FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
RAPAMUNE® Grageas 0,5 mg
RAPAMUNE® Grageas 1 mg
RAPAMUNE® Grageas 2 mg
(Sirolimus)

Lea cuidadosamente este folleto antes de la administración de este medicamento:
- Este folleto contiene un resumen de información importante acerca de su tratamiento.
- Guarde este folleto. Tal vez quiera volver a leerlo.
- Si tiene cualquier duda o no está seguro de algo, pregunte a su doctor o químico-farmacéutico.
- Verifique que este medicamento corresponda exactamente al indicado por su médico.

En este prospecto:

1. Qué es Rapamune y para qué se utiliza.
2. Antes de que usted tome Rapamune.
3. Posología – Forma de Administración de Rapamune.
4. Posibles efectos secundarios.
5. Conservación de Rapamune.
6. Información adicional

- Rapamune® está disponible para administración oral, con grageas que contienen 0,5 mg, 1 mg y 2 mg de sirolimus.
- Excipientes: Alcohol isopropílico, N-butil alcohol, celulosa microcristalina, cera carnauba, dióxido de titanio, barniz farmacéutico, estearato de magnesio, hidróxido de amonio al 28%, lactosa monohidrato, macrogol 20000, monooleato de glicerilo, óxido de hierro amarillo [Rapamune 0.5mg y 2mg], óxido de hierro marrón (café) [Rapamune 0.5mg y 2mg], óxido de hierro rojo, macrogol 8000, poloxámero 188, povidona K29/32, propilenglicol, sacarosa, simeticona, sulfato de calcio anhidro, talco, vitamina E, goma laca.

1. QUÉ ES RAPAMUNE Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Rapamune® pertenece a un grupo de medicamentos denominados inmunosupresores. Le ayuda a controlar su sistema inmune corporal después de haber recibido un trasplante de órganos ya sea en paciente con riesgo inmunológico leve a moderado y en pacientes con alto riesgo inmunológico. Se usa para impedir que usted rechace los órganos trasplantados y normalmente se usa combinado con otros fármacos, tales como tacrolimus, ciclosporina y corticoides.

2. ANTES DE QUE USTED TOME RAPAMUNE

No tome Rapamune:

Si Ud. tiene hipersensibilidad (es alérgico) a sirolimus o a cualquiera de los otros ingredientes de Rapamune.

Tenga especial cuidado con Rapamune:

Si tiene algún problema hepático o ha tenido alguna enfermedad que pueda haber afectado a su hígado, por favor, dígaselo a su médico ya que esto puede afectar la dosis de Rapamune que usted recibe.

Los fármacos inmunosupresores pueden reducir su capacidad corporal de combatir las infecciones y puede aumentar el riesgo de desarrollar cáncer en los tejidos linfoides y en la piel.

No es recomendable la administración de Rapamune para trasplante de hígado y pulmón.

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.

Toma de otros medicamentos:

¿Está tomando, o ha tomado recientemente algún otro medicamento, incluso no recetado para usted?

Algunos medicamentos pueden interferir con la acción de Rapamune. En particular, informe a su médico o farmacéutico si está tomando cualquiera de los siguientes fármacos:

- Cualquier otro agente inmunosupresor, excepto la ciclosporina y los corticoides recetados por su médico.
- Antibióticos o medicamentos antifúngicos usados para tratar infecciones, por ejemplo, rifampicina, claritromicina, eritromicina, troleandomicina, rifabutina, clotrimazol, fluconazol, itraconazol, ketoconazol o voriconazol.
- Medicamentos para la hipertensión o medicamentos para problemas cardíacos, incluyendo nicardipino, verapamilo y diltiazem.
- Medicamentos antiepilépticos, incluyendo carbamazepina, fenobarbital y fenitoína.
- Medicamentos utilizados para el tratamiento de úlceras u otros problemas gastrointestinales tales como cisaprida, metoclopramida.
- Otros fármacos como: Bromocriptina, cimetidina, danazol, letermovir o inhibidores de proteasas.
- Preparados a base de hierbas medicinales: Hierba de San Juan (hipéricos (*Hipericum perforatum*, hipericina).

