.

Rapamune® solución oral debe diluirse únicamente con agua o jugo de naranja, empleando para ello solamente vasos de vidrio o plástico. Rapamune® solución oral no debe diluirse con jugo de pomelo (ver Sección 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción) u otros líquidos.

Rapamune® solución oral contiene polisorbato-80, conocido por aumentar la velocidad de extracción de di-(2-etilhexil) ftalato (DEHP) del cloruro de polivinilo (PVC). Esto debe ser tenido en cuenta durante la preparación y administración de Rapamune® solución oral. Es importante que las recomendaciones en Posología y método de administración se sigan estrictamente.

4.3. Contraindicaciones

Rapamune® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a sirolimus o sus derivados o a cualquier componente del producto farmacéutico.

4.4. Advertencias y precauciones especiales para su uso

La inmunosupresión puede tener como resultados susceptibilidad aumentada a la infección y el posible desarrollo de linfoma u otras malignidades, particularmente de la piel (ver secciones 4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso y 4.8 Reacciones adversas). La supresión excesiva del sistema inmune puede también aumentar la susceptibilidad a la infección, incluyendo infecciones oportunistas, infecciones fatales y sepsis.

Se han observado reacciones de hipersensibilidad, incluidas reacciones anafilácticas/anafilactoideas, angioedema, dermatitis exfoliativa y vasculitis por hipersensibilidad asociadas con la administración de sirolimus (ver sección 4.8 Reacciones adversas).

No se ha establecido la seguridad y eficacia del sirolimus como tratamiento inmunosupresor en pacientes con trasplante hepático o pulmonar y, por lo tanto, no se recomienda su administración.

Trasplante de hígado – Mayor mortalidad, Pérdida del injerto y Trombosis Arterial Hepática: En un estudio en receptores de trasplante de hígado de *novo* se asoció la administración de Rapamune® en combinación con tacrolimus con mayor mortalidad y pérdida del injerto. Muchos de estos pacientes presentaban infección en el momento o poco antes del deceso. En éste y otro estudio en receptores de trasplante hepático de *novo* se asoció la combinación de Rapamune® y CsA o tacrolimus con una mayor incidencia de trombosis arterial hepática; la mayoría de los casos se produjo en los 30 días posteriores al trasplante y la mayoría derivó en pérdida del injerto o muerte.

Un estudio clínico aleatorizado en pacientes con trasplante de hígado para conversión a un régimen basado en sirolimus versus la continuación de un régimen basado en CNI entre los 6 y 144 meses después del trasplante hepático demostró un aumento en el número de muertes en el grupo de conversión de sirolimus comparado con el grupo de continuación con CNI, a pesar de que la diferencia no fue estadísticamente significativa (ver sección 5.1 Propiedades farmacodinámicas, Eficacia clínica).

Trasplante de Pulmón – Dehiscencia anastomótica bronquial: Se han comunicado casos de dehiscencia anastomótica bronquial, la mayoría fatales, en pacientes con trasplante pulmonar de *novo* cuando se administró Rapamune® como parte de un régimen inmunosupresor.

Interacciones farmacológicas

No se recomienda la co-administración de Rapamune® con potentes inhibidores de CYP3A4 y/o P-gp (tales como ketoconazol, voriconazol, itraconazol, telitromicina, o claritromicina) o potentes inductores de CYP3A4 y/o P-gp (tales como rifampicina o rifabutina). El sirolimus es ampliamente metabolizado por la isoenzima CYP3A4 en la pared intestinal y en el hígado. Los inhibidores de CYP3A4 reducen el metabolismo y aumentan los niveles de sirolimus. Los inductores de CYP3A4 incrementan el metabolismo y reducen los niveles de sirolimus (ver Sección 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Se han notificado casos de aumento de los niveles sanguíneos de sirolimus durante el uso concomitante con cannabidiol. Se debe tener precaución cuando se coadministra cannabidiol y Rapamune[®], monitorear de cerca los niveles sanguíneos de sirolimus y para eventos adversos que sugieran toxicidad por sirolimus (ver sección 4.2.2 Monitoreo de los niveles sanguíneos de sirolimus y 4.5.4 Cannabidiol).

- ***Cicatrización de heridas y Acumulación de Fluidos***

Se ha reportado deterioro o retardo en la cicatrización en pacientes recibiendo Rapamune[®], incluyendo linfocele y dehiscencia de heridas. Linfocele, una complicación quirúrgica conocida del trasplante renal ocurrió con una frecuencia significativamente mayor en pacientes tratados con Rapamune[®]. Deben considerarse medidas postquirúrgicas apropiadas para minimizar esta complicación. Pacientes con un BMI mayor que 30 kg/m² pueden estar expuestos a un mayor riesgo de cicatrización anormal, basado en la información de la literatura médica (Ver sección 4.8 Reacciones Adversas, Otras experiencias clínicas).

También se ha reportado acumulación de fluidos, incluyendo edema periférico, linfedema, derrame pleural y derrame pericárdico (incluyendo derrames hemodinámicamente significantes en niños y adultos), en pacientes recibiendo Rapamune[®].

- ***Carcinomas de piel***

La inmunosupresión aumenta el riesgo de desarrollo de linfomas y otros procesos malignos, particularmente de piel. Por lo tanto, los pacientes que tomen Rapamune[®] deberán limitar la exposición al sol y rayos UV mediante el empleo de ropa protectora y una crema pantalla solar con alto factor de protección (véase secciones 4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso y 4.8 Reacciones Adversas).

- ***Hiperlipidemia***

El empleo de Rapamune[®] puede aumentar los triglicéridos y el colesterol sérico, necesitando tratamiento en algunos casos. Los pacientes deberán ser controlados para detección de hiperlipidemia.

- ***Rabdomiólisis***

En los estudios clínicos llevados a cabo, la administración concomitante de Rapamune[®] e inhibidores de la HMG CoA reductasa y/o fibratos fue bien tolerada. Durante el tratamiento con Rapamune[®] y CsA, deberá controlarse a los pacientes que reciban un inhibidor de la HMG CoA reductasa y/o fibratos por posible desarrollo de rabdomiólisis y otros efectos adversos descritos en los respectivos prospectos de estos agentes.

- ***Función renal***

Los pacientes tratados con CsA y Rapamune[®] presentaron niveles más altos de creatinina sérica e índices más bajos de filtración glomerular en comparación con los pacientes del grupo de control tratados con CsA y placebo o azatioprina. La declinación de la función renal fue mayor en los pacientes que recibieron Rapamune[®] y CsA en comparación con los tratamientos control (ver sección 5.1 Propiedades farmacodinámicas, Estudios Clínicos). Por lo tanto, se deberá controlar la función renal durante la coadministración de Rapamune[®] con ciclosporina y durante la coadministración de Rapamune[®] con tacrolimus. En pacientes con niveles

elevados de creatinina sérica se recomienda considerar ajustes adecuados del régimen inmunosupresor, incluso interrupción de Rapamune® y/o ciclosporina y/o tacrolimus.

Rapamune® después de la suspensión de ciclosporina

En un estudio que comparó un régimen de Rapamune® y CsA contra uno en el que se retiraba la CsA 2-4 meses después del trasplante, los pacientes a los que se les suspendió la CsA presentaron niveles de creatinina sérica significativamente superiores e índices de filtración glomerular significativamente inferiores a partir de los 12 meses hasta los 60 meses, y sobrevida del injerto significativamente inferior a los 48 meses, en cuyo momento el patrocinador decidió retirar a los pacientes asignados al grupo de tratamiento de Rapamune® y CsA. Cuando se modificó el protocolo, todos los pacientes habían llegado a los 48 meses y algunos completaron los 60 meses del estudio.

En pacientes con riesgo inmunológico reducido a moderado, deberá considerarse la continuación del tratamiento combinado con CsA después de 4 meses del trasplante sólo cuando los beneficios superen los riesgos de dicha combinación en cada caso en particular (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso).

En pacientes con retraso en la función de injerto, Rapamune® puede demorar la recuperación de la función renal.

- ***Proteinuria***

Se recomienda un monitoreo cuantitativo periódico de la excreción urinaria de proteínas. En un estudio evaluando la conversión de inhibidores de calcineurina (CNI) a Rapamune® en mantención en pacientes con trasplante renal de 6 a 120 meses después del trasplante, un aumento de la excreción urinaria de proteínas fue observada comúnmente de 6 a 24 meses después de la conversión a Rapamune® comparada con la continuación de inhibidores de calcineurina (CNI) (23,6% vs 12,8%, respectivamente) (ver secciones 4.8 Reacciones Adversas y 5.1 Propiedades Farmacodinámicas, Eficacia Clínica). Aquellos pacientes en el cuartil más alto de excreción urinaria de proteínas antes de la conversión a Rapamune® (proporción proteína urinaria a creatinina $\geq 0,27$) fueron aquellos cuya excreción de proteínas aumentó más después de la conversión. También en este estudio se informó principio de nefrosis (síndrome nefrótico) en el 2% de los pacientes. Se observó una reducción en el grado de excreción urinaria de proteínas en pacientes individuales luego de la discontinuación de Rapamune®. No se ha establecido la seguridad y eficacia de la conversión de inhibidores de calcineurina a sirolimus en la población con trasplante renal en mantención.

- ***Conversión a Rapamune® en pacientes con tasa de Filtración Glomerular < 40 mL/min***

En un estudio evaluando la conversión de inhibidores de calcineurina (CNI) a Rapamune® en mantención en pacientes con trasplante renal 6-120 meses después del trasplante (ver sección 5.1 Propiedades Farmacodinámicas, Eficacia Clínica), en un estrato del grupo de tratamiento de Rapamune® con una tasa de filtración glomerular calculada de menos de 40 mL/min, hubo una mayor tasa de eventos adversos serios, incluyendo neumonía, rechazo agudo, pérdida del injerto y muerte. No ha sido establecida la seguridad y eficacia de la conversión de inhibidores de calcineurina a Rapamune® en mantención en pacientes con trasplante renal.

- ***Uso de novo sin un inhibidor de calcineurina (CNI)***

No está establecida la seguridad y eficacia del uso de novo de Rapamune® sin un inhibidor de calcineurina (CNI) en pacientes con trasplante renal. En dos estudios clínicos multicéntricos, los pacientes de trasplante renal de novo tratados con Rapamune®, MMF, esteroides y un antagonista de receptor IL-2 hubo una tasa significativamente mayor de rechazos y una tasa numéricamente más alta de muertes comparado con pacientes tratados con inhibidores de calcineurina, MMF, esteroides y antagonista de receptor IL-2. Un beneficio, en términos de una mejor función renal, no fue aparente en las ramas de tratamiento con uso de novo de Rapamune® sin un inhibidor de calcineurina. Se debería notar que se usó un esquema abreviado de administración de daclizumab en uno de los estudios.

- ***Síndrome hemolítico urémico /púrpura trombocitopénica trombótica/microangiopatía trombótica (SHU/PTT/MAT) inducidos por inhibidores de la calcineurina***

La administración concomitante de sirolimus y un inhibidor de la calcineurina puede aumentar el riesgo de SHU/PTT/MAT inducidos por los inhibidores de la calcineurina.

- ***Angioedema***

En raros casos, la administración concomitante de Rapamune® con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) ha provocado reacciones del tipo edema angioneurótico. Niveles elevados de sirolimus (con/sin inhibidores ECA concomitantes) también podrían potenciar el angioedema (ver sección 4.5.1 Inhibidores e Inductores del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y P-glucoproteína (P-gp)). En algunos casos, el angioedema se resolvió con la suspensión o la reducción de la dosis de Rapamune®.

- ***Enfermedad pulmonar intersticial***

Se han comunicado casos de enfermedad pulmonar intersticial (que incluyeron neumonitis y, con poca frecuencia, bronquitis obliterante con neumonía organizada y fibrosis pulmonar), en ocasiones fatales, sin identificación de la etiología infecciosa en pacientes que recibieron regímenes inmunosupresores, entre ellos Rapamune®. En algunos casos, la enfermedad pulmonar intersticial se resolvió al suspender el tratamiento o reducir la dosis de Rapamune®. El riesgo puede ser mayor a medida que aumenta el nivel mínimo de sirolimus (Ver Reacciones Adversas, Enfermedad pulmonar intersticial).

- ***Infecciones virales latentes***

Los pacientes tratados con inmunosupresores, incluyendo Rapamune®, están expuestos a un mayor riesgo de infecciones oportunistas, incluyendo la activación de infecciones virales latentes. Entre estas condiciones está la nefropatía asociada al virus BK y la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociada al virus JC. Estas infecciones están a menudo relacionadas a una elevada carga inmunosupresora total y pueden derivar en resultados graves o fatales, incluyendo pérdida del injerto. Los médicos deberían considerar las infecciones virales latentes en los diagnósticos diferenciales en pacientes inmunodeprimidos con deterioro en la función renal o síntomas neurológicos (Ver sección 4.8 Reacciones adversas, Infecciones virales latentes).

- ***Profilaxis antimicrobiana***

Profilaxis antimicrobiana por *Pneumocystis carinii* deberá administrarse durante 1 año después del trasplante.

Se recomienda profilaxis frente al citomegalovirus (CMV) por 3 meses después del trasplante, particularmente en pacientes con mayor riesgo de contraer infección por CMV.

- ***Anticoncepción***

Se deberá iniciar una anticoncepción eficaz antes del tratamiento con Rapamune® y mantenerla durante toda la terapia y durante las 12 semanas posteriores a la interrupción del fármaco.

- ***Empleo en pacientes de alto riesgo***

No se ha evaluado en forma adecuada la seguridad y eficacia del retiro de la CsA en pacientes con trasplante renal de alto riesgo y por lo tanto no se recomienda dicho uso. Este grupo incluye a pacientes con rechazo agudo grado III de Banff93 o rechazo vascular antes del retiro de la CsA, pacientes dializados o aquellos con creatinina sérica >4,5 mg/dl, pacientes de raza negra, pacientes con retrasplante renal, con multitransplante de órganos y pacientes con alto panel de anticuerpos reactivos (ver secciones 4.1 Indicaciones Terapéuticas, y 5.1 Propiedades Farmacodinámicas, Eficacia Clínica).

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

4.5.1. Inhibidores e inductores del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y P-glicoproteína (P-gp)

No se recomienda la co-administración de Rapamune® con potentes inhibidores de CYP3A4 (tales como ketoconazol, voriconazol, itraconazol, telitromicina o claritromicina) o inductores de CYP3A4 (tales como rifampicina o rifabutin). Sirolimus es extensamente metabolizado por la isoenzima CYP3A4 en la pared intestinal y en el hígado y sufre contratransporte por la bomba de eflujo de la P-glicoproteína (P-gp) desde los enterocitos del intestino delgado. Por lo tanto, la absorción y la eliminación posterior del sirolimus sistémicamente absorbido puede alterarse por las drogas que afectan a estas proteínas. Los inhibidores de CYP3A4 y P-gp pueden aumentar los niveles de sirolimus. Los inductores de CYP3A4 y P-gp pueden reducir los niveles de sirolimus. En pacientes en los que estén indicados fuertes inhibidores o inductores de CYP3A4 y de P-gp, deberán considerarse otros agentes terapéuticos con menor potencial de inhibición o inducción de CYP3A4 y P-gp.

Ejemplos de sustancias inhibitoras de CYP3A4 incluyen, pero sin limitarse a:

- Bloqueadores de los canales de calcio: diltiazem, nicardipina, verapamilo.
- Agentes antimicóticos: clotrimazol, fluconazol, itraconazol, ketoconazol, voriconazol.
- Antibióticos: claritromicina, eritromicina, telitromicina, troleandomicina.
- Agentes proquinéticos gastrointestinales: cisaprida, metoclopramida.
- Otros fármacos: bromocriptina, cimetidina, CsA, danazol, letermovir, inhibidores de las proteasas (por ejemplo, VIH y hepatitis C como el ritonavir, indinavir, boceprevir y telaprevir).
- Jugo de pomelo

Los fármacos inductores de CYP3A4, incluyen, pero no están limitados a:

- Anticonvulsivos: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína.
- Antibióticos: rifampicina, rifabutina, rifapentina.
- Preparados a base de hierbas medicinales: Hierba de San Juan (*Hipericum perforatum*, hipericina).

Se analiza a continuación la interacción farmacocinética entre sirolimus y los medicamentos administrados de manera concomitante. Se han llevado a cabo estudios de interacción de fármacos con los siguientes:

- ***Diltiazem***

Diltiazem es un sustrato e inhibidor de CYP3A4 y de P-gp. Deberán controlarse los niveles de sirolimus pudiendo ser necesaria una reducción de la dosis, cuando se administre concomitantemente diltiazem.

La administración oral simultánea de 10 mg de Rapamune® solución oral y 120 mg de diltiazem a 18 voluntarios sanos aumentó significativamente la biodisponibilidad de sirolimus. Los valores de $C_{m\acute{a}x}$, $t_{m\acute{a}x}$, y ABC de sirolimus aumentaron 1,4-, 1,3-, y 1,6 veces, respectivamente. Sirolimus no afectó la farmacocinética ya sea de diltiazem o sus metabolitos desacetildiltiazem y desmetildiltiazem.

- ***Verapamilo***

El verapamilo es un inhibidor de CYP3A4. Se recomienda controlar los niveles de sirolimus y considerar reducciones adecuadas de la dosis de ambos medicamentos.

La administración de dosis múltiples de verapamilo y Rapamune® solución oral alteró significativamente la velocidad y grado de absorción de ambos medicamentos. En un estudio de 25 voluntarios sanos, la $C_{m\acute{a}x}$, $t_{m\acute{a}x}$ y ABC de sirolimus en sangre se elevaron 2,3 veces, 1,1 y 2,2 veces, respectivamente. La $C_{m\acute{a}x}$ y ABC plasmáticas de S(-) verapamilo aumentaron 1,5 veces y el $t_{m\acute{a}x}$ disminuyó un 24%.

- ***Eritromicina***

La eritromicina es un inhibidor de CYP3A4. Se recomienda controlar los niveles de sirolimus y considerar reducciones adecuadas de la dosis de ambos medicamentos.

La administración de dosis múltiples de etilsuccinato de eritromicina y Rapamune® solución oral incrementó significativamente la velocidad y grado de absorción de ambos agentes. En un estudio de 24 voluntarios sanos, la $C_{m\acute{a}x}$ y $t_{m\acute{a}x}$ y ABC de sirolimus en sangre se elevaron 4,4-, 1,4- y 4,2 veces, respectivamente. La $C_{m\acute{a}x}$, $t_{m\acute{a}x}$ y ABC plasmáticas de eritromicina base aumentaron 1,6 veces; 1,3- y 1,7 veces, respectivamente.

- ***Ketoconazol***

El ketoconazol es un potente inhibidor de la CYP3A4 y la P-gp. No se recomienda la coadministración de Rapamune® y Ketoconazol.

Según un estudio de 24 voluntarios sanos, la administración de dosis múltiples de ketoconazol afectó significativamente la tasa y el grado de absorción y exposición de sirolimus, como se reflejó en aumentos en los valores de $C_{m\acute{a}x}$, $t_{m\acute{a}x}$, y ABC de sirolimus de 4,4 veces; 1,4, y 10,9 veces, respectivamente. Sin embargo, el $t_{1/2}$ terminal de sirolimus no cambi6. Dosis 6nicas de Rapamune[®] no afectaron las concentraciones plasmáticas de ketoconazol en estado de equilibrio de 12 horas.

- **Rifampicina**

La rifampicina es un potente inductor de CYP3A4 y P-gp. No se recomienda la coadministraci6n de Rapamune[®] y Rifampicina.

El pretratamiento de 14 voluntarios sanos con dosis m6ltiples de rifampicina (600 mg diariamente durante 14 d6as) seguido por una dosis 6nica de 20 mg de Rapamune[®] soluci6n oral, aument6 considerablemente la depuraci6n de dosis oral de sirolimus en 5,5 veces (rango 2,8 - 10), lo que representa disminuciones medias en ABC y $C_{m\acute{a}x}$ de alrededor de 82% y 71%, respectivamente.

4.5.2. Sin Interacciones

No se observaron interacciones farmacocin6ticas entre f6rmacos cl6nicamente significativas en los estudios llevados a cabo con los siguientes f6rmacos: aciclovir, atorvastatina, digoxina, glibenclamida (gliburida), nifedipino, norgestrel 0,3 mg/etinilestradiol 0,03 mg, metilprednisolona, sulfametoxazol/trimetoprima y tacrolimus.

4.5.3. CsA

La CsA es un sustrato e inhibidor de CYP3A4 y P-gp.

Los pacientes que reciben sirolimus con CsA deber6n ser controlados para detectar posible desarrollo de rabdomi6lisis (ver secci6n 4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso).

Ciclosporina microemulsi6n [(ciclosporina, USP) MODIFICADA]:

Se recomienda tomar Rapamune[®] 4 horas despu6s de la administraci6n de ciclosporina para microemulsi6n [ciclosporina MODIFICADA].

4.5.4. Cannabidiol

Se han notificado casos de aumento de los niveles sangu6neos de sirolimus durante el uso concomitante con cannabidiol. Se debe tener precauci6n cuando se coadministran cannabidiol y Rapamune[®], monitorear de cerca los niveles sangu6neos de sirolimus y para detectar eventos adversos que sugieran toxicidad por sirolimus (ver secciones 4.2.2 - Monitoreo de los niveles sangu6neos de sirolimus y 4.4. Advertencias y precauciones especiales para su uso).

4.5.5. Inhibidores de la HMG-CoA Reductasa, Fibratos

Los pacientes que reciban Rapamune[®] con inhibidores de la HMG-CoA reductasa y/o fibratos deber6n ser controlados para detectar posible desarrollo de rabdomi6lisis (ver secci6n 4.4. Advertencias y precauciones especiales de uso).

4.5.6. Inhibidores de la calcineurina

Se ha comunicado síndrome hemolítico urémico/púrpura trombocitopénica trombótica/microangiopatía trombótica (SHU/PTT/MAT) inducidos por los inhibidores de la calcineurina en pacientes tratados con sirolimus y un inhibidor de la calcineurina (ver sección 4.4. Advertencias y precauciones especiales de uso).

4.5.7. Vacunación

Los inmunosupresores pueden afectar la respuesta a la vacunación, por lo tanto, durante el tratamiento con inmunosupresores, incluyendo Rapamune[®], la vacunación puede ser menos efectiva. Debería evitarse el uso de vacunas vivas durante el tratamiento con Rapamune[®]; las vacunas vivas pueden incluir, pero no están limitadas a, las de sarampión, paperas, rubéola, oral contra la polio, BCG, fiebre amarilla, varicela y TY21a contra la fiebre tifoidea.

4.5.8. Alimentos

La biodisponibilidad de sirolimus se ve afectada por la ingesta concomitante de alimentos después de la administración de Rapamune[®] solución oral. Rapamune[®] deberá tomarse siempre en forma metódica ya sea con o sin alimentos para minimizar la variabilidad en los niveles sanguíneos.

El jugo de pomelo puede reducir el metabolismo del sirolimus mediado por la CYP3A4 y puede aumentar el contratransporte mediado por la P-gp desde los enterocitos del intestino delgado, por lo que no deberá consumirse jugo de pomelo con la solución oral de Rapamune[®] o emplearse para la dilución de la solución oral (ver sección 4.2 Posología y método de administración).

4.5.9. Interacciones entre el fármaco y pruebas de laboratorio

No Aplica

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

No se han llevado a cabo estudios en mujeres embarazadas.

En estudios con animales la toxicidad embriofetal se manifestó como mortalidad y pesos fetales reducidos (con retrasos asociados en la osificación del esqueleto) (ver sección 5.3 Datos preclínicos de seguridad).

Rapamune[®] debe ser empleado durante el embarazo solamente si el beneficio potencial sobrepasa el riesgo potencial para el feto (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso).

Necesidad de una anticoncepción eficaz: ver declaración bajo sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso.

Sirolimus se excreta en mínima cantidad en la leche de ratas que lactan. No se sabe si sirolimus se excreta en la leche humana debe tomarse una decisión sobre si interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Rapamune[®].

4.7. Efectos sobre las actividades que requieren concentración y precisión

No se llevaron a cabo estudios sobre los efectos de sirolimus sobre la capacidad para conducir o emplear maquinarias.

4.8. Reacciones adversas

Reacciones Adversas Observadas con Profilaxis de Rechazo de Órganos en Trasplante Renal

Las reacciones adversas señaladas a continuación incluyen reacciones informadas en pacientes tratados con Rapamune® en combinación con CsA y corticoides.

En general, los eventos adversos relacionados con la administración de Rapamune® dependieron de la dosis/concentración.

Las reacciones adversas en la siguiente tabla se encuentran listadas dentro de cada clasificación por Órgano-Sistema (SOC) con la incidencia real (frecuencia numérica) incluida.

Tabla de reacciones adversas y frecuencias numéricas listadas en orden decreciente de frecuencia dentro de cada SOC

Reacciones Adversas - Profilaxis de Rechazo de Órganos en Trasplante Renal (N-1501)		
Clasificación por Órgano-Sistema	Termino de reacción adversa	Frecuencia n/N (%)
Infecciones e Infestaciones	Infección viral	60,7
	Infección bacteriana	51,3
	Infección del tracto urinario	37,4
	Infección micótica	19,7
	Herpes simplex	14,9
	Neumonía	12,5
	Septicemia	9,9
	Infección por citomegalovirus	6,5
	Herpes zoster	6,1
	Pielonefritis	3,8
	Infección por micobacterias (incluyendo tuberculosis)	0,9
	Infección por el virus de Epstein-Barr	0,8
Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluyendo quistes y pólipos)	Carcinoma basocelular	2,9
	Carcinoma de células escamosas de la piel	2,3
	Linfoma	0,8
	Melanoma maligno	0,5
	Trastorno linfoproliferativo posttrasplante	0,4
	Carcinoma neuroendocrino de la piel	No se conoce*
Desórdenes de la sangre y el sistema linfático	Anemia	48,8
	Trombocitopenia	21,4
	Leucopenia	11,4
	Síndrome hemolítico urémico	3,1
	Neutropenia	1,7
	Pancitopenia	0,6
	Púrpura trombocitopénica trombótica	0,2

Reacciones Adversas - Profilaxis de Rechazo de Órganos en Trasplante Renal (N-1501)		
Clasificación por Órgano-Sistema	Termino de reacción adversa	Frecuencia n/N (%)
Desórdenes del sistema inmune	Hipersensibilidad (incluyendo angioedema, reacciones anafilácticas/anafilactoideas)	2,3
Desórdenes del metabolismo y nutrición	Hiperlipidemia (incluyendo hipercolesterolemia)	63,9
	Hipertrigliceridemia	42,5
	Hiperglucemia	24,3
	Hipofosfatemia	18,3
	Hipopotasemia	17,7
	Diabetes mellitus	11,3
	Retención de líquidos	10,2
Desórdenes del sistema nervioso	Cefalea	30,8
	Síndrome de encefalopatía posterior reversible	No se conoce*
Desórdenes cardíacos	Taquicardia	15,1
	Derrame pericárdico	1,0
Desórdenes vasculares	Hipertensión	51,8
	Linfocele	15,3
	Trombosis venosa (incluyendo trombosis venosa profunda)	8,9
	Linfedema	0,5
Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastínicos	Epistaxis	7,9
	Derrame pleural	4,3
	Neumonitis	1,7
	Embolia pulmonar	1,4
	Hemorragia pulmonar	0,1
	Proteinosis alveolar	0,07
Desórdenes gastrointestinales	Diarrea	39,0
	Náusea	33,1
	Estreñimiento	29,1
	Dolor abdominal	27,6
	Estomatitis	8,6
	Ascitis	3,0
	Pancreatitis	1,4
Desórdenes de la piel y el tejido subcutáneo	Acné	21,1
	Erupción cutánea	14,1
	Dermatitis exfoliativa	0,7
	Vasculitis por hipersensibilidad	0,07
Desórdenes musculoesqueléticos, del tejido conectivo	Artralgia	29,1
	Osteonecrosis	4,3
Desórdenes renales y urinarios	Proteinuria	13,2
	Glomerulosclerosis focal segmentaria	0,8
	Síndrome nefrótico	0,4

Reacciones Adversas - Profilaxis de Rechazo de Órganos en Trasplante Renal (N-1501)		
Clasificación por Órgano-Sistema	Termino de reacción adversa	Frecuencia n/N (%)
Sistema Reproductor y desórdenes de las mamas	Trastornos menstruales (incluyendo amenorrea y menorragia)	18,2
	Quistes en los ovarios	7,5
Desórdenes generales y del sitio de administración	Edema periférico	61,0
	Dolor	58,8
	Fiebre	36,4
	Edema	31,6
	Problemas de cicatrización	11,2
Investigaciones	Elevación de creatinina en sangre	43,7
	Anormalidades en las pruebas de la función hepática (incluyendo elevación de alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa)	25,9
	Elevación de deshidrogenasa láctica en sangre	17,5

* **Reacción adversa identificada postcomercialización.**

Rapamune® después de la suspensión de la CsA: Se determinó la incidencia de reacciones adversas durante 60 meses en un estudio multicéntrico, con asignación aleatoria y controlado en el que 215 receptores de trasplante renal recibieron Rapamune® como régimen de mantenimiento luego del retiro de la CsA y 215 pacientes recibieron Rapamune® con CsA.

Todos los pacientes recibieron corticoides. El perfil de seguridad antes de la aleatorización (comienzo de la suspensión de la CsA) fue similar al del grupo de 2 mg de Rapamune® en los estudios de Rapamune® en combinación con CsA. Después de la aleatorización (a los 3 meses) los pacientes del grupo en el que se eliminó la CsA del tratamiento presentaron una incidencia significativamente mayor de elevación de AST/SGOT y ALT/SGPT, daño hepático hipopotasemia, trombocitopenia, cicatrización anormal, acné, íleo y trastornos articulares. Por el contrario, la incidencia de acidosis, hipertensión, toxicidad por la CsA, creatinina aumentada, anomalías en la función renal, nefropatía tóxica, edema, hiperuricemia, gota, neoplasia benigna de piel e hiperplasia gingival fue significativamente mayor en los pacientes que continuaron recibiendo CsA que en los que se eliminó la ciclosporina del tratamiento. La presión media sistólica y diastólica mejoró significativamente tras la suspensión de la CsA.

Luego de la suspensión de la CsA, (a los 60 meses), la incidencia de infección por Herpes zoster fue significativamente inferior en los pacientes que recibieron Rapamune® luego del retiro de la CsA que en los pacientes que continuaron recibiendo Rapamune® y CsA. La siguiente tabla presenta la incidencia de tumores malignos luego de la suspensión de la CsA. La incidencia de linfoma/enfermedad linfoproliferativa fue similar en todos los grupos de tratamiento. La incidencia global de tumores malignos, basada en la cantidad de pacientes que presentaban uno o más carcinomas, fue inferior en los pacientes a los que se les retiró la

CsA que en los pacientes que recibieron Rapamune® más CsA (10,7% versus 15,8%, respectivamente).

INCIDENCIA (%) DE TUMORES MALIGNOS A LOS 60 MESES POSTRASPLANTE ^a			
Tumores malignos^d	No aleatorizados^b (n = 95)	Tratamiento de Rapamune® con CsA^b (n = 215)	Rapamune® después del retiro de la CsA^c (n = 215)
Linfoma/enfermedad Linfoproliferativa	1,1	1,4	0,5
Carcinoma de piel			
No melanótico	5,3	8,8	7,0
Melanoma	0,0	0,5	0,5
Otros carcinomas	5,3	7,0	3,3
a: Incluye pacientes que abandonaron el tratamiento en forma prematura			
b: Los pacientes recibieron Rapamune®, CsA y corticoides			
c: Los pacientes recibieron Rapamune® y corticoides.			
d: Los pacientes pudieron haber sido contados en más de una categoría			

A los 60 meses, la incidencia de carcinomas no cutáneos (linfoma/enfermedad linfoproliferativa más otros carcinomas de la tabla precedente) fue significativamente superior en las cohortes que continuaron con CsA que en las cohortes a los que se les suspendió la CsA (8,4% vs. 3,8% respectivamente). En cáncer de piel, el tiempo promedio hasta la primera aparición estuvo significativamente retardado (491 vs. 1126 días) y al tomar en cuenta que un paciente puede tener múltiples carcinomas de piel, el riesgo relativo (RR = 0,346) de desarrollar cáncer de piel fue significativamente más bajo en el grupo de retiro de la CsA que en el grupo que continuó con la CsA.

Se evaluó la seguridad en un estudio clínico controlado (ver sección 5.1. Propiedades farmacodinámicas) que involucraba a 448 pacientes que recibieron, al menos, una dosis del fármaco de estudio (población de seguridad): 224 pacientes recibieron, al menos, una dosis de sirolimus con tacrolimus, y 224 pacientes recibieron, al menos, una dosis de sirolimus con ciclosporina. En general, la incidencia y la naturaleza de los acontecimientos adversos fueron similares a los observados en estudios anteriores combinados con Rapamune®. La diarrea y el herpes simplex fueron significativamente más frecuentes en los pacientes que recibieron sirolimus y tacrolimus, mientras que hipertensión, cardiomegalia, linfocele, aumento de la creatinina, acné, trastorno del tracto urinario, quistes ováricos y la toxicidad del inhibidor de la calcineurina ocurrieron con una frecuencia significativamente mayor en los pacientes que recibieron sirolimus y ciclosporina. La incidencia de los tumores malignos fue baja (1,3% en cada grupo).

Se evaluó la seguridad en un estudio clínico controlado en pacientes pediátricos (<18 años) con trasplante renal considerados de alto riesgo inmunológico, definido como antecedentes de uno o más episodios de rechazo agudo y/o presencia de nefropatía crónica por aloinjerto en

una biopsia renal (ver sección 5.1. Propiedades farmacodinámicas). Se asoció el empleo de Rapamune® en combinación con inhibidores de la calcineurina y corticoides con un mayor riesgo de deterioro de la función renal, anormalidades en lípidos séricos (que incluyeron pero sin limitarse a aumento de colesterol y triglicéridos séricos) e infecciones urinarias.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la conversión de inhibidores de la calcineurina a Rapamune® en el mantenimiento de pacientes con trasplante renal.

En un estudio que evalúa la seguridad y eficacia (6 a 120 meses después del trasplante) de la conversión de inhibidores de la calcineurina a Rapamune® (niveles deseados de sirolimus de 12-20 ng/mL por ensayo cromatográfico) en el mantenimiento de pacientes con trasplante renal, se suspendió la incorporación en el subgrupo de pacientes (n=90) con índice de filtración glomerular basal inferior a 40 mL/min. Se observó una mayor incidencia de eventos adversos serios, tales como neumonía, rechazo agudo, pérdida del injerto y muerte en este grupo de tratamiento con Rapamune® (n=60, tiempo promedio postrasplante 36 meses).

En un estudio que evaluó la seguridad y la eficacia de la conversión de tacrolimus a Rapamune® en los 3 a 5 meses posteriores al trasplante, se observó una mayor tasa de rechazo agudo y nueva aparición de diabetes mellitus después del cambio de tratamiento a Rapamune® (ver sección 5.1 Propiedades farmacodinámicas).

La administración concomitante de sirolimus con un inhibidor de la calcineurina puede aumentar el riesgo de síndrome hemolítico urémico/púrpura trombocitopénica trombótica/microangiopatía trombótica (SHU/PTT/MAT) inducidos por los inhibidores de la calcineurina (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso).

En pacientes con función de injerto demorada, Rapamune® puede demorar en recuperar la función renal (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso, función renal).

- ***Enfermedad pulmonar intersticial***

Se han comunicado casos de enfermedad pulmonar intersticial [que incluyeron neumonitis y, con poca frecuencia, bronquiolitis obliterante con neumonía organizada y fibrosis pulmonar], en ocasiones fatales, sin identificación de la etiología infecciosa en pacientes que recibieron regímenes inmunosupresores entre ellos Rapamune®. En algunos casos, la enfermedad pulmonar intersticial se resolvió al suspender el tratamiento o reducir la dosis de Rapamune®. El riesgo puede ser mayor a medida que aumenta el nivel mínimo de sirolimus (ver Advertencias y precauciones especiales para su uso, Enfermedad pulmonar intersticial).

- ***Infecciones virales latentes***

Se ha observado nefropatía asociada al virus BK y leucoencefalopatía multifocal progresiva asociada al virus JC en pacientes que recibían inmunosupresores, incluyendo Rapamune®. Estas infecciones pueden estar asociadas con resultados serios, incluyendo pérdida del injerto renal (Ver Advertencias y precauciones especiales para su uso, Infecciones virales latentes).

- ***Hepatotoxicidad***

Se ha informado de hepatotoxicidad, incluyendo casos fatales de necrosis hepática con niveles mínimos de sirolimus elevados (es decir, por encima de los niveles terapéuticos).

- **Cicatrización anormal**

Se ha informado de cicatrización anormal después de la cirugía de trasplante, incluyendo dehiscencia facial, hernia incisional y disrupción de la anastomosis (por ejemplo, herida, vascular, vía aérea, ureteral, biliar).

- **Otras experiencias clínicas**

Se ha informado azoospermia con el uso de Rapamune® y en la mayoría de los casos ha sido reversible después de la discontinuación de Rapamune® (ver sección 5.3. Datos preclínicos de seguridad).

Se han reportado casos de *clostridium difficile* enterocolitis en pacientes que reciben sirolimus.

4.9. Sobredosis

Existe escasa experiencia con casos de sobredosis. En general, los efectos adversos de la sobredosis son similares a los señalados en la sección 4.8 Reacciones Adversas. Todos los casos de sobredosis deberán tratarse con medidas generales de apoyo. Debido a la escasa solubilidad en medio acuoso y a la alta unión a las proteínas plasmáticas y eritrocitarias del sirolimus, no es probable que sea dializable en grado significativo. En ratones y ratas, la DL₅₀ oral aguda fue superior a 800 mg/kg.

4.10. Abuso y dependencia

Rapamune® no posee potencial de abuso. No existe evidencia de dependencia al Rapamune®.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Inmunosupresor

Mecanismo de acción

Sirolimus inhibe la activación y proliferación de los linfocitos T que se produce en respuesta a la estimulación por antígenos y citoquinas (Interleuquina [IL]-2, IL-4 e IL-15) mediante un mecanismo de acción diferente al de los otros inmunosupresores. Sirolimus también inhibe la producción de anticuerpos. En las células, sirolimus se une a la inmunofilina, proteína de unión al FK-12 (FK *Binding Protein*-12, FKBP-12), para generar un complejo inmunosupresor. El complejo sirolimus: FKBP-12 no altera la actividad de la calcineurina. Este complejo se une a una quinasa reguladora clave, la mTOR (*mammalian Target Of Rapamycin – blanco de rapamicina en mamíferos*), importante cinasa reguladora, e inhibe su activación. Esta inhibición suprime la proliferación de las células T inducida por las citoquinas, inhibiendo la progresión del ciclo celular entre las fases G₁ y S del ciclo celular.

Los estudios llevados a cabo en modelos experimentales revelan que el sirolimus prolonga la sobrevida del aloinjerto (de riñón, corazón, piel, islote, intestino delgado, pancreático-duodenal, o médula ósea) en ratones, ratas, cerdos, perros, y/o primates sobrevivientes. El sirolimus revierte el rechazo agudo de aloinjertos de corazón y riñón en ratas y prolonga la sobrevida del injerto en ratas presensibilizadas. En algunos estudios, el efecto inmunosupresor

del sirolimus perduró por un período de hasta 6 meses después de la interrupción de la terapéutica. Este efecto de tolerancia es aloantígeno-específico.

En modelos de enfermedad autoinmune en roedores, el sirolimus suprime los episodios inmunomediados asociados con el lupus eritematoso sistémico, artritis inducida por colágeno, diabetes autoinmune tipo I, miocarditis autoinmune, encefalomiелitis alérgica experimental, enfermedad injerto-versus-huésped, y uveorretinitis autoinmune.

Eficacia clínica

Profilaxis de Rechazo de Órganos

Dos estudios controlados, multicéntricos, doble-ciegos y aleatorizados, evaluaron la seguridad y la eficacia de Rapamune® para la prevención del rechazo de órganos después de un trasplante renal. Estos estudios compararon dos niveles posológicos de Rapamune® (2 mg y 5 mg una vez al día) con azatioprina o placebo administrados en combinación con CsA y corticoides. El estudio comparativo de Rapamune® (2mg y 5 mg una vez al día) versus azatioprina se llevó a cabo en 38 centros de Estados Unidos. En el mismo se incorporaron y aleatorizaron 719 pacientes después del trasplante; 284 pacientes fueron asignados al grupo que debía recibir Rapamune® 2 mg/día, 274 al grupo de Rapamune® 5 mg/día y 161 al de azatioprina 2-3mg/kg/día. El estudio comparativo de Rapamune® (2 mg y 5 mg una vez al día) versus placebo se llevó a cabo en Australia, Canadá, Europa y Estados Unidos, en un total de 34 centros. En el mismo se incorporaron y aleatorizaron 576 pacientes antes del trasplante; 227 pacientes fueron asignados al grupo que debía recibir sirolimus 2 mg/día, 219 al grupo de Rapamune® 5 mg/día y 130 al grupo de placebo. El fracaso de la eficacia se definió como la primera aparición de un episodio de rechazo agudo (confirmado por biopsia), pérdida del injerto o muerte.

Los análisis de la eficacia primaria de estos estudios determinaron que Rapamune®, en dosis de 2 mg/día y 5 mg/día, redujo significativamente la incidencia de fracaso de la eficacia terapéutico 6 meses después del trasplante, en comparación con la azatioprina y el placebo. La reducción en la incidencia de los primeros episodios de primer rechazo agudo confirmado por biopsia (RACB) en los pacientes tratados con Rapamune® vs. los de los grupos control incluyó una reducción en todos los grados de rechazo.

Al cabo de 1 año, los índices de sobrevida de los injertos y de los pacientes, que fueron objetivos secundarios, fueron similares entre los pacientes tratados con Rapamune® y los tratados con los agentes comparativos.

La siguiente tabla resume los resultados del análisis de eficacia primaria de estos estudios. Rapamune® Solución Oral, en dosis de 2 mg/día y 5 mg/día, redujo significativamente la incidencia de falla en la eficacia (estadísticamente significativa a nivel < 0,025; el nivel nominal significativo ajustado para comparaciones de múltiples [2] dosis) a 6 meses después del trasplante comparado con azatioprina y placebo.

INCIDENCIA (%) DE FALLA DE EFICACIA A LOS 6 Y 24 MESES PARA EL ESTUDIO 1 ^{a,b}

Rapamune® Solución Oral	Rapamune® Solución Oral	Azatioprina 2-3 mg/kg/día
----------------------------	----------------------------	------------------------------

Parámetro	2 mg/día (n=284)	5 mg/día (n=274)	(n=161)
Falla de eficacia a los 6 meses ^c	18,7	16,8	32,3
<i>Componentes de la falla de eficacia</i>			
Rechazo agudo probado por Biopsia	16,5	11,3	29,2
Pérdida de injerto	1,1	2,9	2,5
Muerte	0,7	1,8	0
Pérdida de Seguimiento	0,4	0,7	0,6
Falla de eficacia a los 24 meses	32,8	25,9	36,0
<i>Componentes de la falla de eficacia</i>			
Rechazo agudo probado por Biopsia	23,6	17,5	32,3
Pérdida de injerto	3,9	4,7	3,1
Muerte	4,2	3,3	0
Pérdida de seguimiento	1,1	0,4	0,6

a: Pacientes que recibieron ciclosporina y corticoides

b: Incluye pacientes que discontinuaron el tratamiento prematuramente

c: Objetivo primario

INCIDENCIA (%) DE FALLA EN LA EFICACIA A LOS 6 Y 36 MESES PARA EL ESTUDIO 2 ^{a,b}

Parámetro	Rapamune® Solución Oral 2 mg/día (n=227)	Rapamune® Solución Oral 5 mg/día (n=219)	Placebo (n=130)
Falla de eficacia a los 6 meses ^c	30,0	25,6	47,7
<i>Componentes de la falla de eficacia</i>			
Rechazo agudo probado por Biopsia	24,7	19,2	41,5
Pérdida de injerto	3,1	3,7	3,9
Muerte	2,2	2,7	2,3
Pérdida de seguimiento	0	0	0
Falla de eficacia a los 36 meses	44,1	41,6	54,6
<i>Componentes de la falla de eficacia</i>			
Rechazo agudo probado por Biopsia	32,2	27,4	43,9
Pérdida de injerto	6,2	7,3	4,6
Muerte	5,7	5,9	5,4
Pérdida de seguimiento	0	0,9	0,8

a: Pacientes que recibieron ciclosporina y corticoides

b: Incluye pacientes que discontinuaron el tratamiento prematuramente

c: Punto final primario

La sobrevida de los pacientes y del injerto al primer año fueron los objetivos co-primarios. Las siguientes tablas muestran la sobrevida del injerto y del paciente a 1 y 2 años en el estudio 1 y 1 y 3 años en el estudio 2. Las tasas de sobrevida de injertos y pacientes fueron similares en pacientes tratados con Rapamune® y pacientes tratados con comparadores.

SOBREVIDA DE INJERTO Y PACIENTE (%) PARA EL ESTUDIO 1 (12 Y 24 MESES) y ESTUDIO 2 (12 y 36 MESES) ^{a,b}

Parámetro	Rapamune [®] Solución Oral 2 mg/día	Rapamune [®] Solución Oral 5 mg/día	Azatioprina 2-3 mg/kg/día	Placebo
Estudio 1	(n=284)	(n=274)	(n=161)	
Sobrevida del Injerto				
Mes 12	94,7	92,7	93,8	
Mes 24	85,2	89,1	90,1	
Sobrevida del Paciente				
Mes 12	97,2	96,0	98,1	
Mes 24	92,6	94,9	96,3	
Estudio 2	(n=227)	(n=219)		(n=130)
Sobrevida del Injerto				
Mes 12	89,9	90,9		87,7
Mes 36	81,1	79,9		80,8
Sobrevida del Paciente				
Mes 12	96,5	95,0		94,6
Mes 36	90,3	89,5		90,8

a: Pacientes que recibieron ciclosporina y corticoides

b: Incluye pacientes que discontinuaron el tratamiento prematuramente

La reducción en la incidencia de los primeros episodios de rechazo agudo confirmado por biopsia en pacientes tratados con Rapamune[®] comparado con los grupos control incluyó una reducción en todos los grados de rechazo.

En el estudio comparativo de Rapamune[®] (2 mg y 5 mg una vez al día) versus azatioprina, que fue prospectivamente estratificado por raza dentro de cada centro, el fracaso de la eficacia fue similar con Rapamune[®] 2 mg/día e inferior con Rapamune[®] 5 mg/día en comparación con la azatioprina en los pacientes de raza negra. En el estudio comparativo de Rapamune[®] (2 mg y 5 mg una vez al día) contra placebo, que no fue prospectivamente estratificado por raza, el fracaso de la eficacia fue similar con ambas dosis de Rapamune[®] en comparación con el placebo en los pacientes de color.

PORCENTAJE DE FRACASOS TERAPÉUTICOS POR RAZA A LOS 6 MESES^a

	Rapamune [®] 2 mg/día	Rapamune [®] 5 mg/día	Azatioprina 2-3 mg/kg/día	Placebo
Rapamune [®] (2 mg y 5 mg una vez al día) versus azatioprina				

Raza negra	(n=166)	34,9 (n=63)	18 (n=61)	33,3 (n=42)
Otras razas	(n=553)	14,0 (n=221)	16,4 (n=213)	31,9 (n=119)
Rapamune® (2 mg y 5 mg una vez al día) versus placebo				
Raza negra	(n=66)	30,8 (n=26)	33,7 (n=27)	38,5 (n=13)
Otras razas	(n=510)	29,9 (n=201)	24,5 (n=192)	48,7 (n=117)

a: Todos los pacientes recibieron CsA y corticoides

Los índices medios de filtración glomerular (IFG) un año después del trasplante se calcularon empleando la ecuación de Nankivell para todos los sujetos incluidos en cada estudio que contaban con una determinación de la creatinina sérica a los 12 meses. En ambos estudios, el IFG medio al año fue inferior en los pacientes tratados con CsA y Rapamune® que en los tratados con CsA y azatioprina o placebo. Dentro de cada grupo de tratamiento en ambos estudios, el IFG medio 1 año después del trasplante fue inferior en aquellos pacientes que presentaron por lo menos un episodio de rechazo agudo confirmado por biopsia que en los que no lo hicieron.

Se evaluó la seguridad y eficacia de Rapamune® como régimen de mantenimiento tras la suspensión de CsA 3 a 4 meses después del trasplante renal en un estudio multicéntrico, controlado y con asignación aleatoria llevado a cabo en 57 centros de Australia, Canadá y Europa. Se incorporaron 525 pacientes. Todos los pacientes en este estudio recibieron la formulación en grageas. El estudio comparó pacientes a los que se les administró Rapamune®, CsA y corticoides en forma continua con pacientes tratados con el mismo régimen estandarizado durante los primeros 3 meses después del trasplante (período prealeatorización) seguido de la suspensión de la CsA. Durante el retiro de la CsA se ajustaron las dosis de Rapamune® para alcanzar los rangos de concentración mínima deseada de sirolimus en sangre 16 a 24 ng/mL hasta el mes 12, luego 12 a 20 ng/mL hasta el mes 60. A los 3 meses, aleatorizaron en partes iguales 430 pacientes para recibir tratamiento con Rapamune® y CsA o Rapamune® como régimen de mantenimiento después de suspender la administración de CsA. La elegibilidad para la distribución aleatoria incluyó los siguientes parámetros: ausencia de episodio de rechazo agudo Grado 3 en Banff o rechazo vascular en las 4 semanas anteriores a la asignación aleatoria; creatinina sérica $\leq 4,5$ mg/dL; y función renal apropiada para soportar la suspensión de la CsA (en opinión del investigador). La variable principal de eficacia fue la sobrevida del injerto a los 12 meses después del trasplante. Las variables secundarias de eficacia fueron el índice de rechazo agudo confirmado por biopsia, sobrevida de los pacientes incidencia de fracaso de la eficacia (definido como la primera aparición de ya sea rechazo agudo confirmado por biopsia, pérdida del injerto o muerte) y fracaso terapéutico (definido como la primera aparición de abandono del tratamiento, rechazo agudo, pérdida del injerto o muerte).

En base al análisis de los resultados desde los 36 meses, que demostraron una diferencia creciente en la sobrevida del injerto y la función renal, así como también una presión arterial significativamente más baja en el grupo de suspensión de la CsA, el patrocinador decidió retirar a los pacientes del grupo de Rapamune® con CsA. Cuando se modificó el protocolo, todos los pacientes habían llegado a los 48 meses y algunos completaron los 60 meses del estudio.

La siguiente tabla resume los resultados de la sobrevida del injerto y del paciente a los 12, 24, 36, 48 y 60 meses en este estudio. A los 48 meses, se observó una diferencia estadísticamente significativa en la sobrevida del injerto entre los dos grupos en ambos análisis (incluyendo y excluyendo pérdida del seguimiento).

(%) SOBREVIDA DEL INJERTO Y DEL PACIENTE: DESPUES DEL RETIRO DE CsA^a

Parámetro	Rapamune® Con CsA (n= 215)	Rapamune® después de la suspensión de CsA (n=215)
Sobrevida del injerto		
Mes 12 ^b	95,3 ^c [95,3] ^d	97,2 [97,2]
Mes 24	91,6 [91,6]	94,0 [94,0]
Mes 36 ^e	87,0 [88,4]	91,6 [92,6]
Mes 48	75,3 [84,2]	86,0 [91,2]
Mes 60	67,9 [83,3]	80,0 [88,4]
Sobrevida del paciente		
Mes 12	97,2 [97,2]	98,1 [98,1]
Mes 24	94,4 [94,9]	95,8 [96,3]
Mes 36 ^e	91,6 [94,4]	94,0 [96,3]
Mes 48	78,6 [91,6]	86,5 [95,3]
Mes 60	68,8 [90,2]	80,9 [93,0]

a: Incluye pacientes que abandonaron el tratamiento en forma prematura

b: variable principal de eficacia

c: Sobrevida incluyendo pérdida de seguimiento como un evento.

d: Sobrevida excluyendo pérdida de seguimiento como un evento.

e: Duración inicialmente programada del estudio

La siguiente tabla resume los resultados del primer rechazo agudo confirmado por biopsia a los 12 y 60 meses. Se observaron diferencias significativas en el primer rechazo agudo confirmado por biopsia entre los dos grupos de tratamiento durante el período postaleatorización hasta 12 meses. Sin embargo, a los 60 meses la diferencia entre los dos grupos no fue significativa (6.5% vs. 10,2%, respectivamente). La mayoría de los rechazos agudos en este período se produjeron en los primeros 3 meses después de la aleatorización.

(%) INCIDENCIA POR GRUPO DE TRATAMIENTO DEL PRIMER RECHAZO AGUDO CONFIRMADO POR BIOPSIA A LOS 60 MESES: DESPUÉS DEL RETIRO DE CsA ^{a,b}

Período	Rapamune [®] Con CsA (n= 215)	Rapamune [®] después de la suspensión de CsA (n=215)
Prealeatorización ^c	9,3	10,2
Postaleatorización hasta 12 meses ^c	4,2	9,8
Postaleatorización de 12 a 60 meses	2,3	0,4
Postaleatorización hasta 60 meses	6,5	10,2
Total a los 60 meses	15,8	20,5

a: Incluye pacientes que abandonaron el tratamiento en forma prematura

b: Todos los pacientes recibieron corticoides.

c: Aleatorización efectuada a los 3 meses \pm 2 semanas

La tabla a continuación resume el IFG medio calculado después de la suspensión de CsA

ÍNDICES DE FILTRACIÓN GLOMERULAR CALCULADOS (mL/min) POR LA ECUACIÓN DE NANKIVELL A LOS 12, 24, 36, 48 y 60 MESES POSTRASPLANTE: DESPUÉS DEL RETIRO DE CsA ^{a,b,c}

Parámetro	Rapamune [®] con CsA	Rapamune [®] después de la suspensión de CsA
Mes 12		
Media \pm EMS	53,2 \pm 1,5 (n = 208)	59,3 \pm 1,5 (n = 203)
Mes 24		
Media \pm EMS	48,4 \pm 1,7 (n = 203)	58,4 \pm 1,6 (n = 201)
Mes 36		
Media \pm EMS	47,0 \pm 1,8 (n = 196)	58,5 \pm 1,9 (n = 199)
Mes 48		
Media \pm EMS	43,5 \pm 2,0 (n = 185)	58,1 \pm 2,0 (n = 187)
Mes 60		
Media \pm EMS	42,7 \pm 2,2 (n = 176)	58,0 \pm 2,1 (n = 193)

a: Incluye pacientes que abandonaron el tratamiento en forma prematura

b: Se incluyó en el análisis a los pacientes con pérdida del injerto fijándose sus IFG en 0,0

c: Todos los pacientes recibieron corticoides.

El IFG medio a los 12, 24, 36, 48 y 60 meses, calculado por la ecuación de Nankivell, fue significativamente más elevado en los pacientes que recibieron Rapamune® como régimen de mantenimiento después del retiro de la CsA que en los del grupo de tratamiento de Rapamune® con CsA. A los 60 meses, los pacientes con rechazo agudo antes o después de la aleatorización, o en algún momento después del trasplante, presentaron un IFG medio calculado significativamente más elevado en el grupo de Rapamune® como régimen de mantenimiento después del retiro de la CsA que en el grupo de tratamiento de Rapamune® con CsA.

La seguridad y eficacia de la conversión de inhibidores de calcineurina (CNI) a Rapamune® fueron evaluadas en mantención en pacientes con trasplante renal. Este estudio clínico controlado, multicéntrico y aleatorizado fue conducido en 111 centros, incluyendo USA y Europa. El estudio incluyó ochocientos treinta (830) pacientes, los que fueron incorporados y estratificados en base a la tasa calculada de filtración glomerular (GFR, 20-40 mL/min vs mayor que 40 mL/min. El enrolamiento en el estrato de pacientes cuyo IFG fue inferior a 40 mL/min fue interrumpido debido a un desequilibrio en los eventos de seguridad (ver secciones 4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso y 4.8 Reacciones adversas).

Este estudio comparó los pacientes con trasplante renal (6-120 meses después del trasplante) que fueron convertidos de inhibidores de calcineurina a Rapamune®, con pacientes que continuaron recibiendo inhibidores de calcineurina. Medicamentos inmunosupresores concomitantes incluyeron mofetil micofenolato (MMF), azatioprina (AZA), y corticoides. Rapamune® fue iniciado con una dosis única de carga de 12-20 mg después de lo cual se ajustó la dosis para alcanzar las concentraciones sanguíneas esperadas de sirolimus, de 8-20 ng/mL (método cromatográfico). El objetivo primario de eficacia fue calculado por GFR a los 12 meses después de la aleatorización. Los puntos finales secundarios incluyeron rechazo agudo confirmado por biopsia, pérdida de injerto y muerte. El enrolamiento en el estrato de pacientes con línea base calculada GFR menor que 40 mL/min se discontinuó debido a una desproporción en los eventos de seguridad (ver secciones 4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso y 4.8 Reacciones adversas). Se resumen a continuación los hallazgos en el estrato de pacientes cuya GFR fue superior a 40 mL/min (conversión de Rapamune®, n = 497; continuación CNI, n = 246): No hubo mejoría clínica o estadísticamente significativa en TFG de Nankivell comparada con los valores de referencia.

FUNCIÓN RENAL EN PACIENTES ESTABLES DE TRASPLANTE RENAL CON TASA DE FILTRACIÓN GLOMERULAR (GFR) BASE >40 mL/min ESTUDIO DE CONVERSIÓN A RAPAMUNE® (ESTUDIO 5)

Parámetro	Conversión a Rapamune® N=496	Continuación CNI N=245	Diferencia (95% CI)
GFR mL/min (Nankivell) a 1 año	59,0	57,7	1,3 (-1,1 – 3,7)
GFR mL/min (Nankivell) a 2 años	53,7	52,1	1,6 (-1,4 – 4,6)

En el estrato de paciente con GFR línea base calculada mayor que 40 mL/min (Conversión a Rapamune[®], n=497; continuación de CNI, n= 246), la función renal y las tasas de rechazo agudo, pérdida del injerto y muerte fueron similares a 1 y 2 años. Los eventos adversos emergentes del tratamiento ocurrieron más frecuentemente durante los primeros 6 meses después de la conversión a Rapamune[®]. Las tasas de neumonía fueron significativamente más altas para el grupo de conversión a sirolimus.

Mientras los valores promedios y medianos para las tasas de proteína urinaria a creatinina fueron similares entre los grupos de tratamiento en línea base, se observó niveles promedios y medianos de excreción urinaria de proteínas significativamente mayores en la rama de conversión a Rapamune[®] en el año 1 y el año 2, como se indica en la tabla más abajo. Además, cuando se comparó con pacientes que continuaron recibiendo inhibidores de calcineurina, un mayor porcentaje de pacientes tuvo una relación de proteína urinaria a creatinina >1 a 1 y 2 años después de la conversión a sirolimus. Esta diferencia se vio tanto en pacientes que tuvieron una relación entre la proteína urinaria y la creatinina ≤1 como en aquellos que tuvieron una relación proteína: creatinina >1 en línea base. Más pacientes en el grupo de conversión a sirolimus desarrollaron proteinuria de rango nefrótico, definido por la relación de proteína urinaria a creatinina >3,5 (46/482 [9,5%] vs. 9/239 [3,8%]), aun cuando los pacientes con proteinuria de rango nefrótico de línea base fueron excluidos. La tasa de proteinuria de rango nefrótico fue significativamente mayor en el grupo de conversión a sirolimus comparada al grupo de continuación de inhibidor de calcineurina con relación de proteína urinaria a creatinina basal >1 (13/29 vs. 1/14), excluyendo pacientes con proteinuria de rango nefrótico basal.

VALORES PROMEDIO Y MEDIANO PARA LA RELACIÓN DE PROTEÍNA URINARIA A CREATININA (mg/mg) ENTRE LOS GRUPOS DE TRATAMIENTO EN LÍNEA BASE, 1 y 2 AÑOS EN EL ESTRATO CON LÍNEA BASE CALCULADA GFR >40 mL/min

Periodo de Estudio	Conversión a Sirolimus			Continuación de CNI			
	N	Promedio ± SD	Mediana	N	Promedio± SD	Mediana	p-valor
Línea base	410	0,35 ± 0,76	0,13	207	0,28 ± 0,61	0,11	0,381
Año 1	423	0,88 ± 1,61	0,31	203	0,37 ± 0,88	0,14	<0,001
Año 2	373	0,86 ± 1,48	0,32	190	0,47 ± 0,98	0,13	<0,001

La información anterior debería ser tomada en cuenta cuando se considera la conversión de inhibidores de calcineurina a Rapamune[®] en pacientes con trasplante renal estable debido a la falta de evidencia que muestre que la función renal mejora después de la conversión y del hallazgo de un mayor aumento en la excreción de proteína urinaria y una mayor incidencia de proteinuria de rango nefrótico emergente del tratamiento después de la conversión a Rapamune[®]. Esto fue particularmente cierto entre pacientes con excreción existente de proteína urinaria anormal antes de la conversión.

En el estrato con línea base calculada GFR mayor que 40 mL/min, los valores promedio y mediana para la relación proteína urinaria: creatinina fueron similares entre los grupos tratados en la línea base (promedio: 0,35 y 0,28; mediana: 0,13 y 0,11 para la conversión a Rapamune® y grupos de continuación de inhibidores de calcineurina (CNI), respectivamente). A los 24 meses, la proporción promedio y mediana de proteína urinaria: creatinina fueron significativamente mayores en el grupo de conversión a Rapamune® comparados con aquellos de grupos de continuación (CNI) (promedio: 0,87 y 0,48, $p < 0,002$; mediana: 0,33 y 0,13, $p < 0,001$, para los grupos de conversión a Rapamune® y de continuación de CNI, respectivamente (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso). El comienzo de nuevas nefrosis (síndrome nefrótico) también fue informado (ver sección 4.8 Reacciones adversas).

A los dos años, la tasa de malignidades a la piel no melanomas fue significativamente más baja en el grupo de conversión a Rapamune® comparado con el grupo de continuación de CNI (1,8% y 6,9%, respectivamente, $p < 0,001$). Esta diferencia en las tasas de malignidades a la piel persistió después de la exclusión de pacientes con una historia previa de malignidades a la piel (0,7% y 4,1% para los grupos de conversión a Rapamune® y de continuación de CNI respectivamente, $p < 0,002$). Se debería destacar que el estudio 4 no fue diseñado para considerar factores de riesgos de malignidades o sujetos monitoreados sistemáticamente por malignidades.

En un subgrupo de un estudio de pacientes con una línea base GFR mayor que 40 mL/min y excreción urinaria de proteínas normal, la GFR calculada fue mayor al primer y segundo año en pacientes convertidos a Rapamune® (n=197) que para el correspondiente subgrupo de pacientes de continuación de inhibidores de calcineurina (CNI) (n=102). Las tasas de rechazo agudo, pérdida de injerto y muerte fueron similares, pero la excreción urinaria de proteínas aumentó en la rama de tratamiento de Rapamune® del subgrupo.

En un estudio abierto, aleatorizado, comparativo y multicéntrico en el que los pacientes con trasplante renal cambiaron el tratamiento con tacrolimus por el tratamiento con sirolimus en los 3 a 5 meses posteriores al trasplante o que siguieron recibiendo tratamiento con tacrolimus, no se observaron diferencias significativas en la función renal al cabo de 2 años. Se observaron de forma significativa más eventos adversos (99,2% versus 91,1%, $p = 0,002$) y más interrupciones del tratamiento debido a eventos adversos (26,7% versus 4,1%, $p < 0,001$) en el grupo de pacientes que cambiaron al tratamiento con sirolimus en comparación con el grupo de pacientes que siguieron con el tratamiento de tacrolimus. La incidencia de rechazo agudo confirmado por biopsia fue significativamente mayor ($p = 0,020$) en los pacientes del grupo de sirolimus (11, 8,4%) en comparación con el grupo de tacrolimus (2, 1,6%) a través de 2 años; la mayoría de los rechazos fueron de gravedad leve (8 de 9 [89%] RACB mediado por células T, 2 de 4 [50%] RACB mediados por anticuerpos) en el grupo de sirolimus. Los pacientes que experimentaron rechazo mediado por anticuerpos y rechazo mediado por células T en la misma biopsia se contabilizaron una vez para cada categoría. Se observaron más pacientes del grupo de sirolimus que desarrollaron diabetes mellitus de nueva aparición, definida como 30 días o más de uso continuo, o por lo menos 25 días de uso ininterrumpido, de cualquier tratamiento para la diabetes después de la aleatorización, y una glucosa en ayunas de ≥ 126 mg/dL o sin ayunar de ≥ 200 mg/dL después de la aleatorización (18,3% versus 5,6%,

p=0,025). Se observó una menor incidencia de carcinoma de células escamosas de piel en el grupo tratado con sirolimus (0% versus 4,9%).

Se evaluó Rapamune® en un estudio clínico abierto, controlado y aleatorizado de 1 año de duración en pacientes de alto riesgo definidos como receptores de trasplante de raza negra y/o receptores de trasplante renal por pérdida del aloinjerto anterior debido a razones inmunológicas y/o pacientes con alto panel de anticuerpos reactivos (PAR; nivel máximo de PAR >80%). Se distribuyó a los pacientes al azar en una relación de 1:1 para recibir sirolimus a una concentración-controlada y tacrolimus o sirolimus a una concentración-controlada y ciclosporina (MODIFICADA), y ambos grupos recibieron corticoides según práctica local. Se permitió inducción de anticuerpos por protocolo según lo definido prospectivamente en cada centro de trasplante, empleándose en el 85,3% de los pacientes. El estudio se llevó a cabo en 35 centros de Estados Unidos. Los datos demográficos basales estuvieron bien equilibrados en ambos grupos; el 77,7% de los que recibieron sirolimus y tacrolimus y el 77,2% de los que recibieron sirolimus y ciclosporina eran de raza negra. La población evaluable por intención de tratar (definida como todos los pacientes que fueron aleatorizados y recibieron un trasplante, y por lo menos una dosis de la medicación en estudio) incluyó a 224 pacientes que recibieron sirolimus y tacrolimus y 224 pacientes que recibieron sirolimus y ciclosporina. Las variables coprimarias, determinadas a los 12 meses en la población evaluable por intención de tratar ITT, fueron fracaso de la eficacia (definido como la primera aparición de rechazo agudo confirmado por biopsia, pérdida del injerto o muerte), primera aparición de pérdida del injerto o muerte, y función renal conforme a lo determinado por el IFG calculado con la fórmula de Nankivell. La tabla a continuación resume las variables coprimarias. Los índices globales del fracaso de la eficacia y la primera aparición de pérdida del injerto o muerte fueron similares en ambos grupos.

VARIABLES COPRIMARIAS DEL FRACASO DE LA EFICACIA, PÉRDIDA DEL INJERTO O MUERTE Y FUNCIÓN RENAL SEGÚN ÍNDICES DE FILTRACIÓN GLOMERULAR (mL/min) CALCULADOS POR LA ECUACIÓN DE NANKIVELL A LOS 12 MESES POSTRASPLANTE: ESTUDIO 5		
Parámetro	Rapamune® con Tacrolimus, Corticoides (n = 224)	Rapamune® con Ciclosporina, Corticoides (n = 224)
Fracaso de la eficacia (%)	21,9	23,2
Pérdida del injerto o muerte (%)	10,3	9,8
Función renal (media ± EMS) ^{a,b}	54,5 ± 1,7 (n = 224)	52,6 ± 1,6 (n = 222)
a: Índice de filtración glomerular calculado por la ecuación de Nankivell.		
b: Se incluyó en este análisis a los pacientes con pérdida del injerto fijándose sus IFG en 0		

La supervivencia del paciente a los 12 meses fue del 95,1% en los pacientes tratados con sirolimus y tacrolimus vs. 94,6% en los pacientes tratados con sirolimus y ciclosporina. La incidencia de rechazo agudo confirmado por biopsia fue del 13,8% en los pacientes que recibieron sirolimus y tacrolimus vs. 17,4% en los pacientes que recibieron sirolimus y ciclosporina. Si bien el rechazo agudo fue numéricamente inferior en los pacientes tratados con sirolimus y tacrolimus, la severidad del rechazo fue estadísticamente superior en comparación con los que recibieron sirolimus y ciclosporina. La función renal durante el tratamiento fue constantemente más elevada en los pacientes tratados con sirolimus y tacrolimus que en los que recibieron sirolimus y ciclosporina.

Un estudio clínico en pacientes con trasplante hepático aleatorizado a conversión de un régimen basado en CNI a un régimen basado en sirolimus versus la continuación de régimen basado en CNI, de 6-144 meses después del trasplante de hígado falló en demostrar superioridad en la línea base ajustada de filtración glomerular (GFR) a los 12 meses (-4,45 mL/min y -3,07 mL/min, respectivamente). El estudio también falló en demostrar la no inferioridad de la tasa de la pérdida de injerto combinada, falta de datos de supervivencia o muerte para el grupo de conversión de sirolimus en comparación al grupo de continuación del CNI. El número de muertes en el grupo de conversión de sirolimus fue más alto que el grupo de continuación de CNI, a pesar de que la diferencia no fue estadísticamente significativa. Las tasas de discontinuación prematura del estudio, los eventos adversos en general (y las infecciones, específicamente), y rechazo hepático agudo probado por biopsia a los 12 meses fueron todos significativamente mayores en el grupo de conversión a sirolimus comparado al grupo de continuación de CNI.

Un estudio clínico abierto, controlado y aleatorizado de 36 meses de duración, llevado a cabo en 14 centros norteamericanos, evaluó Rapamune® en receptores pediátricos (de 3 a <18 años) de trasplante renal considerados de alto riesgo inmunológico de desarrollar nefropatía crónica por aloinjerto, definido como antecedentes de uno o más episodios de rechazo agudo del aloinjerto y/o presencia de nefropatía crónica por aloinjerto en una biopsia renal. Se distribuyeron al azar 78 sujetos en una relación de 2:1 para recibir Rapamune® (concentración deseada de sirolimus de 5 a 15 ng/mL, por método cromatográfico, n = 53) en combinación con un inhibidor de la calcineurina y corticoides o para continuar con el tratamiento inmunosupresor a base de un inhibidor de la calcineurina (n = 25). La variable principal del estudio fue el fracaso de la eficacia, definido como la primera aparición de ya sea rechazo agudo confirmado por biopsia, pérdida del injerto o muerte, y el estudio fue diseñado para demostrar la superioridad de Rapamune® agregado a un régimen inmunosupresor con un inhibidor de la calcineurina en comparación con un régimen con un inhibidor de la calcineurina. La incidencia acumulada del fracaso de la eficacia hasta los 36 meses fue del 45,3% en el grupo de Rapamune® versus el 44,0% en el grupo de control, no demostrando superioridad. Se produjo un deceso en cada grupo. Se asoció el empleo de Rapamune® en combinación con inhibidores de la calcineurina y corticoides con un mayor riesgo de deterioro de la función renal, anormalidades en los lípidos séricos (que incluyeron, pero sin limitarse a aumento de colesterol y triglicéridos séricos), e infecciones urinarias. El estudio no avala el agregado de Rapamune® al tratamiento inmunosupresor con un inhibidor de la calcineurina en esta subpoblación de pacientes pediátricos con trasplante renal (véase secciones 4.2.1 Dosificación y 5.2 Propiedades farmacocinéticas).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

• *Absorción*

Luego de su administración oral, el Rapamune[®] es rápidamente absorbido, con un tiempo medio hasta alcanzar la concentración máxima ($t_{m\acute{a}x}$) de aproximadamente 1 hora después de una dosis única de Rapamune[®] en sujetos sanos y de aproximadamente 2 horas después de dosis orales múltiples de Rapamune[®] en receptores de trasplante renal. Luego de la administración de Rapamune[®] grageas, el $t_{m\acute{a}x}$ de sirolimus fue de aproximadamente 3 horas después de dosis únicas en voluntarios sanos y dosis múltiples con trasplante renal.

La biodisponibilidad sistémica (F) del sirolimus con Rapamune[®] solución oral es de aproximadamente el 14%. Se estimó que la F fue de aproximadamente el 17% después de la administración de Rapamune[®] en grageas. Por lo regular, la bioequivalencia entre las grageas de 1 mg, 2 mg y 5 mg se ha demostrado en voluntarios sanos. La excepción fue que el $t_{m\acute{a}x}$ fue más prolongado con las grageas de 5 mg que con las otras grageas.

La concentración de Rapamune[®] en pacientes con trasplante renal estable es proporcional a la dosis entre 3 y 12 mg/m después de la administración de la solución oral y entre 5 y 40 mg después de la administración de Rapamune[®] grageas en voluntarios sanos.

• *Distribución*

La relación media (\pm DS) sangre a plasma del sirolimus fue de 36 (\pm 17,9) en receptores estables de aloinjerto renal después de la administración de Rapamune[®] solución oral, lo cual indica que el sirolimus sufre una amplia partición en los elementos formes de la sangre. El volumen medio de distribución (V_{ss}/F) del sirolimus con la administración de Rapamune[®] solución oral es de $12 \pm 7,52$ l/kg. La unión del sirolimus a las proteínas plasmáticas humanas es alta (aproximadamente 92%).

En la sangre humana, la unión del sirolimus demostró estar principalmente asociada con la albúmina sérica (97%), α_1 -glucoproteína ácida y lipoproteínas.

• *Metabolismo*

El sirolimus es un sustrato de la CYP3A4 y de la glucoproteína P. El sirolimus es extensamente metabolizado por O-desmetilación y/o hidroxilación. Se identifican siete metabolitos principales en la sangre entera, entre los que se encuentran el hidroxil, el desmetil y el hidroxidesmetil. Algunos de estos metabolitos también son detectables en muestras de plasma, heces y orina. Los conjugados glucurónidos y de sulfato no están presentes en ninguna de las matrices biológicas. El sirolimus es el principal componente en la sangre humana y contribuye con más del 90% de actividad inmunosupresora.

• *Eliminación*

Luego de una dosis única de sirolimus marcado con ¹⁴C administrada a sujetos sanos, la mayor parte (91%) de la radioactividad se recuperó en las heces y sólo una pequeña cantidad (2,2%) en la orina. La vida media de eliminación terminal ($t_{1/2}$) promedio \pm DS del sirolimus después de dosis múltiples de Rapamune[®] solución oral en pacientes con trasplante renal estable fue de alrededor de 62 ± 16 horas.

- ***Efecto de las comidas***

En 22 sujetos sanos, un desayuno con alto tenor graso (860 Kcal, 55% Kcal de grasa) alteró la biodisponibilidad del sirolimus después de la administración de Rapamune® solución oral.⁹⁴ En comparación con la administración en ayunas, se observó una disminución del 34% en la concentración máxima de sirolimus en sangre ($C_{m\acute{a}x}$), un aumento de 3,5 veces en el tiempo hasta la concentración máxima ($t_{m\acute{a}x}$) y un incremento del 35% en la exposición total (ABC). En otro estudio idéntico, se administró Rapamune® en grageas a 24 voluntarios sanos. Los valores de $C_{m\acute{a}x}$ y $T_{m\acute{a}x}$, y del ABC aumentaron en un 65%, 32% y 23% respectivamente. Por consiguiente, una comida con alto contenido de grasas produjo diferencias en las dos formulaciones con respecto a la velocidad de absorción, pero no en el grado de absorción. Los resultados de un amplio estudio multicéntrico, aleatorio y controlado que comparó Rapamune® Solución Oral con Rapamune® Grageas confirman que las diferencias en la velocidad de absorción no afectan la eficacia del producto.

Rapamune® deberá administrarse siempre de la misma manera ya sea con o alejado de las comidas para minimizar la variabilidad en los niveles sanguíneos. Las pruebas de bioequivalencia basadas en el ABC y la $C_{m\acute{a}x}$ demostraron que Rapamune® administrado con jugo de naranja es equivalente a la administración con agua. Por lo tanto, el jugo de naranja y el agua podrán emplearse indistintamente para diluir Rapamune® para la solución oral. **El jugo de pomelo reduce el metabolismo de la droga mediado por la CYP3A4 y puede intensificar su contratransporte mediado por la P-gp desde los enterocitos del intestino delgado y no debe emplearse para la dilución o para tomar con Rapamune®** (ver sección 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción)

- ***Pacientes con trasplante renal***

Los parámetros farmacocinéticos medios (\pm DS) del sirolimus administrado diariamente como Rapamune® solución oral en combinación con CsA y corticoides en pacientes con trasplante renal se determinaron 1, 3 y 6 meses después del trasplante. No se registraron diferencias significativas en la $C_{m\acute{a}x}$, $t_{m\acute{a}x}$, ABC o CL/F respecto del grupo de tratamiento o al mes. Luego de la administración diaria de la solución oral y las grageas de Rapamune® en pacientes con trasplante renal, las estimaciones de $C_{m\acute{a}x}$, ABC y CL/F no parecieron ser distintas, pero el $t_{m\acute{a}x}$ fue significativamente diferente.

Luego de la administración repetida de Rapamune® solución oral 2 veces por día sin dosis inicial de carga en un estudio de dosis múltiples, la concentración mínima media de sirolimus aumentó aproximadamente 2 a 3 veces en los primeros 6 días de tratamiento, en cuyo momento se alcanzó el estado de equilibrio. La concentración sanguínea mínima media de sirolimus en pacientes que recibieron Rapamune® Solución Oral o Grageas con una dosis de carga 3 veces superior a la dosis de mantenimiento proporcionó concentraciones cercanas a las del estado de equilibrio dentro de las 24 horas después del inicio de la administración de la dosis.

- ***Pacientes de alto riesgo***

Las dosis promedio de Rapamune® y las concentraciones mínimas de sirolimus en sangre total para las grageas administradas diariamente en combinación con ciclosporina o tacrolimus y corticoides en pacientes de alto riesgo sometidos a trasplante renal (ver sección 5.1 Propiedades farmacodinámicas) se resumen en la tabla a continuación.

DOSIS PROMEDIO DE RAPAMUNE® Y CONCENTRACIONES MÍNIMAS DE SIROLIMUS (SD ± MEDIA) EN PACIENTES DE ALTO RIESGO CON TRASPLANTE RENAL DESPUÉS DE LA ADMINISTRACIÓN DE GRAGEAS DE DOSIS MÚLTIPLES

	Tratamiento de Rapamune® con tacrolimus	Rapamune® con tratamiento de ciclosporina
Dosis de Rapamune® (mg/día)		
Mes 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
Sirolimus C _{mín.} (ng/mL) ^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 en el grupo de Rapamune®/Tacrolimus, n=109 en el grupo de Rapamune®/Ciclosporina

b: n=117 en el grupo de Rapamune®/Tacrolimus, n=127 en el grupo de Rapamune®/Ciclosporina

c: Expresados por cromatografía.

Los pacientes tratados con la combinación de Rapamune® y tacrolimus requieren grandes dosis de Rapamune® para lograr las concentraciones de sirolimus recomendadas de los pacientes tratados con la combinación de Rapamune® y Ciclosporina.

Los parámetros farmacocinéticos de sirolimus en pacientes adultos con trasplante renal tras la dosificación múltiple con 2 mg diarios de Rapamune®, en combinación con ciclosporina y corticoides, se resumen en la siguiente tabla.

MEDIA ± SD DE LOS PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS DE SIROLIMUS EN SITUACIÓN DE EQUILIBRIO EN PACIENTES ADULTOS CON TRASPLANTE RENAL TRAS 2 MG DIARIOS DE RAPAMUNE®^{a,b}

	Dosis múltiple (dosis diaria)	
	Solución	Grageas
C _{máx.} (ng/mL)	14,4 ± 5,3	15,0 ± 4,9
t _{máx} (h)	2,1 ± 0,8	3,5 ± 2,4
ABC (ng•h/mL)	194 ± 78	230 ± 67
C _{mín.} (ng/mL) ^c	5,2 ± 2,7	7,6 ± 3,1
CL/F (mL/h/kg)	173 ± 50	139 ± 63

a: En presencia de la ciclosporina administrada 4 horas antes de la dosificación de Rapamune®.

b: En base a los datos recogidos en los meses 1 y 3 posteriores al trasplante.

c: C_{mín.} promedio de más de 6 meses.

Las concentraciones mínimas de sirolimus en sangre total, medidas por LC/MS/MS en pacientes con trasplante renal, se correlacionaron significativamente con ABC_{t,ss}. Al repetirse dos veces al día la administración, sin una dosis de carga inicial en un estudio de múltiples dosis, la concentración mínima promedio de sirolimus aumenta aproximadamente 2 a 3 veces durante los primeros 6 días de tratamiento, momento en el que se alcanza la situación de equilibrio. Una dosis de carga de 3 veces la dosis de mantenimiento proporcionará

concentraciones en estado casi estable dentro de 1 día en la mayoría de los pacientes.

Concentraciones de sirolimus (equivalente cromatográfico) observadas en los estudios clínicos de la Fase 3

Se observaron las siguientes concentraciones de sirolimus (equivalente cromatográfico) en los estudios clínicos de la fase 3 (ver sección 5.1 Propiedades farmacodinámicas, *eficacia clínica*).

El retiro de la ciclosporina y las concentraciones mínimas concurrentes de sirolimus requieren aproximadamente 6 semanas para alcanzar la situación de equilibrio. Habiendo retirado la ciclosporina, se necesitan dosis más grandes de Rapamune® debido a la ausencia del metabolismo de inhibición de sirolimus y al transporte por ciclosporina y para lograr las concentraciones mínimas pretendidas de sirolimus durante la administración de la concentración controlada.

CONCENTRACIONES MÍNIMAS DE SIROLIMUS EN SANGRE TOTAL OBSERVADAS EN PACIENTES DE TRASPLANTE RENAL INSCRIPTOS EN LOS ESTUDIOS DE LA FASE 3

Población de pacientes (Número del estudio)	Tratamiento	Año 3			
		Media (ng/mL)	Percentiles 10 a 90 (ng/mL)	Media (ng/mL)	Percentiles 10 a 90 (ng/mL)
Estudio 301	Rapamune (2 mg/día) + CsA	7,2	3,6 – 11 ^a	–	–
	Rapamune (5 mg/día) + CsA	14	8 – 22 ^a	–	–
Riesgo bajo a moderado Estudio 310	Rapamune + CsA	8,6	5 – 13 ^b	9,1	5,4 – 14
	Rapamune solo	19	14 – 22 ^b	16	11 – 22
Riesgo elevado Estudio 903		15,7	5,4 – 27,3 ^c		
		11,8	6,2 – 16,9 ^d		
	Rapamune + CsA	11,5	6,3 – 17,3 ^e	–	–

a: Mes 6

b: Meses 4 a 12

c: Hasta la semana 2; la CsA min observada era 217 (56 – 432) ng/mL

d: Semana 2 a semana 26; el rango min de la CsA observado fue 174 (71 – 288) ng/mL

e: Semana 26 a semana 52; la CsA min observada fue 136 (54,5 – 218) ng/mL

- ***Pacientes con insuficiencia renal***

La excreción renal de la droga o de sus metabolitos es mínima. La farmacocinética del sirolimus se esperaría que fuera similar en distintas poblaciones con función renal entre normal y ausente (pacientes bajo diálisis).

- **Pacientes con insuficiencia hepática**

Rapamune® (15 mg) fue administrado como una dosis oral única por solución oral a sujetos con función hepática normal y a pacientes con deterioro hepático primario con clasificación Child-Pugh A (Leve), B (Moderada) o C (Severa). Comparado con los valores del grupo con función hepática normal, los pacientes con deterioro hepático leve, moderado y severo tuvieron valores medios 43%, 94% y 189% respectivamente más altos para ABC y valores medios 22%, 78%, and 159% respectivamente más altos para $t_{1/2}$ de sirolimus y tuvieron valores medios decrecientes de manera constante para sirolimus CL/F. La tasa de absorción de sirolimus no fue alterado por la enfermedad hepática, como se evidencia en la ausencia de cambios en los valores $C_{máx}$ y $t_{máx}$. La dosis de mantención de Rapamune® debería ser reducida en aproximadamente un tercio en los pacientes con deterioro hepático leve a moderado y en aproximadamente la mitad en pacientes con deterioro hepático severo (ver sección 4.2 Posología y método de administración). En pacientes con deterioro hepático, es necesario monitorear los niveles sanguíneos totales de sirolimus. En los pacientes con deterioro hepático severo, se debería considerar monitoreos cada 5 a 7 días por un período más largo de tiempo después de ajustes de la dosis o después la dosis de carga debido a la demora en alcanzar el estado estable debido a la prolongada vida media.

- **Niños**

Se recabaron datos farmacocinéticos del sirolimus en estudios de concentración controlada en pacientes pediátricos con trasplante renal que también recibían ciclosporina y corticoides. Los rangos deseados de concentración mínima fueron de 10-20 ng/mL para los 21 niños que recibieron las grageas o de 5-15 ng/mL para el único niño que recibió la solución oral. Los niños entre 6 y 11 años ($n = 8$) recibieron dosis medias \pm DS de $1,75 \pm 0,71$ mg/día ($0,064 \pm 0,018$ mg/kg, $1,65 \pm 0,43$ mg/m²). Los niños entre 12 y 18 años ($n = 14$) recibieron dosis medias \pm DS de $2,79 \pm 1,25$ mg/día ($0,053 \pm 0,0150$ mg/kg, $1,86 \pm 0,61$ mg/m²). En el momento del muestreo sanguíneo de sirolimus para la evaluación farmacocinética, la mayoría (80%) de estos pacientes pediátricos habían recibido la dosis de sirolimus 16 horas después de la única dosis diaria de ciclosporina.

PARAMETROS FARMACOCINÉTICOS DE SIROLIMUS (MEDIA \pm DS) EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON TRASPLANTE RENAL (CONTROL DE CONCENTRACIÓN DE DOSIS MULTIPLE)^{a,b}

Edad (años)	<i>n</i>	Peso (kg)	$C_{máx,ss}$ (ng/mL)	$T_{máx,ss}$ (h)	$C_{min,ss}$ (ng/mL)	$ABC_{T,ss}$ (ng *h/mL)	CL/F^c (mL/h/kg)	CL/F^c (l/h/m ²)
6 – 11	8	27 \pm	22,1 \pm 8,9	5,88 \pm	10,6 \pm 4,3	356 \pm 127	214 \pm 129	5,4 \pm 2,8
		10	34,5 \pm	4,05	14,7 \pm 8,6	466 \pm 236		4,7 \pm 1,9
12- 18	14	52 \pm 15	12,2	2,7 \pm 1,5			136 \pm 57	

- a: Sirolimus coadministrado con ciclosporina solución oral (MODIFICADA) (Por ej., Neoral Solución oral) y/o cápsulas de ciclosporina (MODIFICADA) (p. ej., Neoral Cápsulas de gelatina blanda).
- b: Según determinación por cromatografía líquida/espectrometría de masa en tándem (LC/MS/MS).
- c: Aclaramiento de dosis oral ajustado por peso corporal (kg) o área de superficie corporal (m²)

La siguiente tabla presenta los datos farmacocinéticos obtenidos de pacientes pediátricos dializados con insuficiencia renal crónica que recibieron Rapamune[®] sirolimus solución oral.

PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS (MEDIA \pm DS) DE SIROLIMUS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA ESTABLE MANTENIDOS BAJO HEMODIALISIS O DIALISIS PERITONEAL (DOSIS ÚNICA DE 1, 3, 9 Y 15 MG/M²)*

Grupo Etario (a)	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 los pacientes recibieron Rapamune[®] solución oral

- **Ancianos**

Los estudios clínicos llevados a cabo con Rapamune[®] no incluyeron suficiente cantidad de pacientes >65 años como para determinar si responden en forma diferente a los pacientes más jóvenes. Los datos sobre la concentración mínima de sirolimus después de la administración de Rapamune[®] solución oral en 35 pacientes con trasplante renal >65 años fueron similares a los de la población adulta (n=822) de 18 a 65 años.

- **Sexo**

El aclaramiento de la dosis oral de sirolimus después de la administración de Rapamune[®] solución oral en los varones fue un 12% inferior al de las mujeres; los hombres presentaron una t_{1/2} significativamente más prolongada que las mujeres (72,3 versus 61,3 horas). Se observaron efectos similares entre hombres y mujeres en el aclaramiento y t_{1/2} de la dosis oral después de la administración de Rapamune[®] en grageas. Estas diferencias farmacocinéticas no requieren ajustes de dosis en función del sexo.

- **Raza**

En los amplios estudios de fase III que emplearon Rapamune[®] y ciclosporina microemulsión (ciclosporina, USP) MODIFICADA)- no se observaron diferencias significativas en las concentraciones mínimas medias de sirolimus o en el ABC con el tiempo entre pacientes de raza negra (n=139) y otras razas (n=724) durante los primeros 6 meses después del trasplante con dosis de 2 mg/día y 5 mg/día de Rapamune[®] solución oral.

5.3. Datos preclínicos de seguridad

- **Carcinogenicidad**

Se llevaron a cabo estudios de carcinogenicidad en ratones y ratas. En el estudio en ratones hembra de 86 semanas de duración con 4 dosificaciones que eran aproximadamente 16 a 135 veces las dosis clínicas (ajustadas por área de superficie corporal) se registró un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de linfomas malignos con todas las dosis en comparación con los controles. En un segundo estudio en ratones a dosis que fueron

aproximadamente 3 a 16 veces la dosis clínica (ajustado al área de superficie corporal) el adenoma hepatocelular y el carcinoma en machos fueron considerados relacionados a sirolimus. El estudio en ratas de 104 semanas de duración con dosis aproximadamente 0,4 a 1 vez las dosis clínicas (ajustadas por área de superficie corporal), reveló un incremento estadísticamente significativo en la incidencia de adenoma testicular en el grupo que recibió la dosis más alta.

- ***Mutagenicidad***

El sirolimus no demostró ser genotóxico en el ensayo *in vitro* de mutación inversa bacteriana ensayo de aberraciones cromosómicas en células ováricas de hámster chino, ensayo de mutación de avance en células de linfoma de ratones o en el ensayo *in vivo* de micronúcleos en ratones.

- ***Toxicología reproductiva***

El sirolimus resultó embrio y fetotóxico en ratas con dosis de 0,1 mg/kg y superiores (aproximadamente de 0,2 a 0,5 veces las dosis clínicas ajustadas por área de superficie corporal). La toxicidad embrionaria/fetal se manifestó en mortalidad y pesos fetales reducidos (con retardos asociados en la osificación esquelética). Sin embargo, no se evidenció teratogénesis. En combinación con CsA, las ratas registraron mayor mortalidad embriofetal en comparación con sirolimus solo. No se observaron efectos sobre el desarrollo en conejos con dosis maternas tóxicas de 0,05 mg/kg (aproximadamente de 0,3 a 0,8 veces las dosis clínicas ajustadas por área de superficie corporal).

No se observó efecto alguno sobre la fertilidad en ratas hembra después de la administración de dosis de hasta 0,5 mg/kg de sirolimus (aproximadamente 1 a 3 veces las dosis clínicas ajustadas por área de superficie corporal). En ratas macho, se produjo una ligera reducción de la fertilidad en comparación con los controles con dosis de 2 mg/kg (aproximadamente 4 a 11 veces las dosis clínicas ajustadas por área de superficie corporal). Un segundo estudio falló al confirmar estos hallazgos. Se observaron reducciones en los pesos testiculares y/o lesiones histológicas (por ej. atrofia tubular y células tubulares gigantes) en ratas después de dosis de 0,65 mg/kg (aproximadamente 1 a 3 veces las dosis clínicas ajustadas por área de superficie corporal) y superiores y en un estudio en monos con 0,1 mg/kg (aproximadamente de 0,4 a 1 vez las dosis clínicas ajustadas por área de superficie corporal) y dosis superiores. Los recuentos espermáticos se redujeron en ratas macho después de la administración de sirolimus durante 13 semanas con dosis de 6 mg/kg (aproximadamente 12 a 32 veces las dosis clínicas ajustadas por área de superficie corporal), pero mejoraron 3 meses después de interrumpir la administración.

6. CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Rapamune® Solución Oral 1 mg/mL

Polisorbato 80 y Phosal 50 PG® (fosfatidilcolina, ácidos grasos de soya, etanol, monoglicéridos, propilenglicol, ascorbil palmitato), c.s.

6.2 Incompatibilidades

Se deberá emplear un vaso de vidrio o plástico para la dilución de Rapamune® solución oral antes de su administración.

6.3 Vida útil

Rapamune® Solución Oral 1 mg/mL

24 meses

6.4 Precauciones especiales de almacenamiento

Los frascos de Rapamune® solución oral deben ser almacenados protegidos de la luz y refrigerados, entre 2°C y 8°C (36°F a 46°F). Una vez abierto el frasco, su contenido debe ser usado dentro de un plazo de un mes almacenado entre 2°C y 8°C.

Se proporciona una jeringa (color ámbar) y tapas para la dosificación. La jeringa debe desecharse después de un uso. Después de la dilución, la preparación debe ser usada inmediatamente.

Rapamune® solución oral que se suministra en frascos puede desarrollar un ligero enturbiamiento cuando es refrigerado. Si tal enturbiamiento ocurre permita que el producto adquiera la temperatura ambiente y agite suavemente hasta que el enturbiamiento desaparezca. La presencia de este enturbiamiento no afecta la calidad del producto.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Rapamune® Solución Oral 1 mg/mL

Frasco de vidrio ámbar tipo III etiquetado, con tapa plástica a prueba de niños y con sello interno de PEBD, con tapa adaptador de plástico anexa, llenado con solución oral, contenido en estuche interno individual; jeringas desechables dosificadoras de polipropileno de color ámbar y tapa de polietileno de baja densidad de color ámbar, un adaptador para la jeringa y un estuche de viaje, contenidas en un estuche de cartulina impresa.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otros manejos

Manipulación de Rapamune® solución oral

Dado que Rapamune® no se absorbe a través de la piel, no hay precauciones especiales. Sin embargo, si ocurre contacto directo con la piel o membranas mucosas, lave cuidadosamente con agua y jabón; enjuague los ojos con agua corriente.

La jeringa de dosificación oral de color ámbar debiera ser usada para retirar la cantidad prescrita de Rapamune® solución oral desde el frasco. Vacíe la cantidad correcta de

Rapamune® de la jeringa a un contenedor plástico o de vidrio que contenga a lo menos 60 mL de agua o jugo de naranja. No se debe usar jugo de pomelo u otros líquidos para dilución. Agite vigorosamente y beba de una vez. Enjuague el contenedor de vidrio con 120 mL de agua o jugo de naranja adicional, agite vigorosamente y beba inmediatamente.

Su venta requiere receta médica.

Documento de referencia utilizado para la actualización: CDS Versión 44.0

Para mayor información, se puede contactar con:

Pfizer Chile S.A.
Depto. Médico.
Teléfono: 2-22412035

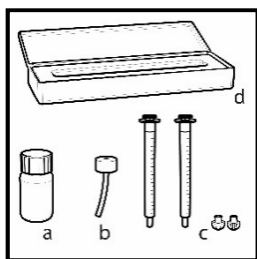
7. INSTRUCCIONES PARA EL PACIENTE PARA LA ADMINISTRACIÓN DE RAPAMUNE® Solución Oral 1 mg/mL

Asegúrese de leer y comprender las siguientes instrucciones para diluir y tomar la solución oral de Rapamune®. Consulte a su farmacéutico o médico si no está seguro.

Importante:

- Siempre mantenga el frasco en posición vertical.
- Cuando se refrigera, la solución puede desarrollar un ligero enturbiamiento. Si esto pasa, deje que Rapamune® solución oral adquiera la temperatura ambiente y agite hasta que el enturbiamiento desaparezca. La presencia de este enturbiamiento no afecta la calidad del producto.
- Solamente debe usar recipientes de vidrio o plástico para diluir Rapamune® solución oral.

Cada caja de Rapamune® Solución Oral contiene:



- a) un frasco de vidrio ámbar de 60 mL (2 onzas) de sirolimus (concentración de 1 mg/mL)
- b) 1 inserto adaptador de jeringa oral para encajar en el cuello del frasco
- c) suficientes jeringas orales ámbar u tapas para dosificación diaria
- d) 1 recipiente de transporte

También necesitará:

- Un recipiente de vidrio o plástico
- 180 mL (6 onzas) de agua o jugo de naranja únicamente



Figura 1: Abra el frasco de solución

1. Abra el frasco de solución. Retire la tapa de seguridad apretando las lengüetas sobre la tapa y dando vuelta en el sentido contrario a las manecillas del reloj (Figura 1).



Figura 2: Inserte el ensamblaje adaptador

2. Al usar por primera vez, inserte el ensamblaje adaptador de la jeringa oral (tubo de plástico con tapón) firmemente en el frasco, hasta que esté nivelado con la parte superior del frasco (Figura 2). No retire el ensamblaje adaptador del frasco una vez que haya sido insertado.



Figura 3: Inserte la jeringa



Figura 4: Retire la solución



Figura 5: Tape la jeringa



Figura 6: Coloque la jeringa en el recipiente de transporte



Figura 7: Vacíe la jeringa en un vaso.

3. Para cada uso, inserte firmemente una de las jeringas ámbar nuevas y desechables con el émbolo totalmente deprimido, en la abertura del adaptador (Figura 3).
4. Retire la cantidad prescrita de Rapamune® solución oral tirando suavemente el émbolo de la jeringa, hasta que la parte inferior de la línea negra en el émbolo esté nivelada con la marca apropiada de la jeringa para la dosis prescrita. Siempre mantenga el frasco en una posición vertical. Si se forman burbujas en la jeringa, vacíe la jeringa en el frasco y repita el Paso 4 (Figura 4). Es posible que deba repetir el Paso 4 más de una vez para administrar su dosis.
5. Puede haber recibido instrucciones de transportar su medicamento con Ud. Si es necesario transportar una jeringa llena, coloque una tapa firmemente sobre la jeringa – la tapa deberá encajar en su sitio (Figura 5).
6. Luego coloque la jeringa tapada en el recipiente de transporte incluido (Figura 6). Recuerde mantener este medicamento fuera del alcance de los niños.
7. Tomar la dosis de Solución Oral de Rapamune®:
 - Vacíe la jeringa en un recipiente de vidrio o plástico que contenga cuanto menos 2 onzas (1/4 de taza; 60 mL) de agua o jugo de naranja, agite vigorosamente durante un (1) minuto, y beba inmediatamente (Figura 7).
 - Vuelva a llenar el vaso con al menos 1/2 taza ó 120 mL de agua o jugo de naranja, agite vigorosamente de nuevo, y beba la solución de enjuague. NO debe usar jugo de manzana, jugo de pomelo u otros líquidos. Solamente debe usar recipientes de vidrio o plástico para diluir Rapamune® solución oral.
 - La jeringa y la tapa deben ser usadas sólo una vez, y luego desechadas.



Figura 8: Almacene en el refrigerador

8. Siempre almacene los frascos del medicamento en el refrigerador. Cuando sea refrigerada, puede desarrollarse un ligero enturbiamiento de la solución. La presencia de este enturbiamiento no afecta la calidad del producto. Si esto pasa, deje que Rapamune® solución oral adquiera la temperatura ambiente y agite hasta que el enturbiamiento desaparezca. Si es necesario limpiar la boca del frasco antes de regresar el producto al refrigerador, limpie con un paño seco para evitar introducir agua o cualquier otro líquido en el frasco.