- Se han notificado casos de aumento de los niveles sanguíneos de sirolimus durante el uso concomitante con cannabidiol.

Embarazo
Rapamune no debe utilizarse durante el embarazo a no ser que su médico le indique que es necesario.
Rapamune debe ser empleado durante el embarazo solo si el beneficio es mayor que el riesgo potencial para el embrión o feto.

Lactancia
No se sabe si Rapamune se transfiere a la leche materna. Pida consejo a su médico antes de amamantar a su bebé, quien le indicará suspender la lactancia o el medicamento, de acuerdo a la necesidad de su caso.

Conducción y uso de máquinas
No se han realizado estudios específicos de Rapamune sobre la capacidad de conducir y de manejar máquinas. Si tiene alguna duda, consulte a su médico.

Exposición a la luz solar
La exposición a la luz solar o los rayos UV deberá ser limitada por el uso de ropa protectora y el uso de pantalla solar con un alto factor de protección debido al aumento del riesgo de cáncer de piel.

Prueba de laboratorio
Es prudente monitorear los niveles sanguíneos de sirolimus en pacientes en quienes sea probable que el metabolismo de fármacos esté alterado, en pacientes ≥ 13 años de edad que pesen menos de 40 kg, en pacientes con deterioro hepático; y durante la administración concurrente de inductores e inhibidores fuertes de CYP3A4.

Toma de Rapamune con los alimentos y bebidas

Rapamune debe ser tomado siempre de la misma manera, con o sin comida.
Tome Rapamune con agua o jugo de naranja. **No tome Rapamune con jugo de pomelo u otros líquidos.**

3. POSOLOGÍA – FORMA DE ADMINISTRACIÓN DE RAPAMUNE®

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.

Se recomienda monitoreo terapéutico para todos los pacientes que reciben Rapamune.

Su médico tratante debe indicar la posología y el tiempo de tratamiento apropiado a su caso particular, no obstante, la dosis usual recomendada es:

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.

Se recomienda administrar inicialmente Rapamune grageas 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.

- **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 se aproximaron a estos rangos.

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 incrementarse para suplir la ausencia de CsA.

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. 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 en base al 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 administrados 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 hasta 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.

- **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.

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.

Ajustes de dosis

La dosificación inicial para pacientes de $\geq$ 13 años de edad que pesen menos de 40 kg debe ajustarse, con base en el área de superficie corporal, a 1 mg/m^2 /día. La dosis de carga debe ser de 3 mg/m^2.

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.

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.

Si usted toma más Rapamune del que debiera

Si usted ha tomado más medicamento del que se le dijo, vaya inmediatamente al médico o al departamento de urgencias del hospital más cercano. Lleve siempre con usted el frasco o el sobre del medicamento con la etiqueta, aunque esté vacío.

Si olvidó tomar Rapamune

Si olvidó tomar Rapamune, tómeselo tan pronto como lo recuerde excepto si tiene que tomar la dosis de ciclosporina en menos de 4 horas. En este caso, no tome la dosis de Rapamune que falta, pero continúe tomando el medicamento de la manera habitual. No tome una dosis doble para compensar una dosis que se le ha olvidado, y siempre tome Rapamune y ciclosporina con una diferencia de aproximadamente 4 horas.
Si olvida tomar una dosis de Rapamune, debe informar a su médico.

4. POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS

Al igual que todos los medicamentos, Rapamune puede tener efectos secundarios. Sin embargo, como Rapamune se toma junto con otros medicamentos, los efectos indeseables no siempre pueden atribuirse con certeza absoluta a Rapamune.

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
		0,9

Reacciones Adversas - Profilaxis de Rechazo de Órganos en Trasplante Renal (N=1501)		
Clasificación por Órgano-Sistema	**Termino de reacción adversa**	**Frecuencia n/N** (%)
	Infección por micobacterias (incluyendo tuberculosis) Infección por el virus de Epstein-Barr	0,8
Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluyendo quistes y pólipos)	Carcinoma basocelular Carcinoma de células escamosas de la piel Linfoma Melanoma maligno Trastorno linfoproliferativo post-trasplante Carcinoma neuroendocrino de la piel	2,9 2,3 0,8 0,5 0,4 No se conoce*
Desórdenes de la sangre y el sistema linfático	Anemia Trombocitopenia Leucopenia Síndrome hemolítico urémico Neutropenia Pancitopenia Púrpura trombocitopénica trombótica	48,8 21,4 11,4 3,1 1,7 0,6 0,2
Desórdenes del sistema inmune	Hipersensibilidad (incluyendo angioedema, reacciones anafilácticas/anafilactoideas)	2,3
Desórdenes del metabolismo y nutrición	Hiperlipidemia (incluyendo hipercolesterolemia) Hipertrigliceridemia Hiperglucemia Hipofosfatemia Hipopotasemia Diabetes mellitus Retención de líquidos	63,9 42,5 24,3 18,3 17,7 11,3 10,2
Desórdenes del sistema nervioso	Cefalea Síndrome de encefalopatía posterior reversible	30,8 No se conoce*
Desórdenes cardíacos	Taquicardia Derrame pericárdico	15,1 1,0
Desórdenes vasculares	Hipertensión Linfocele Trombosis venosa (incluyendo trombosis venosa profunda) Linfedema	51,8 15,3 8,9 0,5
Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastínicos	Epistaxis Derrame pleural Neumonitis Embolia pulmonar	7,9 4,3 1,7 1,4

Reacciones Adversas - Profilaxis de Rechazo de Órganos en Trasplante Renal (N=1501)		
Clasificación por Órgano-Sistema	**Termino de reacción adversa**	**Frecuencia n/N (%)**
	Hemorragia pulmonar Proteinosis alveolar	0,1 0,07
Desórdenes gastrointestinales	Diarrea Náusea Estreñimiento Dolor abdominal Estomatitis Ascitis Pancreatitis	39,0 33,1 29,1 27,6 8,6 3,0 1,4
Desórdenes de la piel y el tejido subcutáneo	Acné Erupción cutánea Dermatitis exfoliativa Vasculitis por hipersensibilidad	21,1 14,1 0,7 0,07
Desórdenes musculoesqueléticos, del tejido conectivo	Artralgia Osteonecrosis	29,1 4,3
Desórdenes renales y urinarios	Proteinuria Glomerulosclerosis focal segmentaria Síndrome nefrótico	13,2 0,8 0,4
Sistema Reproductor y desórdenes de las mamas	Trastornos menstruales (incluyendo amenorrea y menorragia) Quistes en los ovarios	18,2 7,5
Desórdenes generales y del sitio de administración	Edema periférico Dolor Fiebre Edema Problemas de cicatrización	61,0 58,8 36,4 31,6 11,2
Investigaciones	Elevación de creatinina en sangre Anormalidades en las pruebas de la función hepática (incluyendo elevación de alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa) Elevación de deshidrogenasa láctica en sangre	43,7 25,9 17,5

***** Reacción adversa identificada post-comercialización.

Si tiene alguna duda acerca de cualquier efecto secundario o si aprecia efectos secundarios no mencionados en este folleto, por favor comuníqueselo a su médico.

5. CONSERVACIÓN DE RAPAMUNE

Las grageas de Rapamune 0,5 mg, 1 mg y 2 mg deben ser almacenadas a no más de 25°C.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Nombre y dirección del Titular y Fabricante: Ver información contenida en el estuche.

Documento de referencia utilizado para la actualización: CDS Versión 44.0

Mantener lejos del alcance de los niños.
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
No repita el tratamiento sin consultar antes con el médico.
No recomiende este medicamento a otra persona.

Para mayor información acerca de RAPAMUNE grageas 0,5 mg, 1 mg y 2 mg, favor contactarse con el Departamento Médico de Pfizer Chile S.A., teléfono: 2-22412035.

Acceda al folleto aprobado aquí: