RAPAMUNE
Sirolimus
Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada Industria Irlandesa

"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica."

COMPOSICIÓN
Cada comprimido recubierto contiene:

	Rapamune 0,5 mg	Rapamune 1 mg	Rapamune 2 mg
Sirolimus (NanoCrystal®)	0,5 mg	1 mg	2 mg
Azúcar	215,7 mg	215,8 mg	214,38 mg
Lactosa	86,4 mg	86,4 mg	86,4 mg
Polietilenglicol 8000	28,8 mg	28,8 mg	28,8 mg
Sulfato de calcio	10,7 mg	10,7 mg	10,7 mg
Celulosa microcristalina	7,83 mg	8,034 mg	7,73 mg
Shellac	5,62 mg	5,62 mg	5,62 mg
Talco	4,20 mg	4,20 mg	4,20 mg
Poloxamer	0,255 mg	0,51 mg	1,02 mg
Dióxido de titanio	1,95 mg	1,023 mg	1,14 mg
Estearato de magnesio	0,600 mg	0,600 mg	0,600 mg
Povidona	0,587 mg	0,587 mg	0,587 mg
Polietilenglicol 20000	0,300 mg	0,300 mg	0,300 mg
Vitamina E	0,051 mg	0,051 mg	0,051 mg
Monooleato de glicerilo	0,150 mg	0,150 mg	0,150 mg
Cera carnauba	0,079 mg	0,079 mg	0,079 mg
Óxido de hierro amarillo	0,154 mg	---	0,092 mg
Óxido de hierro marrón	0,062 mg	---	0,012 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Agente inmunosupresor.
Código ATC: L04AA10

INDICACIONES
Rapamune (sirolimus) está indicado para la profilaxis del rechazo de órganos en pacientes a partir de los 13 años de edad que reciben trasplantes renales.

En los pacientes con riesgo inmunológico leve a moderado: Se recomienda utilizar Rapamune inicialmente en un esquema con ciclosporina y corticosteroides; se suspenderá la ciclosporina entre los dos y los cuatro meses después del trasplante (ver Posología y Modo de Administración).

En pacientes de alto riesgo inmunológico (definidos como receptores de trasplante de raza negra y/o receptores de retrasplante 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 recomienda emplear Rapamune en combinación con ciclosporina y corticoides durante el primer año después del trasplante (ver Posología y Modo de Administración y Estudios Clínicos).

Limitaciones de uso en trasplante renal
No se ha evaluado el retiro de la ciclosporina en pacientes con rechazo agudo grado III de Banff 93 o rechazo vascular antes del retiro de la ciclosporina, pacientes dializados o con creatinina sérica > 4,5 mg/dL, pacientes de raza negra, pacientes con retrasplante renal, con multitrasplante de órganos o en pacientes con alto panel de anticuerpos reactivos (ver Estudios Clínicos).

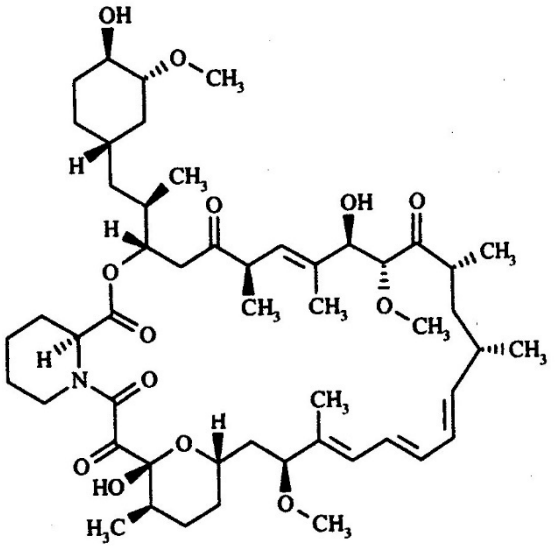
En pacientes de alto riesgo inmunológico: No se ha evaluado la seguridad y eficacia de estas combinaciones en

pacientes de alto riesgo por un período superior a 1 año; por lo tanto, después del primer año postrasplante, se deberá considerar el ajuste al régimen inmunosupresor en base al estado clínico del paciente (ver Estudios Clínicos).

En pacientes pediátricos: la seguridad y eficacia de Rapamune no ha sido establecida en pacientes < 13 años de edad, o en pacientes pediátricos (< 18 años de edad), con trasplante renal, considerados de alto riesgo inmunológico (ver Reacciones Adversas y Estudios Clínicos).
La seguridad y eficacia del uso *de novo* de Rapamune sin ciclosporinas, no ha sido establecida en pacientes con trasplante renal (ver Advertencias y Precauciones).
La seguridad y eficacia de los inhibidores conversores de calcineurina de Rapamune en el mantenimiento de los pacientes trasplantados, no ha sido establecida (ver Estudios Clínicos).

Tratamiento de pacientes con linfangioleiomiomatosis
Rapamune (sirolimus) está indicado para el tratamiento de pacientes con linfangioleiomiomatosis (LAM).

DESCRIPCION
Rapamune (sirolimus) es un agente inmunosupresor inhibidor de la diana de rapamicina en mamíferos (mTOR por sus siglas en inglés). El sirolimus es una lactona macrocíclica producida por el *Streptomyces hygroscopicus*, cuyo nombre químico 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*, 34a*S*) 9, 10, 12, 13, 14, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 32, 33, 34, 34a -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. Su fórmula molecular es $C_{51}H_{79}NO_{13}$ y su peso molecular 914,2. A continuación, figura la fórmula estructural del sirolimus.



Sirolimus es un polvo blanco a blancuzco y es insoluble en agua, pero soluble en alcohol bencílico, cloroformo, acetona y acetonitrilo.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS
Mecanismo de acción
El sirolimus inhibe la activación y proliferación de los linfocitos T que se producen como respuesta a la estimulación inducida por antígenos y citoquinas (interleucina [IL]-2, IL-4 e IL-15), por un mecanismo diferente del observado con otros inmunosupresores. El sirolimus también inhibe la producción de anticuerpos. En las células, el sirolimus se une a la inmunofilina, proteína ligadora de la FK-12 (FK Binding Protein-12, FKBP-12), para generar un complejo inmunosupresor. El complejo sirolimus: FKBP-12 no ejerce efecto alguno sobre la actividad de la calcineurina. Este complejo se une e inhibe la activación del "objetivo de la rapamicina" de los mamíferos (mammallian Target of Rapamycin, mTOR), una quinasa reguladora importante. Esta inhibición suprime la proliferación de las células T inducida por las citoquinas, inhibiendo así la progresión de las fases G1 a S del ciclo celular.
Los inhibidores de la diana de rapamicina en mamíferos (mTOR por sus siglas en inglés) como el sirolimus han demostrado *in vitro* la inhibición de la producción de ciertos factores de crecimiento que puede afectar la angiogénesis, proliferación de fibroblastos y permeabilidad vascular.

Los estudios llevados a cabo en modelos experimentales en ratones, ratas, cerdos, perros y/o monos sobrevivientes, muestran que el sirolimus prolonga la sobrevida de los injertos (riñón, corazón, piel, células de islotes, intestino delgado, pancreático-duodenal y médula ósea). El sirolimus previene el rechazo agudo de los aloinjertos de corazón y riñón en ratas y prolonga la sobrevida del órgano en ratas presensibilizadas. En algunos estudios, el efecto inmunosupresor del sirolimus perduró hasta seis meses después de la interrupción del tratamiento. Este efecto de tolerancia es específico para los aloantígenos.
En modelos (roedores) con enfermedad autoinmune, el sirolimus suprime los eventos mediados por fenómenos inmunológicos asociados con: lupus eritematoso sistémico, artritis inducida por colágeno, diabetes autoinmune tipo I, miocarditis autoinmune, encefalomielitis alérgica experimental, enfermedad injerto versus huésped y uveorretinitis autoinmune.
La linfangioleiomiomatosis consiste en la infiltración del tejido pulmonar con células similares a las del músculo liso, que albergan mutaciones inactivadoras del gen del complejo de esclerosis tuberosa (TSC) (células LAM). La pérdida de la función del gen TSC activa la ruta de señalización mTOR, dando como resultado la proliferación celular y la liberación de factores de crecimiento linfangiogénicos. Sirolimus inhibe la vía mTOR activada y, por tanto, la proliferación de células LAM.

FARMACODINAMIA
La administración por vía oral de Rapamune, a dosis de 2 mg/día y 5 mg/día, redujo significativamente la incidencia de rechazo de órganos en pacientes con trasplante renal de leve a moderado riesgo inmunológico a los 6 meses tras el trasplante, en comparación con azatioprina o placebo (ver Estudios Clínicos). No hubo ninguna ventaja demostrable en la eficacia de una dosis de mantenimiento diaria de 5 mg con una dosis de carga de 15 mg sobre una dosis de mantenimiento diaria de 2 mg con una dosis de carga de 6 mg. El monitoreo terapéutico del fármaco debe usarse para mantener los niveles de sirolimus dentro del rango objetivo (ver Posología y Modo de Administración).

FARMACOCINÉTICA
La actividad farmacocinética de sirolimus, ha sido determinada luego de la administración en pacientes sanos, pacientes pediátricos, pacientes con deterioro hepático y pacientes con trasplante renal.
Los parámetros farmacocinéticos de sirolimus en pacientes adultos con trasplante renal de riesgo inmunológico de bajo a moderado después de la administración de dosis múltiples de Rapamune 2 mg, en combinación con ciclosporina y corticoides, se resumen en la siguiente tabla.

PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS DE SIROLIMUS EN ESTADO ESTABLE (MEDIA ± DS) EN PACIENTES ADULTOS CON TRASPLANTE RENAL DE RIESGO INMUNOLÓGICO DE BAJO A MODERADO LUEGO DE LA ADMINISTRACIÓN DE RAPAMUNE 2 mg DIARIOS[a,b]

	Dosis múltiples (dosis diaria)	
	Solución	**Comprimidos**
C_{max} (ng/mL)	14,4 ± 5,3	15,0 ± 4,9
t_{max} (h)	2,1 ± 0,8	3,5 ± 2,4
ABC (ng•h/mL)	194 ± 78	230 ± 67
C_{min} (ng/mL)[c]	7,1 ± 3,5	7,6 ± 3,1
CL/F (mL/h/kg)	173 ± 50	139 ± 63

a: En presencia de ciclosporina administrada 4 horas **antes** de la dosis de Rapamune.
b: Basado en datos recabados en los meses 1 y 3 después del trasplante.
c: C_{min} promedio de 6 meses

Las concentraciones mínimas de sirolimus en sangre entera, determinadas por Cromatografía Líquida/Espectrometría de masas en tándem (LC/MS/MS), se correlacionaron significativamente con el $ABC_{\tau,ss}$. Luego de la administración repetida dos veces al día sin dosis inicial de carga en un estudio de dosis múltiples, la concentración mínima promedio de sirolimus aumenta aproximadamente 2 a 3 veces en los primeros 6 días de tratamiento, tiempo en el que alcanza el estado estable. Una dosis de carga 3 veces superior a la dosis de mantenimiento proporcionará concentraciones cercanas al estado estable dentro de las 24 horas en la mayoría de los pacientes (ver Posología y Modo de administración y Advertencias y Precauciones).

Absorción
Luego de la administración de Rapamune (sirolimus) Solución Oral, el sirolimus se absorbe rápidamente. El tiempo medio hasta alcanzar la concentración máxima (C_{max}) es de aproximadamente una hora después de una dosis única en pacientes sanos y de aproximadamente dos horas después de dosis orales múltiples en pacientes con trasplante

renal.
Luego de la administración de Rapamune comprimidos en pacientes sanos, la biodisponibilidad media de sirolimus fue aproximadamente un 27% más alto en relación a la solución. Los comprimidos de sirolimus no son bioequivalentes a la solución; sin embargo, la equivalencia clínica ha sido demostrada a un nivel de dosis de 2 mg. La concentración de sirolimus, luego de la administración de Rapamune Solución Oral en pacientes con trasplante renal estable, son dosis proporcionales, entre 3 y 12 mg/m^2.

Efectos de los alimentos
Para minimizar la variabilidad en las concentraciones de sirolimus, tanto Rapamune Oral Solution como los comprimidos deben tomarse consistentemente con o sin alimentos (ver Posología y Modo de Administración). En sujetos sanos, una comida rica en grasa (861,8 kcal, 54,9% kcal de grasa) aumentó la exposición total media (ABC) del sirolimus en un 23 a 35%, en comparación con el ayuno. El efecto del alimento sobre la C_{max} media del sirolimus fue inconsistente dependiendo de la forma de dosificación de Rapamune evaluada.

Distribución
La relación sangre/plasma del sirolimus (± DE) fue 36 (± 18) en pacientes con trasplante renal alogénico estables, observándose que el sirolimus se distribuye en forma extensiva en los distintos elementos de la sangre. El volumen medio de distribución (Vss/F) del sirolimus con la administración de Rapamune es de 12 ± 8 L/kg. En los seres humanos, el sirolimus se une extensamente a las proteínas plasmáticas (aproximadamente 92 %). En el hombre, se demostró que la unión del sirolimus se encuentra asociada principalmente a la albúmina sérica (97 %), a la glucoproteína ácida α1 y a las lipoproteínas.

Metabolismo
El sirolimus constituye un sustrato adecuado, tanto para el citocromo P450 IIIA4 (CYP3A4), como para la glucoproteína P. Sirolimus es metabolizado en forma extensiva en la pared instestinal e hígado y es transportado desde los enterocitos del intestino delgado al lumen del intestino. Los inhibidores de CYP3A4 y glucoroteína P aumentan las concentraciones de sirolimus. Los inductores de CYP3A4 y glucoproteína P disminuyen las concentraciones de sirolimus (ver Advertencias y Precauciones e Interacciones Medicamentosas). El sirolimus es metabolizado en forma extensiva por O-desmetilación y/o por hidroxilación. En la sangre entera, se pueden identificar siete (7) metabolitos principales, incluyendo los derivados hidroxi, desmetil e hidroxidesmetil. Algunos de estos metabolitos también pueden detectarse en las muestras de plasma, de materia fecal y urinarias.
Los glucurónidos y los sulfatos conjugados no se encuentran presentes en ninguna de las matrices biológicas. En los seres humanos, el sirolimus constituye el principal componente en la sangre entera y contribuye en más del 90 % con la actividad inmunosupresora.

Excreción
Después de la administración de una dosis única de sirolimus [C^{14}] a voluntarios sanos, la mayor parte de la radioactividad (91 %) fue recuperada en las heces y solamente una pequeña cantidad (2,2 %) se excretó en la orina. La vida media de eliminación terminal ($t_{1/2}$) promedio ± DS del sirolimus después de dosis múltiples de Rapamune solución oral en pacientes estables con trasplante renal fue de alrededor de 62 ± 16 horas.

Concentraciones de sirolimus (equivalencias cromatográficas) observadas en estudios clínicos de fase 3
Las siguientes concentraciones de sirolimus (equivalencias cromatográficas) se observaron en estudios clínicos de fase 3, para profilaxis del rechazo de órganos en pacientes con trasplante renal *de novo* (ver Estudios Clínicos).

CONCENTRACIONES DE SIROLIMUS EN SANGRE ENTERA OBSERVADAS EN PACIENTES CON TRASPLANTE RENAL, INSCRIPTOS EN ESTUDIOS DE FASE 3

Población de Pacientes (Estudio #)	Tratamiento	Año 1		Año 3	
		Media (ng/mL)	10mo – 90mo percentil (ng/mL)	Media (ng/mL)	10mo – 90mo percentil (ng/mL)
Riesgo leve a moderado (Estudios 1 y 2)	Rapamune (2 mg/día) + ciclosporina	7,2	3,6 – 11	–	–
	Rapamune (5 mg/día) + ciclosporina	14	8 – 22	–	–

Riesgo leve a moderado (Estudio 3)	Rapamune + ciclosporina	8,6	5 – 13[a]	9,1	5,4 – 14
	Rapamune solo	19	14 – 22[a]	16	11 – 22
Riesgo alto (Estudio 4)	Rapamune + ciclosporina	15,7	5,4 – 27,3[b]	–	–
		11,8	6,2 – 16,9[c]		
		11,5	6,3 – 17,3[d]		

a: Mes 4 hasta 12
b: A partir de la semana 2; C_{min} de ciclosporina observada fue de 217 (56-432) ng/mL
c: Semana 2 a semana 26; el rango de la C_{min} de ciclosporina observado fue de 174 (71-288) ng/mL
d: Semana 26 a semana 52; el rango de la C_{min} de ciclosporina observado fue de 136 (54,5-218) ng/mL

La discontinuación de la ciclosporina y los aumentos simultáneos en las concentraciones mínimas de sirolimus hasta el estado de equilibrio requerían aproximadamente 6 semanas. Tras la discontinuación de la ciclosporina, se requirieron dosis más altas de Rapamune debido a la ausencia de inhibición del metabolismo del sirolimus y el transporte por ciclosporina y para lograr concentraciones de referencia más altas de sirolimus durante la administración controlada por concentración (ver Posología y Modo de Administración e Interacciones medicamentosas).

Linfangioleiomiomatosis
En un estudio clínico en pacientes con linfangioleiomiomatosis, la concnetración media de sirolimus en sangre entera, luego de 3 semanas recibiendo comprimidos de sirolimus a dosis de 2 mg/día, fue de 6,8 ng/mL (rango intercuartil 4,6 a 9,0 ng/mL; n = 37).

Farmacocinética en poblaciones especiales
Pacientes con disfunción hepática
Se administró Rapamune solución oral (15 mg) como dosis oral única a sujetos con función hepática normal y a pacientes con disfunción hepática primario grado A (leve), B (moderado) o C (grave) de la clasificación de Child-Pugh. En comparación con los valores del grupo con función hepática normal, el grupo con disfunción hepática leve, moderada y grave presentaron valores medios del 43 %, 94 % y 189 % más altos de ABC respectivamente, sin diferencias significativas estadísticamente en la C_{max} media. A medida que aumentó la severidad del deterioro de la función hepática, hubo aumentos constantes en la $t_{1/2}$ media de sirolimus, y disminuciones en el clearance medio de sirolimus normalizado para el peso corporal (CL/ F/kg). Deberá reducirse la dosis de mantenimiento de Rapamune en aproximadamente un tercio en pacientes con disfunción hepática leve a moderada y en aproximadamente la mitad en pacientes con disfunción hepático grave (ver Posología y Modo de Administración). No es necesario modificar la dosis de carga de Rapamune en pacientes con disfunción hepático leve, moderada o grave. Deberá considerarse necesario el monitoreo en todos los pacientes con disfunción hepática (ver Posología y Modo de Administración).

Pacientes con disfunción renal
No se conoce el efecto de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética del sirolimus. Sin embargo, existe un mínimo (2,2%) de excreción renal del fármaco o de sus metabolitos en voluntarios sanos. Las dosis de carga y mantenimiento de Rapamune no necesitan ser ajustadas en pacientes con insuficiencia renal (ver Posología y Modo de Administración).

Pacientes pediátricos con trasplante renal
Se recabaron datos farmacocinéticos del sirolimus en estudios de concentración controlada en pacientes pediátricos con trasplante renal que también recibían ciclosporina y corticosteroides Los rangos deseados de concentración mínima fueron de 10-20 ng/mL para los 21 chicos que recibieron los comprimidos 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 ± DS de 1,75 ± 0,71 mg/día (0,064 ± 0,018 mg/Kg; 1,65 ± 0,43 mg/m^2). Los niños entre 12 y 18 años (n = 14) recibieron dosis medias ± DS de 2,79 ± 1,25 mg/día (0,053 ± 0,0150 mg/Kg; 1,86 ± 0,61 mg/m^2). En el momento del dosaje 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 dosis única diaria de ciclosporina.

PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS DE SIROLIMUS (MEDIA ± DS) EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON TRASPLANTE RENAL (CONTROL DE LA CONCENTRACIÓN CON DOSIS MÚLTIPLES)

Edad	n	Peso	$C_{max,ss}$	$t_{max,ss}$	$C_{min,ss}$	$ABC_{T,ss}$	CL/F^C	CL/F^C

(años)		(Kg)	(ng/mL)	(h)	(ng/mL)	(ng·h/mL)	(mL/h/Kg)	(L/h/m^2)
6-11	8	27±10	22,1±8,9	5,88±4,05	10,6±4,3	356±127	214±129	5,4±2,8
12-18	14	52±15	34,5±12,2	2,7±1,5	14,7±8,6	466±236	136±57	4,7±1,9

a: Sirolimus coadministrado con ciclosporina solución oral (por ej., Neoral Solución oral) y/o cápsulas de ciclosporina (por ej., Neoral Cápsulas de gelatina blanda).
b: Según determinación por cromatografía líquida/espectrometría de masa tándem (LC/MS/MS).
c: Clearance de dosis oral ajustado por peso corporal (Kg) o por área de superficie corporal (m^2).

La siguiente tabla resume los datos farmacocinéticos obtenidos en pacientes pediátricos bajo diálisis, con disfunción renal crónica

PARAMETROS FARMACOCINÉTICOS DE SIROLIMUS (MEDIA ± SD) EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON ENFERMEDAD RENAL EN ESTADO TERMINAL, MANTENIDOS CON HEMODIÁLISIS O DIÁLISIS PERITONEAL (1, 3, 8, 15 mg/m^2 DOSIS ÚNICA)*

Grupo por edad (años)	n	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F/WT (mL/h/kg)
5-11	9	1,1 ± 0,5	71 ± 40	580 ± 450
12-18	11	0,79 ± 0,17	55 ± 18	450 ± 232

* Todos los sujetos recibieron Rapamune solución oral.

Pacientes geriátricos
Los estudios clínicos de Rapamune no incluyeron un número suficiente de pacientes > 65 años de edad para determinar si responderán de manera diferente que los pacientes más jóvenes. Después de la administración de Rapamune Solución Oral o Comprimidos, los datos de concentración de sirolimus en pacientes con trasplante renal mayores de 65 años fueron similares a los de la población adulta de 18 a 65 años.

Género
El clearance de sirolimus en los varones fue un 12% menor que en las mujeres; los sujetos varones tenían un $t_{1/2}$ significativamente más largo que las mujeres (72,3 horas versus 61,3 horas). No se recomiendan los ajustes de dosis basados en el género.

Raza
En los ensayos de fase 3 para la profilaxis del rechazo de órganos tras el trasplante renal utilizando solución o comprimidos de Rapamune y solución oral de ciclosporina (por ejemplo, Neoral® Solución oral y/o cápsulas de ciclosporina (por ejemplo, Neoral® Cápsulas de gelatina blanda) (ver Estudios Clínicos), no hubo diferencias significativas en las concentraciones medias de sirolimus a lo largo del tiempo entre los pacientes de raza negra (n = 190) y pacientes que no son de raza negra (n = 852) durante los primeros 6 meses después del trasplante.

Interacción fármaco con fármaco
Es sabido que el sirolimus es un sustrato tanto para el citocromo CYP3A4 como para la glicoproteína P. La interacción farmacocinética entre el sirolimus y los fármacos administrados concomitantemente se discute a continuación. No se han realizado estudios de interacción con fármacos distintos de los descriptos a continuación.

Ciclosporina:
La ciclosporina es un sustrato e inhibidor de CYP3A4 y de la glicoproteína P. El sirolimus debe tomarse 4 horas después de la administración de la solución oral y/o cápsulas de ciclosporina. Las concentraciones de sirolimus pueden disminuir cuando se suspende la ciclosporina, a menos que la dosis de Rapamune sea aumentada (ver Posología y Modo de Administración e Interacciones Medicamentosas).
En un estudio de interacción fármaco-fármaco de dosis única en 24 voluntarios sanos, se les administró comprimidos de 10 mg de Rapamune simultáneamente o 4 horas después de una dosis de 300 mg de cápsulas de gelatina blanda Neoral®. Para la administración simultánea, la C_{max} media y el ABC se incrementaron en 512% y 148%, respectivamente, con relación a la administración de sirolimus solo. Sin embargo, cuando se administraron 4 horas después de la administración de ciclosporina, la C_{max} y el ABC del sirolimus aumentaron sólo en un 33% en comparación con la administración de sirolimus solo.
En un estudio de interacción fármaco-fármaco de dosis única en 24 voluntarios sanos, se les administró 10 mg de solución oral de Rapamune simultáneamente o 4 horas después de una dosis de 300 mg de cápsulas de gelatina blanda de ciclosporina. Para la administración simultánea, la media de la C_{max} y el ABC se incrementaron en 116% y 230%, respectivamente, con relación a la administración de sirolimus solo. Sin embargo, cuando se administraron 4 horas después de la administración de ciclosporina, la C_{max} y el ABC de sirolimus aumentaron solo en un 37% y

80%, respectivamente, en comparación con la administración de sirolimus solo.
En un estudio de interacción fármaco-fármaco cruzado de dosis única, 33 voluntarios sanos recibieron 5 mg de solución oral de Rapamune (sirolimus) solo, 2 horas antes y 2 horas después de una dosis de 300 mg de cápsulas de gelatina blanda Neoral®. Cuando se administraron 2 horas antes de la administración de las cápsulas de gelatina blanda Neoral®, la C_{max} y ABC de sirolimus fueron comparables a los de la administración de sirolimus solo. Sin embargo, cuando se administró 2 horas después, la C_{max} media y el ABC de sirolimus aumentaron 126% y 141%, respectivamente, en relación con la administración de sirolimus solo.
La media C_{max} y el ABC de la ciclosporina no se vieron significativamente afectadas cuando se administró solución oral de Rapamune simultáneamente o 4 horas después de las cápsulas de gelatina blanda Neoral®. Sin embargo, después de la administración de sirolimus a dosis múltiples 4 horas después de Neoral® en pacientes con post-trasplante renal de más de 6 meses, disminuyó el clearance de la dosis oral de ciclosporina y fueron requeridas dosis más bajas de cápsulas de gelatina blanda Neoral®, para mantener la concentración basal de ciclosporina.
En un estudio de dosis múltiples en 150 pacientes con psoriasis, se les administró sirolimus 0,5, 1,5 y 3 mg/m^2/día simultáneamente con una solución oral de ciclosporina Sandimmune® a dosis de 1,25 mg/kg/día. El aumento en las concentraciones promedio de sirolimus osciló entre 67% y 86% en relación con cuando se administró Rapamune sin ciclosporina. La variabilidad entre pacientes (% CV) para las concentraciones mínimas de sirolimus varió de 39,7% a 68,7%. No hubo un efecto significativo del sirolimus en dosis múltiples sobre las concentraciones mínimas de ciclosporina después de la administración de la solución oral de ciclosporina Sandimmune®. Sin embargo, el CV% fue más alto (rango 85,9% - 165%) que los de estudios anteriores.

Diltiazem: Diltiazem es un sustrato e inhibidor de CYP3A4 y la glicoproteína P; las concentraciones de sirolimus deben ser monitoreadas y puede ser necesario un ajuste de dosis (ver Interacciones Medicamentosas). La administración oral simultánea de 10 mg de solución oral de sirolimus y 120 mg de diltiazem a 18 voluntarios sanos afectó significativamente la biodisponibilidad del sirolimus. La C_{max}, t_{max} y ABC de sirolimus aumentaron 1,4, 1,3 y 1,6 veces, respectivamente. El sirolimus no afectó la farmacocinética del diltiazem ni de sus metabolitos desacetilldiltiazem y desmetildiltiazem.

Eritromicina: La eritromicina es un sustrato e inhibidor de CYP3A4 y glicoproteína P; no se recomienda la administración simultánea de sirolimus comprimidos y eritromicina (ver Advertencias y Precauciones e Interacciones Medicamentosas). La administración oral simultánea de 2 mg diarios de solución oral de sirolimus y 800 mg de eritromicina cada 8 hs como comprimidos de eritromicina etil succinato en estado estacionario a 24 voluntarios sanos, afectó significativamente la biodisponibilidad de sirolimus y eritromicina. La C_{max} y el ABC del sirolimus aumentaron respectivamente 4,4 y 4,2 veces y el t_{max} aumentó en 0,4 horas. La C_{max} y el ABC de eritromicina aumentaron 1,6 y 1,7 veces, respectivamente, y el t_{max} aumentó 0,3 h.

Ketoconazol: El ketoconazol es un fuerte inhibidor de CYP3A4 y la glicoproteína P; no se recomienda la coadministración de comprimidos de sirolimus y ketoconazol (ver Advertencias y Precauciones e Interacciones Medicamentosas). La administración de dosis múltiples de ketoconazol afectó significativamente la tasa y el grado de absorción y la exposición al sirolimus después de la administración de la solución oral de Rapamune, reflejada por aumentos de la C_{max}, t_{max} y ABC del sirolimus, de 4,3 veces, 38% y 10,9 veces, respectivamente. Sin embargo, la $t_{½}$ terminal del sirolimus no fue cambiada. La dosis única de sirolimus no afectó las concentraciones plasmáticas de ketoconazol en el estado de equilibrio a las 12 horas.

Rifampicina: La rifampicina es un fuerte inductor de CYP3A4 y de la glicoproteína P; no se recomienda la coadministración de Rapamune comprimidos con rifampicina. En pacientes donde está indicada la rifampicina, se deben considerar agentes terapéuticos alternativos con menor potencial de inducción enzimática (ver Advertencias y Precauciones e Interacciones Medicamentosas). El pretratamiento de 14 voluntarios sanos con dosis múltiples de rifampicina, 600 mg diarios durante 14 días, seguido de una dosis única de 20 mg de sirolimus en solución oral, redujo significativamente el ABC y la C_{max} del sirolimus en un 82% y 71%, respectivamente.

Verapamilo: El verapamilo es un sustrato e inhibidor de CYP3A4 y de la glicoproteína P; las concentraciones de sirolimus deben ser monitoreadas y puede ser necesario un ajuste de dosis; (ver Interacciones Medicamentosas). La administración oral simultánea de 2 mg diarios de solución oral de sirolimus y 180 mg cada 12 hs de verapamilo en estado estacionario, a 25 voluntarios sanos, afectó significativamente la biodisponibilidad de sirolimus y verapamilo. La C_{max} y ABC de sirolimus se incrementaron 2,3 y 2,2 veces, respectivamente, sin cambio sustancial en la t_{max}. La C_{max} y el ABC del enantiómero S(-) farmacológicamente activo del verapamilo, aumentaron 1,5 veces y el t_{max} disminuyó 1,2 hs.

Medicamentos que pueden ser coadministrados sin el ajuste de la dosis
No se observaron interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre fármacos, en los estudios con los fármacos enumerados a continuación. Sirolimus y estos fármacos pueden ser coadministrados sin ajustes de dosis.

- Aciclovir
- Atorvastatina
- Digoxina
- Gliburida
- Nifedipina
- Norgestrel/etinilestradiol
- Prednisolona
- Trimetoprima/sulfametoxazol

Otras interacciones fármaco – fármaco
La coadministración de Rapamune con otros inhibidores potentes conocidos de CYP3A4 y/o glicoproteína P (tales como voriconazol, itraconazol, telitromicina o claritromicina) u otros inductores potentes conocidos de CYP3A4 y/o P-gp (como rifabutina) no es recomendado (ver Advertencias y Precauciones e Interacciones Medicamentosas). En pacientes en los que se indican potentes inhibidores o inductores de CYP3A4, se deben considerar agentes terapéuticos alternativos con menor potencial de inhibición o inducción de CYP3A4.
Se debe tener cuidado cuando los fármacos u otras sustancias que son sustratos y/o inhibidores o inductores de CYP3A4, se administren concomitantemente con Rapamune. Otros fármacos que tienen el potencial de aumentar las concentraciones sanguíneas de sirolimus incluyen (pero no se limitan) a:

- Bloqueadores de los canales de calcio: nicardipina.
- Agentes antifúngicos: clotrimazol, fluconazol.
- Antibióticos: troleandomicina.
- Agentes procinéticos gastrointestinales: cisaprida, metoclopramida.
- Otros fármacos: bromocriptina, cimetidina, danazol, letermovir, inhibidores de la proteasa (Ej. para VIH y hepatitis C que incluyen fármacos como ritonavir, indinavir, boceprevir, telaprevir.

Otros fármacos que tienen el potencial de disminuir, la concentración de sirolimus (pero no se limitan) a:

- Anticonvulsionantes: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína
- Antibióticos: rifapentina

Otras interacciones fármaco – alimentos
El jugo de pomelo reduce el metabolismo del fármaco mediado por CYP3A4. El jugo de pomelo no debe tomarse ni utilizarse para la dilución de Rapamune (ver Posología y Modo de Administración e Interacciones Medicamentosas).

Otras interacciones con hierbas
La hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) es un inductor del CYP3A4 y de la glicoproteína P. Dado que el sirolimus es un sustrato tanto para el citocromo CYP3A4 como para la glicoproteína P, existe el potencial de que el uso de la hierba de San Juan en pacientes que reciben Rapamune, podría reducir las concentraciones de sirolimus (ver Interacciones Medicamentosas).

ESTUDIOS CLÍNICOS
La seguridad y eficacia de Rapamune (sirolimus) Solución Oral en la prevención del rechazo de órganos con posterioridad al trasplante renal fueron evaluadas en dos estudios multicéntricos, controlados, doble-ciegos y aleatorios. En estos estudios se compararon dos niveles de dosis de Rapamune (sirolimus) Solución Oral (2 mg y 5 mg, una vez al día), con azatioprina (Estudio 1) o placebo (Estudio 2), administrados en combinación con ciclosporina y corticosteroides. El Estudio 1 fue realizado en 38 centros de los Estados Unidos. Se reclutaron 719 pacientes que fueron asignados al azar a uno u otro grupo de tratamiento con posterioridad al trasplante: 284 pacientes fueron asignados al grupo con Rapamune (sirolimus) Solución Oral 2 mg diarios, 274 fueron asignados al grupo con Rapamune (sirolimus) Solución Oral 5 mg diarios y, 161, al grupo con azatioprina 2 a 3 mg/kg diarios. El Estudio 2 comparativo de Rapamune (sirolimus) (2 mg y 5 mg una vez al día) se llevó a cabo en Australia, Canadá, Europa y los Estados Unidos, en un total de 34 centros. Se incorporaron en este estudio 576 pacientes, que se asignaron aleatoriamente a uno u otro grupo de tratamiento antes de producirse el trasplante: 227 fueron asignados al grupo con Rapamune (sirolimus) Solución Oral 2 mg diarios, mientras que 219 fueron asignados al grupo con Rapamune (sirolimus) Solución Oral 5 mg diarios y, 130 pacientes, al grupo con placebo. En ambos estudios, se prohibió el uso de terapia de inducción de anticuerpos anti-linfocitos. En ambos estudios, el criterio valoración primario de eficacia fue la tasa de fracaso de eficacia en los primeros 6 meses después del trasplante. El

fracaso del tratamiento fue definido como el primer episodio agudo de rechazo (confirmado por biopsia), pérdida del órgano o muerte.
Las siguientes tablas resumen los resultados de los análisis de la eficacia primaria en estos estudios. Rapamune (sirolimus) Solución Oral, administrado en dosis de 2 mg/día y 5 mg/día, redujo significativamente la incidencia de fracaso al tratamiento (estadísticamente significativa al nivel de <0,025; nivel de significación nominal ajustado para comparaciones de dosis múltiples) 6 meses después del trasplante, en comparación con la azatioprina y el placebo.

INCIDENCIA (%) DEL FRACASO AL TRATAMIENTO A LOS 6 Y 24 MESES EN EL ESTUDIO 1[a,b]

	Rapamune Solución Oral 2 mg/día (n = 284)	Rapamune Solución Oral 5 mg/día (n = 274)	Azatioprina 2-3 mg/kg/día (n = 161)
Fracaso al tratamiento a los 6 meses[c]	18,7	16,8	32,3
Componentes del fracaso			
Rechazo agudo confirmado por biopsia	16,5	11,3	29,2
Pérdida del injerto	1,1	2,9	2,5
Muerte	0,7	1,8	0
Pérdida de seguimiento	0,4	0,7	0,6
Fracaso al tratamiento a los 24 meses	32,8	25,9	36,0
Componentes del fracaso			
Rechazo agudo confirmado por biopsia	23,6	17,5	32,3
Pérdida del injerto	3,9	4,7	3,1
Muerte	4,2	3,3	0
Pérdida de seguimiento	1,1	0,4	0,6

a. Los pacientes recibieron ciclosporina y corticosteroides.
b. Incluye pacientes que suspendieron el tratamiento prematuramente.
c. Variable principal.

INCIDENCIA (%) DEL FRACASO AL TRATAMIENTO A LOS 6 Y 36 MESES EN 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)
Fracaso al tratamiento a los 6 meses[c]	30,0	25,6	47,7
Componentes del fracaso			
Rechazo agudo confirmado por biopsia	24,7	19,2	41,5
Pérdida del injerto	3,1	3,7	3,9
Muerte	2,2	2,7	2,3
Pérdida de seguimiento	0	0	0
Fracaso al tratamiento a los 36 meses	44,1	41,6	54,6
Componentes del fracaso			
Rechazo agudo confirmado por biopsia	32,2	27,4	43,9
Pérdida del injerto	6,2	7,3	4,6
Muerte	5,7	5,9	5,4
Pérdida de seguimiento	0	0,9	0,8

a. Los pacientes recibieron ciclosporina y corticosteroides.
b. Incluye pacientes que suspendieron el tratamiento prematuramente.
c. Variable principal.

Los objetivos co-primarios fueron la sobrevida del paciente y del injerto al cabo de 1 año. La siguiente tabla presenta la sobrevida del injerto y del paciente después de 1 y 2 años en el Estudio 1 y de 1 y 3 años en el Estudio 2. Los índices de sobrevida del injerto y del paciente fueron similares entre los pacientes tratados con Rapamune (sirolimus) y los tratados con los agentes comparativos.

SOBREVIDA (%) DEL INJERTO Y DEL PACIENTE EN EL ESTUDIO 1 (12 Y 24 MESES) Y EN EL 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. Los pacientes recibieron ciclosporina y corticosteroides.
b. Incluye pacientes que suspendieron el tratamiento prematuramente.

La reducción en la incidencia de episodios de primer rechazo agudo confirmado por biopsia en los pacientes tratados con Rapamune (sirolimus) en comparación con los grupos de control incluyó una reducción en todos los grados de rechazo.
En el estudio 1, que fue prospectivamente estratificado por raza dentro de cada centro, el índice de fracaso del tratamiento fue similar con Rapamune (sirolimus) 2 mg/día e inferior con Rapamune (sirolimus) 5 mg/día en comparación con la azatioprina en los pacientes de raza negra. En el estudio 2, que no fue prospectivamente estratificado por raza, el índice de fracaso del tratamiento fue similar con ambas dosis de Rapamune (sirolimus) en comparación con el placebo en los pacientes de raza negra. La decisión de usar la dosis más alta de Rapamune (sirolimus) Solución Oral en pacientes de raza negra debe ser comparada con el mayor riesgo de eventos adversos dependientes de la dosis que se observaron con la dosis de 5 mg de Rapamune (sirolimus) Solución Oral (ver Reacciones Adversas).

PORCENTAJE DE FRACASO POR RAZA A LOS SEIS MESES[ab]

Parámetro	Rapamune Soluc. Oral 2 mg diarios	Rapamune Soluc. Oral 5 mg diarios	Azatioprina 2-3 mg/kg/día	Placebo
Estudio 1				
Raza negra (n =166)	34,9 (n =63)	18,0 (n = 61)	33,3 (n = 42)	
Otras razas (n =553)	14,0 (n = 221)	16,4 (n = 213)	31,9 (n = 119)	
Estudio 2				
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. Los pacientes recibieron ciclosporina y corticosteroides.
b. Incluye pacientes que suspendieron el tratamiento prematuramente.

Los indices medios de filtración glomerular (IFG) postrasplante se calcularon usando la ecuación de Nankivell a los 12 y 24 meses para el Estudio 1 y 12 y 36 meses para el Estudio 2. La IFG media fue menor en los pacientes tratados con ciclosporina y Rapamune (sirolimus) Solución Oral en comparación con aquellos tratados con ciclosporina y el control respectivo de azatioprina o placebo.

ÍNDICES DE FILTRACIÓN GLOMERULAR CALCULADA TOTAL (Media ± SEM, cc/min) POR ECUACIÓN POST-TRANSPLANTE DE NANKIVELL [a,b]

Parámetro	Rapamune Solución oral 2 mg/día	Rapamune Solución oral 5 mg/día	Azatioprina 2-3 mg/kg/día	Placebo
Estudio 1				

Mes 12	57,4 ± 1,3 (n = 269)	54,6 ± 1,3 (n = 248)	64,1 ± 1,6 (n = 149)	
Mes 24	58,4 ± 1,5 (n = 221)	52,6 ± 1,5 (n = 222)	62,4 ± 1,9 (n = 132)	
Estudio 2				
Mes 12	52,4 ± 1,5 (n = 211)	51,5 ± 1,5 (n = 199)		58,0 ± 2,1 (n = 117)
Mes 36	48,1 ± 1,8 (n = 183)	46,1 ± 2,0 (n = 177)		53,4 ± 2,7 (n = 102)

a: Incluye pacientes que suspendieron el tratamiento prematuramente
b: Los pacientes que tuvieron pérdida del injerto, fueron incluidos en los análisis con IFG de 0,0

Dentro de cada grupo de tratamiento en los Estudio 1 y 2, 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.

La función renal debe ser controlada, y se debe considerar un apropiado ajuste de la terapia inmunosupresora, en pacientes con niveles de creatinina sérica, elevados o en aumento (ver Advertencias y Precauciones).

Rapamune comprimidos
Se demostró que la seguridad y la eficacia de Rapamune (sirolimus) Solución Oral y Rapamune (sirolimus) comprimidos para la prevención del rechazo de órganos tras el trasplante renal, eran clínicamente equivalentes en un ensayo controlado, aleatorizado y multicéntrico (ver Propiedades Farmacológicas).

Estudio de la suspensión de ciclosporina en pacientes con trasplante renal
Se evaluó la seguridad y la eficacia de Rapamune (sirolimus) como régimen de mantenimiento, a partir de la suspensión de la ciclosporina, a los tres y cuatro meses después del trasplante renal. El estudio 3 fue multicéntrico, controlado y aleatorio que se llevó a cabo en 57 centros de Australia, Canadá y Europa. Se incorporaron en el estudio 525 pacientes. Todos los pacientes recibieron Rapamune (sirolimus) Comprimidos. En este estudio se comparó a los pacientes que recibieron Rapamune (sirolimus), ciclosporina y corticosteroides en forma continua, con pacientes que recibieron el mismo tratamiento estandarizado durante los primeros tres meses posteriores al trasplante (período previo a la asignación al azar a uno de los tratamientos) y luego se les suspendió la administración de ciclosporina. Durante el período de suspensión de la ciclosporina, las dosis de Rapamune (sirolimus) se ajustaron hasta alcanzar las concentraciones basales de sirolimus deseadas en sangre entera (16 a 24 ng/mL, hasta el mes 12, luego 12 a 20 ng/mL, expresados como valores de ensayo cromatográficos). A los tres meses, 430 pacientes fueron igualmente seleccionados al azar para recibir, o bien Rapamune (sirolimus) con ciclosporina, o bien Rapamune (sirolimus) como régimen de mantenimiento posterior a la suspensión de la ciclosporina. Los pacientes aptos para participar de la selección al azar no debían haber presentado ningún episodio agudo de rechazo (grado 3 de Banff) o rechazo vascular dentro de las cuatro semanas previas a la asignación aleatoria y debían contar con niveles de creatinina sérica $\leq$ 4,5 mg/dl y con una función renal adecuada (según la opinión del investigador) como para tolerar la suspensión de la ciclosporina. La variable primaria de eficacia fue la sobrevida del órgano a los 12 meses del trasplante. Las variables secundarias de eficacia fueron el índice de episodios agudos de rechazo confirmados por biopsia, la sobrevida de los pacientes, la incidencia de fracaso del tratamiento, (definido como el primer episodio agudo de rechazo confirmado por biopsia, pérdida del órgano o muerte) y fracaso terapéutico (definido como la primera aparición de abandono del tratamiento, rechazo agudo, pérdida del injerto o muerte).En el cuadro que se encuentra más abajo, se resumen los resultados de este estudio respecto de la sobrevida de los pacientes y de los órganos a los 12, 24 y 36 meses en este estudio. A los A los 12, 24 y 36 meses, la supervivencia del injerto y del paciente fue similar en ambos grupos.

SOBREVIDA DEL PACIENTE Y DEL ÓRGANO TRASPLANTADO (%): Estudio 3[a]

Parámetro	Rapamune con ciclosporina (n = 215)	Rapamune después de la suspensión de ciclosporina (n = 215)
Sobrevida del injerto		
Mes 12[b]	95,3[c]	97,2
Mes 24	91,6	94,0
Mes 36[d]	87,0	91,6
Sobrevida del paciente		
Mes 12	97,2	98,1
Mes 24	94,4	95,8
Mes 36[d]	91,6	94,0

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.

El siguiente cuadro resume los resultados del primer episodio de rechazo agudo comprobado por biopsia a los 12 y a los 36 meses. Respecto del primer episodio de rechazo agudo comprobado por biopsia, se observó una diferencia significativa entre los dos grupos del estudio, en el período que va desde la asignación al azar a uno u otro esquema de tratamiento hasta los 12 meses posteriores al trasplante. La mayoría de los episodios de rechazo agudo posteriores a la asignación a un esquema de tratamiento se produjeron dentro de los tres primeros meses posteriores a esta asignación al tratamiento.

INCIDENCIA (%) POR GRUPO DE TRATAMIENTO DEL PRIMER RECHAZO AGUDO CONFIRMADO POR BIOPSIA A LOS 36 MESES: ESTUDIO 3[a,b]

Período	Rapamune con ciclosporina (n = 215)	Rapamune después de la suspensión de ciclosporina (n = 215)
Pre-aleatorización[c]	9,3	10,2
Post-aleatorización hasta 12 meses[c]	4,2	9,8
Post-aleatorización de 12 a 36 meses	1,4	0,5
Post-aleatorización hasta 36 meses	5,6	10,2
Total a los 36 meses	14,9	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 ± 2 semanas

Los pacientes que recibieron aloinjertos renales con ≥4 incompatibilidades HLA experimentaron tasas significativamente más altas de rechazo agudo después de la aleatorización al grupo de retirada de ciclosporina, en comparación con los pacientes que continuaron con ciclosporina (15,3% versus 3,0%). Los pacientes que recibieron aloinjertos renales con ≤3 incompatibilidades HLA demostraron tasas similares de rechazo agudo entre los grupos de tratamiento (6,8% versus 7,7%) después de la aleatorización.

El siguiente cuadro resume el IFG calculado en el Estudio 3 (Estudio de la suspensión de ciclosporina).

ÍNDICES DE FILTRACIÓN GLOMERULAR CALCULADOS (mL/min) POR LA ECUACIÓN DE NANKIVELL A LOS 12, 24 y 36 MESES POSTRASPLANTE: ESTUDIO 3[a,b,c]

Parámetro		Rapamune con ciclosporina	Rapamune después de la suspensión de ciclosporina
Mes 12	Media ± EMS	53,2 ± 1,5 (n = 208)	59,3 ± 1,5 (n = 203)
Mes 24	Media ± EMS	48,4 ± 1,7 (n = 203)	58,4 ± 1,6 (n = 201)
Mes 36	Media ± EMS	47,0 ± 1,8 (n = 196)	58,5 ± 1,9 (n = 199)

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

Los índices medios de filtración glomerular, a los 12, 24 y 36 meses, calculados por medio de la ecuación de Nankivell, fueron significativamente más altos en los pacientes que recibieron Rapamune (sirolimus) como régimen de mantenimiento posterior a la suspensión de la ciclosporina, que en el grupo de pacientes que recibió Rapamune (sirolimus) y ciclosporina. Los pacientes que presentaron un episodio agudo de rechazo en algún momento después del trasplante registraron un IFG más alto con posterioridad a la suspensión de la ciclosporina, en comparación con los pacientes asignados al grupo con Rapamune (sirolimus) y ciclosporina.
No hubo diferencias significativas en la IFG entre los grupos de pacientes que experimentaron rechazo agudo después de la aleatorización.
Aunque el protocolo inicial fue diseñado para 36 meses, hubo una enmienda posterior para ampliar este estudio. Los resultados del grupo de la suspensión de la ciclosporina a los meses 48 y 60 fueron consistentes con los resultados al mes 36. El 52% (112/215) de los pacientes en el grupo de la suspensión de Rapamune (sirolimus) con ciclosporina permaneció en terapia hasta el mes 60 y mostró un IFG sostenido.

Pacientes de alto riesgo inmunológico con trasplante renal
Se evaluó Rapamune (sirolimus) en un estudio clínico (Estudio 4) de 1 año de duración en pacientes de alto riesgo definidos como receptores de trasplante de raza negra y/o receptores de retrasplante 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 %). Los pacientes recibieron sirolimus a una concentración-controlada y ciclosporina y corticosteroides según práctica local. La dosis de Rapamune se ajustó para alcanzar concentraciones de sirolimus de 10 a 15 ng/mL (método cromatográfico) a lo largo del período de estudio de 12 meses. La dosis de ciclosporina se ajustó para alcanzar concentraciones de referencia en sangre total de 200-300 ng/mL a lo largo de la semana 2, 150-200 ng/mL de la semana 2 a la semana 26 y 100-150 ng/mL de la semana 26 a la semana 52 para las concentraciones de concentraciones mínimas observadas. Se permitió inducción de anticuerpos por protocolo según lo definido prospectivamente en cada centro de trasplante, empleándose en el 88,4 % de los pacientes. El estudio se llevó a cabo en 35 centros de Estados Unidos. Un total de 224 pacientes recibió un trasplante y por lo menos una dosis de sirolimus y ciclosporina y comprendió 77,2 % de raza negra, 24,1 % con retrasplante renal y 13,5 % con alto PAR. La eficacia se evaluó con las siguientes variables, determinadas a los 12 meses: fracaso al tratamiento (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 los resultados de estas variables.

FRACASO AL TRATAMIENTO, 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 4

Parámetro	Rapamune con Ciclosporina, Corticoides (n = 224)
Fracaso al tratamiento (%)	23,2
Pérdida del injerto o muerte (%)	9,8
Función renal (media ± EMS) [a,b]	52,6 ± 1,6 (n =222)

a: Índice de filtración glomerular calculado por la ecuación de Nankivell.
b: Los pacientes con pérdida del injerto fueron incluidos en el análisis con IFG de 0,0

La sobrevida del paciente a los 12 meses fue del 94,6%. La incidencia de rechazo agudo confirmado por biopsia fue del 17,4 % y la mayoría de los episodios de rechazo agudo fueron de severidad leve.

Conversión desde los inhibidores de calcineurina a Rapamune (sirolimus) en pacientes con trasplante renal de mantenimiento

Se evaluó la conversión de inhibidores de la calcineurina (ICN) a Rapamune (sirolimus) en pacientes con trasplante renal en mantenimiento desde los 6 meses hasta los 10 años postrasplante (Estudio 5). Este estudio fue multicéntrico, controlado y con asignación aleatoria llevado a cabo en 111 centros de Estados Unidos y Europa, y pretendía demostrar que la función renal se mejoró mediante la conversión de ICN a Rapamune (sirolimus). Se incluyeron y estratificaron por índice de filtración glomerular basal calculado (IFG 20-40 mL/min vs. mayor de 40 mL/min) 830 pacientes. En este ensayo no hubo ningún beneficio asociado con la conversión con respecto a la mejora de la función renal y una mayor incidencia de proteinuria en el grupo de conversión de Rapamune (sirolimus). La incorporación en el estrato de pacientes con índice de filtración glomerular basal calculado inferior a 40 mL/min se suspendió debido a un desequilibrio en los efectos secundarios, incluyendo neumonía, rechazo agudo, pérdida del injerto y muerte (ver Reacciones Adversas).

El estudio comparó pacientes con trasplante renal (6-120 meses después del trasplante) cambiados de inhibidores de la calcineurina a Rapamune (sirolimus), con pacientes que continuaron recibiendo inhibidores de la calcineurina. Las medicaciones inmunosupresoras concomitantes incluyeron micofenolato mofetil (MMF), azatioprina (AZA) y corticoides. Se administró una única dosis inicial de carga de 12-20 mg de Rapamune (sirolimus), tras lo cual se ajustó la dosificación para alcanzar la concentración basal deseada de sirolimus en sangre de 8-20 ng/mL (método cromatográfico). La variable principal de eficacia fue el IFG calculado a los 12 meses después de la aleatorización. Las variables secundarias incluyeron rechazo agudo confirmado por biopsia, pérdida del injerto y muerte. Los hallazgos en el estrato de pacientes con IFG basal calculado mayor a 40 mL/min (conversión a Rapamune (sirolimus), n = 497; continuación con ICN, n = 246) se resumen a continuación. No se observó una mejoría clínica o estadísticamente significativa en el IFG de Nankivell en comparación con el basal.

FUNCIÓN RENAL EN PACIENTES CON TRASPLANTE RENAL ESTABLES CON IFG BASAL >40 mL/min ESTUDIO DE CONVERSIÓN A RAPAMUNE (ESTUDIO 5)

Parámetro	Conversión a Rapamune N = 496	Continuación con ICN N = 245	Diferencia (IC 95 %)
IFG mL/min (Nankivell) al año	59,0	57,7	1,3 (-1,1; 3,7)
IFG mL/min (Nankivell) a los 2 años	53,7	52,1	1,6 (-1,4; 4,6)

El rango de la función renal y los índices de rechazo agudo, pérdida del injerto y muerte fueron similares al cabo de 1 y 2 años. Los eventos adversos emergentes del tratamiento se produjeron con mayor frecuencia durante los primeros 6 meses después de la conversión a Rapamune (sirolimus). Los índices de neumonía fueron significativamente superiores en el grupo de conversión a sirolimus.
Mientras que los valores medios y medianas de la relación proteínas urinarias a creatinina fueron similares entre los grupos de tratamiento en la visita basal, se observaron valores medios y medianas de excreción de proteínas urinarias significativamente más elevados en el grupo de conversión a Rapamune (sirolimus) al año y a los 2 años, como ilustra la tabla a continuación (ver Advertencias y Precauciones). Además, en comparación con los pacientes que continuaron recibiendo inhibidores de la calcineurina, un mayor porcentaje de pacientes presentó una relación de proteínas urinarias a creatinina > 1 al cabo de 1 y 2 años de la conversión a sirolimus. Esta diferencia se observó tanto en pacientes que tenían una relación de proteínas urinarias a creatinina ≤ 1 como en aquellos cuya relación basal era > 1. Un mayor porcentaje de pacientes en el grupo de conversión a sirolimus desarrolló proteinuria nefrótica, de acuerdo con la relación proteínas urinarias a creatinina > 3,5 (46/482 [9,5 %] vs. 9/239 [3,8 %], aun cuando los pacientes con proteinuria nefrótica basal fueron excluidos. La incidencia de proteinuria nefrótica fue significativamente superior en el grupo de conversión al sirolimus en comparación con el grupo de continuación de inhibidores de la calcineurina con una relación basal de proteínas urinarias a creatinina > 1 (13/29 vs. 1/14), excluyéndose a los pacientes con proteinuria nefrótica basal.

VALORES MEDIOS Y MEDIANAS DE LA RELACIÓN PROTEÍNAS URINARIAS A CREATININA (mg/mg) ENTRE LOS GRUPOS DE TRATAMIENTO EN LA VISITA BASAL, A 1 Y 2 AÑOS EN EL ESTRATO CON IFG BASAL CALCULADO > 40 mL/min

Período de estudio	Conversión a Sirolimus			Continuación con ICN			
	N	Media ± DS	Mediana	N	Media ± DS	Mediana	Valor de p
Basal	410	0,35 ± 0,76	0,13	207	0,28 ± 0,61	0,11	0,381
1 año	423	0,88 ± 1,61	0,31	203	0,37 ± 0,88	0,14	< 0,001
2 años	373	0,86 ± 1,48	0,32	190	0,47 ± 0,98	0,13	< 0,001

La información precedente debe tomarse en cuenta cuando se considere la conversión de inhibidores de la calcineurina a Rapamune (sirolimus) en pacientes con trasplante renal estables debido a la falta de evidencia que demuestre que la función renal mejora luego de la conversión, al hallazgo de un mayor incremento en la excreción de proteínas urinarias y a una mayor incidencia de proteinuria nefrótica emergente del tratamiento después de la conversión a Rapamune (sirolimus). Esto pudo comprobarse entre los pacientes con excreción anormal existente de proteínas urinarias antes de la conversión.
En un estudio abierto, aleatorizado, comparativo, multicéntrico donde los pacientes con trasplante renal pasaron de tacrolimus a sirolimus 3 a 5 meses después del trasplante (grupo con sirolimus) o que permanecieron con tacrolimus, no hubo diferencia significativa en la función renal a los 2 años postrasplante. En general, 44/131 (33,6%) suspendieron el tratamiento en el grupo de sirolimus versus 12/123 (9,8%) en el grupo de tacrolimus. Más pacientes informaron eventos adversos 130/131 (99,2%) versus 112/123 (91,1%) y más pacientes informaron interrupciones del tratamiento debido a eventos adversos 28/131 (21,4%) versus 4/123 (3,3%) en el grupo de sirolimus en comparación al grupo de tacrolimus.
La incidencia del rechazo agudo confirmado por biopsia fue mayor para los pacientes en el grupo de sirolimus 11/131 (8,4%) en comparación con el grupo de tacrolimus 2/123 (1,6%) durante 2 años después del trasplante. La tasa de *diabetes mellitus* de nueva aparición después de la aleatorización, definida como 30 días o más de uso continuo o al menos 25 días sin interrupción (sin brecha) de cualquier tratamiento diabético después de la aleatorización; glucosa en ayunas ≥126 mg/dL o glucosa no en ayunas ≥200 mg/dL, fue más alta en el grupo de sirolimus 15/82 (18,3%) en comparación con el grupo de tacrolimus 4/72 (5,6%). Se observó una mayor incidencia de proteinuria en el grupo de sirolimus 19/131 (14,5%) versus 2/123 (1,6%) en el grupo de tacrolimus.

Conversión desde un régimen basado en ICN a un régimen basado en sirolimus en pacientes con trasplante hepático

La conversión desde un régimen basado en ICN a un régimen basado en sirolimus se evaluó en pacientes con trasplante hepático estable entre 6 y 144 meses postrasplante. El estudio clínico fue 2:1, aleatorizado, multicéntrico y controlado; realizado en 82 centros en todo el mundo, incluidos los EE.UU. y Europa, y tenía la intención de demostrar que la función renal se mejoró mediante la conversión de un ICN a Rapamune (sirolimus) sin afectar negativamente la eficacia o la seguridad. Un total de 607 pacientes fueron inscritos. El estudio no demostró la superioridad de la conversión a un régimen basado en Rapamune (sirolimus) en comparación con la continuación de un régimen basado en ICN en el IFG ajustado al inicio, estimada por Cockcroft-Gault, a los 12 meses (62 mL/min en el grupo de conversión Rapamune (sirolimus) y 63 mL/min en el grupo de continuación de ICN). El estudio no demostró tampoco inferioridad en el grupo de conversión de Rapamune (sirolimus) en comparación con el grupo de continuación de ICN (6,6% frente a 5,6%), con respecto a la variable principal de eficacia que consiste en la pérdida del injerto y la muerte (incluidos los pacientes con datos de supervivencia faltantes). Los casos de muertes en el grupo de conversión de Rapamune (sirolimus) (15/393, 3,8%) fueron más elevados que en el grupo de continuación con ICN (3/214, 1,4%), aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa. Los índices de suspensión prematura del estudio (principalmente debido a eventos adversos o falta de eficacia), los eventos adversos en general (infecciones, específicamente) y rechazo agudo del injerto hepático confirmado por biopsia a los 12 meses fueron significativamente superiores en el grupo de conversión Rapamune (sirolimus) versus el grupo de continuación con ICN.

Pacientes pediátricos con trasplante renal

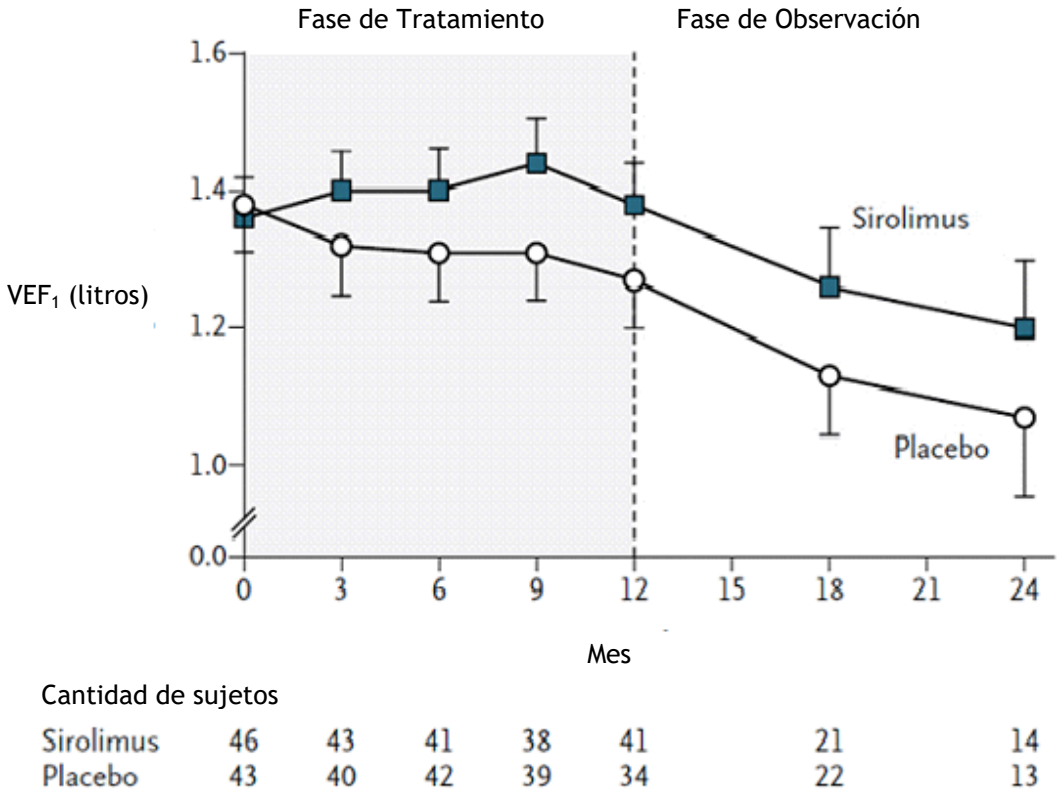
Un estudio clínico abierto, controlado y aleatorizado de 36 meses de duración, llevado a cabo en 14 centros norteamericanos, evaluó Rapamune (sirolimus) en receptores pediátricos (de 3 a < 18 años) de trasplante renal considerados de alto riesgo inmunológico de desarrollar nefropatía crónica por aloinjerto, 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 (sirolimus) (concentración deseada de sirolimus de 5 a 15 ng/mL, por cromatografía, n = 53) en combinación con un inhibidor de la calcineurina y corticoides o para continuar con el tratamiento inmunosupresor basado en inhibidores de la calcineurina (n = 25). La variable principal del estudio fue el fracaso al tratamiento, 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 (sirolimus) agregado a un régimen inmunosupresor basado en inhibidores de la calcineurina en comparación con un régimen basado en inhibidores de la calcineurina. La incidencia acumulada del fracaso al tratamiento hasta los 36 meses fue del 45,3 % en el grupo de Rapamune (sirolimus) 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 (sirolimus) 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, entre otros, aumento del colesterol y triglicéridos séricos), e infecciones urinarias (ver Advertencias y Precauciones). Este estudio no avala el agregado de Rapamune (sirolimus) al tratamiento inmunosupresor con inhibidores de la calcineurina en esta subpoblación de pacientes pediátricos con trasplante renal.

Pacientes con Linfangioleiomiomatosis

Se evaluaron la seguridad y la eficacia de Rapamune (sirolimus) para el tratamiento de la linfangioleiomiomatosis (LAM) en un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico y controlado. En este estudio se comparó Rapamune (sirolimus) (con dosis ajustada para mantener las concentraciones mínimas en sangre entre 5-15 ng/mL) con placebo durante un período de tratamiento de 12 meses, seguido de un período de observación de 12 meses. Se enroló a ochenta y nueve (89) pacientes; 43 pacientes fueron aleatorizados para recibir placebo y 46 pacientes para recibir Rapamune (sirolimus). El criterio de valoración primario fue la diferencia entre los grupos en el índice de cambio (pendiente) por mes en el volumen espiratorio forzado en 1 segundo (VEF1). Durante el período de tratamiento, la pendiente VEF1 fue de -12 ± 2 mL por mes en el grupo placebo y 1 ± 2 mL por mes en el grupo Rapamune (sirolimus) (diferencia de tratamiento = 13 mL (IC del 95%: 7, 18). La diferencia absoluta entre grupos en el cambio medio en el VEF1 durante el período de tratamiento de 12 meses fue 153 mL, o aproximadamente, el 11% del VEF1 medio en el enrolamiento. Se observaron mejoras similares respecto a la capacidad vital forzada (CVF). Después de la discontinuación de Rapamune (sirolimus), el deterioro en la función pulmonar se reanudó en el grupo de Rapamune (sirolimus), y se asemejó a la del grupo placebo (ver la Figura 1).

FIGURA 1: CAMBIO EN EL VOLUMEN EXPIRATORIO FORZADO EN 1 SEGUNDO (VEF1) DURANTE LAS FASES DE

TRATAMIENTO Y OBSERVACIÓN DEL ESTUDIO EN PACIENTES DE LAM



El índice de cambio durante 12 meses del factor D de crecimiento endotelial vascular (*vascular endothelial growth factor D*, VEGF-D), un factor de crecimiento linfangiogénico, que se ha demostrado que esta elevado en pacientes con LAM, fue significativamente diferente en el grupo tratado con Rapamune (sirolimus) (-88,0 ± 16,6 pg/mL/mes) en comparación con placebo (-2,42 ± 17,2 pg/mL/mes) con una diferencia en función del tratamiento de -86 pg/mL/mes (IC del 95%: 133, -39). La diferencia absoluta entre grupos en el cambio medio en VEGF-D durante el período de tratamiento de 12 meses fue -1017,2 o, aproximadamente 50% del VEGF-D medio en el enrolamiento.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Rapamune debe administrarse únicamente por vía oral 1 vez al día, ya sea con o sin comida.
Los comprimidos no deben ser triturados, masticados o partidos. En pacientes que no puedan tomar los comprimidos, deberá recetarse la solución instruyéndolos en el modo de administración.

Guía para posología general en pacientes con trasplante renal

La dosis inicial de Rapamune debe administrarse tan pronto como sea posible después del trasplante. Se recomienda que se tome Rapamune 4 horas después de la administración de la solución oral y/o cápsulas de ciclosporina (ver Interacciones Medicamentosas).
Los ajustes frecuentes de dosis de Rapamune basados en concentraciones de sirolimus no estacionarias pueden conducir a una sobredosis o una subdosificación porque el sirolimus tiene una semivida larga. Una vez ajustada la dosis de mantenimiento de Rapamune, los pacientes deben continuar con la nueva dosis de mantenimiento durante al menos 7 a 14 días antes de un ajuste posológico adicional con monitorización de la concentración. En la mayoría de los pacientes, los ajustes de la dosis pueden basarse en una proporción simple: nueva dosis de Rapamune = dosis actual x (concentración objetivo/ concentración actual). Se debe considerar una dosis de carga además de una nueva dosis de mantenimiento cuando sea necesario aumentar las concentraciones mínimas de sirolimus: dosis de carga de Rapamune = 3 x (nueva dosis de mantenimiento - dosis de mantenimiento actual). La dosis máxima de Rapamune administrada en cualquier día no debe exceder de 40 mg. Si una dosis diaria estimada supera los 40 mg a causa de la adición de una dosis de carga, la dosis de carga debe administrarse durante 2 días. Las concentraciones mínimas de sirolimus deben ser monitoreadas al menos 3 a 4 días después de una(s) dosis de carga.

Dos miligramos (2 mg) de Rapamune Solución Oral han demostrado ser clínicamente equivalentes a 2 mg de Rapamune Comprimidos; por consiguiente, estas dos formulaciones son intercambiables. Sin embargo, no se ha demostrado si dosis más altas de Rapamune Solución Oral son clínicamente equivalentes a dosis más altas de Rapamune Comprimidos sobre la base de mg a mg.

Pacientes de riesgo inmunológico reducido a moderado

Terapia de combinada de Rapamune con ciclosporinas

En pacientes con trasplante renal *de novo*, se recomienda administrar Rapamune Solución Oral y Comprimidos en esquemas con ciclosporina y corticosteroides. Se deberá administrarse una dosis de carga de Rapamune tres veces la dosis de mantenimiento, por ejemplo una dosis de mantenimiento diaria de 2 mg, debe ser precedida por una dosis de carga de 6 mg. Se debe llevar a cabo un monitoreo terapéutico del fármaco, para mantener la concentración de sirolimus, dentro el rango de referencia (ver Posología y Modo de Administración).

Rapamune después de la suspensión de la ciclosporina

Entre los dos y los cuatro meses después del trasplante, la ciclosporina se discontinuará en forma progresiva durante un período de cuatro a ocho semanas y la dosis de Rapamune se irá ajustando, hasta obtener concentraciones plasmáticasde sirolimus dentro del rango de referencia. La ciclosporina inhibe el metabolismo y transporte del sirolimus y, consecuentemente, las concentraciones de sirolimus disminuirán a medida que se discontinúe la ciclosporina, salvo que se aumente la dosis de Rapamune (ver Propiedades Farmacológicas).

Pacientes de alto riesgo inmunológico

En pacientes de alto riesgo inmunológico, se recomienda emplear Rapamune en combinación con ciclosporina y corticoides durante el primer año después del trasplante (ver Estudios Clínicos). No se ha evaluado la seguridad y eficacia de esta combinación por un período superior a 1 año en pacientes de alto riesgo. Por lo tanto, después del primer año postrasplante, se deberá considerar el ajuste del régimen inmunosupresor en base al estado clínico del paciente.

En pacientes que reciban Rapamune con ciclosporina, el tratamiento con Rapamune deberá iniciarse con una dosis de carga de hasta 15 mg el primer día después del trasplante. A partir del día 2, deberá administrarse una dosis inicial de mantenimiento de 5 mg/día. Deberá obtenerse el nivel mínimo entre los días 5 y 7 y la dosis diaria de Rapamune debe ajustarse consecuentemente (ver Posología y Modo de Administración).

La dosis inicial de ciclosporina debe ser de hasta 7 mg/kg/día administrada en dosis divididas y ajustándose luego para alcanzar concentraciones sanguíneas mínimas de referencia en sangre entera (ver Posología y Modo de Administración). La prednisona debe administrarse a una dosis mínima de 5 mg/día.

Podrá emplearse tratamiento inductor de anticuerpos.

Posología en pacientes con linfangioleiomiomatosis

En pacientes con linfangioleiomiomatosis, la dosis inicial de Rapamune debe ser de 2 mg/día. Las concentraciones mínimas de sirolimus en sangre entera deben medirse en 10-20 días, con ajuste de la dosis a fin de mantener las concentraciones entre 5-15 ng/mL (ver Posología y Modo de Administración).

En la mayoría de los pacientes, los ajustes de la dosis pueden basarse en una proporción sencilla: nueva dosis de Rapamune = dosis actual x (concentración ideal/concentración actual). Los ajustes frecuentes basados en concentraciones de sirolimus en estado no estacionario pueden dar lugar a sobredosis o subdosis, debido a que el sirolimus tiene una vida media larga. Una vez que se ajusta la dosis de mantenimiento de Rapamune, los pacientes deben continuar con la nueva dosis de mantenimiento durante, al menos, 7 a 14 días antes de un nuevo ajuste de la dosis con monitorización de la concentración. Una vez que se alcance una dosis estable, se debe realizar una monitorización terapéutica, al menos cada tres meses.

Monitoreo terapéutico de sirolimus

Deberán controlarse las concentraciones sanguíneas mínimas de sirolimus en todos los pacientes, especialmente en aquellos pacientes con alteraciones en el metabolismo de fármacos, en pacientes ≥ 13 años que pesen menos de 40 kg, en pacientes con disfunción hepática, cuando se realiza un cambio en la forma de dosificación de Rapamune y durante la administración concurrente de inductores e inhibidores potentes del CYP3A4 (ver Advertencias y Precauciones e Interacciones Medicamentosas).

El monitoreo de los niveles terapéuticos del fármaco 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.

Cuando se usan en combinación con ciclosporina, las concentraciones mínimas de sirolimus deben mantenerse dentro del rango de referencia (ver Estudios Clínicos y Propiedades Farmacológicas). Después de la discontinuación

de la ciclosporina en pacientes trasplantados con riesgo inmunológico bajo o moderado, las concentraciones mínimas de referencia de sirolimus deberían ser de 16 a 24 ng/mL durante el primer año después del trasplante. A partir de entonces, las concentraciones de sirolimus de referencia deben ser de 12 a 20 ng/mL.
Los rangos recomendados de concentración mínima de 24 horas para sirolimus se basan en métodos cromatográficos. En la práctica clínica actual, las concentraciones sanguíneas de sirolimus se determinan por cromatografía y por inmunoensayo. Dado que las concentraciones medidas de sangre entera de sirolimus dependen del tipo de ensayo utilizado, las concentraciones obtenidas por estas diferentes metodologías no son recíprocas (ver Advertencias y Precauciones y Propiedades Farmacológicas). Deberán realizarse ajustes al rango de referencia de acuerdo con el ensayo utilizado para determinar la concentración mínima de sirolimus.
Dado que los resultados son analíticos y dependientes del laboratorio, y los resultados pueden cambiar con el tiempo, los ajustes al rango terapéutico deben hacerse con un conocimiento detallado del ensayo específico empleado en cada centro. Por lo tanto, la comunicación debe mantenerse con el laboratorio que realiza el ensayo.

Pacientes con bajo peso corporal
La dosificación inicial en pacientes ≥ 13 años de edad que pesen menos de 40 kg deberá ajustarse en función de la superficie corporal (1 mg/m^2 diarios). La dosis inicial de carga será de 3 mg/m^2.

Pacientes con disfunción hepática
Se recomienda que la dosis de mantenimiento de Rapamune se reduzca en aproximadamente un tercio en pacientes con disfunción hepática leve a moderada, y en alrededor de la mitad en pacientes con disfunción hepática grave. No es necesario modificar la dosis de carga de Rapamune.

Pacientes con disfunción renal
En base a datos farmacocinéticos clínicos no se requiere ajuste de la dosis en pacientes con deterioro de la función renal.

CONTRAINDICACIONES
Rapamune está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a sirolimus.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
ADVERTENCIA: EL USO DE INMUNOSUPRESORES NO SE RECOMIENDA EN PACIENTES CON TRASPLANTE DE HIGADO O PULMON

- **La inmunosupresión puede dar como resultado un aumento de la susceptibilidad a las infecciones y un posible desarrollo de linfoma u otras malignidades**

La inmunosupresión puede tener como resultado el aumento de la susceptibilidad a las infecciones y el posible desarrollo de linfomas. Sólo podrán prescribir Rapamune (sirolimus) para la profilaxis del rechazo de órganos en pacientes con trasplante renal, aquellos médicos que posean experiencia en tratamientos inmunosupresores y manejo de pacientes con trasplante renal. Los pacientes que reciban este fármaco deben ser tratados en instituciones que cuenten con recursos de equipo, personal de laboratorio y apoyo médico adecuados. El médico responsable del tratamiento de mantenimiento deberá contar con la información completa requerida para el seguimiento del paciente.

- **La seguridad y eficacia de Rapamune (sirolimus) como terapia inmunosupresora, no ha sido establecida en pacientes con trasplante de hígado o pulmón, por lo tanto, no se recomienda su uso.**
- **Trasplante de hígado - Mortalidad excesiva, pérdida del injerto y Trombosis hepática arterial (TAH).**

El uso de Rapamune en combinación con tacrolimus se asoció con el mortalidad excesiva y pérdida del injerto en un estudio en pacientes de trasplante de hígado *de novo*. Muchos de estos pacientes tenían evidencia de infección o estaban en estado terminal.
En el estudio anterior y en otro estudio de trasplante de hígado *de novo*, el uso de Rapamune en combinación con ciclosporina o tacrolimus, se asoció a un aumento del TAH; la mayoría de los casos de TAH ocurrieron 30 días post-trasplante y la mayoría concluyó con pérdida del injerto y muerte.

- **Trasplante de pulmón - Dehiscencia de la anastomosis bronquial**

Se han reportado casos, la mayoría fatales, de dehiscencia de la anastomosis bronquial, en trasplantes de pulmón *de novo*, cuando se utilizó Rapamune, como parte de una terapia inmunosupresora.

Aumento de la suceptibilidad a las infecciones y posible desarrollo de linfoma
La inmunosupresión puede resultar en una mayor susceptibilidad a las infecciones y en el posible desarrollo de linfomas y otras enfermedades malignas, particularmente enfermedades de la piel. Las tasas de linfoma/enfermedad linfoproliferativa observadas en los estudios 1 y 2 fueron 0,7-3,2% (para los pacientes tratados con Rapamune) versus 0,6-0,8% (azatioprina y placebo) (ver Reacciones Adversas).
La sobreinmunosupresión también puede aumentar la susceptibilidad a las infecciones, incluso la aparición de infecciones oportunistas como la tuberculosis, infecciones fatales y sepsis. Sólo deberán utilizar Rapamune para la profilaxis de rechazo de órganos en pacientes con trasplante renal, aquellos médicos con experiencia en inmunosupresión y en el tratamiento de pacientes con trasplantes de órganos. Los pacientes que reciban este medicamento deberán ser tratados en instituciones que cuenten con equipos, personal de laboratorio y apoyo médico adecuados. El médico responsable del tratamiento de mantenimiento deberá contar con la información completa requerida para el seguimiento del paciente.

Trasplante de hígado – Mayor mortalidad, Pérdida del injerto y Trombosis Arterial Hepática
La seguridad y la eficacia de Rapamune como terapia inmunosupresora no se han establecido en los pacientes con trasplante de hígado; por lo tanto, tal uso no se recomienda. El uso de Rapamune se ha asociado con resultados adversos en pacientes luego de un trasplante de hígado, incluyendo exceso de mortalidad, pérdida de injerto y trombosis de la arteria hepática (TAH). 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 (22% en combinación versus 9% en tacrolimus solo). 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 ciclosporina o tacrolimus con una mayor incidencia de trombosis arterial hepática (7% en combinación versus 2% en el grupo control); la mayoría de los casos se produjo en los 30 días posteriores al trasplante y la mayoría derivó en pérdida del injerto o fallecimiento.
En un estudio clínico en pacientes con trasplante hepático en mantenimiento, de 6-144 meses después del trasplante hepático y que recibieron un régimen basado en ICN, se observó un número mayor de casos de muerte en el grupo de conversión a sirolimus en comparación con el grupo de continuación de ICN, si bien la diferencia no fue estadísticamente significativa (3,8% versus 1,4%) (ver Estudios Clínicos).

Trasplante de Pulmón – Dehiscencia de la anastomosis bronquial
Se han comunicado casos de dehiscencia de la anastomosis bronquial, la mayoría fatales, en pacientes con trasplante pulmonar *de novo* cuando se administró sirolimus como parte de un régimen inmunosupresor.
La seguridad y eficacia de Rapamune como terapia inmunosupresora no se han establecido en pacientes de trasplante de pulmón; por lo tanto, tal uso no se recomienda.

Reacciones de hipersensibilidad
Las reacciones de hipersensibilidad, entre ellas las reacciones anafilácticas/anafilactoides, angioedema, dermatitis exfoliativa y vasculitis de hipersensibilidad se han visto asociadas a la administración de sirolimus (ver Reacciones Adversas).

Angioedema
Rapamune se ha asociado con el desarrollo de angioedema. El uso concomitante de Rapamune con otros fármacos que se sabe causan angioedema, como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), puede aumentar el riesgo de desarrollar angioedema. Los niveles elevados de sirolimus (con o sin inhibidores de la ECA concomitantes) también pueden potenciar el angioedema (ver Interacciones Medicamentosas). En algunos casos, el angioedema se ha resuelto al suspender o reducir la dosis de Rapamune.

Cicatrización de heridas y retención hídrica
Se ha informado de cicatrización retardada o deficiente en pacientes que recibieron Rapamune, incluido linfocele y dehiscencia de la herida (ver Reacciones Adversas). Los inhibidores de mTOR tales como sirolimus han demostrado *in vitro* inhibición de la producción de ciertos factores de crecimiento que pueden afectar a la angiogénesis, la proliferación de fibroblastos y la permeabilidad vascular. El linfocele, una complicación quirúrgica conocida del trasplante renal, se ha registrado con una frecuencia significativamente mayor y en relación con la dosis administrada en pacientes tratados con Rapamune (ver Reacciones Adversas). En consecuencia, deberán considerarse las medidas adecuadas para minimizar esta complicación. De acuerdo con la literatura médica, los pacientes con IMC superior a 30 kg/m^2 pueden presentar mayor riesgo de cicatrización anormal de la herida.
Asimismo, se ha informado de acumulación de líquido, tales como edema periférico, linfedema, derrame pleural y derrames pericárdicos (que incluyeron derrames hemodinámicamente significativos y taponamientos que

requieren intervención en niños y adultos), en pacientes que recibieron Rapamune.

Hiperlipidemia
El aumento del colesterol sérico y de los triglicéridos que requieren tratamiento se produjo con mayor frecuencia en los pacientes tratados con Rapamune en comparación con los controles de azatioprina o placebo en los estudios 1 y 2 (ver Reacciones Adversas). Hubo una mayor incidencia de hipercolesterolemia (43-46%) y/o hipertrigliceridemia (45-57%) en los pacientes que recibieron Rapamune en comparación con los controles con placebo (cada uno 23%). El riesgo/beneficio debe ser cuidadosamente considerado en pacientes con hiperlipidemia establecida antes de iniciar un régimen inmunosupresor incluyendo Rapamune.
Cualquier paciente que se administre Rapamune debe ser monitorizado para la hiperlipidemia. Si se detecta, deben iniciarse intervenciones como la dieta, el ejercicio y los agentes hipolipemiantes, como se indica en las directrices del Programa Nacional de Educación del Colesterol.
En ensayos clínicos de pacientes que recibieron Rapamune más ciclosporina o Rapamune después de la suspensión de la ciclosporina, hasta el 90% de los pacientes requirieron tratamiento para hiperlipidemia e hipercolesterolemia con terapia hipolipemiante (por ejemplo, estatinas, fibratos). A pesar del tratamiento hipolipemiante, hasta el 50% de los pacientes tenían niveles de colesterol sérico en ayunas >240 mg/dl y triglicéridos por encima de los niveles recomendados. La administración concomitante de Rapamune e inhibidores de la HMG-CoA reductasa resultó en reacciones adversas como elevaciones de CPK (3%), mialgia (6,7%) y rabdomiolisis (<1%). En estos ensayos, el número de pacientes era demasiado pequeño y la duración del seguimiento era demasiado corta para evaluar el impacto a largo plazo de Rapamune sobre la mortalidad cardiovascular.
Durante la terapia con Rapamune (sirolimus) con o sin ciclosporina, los pacientes deben controlarse para detectar lípidos elevados, y a los pacientes a los que se les administre inhibidores de la HMG-CoA reductasa y/o fibratos se los deben controlar por posible desarrollo de rabdomiólisis y otros efectos adversos, como se describe en los prospectos respectivos para estos agentes.

Deterioro de la función renal
La función renal debe monitorearse estrechamente durante la coadministración de Rapamune con ciclosporina, ya que la administración a largo plazo de esta combinación se ha asociado con el deterioro de la función renal.
En los pacientes tratados con ciclosporina y Rapamune, se observaron niveles de creatinina sérica más altos e índices de filtración glomerular más bajos, que los registrados en los pacientes tratados con ciclosporina y placebo o ciclosporina y azatioprina. El índice de deterioro de la función renal en estos estudios fue superior en el grupo de pacientes que recibían Rapamune y ciclosporina, en comparación con los grupos que recibían el tratamiento control (Estudio 1 y 2). La tasa de disminución de la función renal en estos estudios fue mayor en los pacientes que recibieron Rapamune y ciclosporina en comparación con los tratamientos de control.
Por lo tanto, se deberá considerar ajustes adecuados del régimen inmunosupresor, incluyendo medidas como discontinuación de Rapamune y/o ciclosporinas, en pacientes con niveles elevados de creatinina sérica. En pacientes con riesgo inmunológico leve a moderado, la continuación de la terapia de combinación con ciclosporina más allá de los 4 meses después del trasplante sólo debe considerarse cuando los beneficios superan los riesgos de esta combinación para los pacientes individuales. Se debe tener cuidado al usar agentes (por ejemplo, aminoglucósidos y anfotericina B) que se sabe que tienen un efecto de deterioro sobre la función renal.
En pacientes con retraso en la función del injerto, Rapamune puede retrasar la recuperación de la función renal.

Proteinuria
Se recomiendan controles periódicos cuantitativos de la excreción urinaria de proteínas. En un estudio que evaluó la conversión de inhibidores de la calcineurina (ICN) a Rapamune en pacientes con trasplante renal en mantenimiento 6–120 meses después del trasplante, se observó mayor excreción urinaria de proteínas por lo regular entre los 6 y 24 meses después de la conversión a Rapamune en comparación con la continuación de ICN (ver Reacciones Adversas y Estudios Clínicos). Los pacientes en el cuartil más elevado de excreción urinaria de proteínas antes de la conversión a Rapamune fueron aquellos con mayor aumento de excreción proteica después de la conversión. En el 2,2 % de los pacientes del grupo de conversión a Rapamune versus el 0,4% del grupo de pacientes con continuación de ICN se comunicó nefrosis de reciente comienzo (síndrome nefrótico). También se informó proteinuria de rango nefrótico (definida como proporción de proteína urinaria a creatinina >3,5) en el 9,2% en el grupo de pacientes de conversión a Rapamune en comparación con el 3,7% en el grupo de pacientes con continuación de ICN.
Se observó en algunos pacientes una reducción del grado de excreción urinaria de proteínas en casos individuales después de suspender Rapamune. No se ha establecido la seguridad y eficacia de la conversión de inhibidores de la calcineurina a sirolimus en pacientes con trasplante renal en mantenimiento.

Infecciones virales latentes
Los pacientes tratados con inmunosupresores, presentan mayor riesgo de desarrollar infecciones oportunistas, así como también activación de infecciones virales latentes. Entre estas infecciones se encuentran la nefropatía asociada al virus BK, que se ha observado en pacientes con trasplante renal que reciben inmunosupresores, incluyendo Rapamune. Esta infección puede estar asociada con resultados graves, como el deterioro de la función renal y la pérdida del injerto (ver Reacciones Adversas). La monitorización del paciente puede ayudar a detectar riesgo de nefropatía asociada al virus BK. Se debe considerar la reducción de la inmunosupresión en los pacientes que desarrollan evidencia de nefropatía asociada al virus BK.
Se han reportado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) en pacientes que reciben inmunosupresores, incluyendo Rapamune. PML se presenta comúnmente con hemiparesia, apatía, confusión, deficiencias cognitivas y ataxia. Los factores de riesgo para la PML incluyen el tratamiento con terapias inmunosupresoras y el deterioro de la función inmune. En los pacientes inmunosuprimidos, los médicos deben considerar la PML en el diagnóstico diferencial en pacientes que informan de síntomas neurológicos y la consulta con un neurólogo debe considerarse como clínicamente indicado. Se debe considerar la posibilidad de reducir la cantidad de inmunosupresión en pacientes que desarrollan PML. En los pacientes con trasplante, los médicos también deben considerar el riesgo para el injerto, de reducción de la inmunosupresión.

Enfermedad pulmonar intersticial/Neumonitis no infecciosa
Se han producido casos de enfermedad pulmonar intersticial (neumonitis, bronquiolitis obliterante con neumonía organizante y fibrosis pulmonar), en algunos casos fatales, sin etiología infecciosa identificada en pacientes que recibieron regímenes inmunosupresores incluyendo Rapamune. En algunos casos, la enfermedad intersticial pulmonar se informó con hipertensión pulmonar (incluida la hipertensión arterial pulmonar) como un evento secundario. En algunos casos, la enfermedad intersticial pulmonar se ha resuelto tras la interrupción o reducción de la dosis de Rapamune. El riesgo puede incrementarse a medida que aumenta la concentración de sirolimus (ver Reacciones Adversas).

Uso *de novo* sin Ciclosporinas
La seguridad y la eficacia del uso *de novo* de Rapamune sin ciclosporina no está establecida en pacientes con trasplante renal. En un estudio clínico multicéntrico, los pacientes con trasplante renal *de novo* tratados con Rapamune, micofenolato mofetilo (MMF), esteroides y un antagonista del receptor de IL-2, tuvieron tasas de rechazo agudo significativamente más altas y tasas de mortalidad numéricamente más altas en comparación con los pacientes tratados con ciclosporina, MMF, esteroides y antagonista del receptor de IL-2. Un beneficio, en términos de mejor función renal, no fue evidente en el grupo de tratamiento con el uso *de novo* de Rapamune sin ciclosporina. Estos hallazgos también se observaron en un grupo de tratamiento similar de otro ensayo clínico.

Síndrome urémico hemolítico/púrpura trombocitopénica trombótica/microangiopatía trombótica, inducidos por inhibidores de la calcineurina
La administración concomitante de sirolimus y un inhibidor de la calcineurina puede aumentar el riesgo de síndrome urémico hemolítico/púrpura trombocitopénica trombótica/microangiopatía trombótica (SUH/PTT/MAT) inducidos por los inhibidores de la calcineurina (ver Reacciones Adversas).

Profilaxis antimicrobiana
Se han registrado casos de neumonía por *Pneumocystis carinii* en pacientes que no recibían profilaxis antimicrobiana. Por lo tanto, deberá administrarse antibioticoterapia preventiva frente a neumonía por *Pneumocystis carinii* durante un período de 1 año después del trasplante.
Se recomienda efectuar un tratamiento profiláctico contra el citomegalovirus (CMV) durante los tres meses posteriores al trasplante, particularmente en aquellos pacientes que presenten un mayor riesgo de enfermedad por CMV.

Diferentes concentraciones mínimas de Sirolimus reportadas entre metodologías cromatográficas e inmunoensayo
Actualmente, en la práctica clínica, las concentraciones en sangre entera de sirolimus se miden mediante diversas metodologías cromatográficas e inmunoensayos. Los valores de concentración de la muestra del paciente de diferentes ensayos pueden no ser intercambiables (ver Posología y Modo de Administración).

Carcinomas de piel
Los pacientes con terapia inmunosupresora tienen un mayor riesgo de cáncer de piel. La exposición a la luz solar y rayos UV debe limitarse mediante el empleo de ropa protectora y una pantalla solar de alto espectro y con alto

factor de protección (ver Reacciones Adversas).

Interacción con Inhibidores Fuertes e Inductores de CYP3A4 y/o P-gp
Evite el uso concomitante de Rapamune con fuertes inhibidores de CYP3A4 y/o glicoproteína P (como ketoconazol, voriconazol, itraconazol, eritromicina, telitromicina o claritromicina) o fuertes inductores de CYP3A4 y/o glicoproteína P, como rifampina o rifabutina (ver Interacciones Medicamentosas).

Inmunizaciones
El uso de vacunas atenuadas debe ser evitado durante el tratamiento con Rapamune (sirolimus); las vacunas atenuadas incluyen pero no están limitadas a las siguentes enfermedades: sarampión, paperas, rubéola, polio oral, BCG, fiebre amarilla, varicela y tifoides tipo TY21a.
Los inmunosupresores pueden afectar la respuesta a la vacunación. Por lo tanto durante el tratamiento con Rapamune (sirolimus), la vacunación puede perder efectividad.

Interacción medicamentosa con cannabidiol
Cuando se administran conjuntamente cannabidiol y Rapamune, vigile de cerca un aumento en los niveles de sirolimus en la sangre y reacciones adversas que sugieran toxicidad por sirolimus. Se debe considerar una reducción de la dosis de Rapamune según sea necesario cuando Rapamune se administra conjuntamente con cannabidiol (ver Posología y Modo de Administración e Interacciones Medicamentosas).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS
Se sabe que el sirolimus constituye un sustrato adecuado, tanto para el citocromo CYP3A4, como para la glucoproteína P. Los inductores de CYP3A4 y glucoproteína P pueden disminuir las concentraciones de sirolimus mientras que los inhibidores de CYP3A4 y glucoproteína P pueden aumentar las concentraciones de sirolimus.
Más abajo se detallan las interacciones farmacocinéticas que pueden producirse entre el sirolimus y los medicamentos que se administren en forma concomitante. Sólo se han realizado estudios de interacción medicamentosa con los medicamentos que se describen más abajo.

Ciclosporina
Se demostró que la ciclosporina, un sustrato e inhibidor de CYP3A4 y de la glicoproteína P, aumentaba las concentraciones de sirolimus cuando se administraba con este mismo. Para disminuir el efecto de esta interacción con la ciclosporina, se recomienda tomar Rapamune (sirolimus) 4 horas después de la administración de la solución oral y/o cápsulas de ciclosporina. Si se suspende la ciclosporina de la terapia combinada con Rapamune (sirolimus), se necesitan dosis más elevadas de Rapamune para mantener los rangos de concentración recomendados de sirolimus (ver Posología y Modo de Administración y Propiedades Farmacológicas).

Inductores e inhibidores potentes de la CYP3A4 y la glicoproteína P
Evite el uso concomitante de sirolimus con inductores potentes (ej., rifampicina, rifabutina) e inhibidores potentes (ej. ketoconazol, voriconazol, itraconazol, eritromicina, telitromicina, claritromicina) de CYP3A4 y glicoproteína P. Se deben considerar agentes alternativos con menor potencial de interacción con sirolimus (ver Advertencias y Precauciones y Propiedades Farmacológicas).

Jugo de pomelo
Debido a que el jugo de pomelo inhibe el metabolismo del sirolimus mediado por CYP3A4, no debe tomarse ni utilizarse para la dilución de Rapamune (ver Posología y Modo de Administración y Propiedades Farmacológicas).

Inductores débiles y moderados o inhibidores de CYP3A4 y glicoproteína P
Tenga precaución al usar sirolimus con fármacos o agentes que son moduladores de CYP3A4 y glicoproteína P. Se puede necesitar un ajuste en la dosis de Rapamune (sirolimus) y/o del fármaco coadministrado (ver Propiedades Farmacológicas).

- Fármacos que aumentan la concentración de sirolimus:
  Bromocriptina, cimetidina, cisaprida, clotrimazol, danazol, diltiazem, fluconazol, letermovir, inhibidores de proteasa (por ejemplo, VIH y hepatitis C que incluyen fármacos como ritonavir, indinavir, boceprevir y telaprevir), metoclopramida, nicardipina, troleandomicina, verapamilo.
- Fármacos u otros agentes que pueden disminuir la concentración de sirolimus:
  Carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifapentina, hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)
- Fármacos cuya concentración pueda ser aumentada cuando se utiliza Rapamune
  Verapamilo

Cannabidiol
Los niveles sanguíneos de sirolimus pueden aumentar tras el uso concomitante con cannabidiol. Cuando se administran conjuntamente cannabidiol y Rapamune, vigile de cerca un aumento en los niveles de sirolimus en la sangre y reacciones adversas que sugieran toxicidad por sirolimus. Se debe considerar una reducción de la dosis de Rapamune según sea necesario cuando Rapamune se administra conjuntamente con cannabidiol (ver Posología y Modo de Administración y Advertencias y Precauciones).

CARCINOGÉNESIS, MUTAGÉNESIS Y DETERIORO DE LA FERTILIDAD
Se realizaron estudios de carcinogenicidad en ratones y ratas. En un estudio con ratones hembra de 86 semanas con dosis de sirolimus 30 a 120 veces la dosis clínica diaria de 2 mg (ajustada para la superficie corporal), hubo un aumento estadísticamente significativo de linfoma maligno en todos los niveles de dosis en comparación con los controles. En un segundo estudio en ratones con dosis que fueron aproximadamente de 3 a 16 veces la dosis clínica (ajustada para la superficie corporal), se considero relación con el sirolimus, adenomas hepatocelulares y el carcinomas en machos. En el estudio con ratas de 104 semanas, con dosis iguales o inferiores a la dosis clínica de 2 mg diarios (ajustada por superficie corporal), no hubo hallazgos significativos.
El sirolimus no fue genotóxico en el ensayo de mutación reversa bacteriana *in vitro*, en el ensayo de aberración cromosómica de células de ovario de hámster chino, en el ensayo de mutación directa de células de linfoma de ratón o en el ensayo de micronúcleo de ratón *in vivo*.
Cuando las ratas hembras se trataron mediante sonda oral con sirolimus y se aparearon con machos no tratados, la fertilidad femenina se redujo a dosis de 0,5 mg/kg (2,5 veces la dosis clínica de 2 mg, en función del área de la superficie corporal) debido a la disminución de la implantación. Además, se observó una reducción en el peso del ovario y el útero. El NOAEL para la fertilidad de ratas hembra fue de 0,1 mg/kg (0,5 veces la dosis clínica de 2 mg).
Cuando las ratas machos se trataron mediante sonda oral con sirolimus y se aparearon con hembras no tratadas, la fertilidad masculina disminuyó a dosis de 2 mg/kg (9,7 veces la dosis clínica de 2 mg, en función del área de superficie corporal). Se observó atrofia de testículos, epidídimos, próstata, túbulos seminíferos y recuentos de espermatozoides reducidos. El NOAEL para la fertilidad de ratas macho fue de 0,5 mg/kg (2,5 veces la dosis clínica de 2 mg).
La degeneración tubular testicular también se observó en un estudio intravenoso de 4 semanas de sirolimus en monos a 0,1 mg/kg (1 vez la dosis clínica de 2 mg, en base al área de superficie corporal).

Toxicidad embrio-fetal
En base a estudios en animales y el mecanismo de acción (ver Propiedades Farmacológicas), Rapamune puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. En estudios en animales, los inhibidores de la mTOR provocaron toxicidad embrio-fetal cuando se administraron durante el período de organogénesis, a exposiciones maternas que fueron iguales o menores que las exposiciones en humanos, a la dosis inicial más baja recomendada. Aconseje a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para un feto. Aconseje a las mujeres en edad fértil que eviten quedar embarazadas y que usen métodos anticonceptivos eficaces mientras usan Rapamune y durante 12 semanas después de finalizar el tratamiento (ver Embarazo).

Infertilidad Masculina
Se puede observar azoospermia u oligospermia (ver Reacciones Adversas y Carcinogénesis, Mutagénesis y Deterioro de la Fertilidad). Rapamune es un medicamento antiproliferativo y afecta las células de división rápida, como las células germinales.

EMBARAZO
Resumen de Riesgos
En base a los estudios en animales y el mecanismo de acción, Rapamune puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada (ver a continuación *Datos en animales* y Propiedades Farmacológicas). Hay datos limitados sobre el uso de sirolimus durante el embarazo; sin embargo, estos datos son insuficientes para informar un riesgo asociado con el medicamento de resultados adversos del desarrollo. En estudios con animales, sirolimus fue embrio/feto tóxico en ratas a dosis subterapéuticas (ver a continuación *Datos en animales*). Advierta a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto.

Datos de animales
Sirolimus cruzó la placenta y fue tóxico para el conceptus.
En estudios de desarrollo embriofetal de ratas, se les administró a ratas preñadas sirolimus por vía oral durante el período de organogénesis (día gestacional 6-15). Sirolimus produjo letalidad embriofetal a dosis de 0,5 mg/kg (2,5

veces la dosis clínica de 2 mg, en función de la superficie corporal) y redujo el peso fetal a dosis de 1 mg/kg (5 veces la dosis clínica de 2 mg). El nivel de efecto adverso no observado (NOAEL) para la toxicidad fetal en ratas fue de 0,1 mg/kg (0,5 veces la dosis clínica de 2 mg). Se observó toxicidad materna (pérdida de peso) a 2 mg/kg (10 veces la dosis clínica de 2 mg). El NOAEL para la toxicidad materna fue de 1 mg/ kg. En combinación con ciclosporina, las ratas habían aumentado la mortalidad embriofetal en comparación con sirolimus solo.
En los estudios de desarrollo embriofetal del conejo, a los conejos hembras preñadas se les administró sirolimus por vía oral durante el período de organogénesis (días gestacionales 6-18). No hubo efectos sobre el desarrollo embriofetal a dosis de hasta 0,05 mg/kg (0,5 veces la dosis clínica de 2 mg, en base al área de superficie corporal); sin embargo, a dosis de 0,05 mg/kg y superiores, la capacidad de mantener un embarazo exitoso se vio afectada (es decir, el aborto embriofetal o la resorción temprana). Se observó toxicidad materna (disminución del peso corporal) a 0,05 mg/kg. El NOAEL para la toxicidad materna fue de 0,025 mg/kg (0,25 veces la dosis clínica de 2 mg).
En un estudio de desarrollo prenatal y posnatal en ratas, las hembras preñadas fueron dosificadas durante la gestación y la lactancia (día gestacional 6 hasta el día 20 de lactancia). Se produjo un aumento en la incidencia de crías muertas, lo que resultó en un tamaño reducido de la camada viva, a 0,5 mg / kg (2,5 veces la dosis clínica de 2 mg/kg en base al área de superficie corporal). A 0,1 mg/kg (0,5 veces la dosis clínica de 2 mg), no hubo efectos adversos en la descendencia. Sirolimus no causó toxicidad materna ni afectó los parámetros de desarrollo en la descendencia sobreviviente (desarrollo morfológico, actividad motora, aprendizaje o evaluación de fertilidad) a 0,5 mg/kg, la dosis más alta probada.

LACTANCIA

Resumen de Riesgos

No se sabe si sirolimus está presente en la leche humana. No hay datos sobre sus efectos sobre el lactante o la producción de leche. Se desconocen los perfiles farmacocinéticos y de seguridad de sirolimus en lactantes. Sirolimus está presente en la leche de ratas lactantes. Existe la posibilidad de efectos adversos graves en niños amamantados según el mecanismo de acción de sirolimus (ver Propiedades Farmacológicas). Los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna deben considerarse junto con la necesidad clínica de Rapamune de la madre y cualquier posible efecto adverso sobre Rapamune para el niño amamantado.

Mujeres y hombres fértiles

Anticoncepción

Las mujeres no deben estar embarazadas o quedar embarazadas mientras reciben Rapamune. Indique a las mujeres fértiles que los estudios en animales han demostrado que Rapamune es perjudicial para el feto en desarrollo. Se recomienda que las mujeres fértiles utilicen métodos anticonceptivos altamente efectivos. La anticoncepción efectiva debe iniciarse antes de la terapia con Rapamune, durante la terapia con Rapamune y durante 12 semanas después de que se haya suspendido la terapia con Rapamune (ver Advertencias y Precauciones y Embarazo).

Infertilidad

De acuerdo a las observaciones clínicas y los hallazgos en animales, la fertilidad masculina y femenina puede verse comprometida por el tratamiento con Rapamune (ver Reacciones adversas y Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad). Se han reportado quistes ováricos y trastornos menstruales (incluyendo amenorrea y menorragia) en mujeres con el uso de Rapamune. Se ha informado de azoospermia en hombres con el uso de Rapamune y ha sido reversible al suspender Rapamune en la mayoría de los casos.

Utilización en Pediatría

Trasplante renal

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Rapamune en pacientes por debajo de los 13 años de edad.
Se ha evaluado la seguridad y eficacia de Rapamune solución oral y Rapamune comprimidos en niños de 13 años o mayores considerados de riesgo inmunológico reducido a moderado. El empleo de Rapamune solución oral y Rapamune comprimidos en esta subpoblación de niños de 13 años o mayores se encuentra avalado por los resultados de estudios clínicos adecuados y bien controlados con Rapamune solución oral en adultos y datos farmacocinéticos adicionales en receptores pediátricos de trasplante renal. La información de seguridad y eficacia de un estudio clínico controlado en receptores pediátricos y adolescentes (< 18 años) de trasplante renal considerados de alto riesgo inmunológico, determinado por antecedentes de uno o más episodios de rechazo agudo y/o por la presencia de nefropatía crónica por aloinjerto, no avalan el uso crónico de Rapamune solución oral o comprimidos en combinación con inhibidores de la calcineurina y corticosteroides, debido al mayor riesgo de anormalidades lipídicas y deterioro de la función renal asociado con estos regímenes inmunosupresores, sin mayores beneficios con respecto al rechazo agudo, sobrevida del injerto o del paciente.

Linfangioleiomiomatosis
La seguridad y eficacia de Rapamune en pacientes pediátricos < 18 años de edad, no ha sido establecida.

Utilización en Geriatría
Los estudios clínicos con Rapamune Solución Oral o Rapamune Comprimidos Recubiertos no incluyeron un número suficiente de pacientes mayores de 65 años o más como para determinar si la seguridad y la eficacia en esta población difieren respecto de la eficacia y la seguridad en pacientes más jóvenes. La información respecto de las concentraciones basales de sirolimus indican que no es necesario realizar ajustes en la dosificación, en función de la edad, en pacientes geriátricos con trasplante renal.
En general, la selección de dosis para un paciente de edad avanzada debe ser prudente, normalmente comenzando en el extremo inferior del rango de dosificación, lo que refleja la mayor frecuencia de disminución de la función hepática o cardiaca y de la enfermedad concomitante u otro tratamiento farmacológico.

Pacientes con disfunción hepática
La dosis de mantenimiento de Rapamune debe ser reducida en pacientes con disfunción hepática (ver Posología y Modo de Administración).

Pacientes con disfunción renal
No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con disfunción renal (ver Posología y Modo de Administración).

REACCIONES ADVERSAS
Las siguientes reacciones adversas se discuten con mayor detalle en otras secciones del prospecto

- Aumento de la suceptibilidad a infecciones, linfoma y malignidades (ver Advertencias y Precauciones)
- Mortalidad excesiva, pérdida del injerto, y trombosis de la arteria hepática, en pacientes con trasplante de hígado (ver Advertencias y Precauciones)
- Dehiscencia de la anastomosis bronquial en pacientes con trasplante de pulmón (ver Advertencias y Precauciones)
- Reacciones de Hipersensibilidad (ver Advertencias y Precauciones)
- Dermatitis exfoliativa (ver Advertencias y Precauciones)
- Angioedema (ver Advertencias y Precauciones)
- Cicatrización de heridas y retención hídrica (ver Advertencias y Precauciones)
- Hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia (ver Advertencias y Precauciones)
- Deterioro de la función renal en terapias a largo plazo de Ciclosporina combinada con Rapamune (ver Advertencias y Precauciones)
- Proteinuria (ver Advertencias y Precauciones)
- Enfermedad interstical pulmonar (ver Advertencias y Precauciones)
- Aumento del riesgo de SUH/PT/MAT inducido por inhibidores de la calcineurina (ver Advertencias y Precauciones)
- Toxicidad embrio-fetal (ver Advertencias y Precauciones)
- Infertilidad Masculina (ver Advertencias y Precauciones)

Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 30%) observadas con Rapamune en los estudios clínicos de profilaxis de rechazo de órganos en receptores de trasplante renal son: edema periférico, hipertrigliceridemia, hipertensión, hipercolesterolemia, aumento de creatinina, estreñimiento, dolor abdominal, diarrea, infección del tracto urinario, anemia, náuseas, artralgia, dolor y trombocitopenia.
Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 20%) observadas con Rapamune en los estudios clínicos para el tratamiento de la LAM son: estomatitis, diarrea, dolor abdominal, náuseas, nasofaringitis, acné, dolor torácico, edema periférico, mareos, mialgia e hipercolesterolemia.
Las siguientes reacciones adversas resultaron en una tasa de descontinuación > 5% en los estudios clínicos de profilaxis de rechazo de trasplante renal: aumento de la creatinina, hipertrigliceridemia y PT. En pacientes con LAM, el 11% de los sujetos interrumpieron ela terapia debido a reacciones adversas, sinuna única reacción adversa que condujo a la interrupción de la terapia en más de un paciente tratado con Rapamune.

Experiencia en estudios clínicos en la profilaxis del rechazo de órganos tras el trasplante renal
La seguridad y eficacia de Rapamune Solución Oral para la prevención del rechazo de órganos tras el trasplante renal se evaluaron en dos ensayos controlados aleatorios, doble ciego, multicéntricos (ver Estudios Clínicos). Los perfiles de seguridad en los dos estudios fueron similares.

La incidencia de reacciones adversas en el estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, controlado con placebo (Estudio 2), en el que 219 pacientes con trasplante renal recibieron Rapamune Solución Oral 2 mg/día, 208 recibieron Rapamune Solución Oral 5 mg/día y 124 recibieron placebo; se presenta en la tabla a continuación. La población del estudio tenía una edad media de 46 años (rango de edad 15 a 71 años), la distribución era del 67% masculino y la composición por raza era: caucásico (78%), raza negra (11%), asiático (3%), hispanos (2%) y otras razas (5%). Todos los pacientes fueron tratados con ciclosporina y corticosteroides. Los datos (≥ 12 meses después del trasplante) presentados en la siguiente tabla muestran las reacciones adversas que ocurrieron en al menos uno de los grupos de tratamiento Rapamune con una incidencia ≥ 20%.
El perfil de seguridad del comprimido no difirió del de la formulación en solución oral (ver Estudios Clínicos).
En general, las reacciones adversas relacionadas con la administración de Rapamune dependían de la dosis/concentración. Aunque se demostró que una dosis diaria de mantenimiento de 5 mg, con una dosis de carga de 15 mg, era segura y efectiva, no se pudo establecer una ventaja de eficacia sobre la dosis de 2 mg para los pacientes con trasplante renal. Los pacientes que recibieron 2 mg de Rapamune Solución Oral por día demostraron un mejor perfil de seguridad global que los pacientes que recibieron 5 mg de Rapamune Solución Oral por día.
Debido a que los estudios clínicos se realizan bajo condiciones muy diversas, las tasas de reacción adversa observadas en un estudio clínico de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas en los estudios clínicos del mismo o de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

REACCIONES ADVERSAS QUE OCURREN CON UNA FRECUENCIA ≥ 20% EN AL MENOS UNO DE LOS GRUPOS DE TRATAMIENTO CON RAPAMUNE EN UN ESTUDIO DE PROFILAXIS DEL RECHAZO DE ÓRGANOS DESPUÉS DEL TRASPLANTE RENAL (%) A ≥ 12 MESES POSTRASPLANTE (ESTUDIO 2) [a]

	Rapamune Solución Oral		
Reacción Adversa	2 mg/día (n = 218)	5 mg/día (n = 208)	Placebo (n = 124)
Edema periférico	54	58	48
Hipertrigliceridemia	45	57	23
Hipertensión	45	49	48
Hipercolesterolemia	43	46	23
Aumento de creatinina	39	40	38
Constipación	36	38	31
Dolor Abdominal	29	36	30
Diarrea	25	35	27
Cefalea	34	34	31
Fiebre	23	34	35
Infección del tracto urinario	26	33	26
Anemia	23	33	21
Náusea	25	31	29
Artralgia	25	31	18
Trombocitopenia	14	30	9
Dolor Abdominal	33	29	25
Acné	22	22	19
Erupción	10	20	6
Edema	20	18	15

a: Pacientes que recibieron corticosteroides y ciclosporina

Las siguientes reacciones adversas se notificaron con menos frecuencia (≥ 3%, pero <20%)

- General: Sepsis, linfocele, Herpes zoster, Herpes simplex
- Cardiovascular: Tromboembolismo venoso (incluyendo embolia pulmonar, trombosis venosa profunda), taquicardia
- Sistema digestivo: Estomatitis
- Sistema hematológico y linfático: Trombocitopenia trombótica

- Metabolismo/nutrición: Cicatrización anormal, aumento de la dehidrogenasa láctica, hipopotasemia, diabetes mellitus
- Sistema músculo-esquelético: Necrosis del hueso
- Sistema respiratorio: Neumonía, epixtasis
- Piel: Melanoma, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales
- Sistema urogenital: Pielonefritis, deterioro de la función renal (aumento de creatinina) en terapias a largo plazo de Ciclosporina combinada con Rapamune (ver Advertencias y Precauciones), quistes ováricos, trastornos menstruales (incluyendo amenorrea y menorragia)

Con menos frecuencia (<3%) ocurrieron las siguientes reacciones adversas: linfoma/trastorno linfoproliferativo postrasplante, infecciones micobacterianas (incluyendo *M. tuberculosis*), pancreatitis, citomegalovirus (CMV) y virus de Epstein-Barr.

Aumento del colesterol sérico y los triglicéridos

El uso de Rapamune en pacientes con trasplante renal se asoció con un aumento del colesterol sérico y triglicéridos que pueden requerir tratamiento.

En los estudios 1 y 2, en pacientes con trasplante renal *de novo,* que iniciaron el estudio con colesterol sérico total <200 mg/dl o triglicéridos séricos totales <200 mg/dl con ayuno, hubo un aumento de la incidencia de hipercolesterolemia (colesterol en ayunas >240 mg/dL) o hipertrigliceridemia (triglicéridos sérico en ayunas >500 mg/dL), respectivamente, en pacientes que recibieron Rapamune 2 mg y Rapamune 5 mg en comparación con los controles de azatioprina y placebo.

El tratamiento de la hipercolesterolemia de nueva aparición con agentes hipolipemiantes, fue necesario en el 42-52% de los pacientes incluidos en los grupos de Rapamune de los estudios 1 y 2, en comparación con el 16% de los pacientes del grupo placebo y el 22% de los pacientes del grupo de azatioprina. En otros estudios de trasplante renal con Rapamune, hasta el 90% de los pacientes requirieron tratamiento para hiperlipidemia e hipercolesterolemia con terapia hipolipemiante (Ej. estatinas, fibratos). A pesar del manejo hipolipemiante, hasta el 50% de los pacientes tenían niveles séricos de colesterol en ayunas >240 mg/dl y triglicéridos por encima de los niveles recomendados (ver Advertencias y Precauciones).

Cicatrización anormal

Los eventos de cicatrización anormal después de la cirugía de trasplante incluyen dehiscencia fascial, hernia incisional y disrupción de anastomosis (Ej. herida, vascular, vía aérea, ureteral, biliar).

Malignidades

La siguiente tabla resume la incidencia de neoplasias malignas en los dos ensayos controlados (Estudios 1 y 2) para la prevención del rechazo agudo (ver Estudios Clínicos).

A los 24 meses (Estudio 1) y 36 meses (Estudio 2) postrasplante, no hubo diferencias significativas entre los grupos de tratamiento.

INCIDENCIA DE MALIGNIDADES EN EL ESTUDIO 1 (24 MESES) Y ESTUDIO 2 (36 MESES) POSTRASPLANTE

Malignidades	Rapamune Solución Oral 2 mg/día		Rapamune Solución Oral 5 mg/día		Azatioprina 2-3 mg/kg/día	Placebo
	Estudio 1 (n = 284)	Estudio 2 (n = 227)	Estudio 1 (n = 274)	Estudio 2 (n = 219)	Estudio 1 (n = 161)	Estudio 2 (n = 130)
Linfoma/Enfermedad linfoproliferativa	**0,7**	**1,8**	**1,1**	**3,2**	**0,6**	**0,8**
Carcinoma de piel						
Cualquiera de células escamosas[c]	0,4	2,7	2,2	0,9	3,8	3,0
Cualquiera de células basales[c]	0,7	2,2	1,5	1,8	2,5	5,3
Melanoma	0,0	0,4	0,0	1,4	0,0	0,0
No especificadas	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,8
Total	**1,1**	**4,4**	**3,3**	**4,1**	**4,3**	**7,7**

Otras malignidades	**1,1**	**2,2**	**1,5**	**1,4**	**0,6**	**2,3**

a: Pacientes que recibieron ciclosporina y corticosteroides
b: Incluye pacientes que discontinuaron la terapia prematuramente
c: Pacientes que pudieron ser incluidos en más de una categoría

Rapamune luego de la discontinuación de ciclosporina
La incidencia de reacciones adversas se determinó a través de un ensayo aleatorizado, multicéntrico, controlado (Estudio 3) a 36 meses, en el que 215 pacientes con trasplante renal recibieron Rapamune con un régimen de mantenimiento después de la discontinuación de la ciclosporina y 215 pacientes recibieron Rapamune con ciclosporina (ver Estudios Clínicos). Todos los pacientes fueron tratados con corticosteroides. El perfil de seguridad antes de la aleatorización (comienzo de la discontinuación de la ciclosporina) fue similar al de los grupos de Rapamune de 2 mg en los Estudios 1 y 2.

Después de la aleatorización (a los 3 meses), los pacientes que habían discontinuado la ciclosporina de su terapia, experimentaron mayores incidencias de las siguientes reacciones adversas: pruebas anormales de la función hepática (incluyendo aumento de AST/SGOT y aumento de ALT/SGPT), hipopotasemia, trombocitopenia y cicatrización anormal. Por el contrario, la incidencia de los siguientes eventos adversos fue mayor en pacientes que permanecieron con ciclosporina que aquellos que habían discontinuado la ciclosporina del tratamiento: hipertensión, toxicidad por ciclosporina, aumento de creatinina, función renal anormal, nefropatía tóxica, edema, hiperpotasemia, hiperuricemia e hiperplasia de las encías. La presión arterial sistólica y diastólica media mejoró significativamente después de la discontinuación de la ciclosporina.

Malignidades
La incidencia de malignidades en el Estudio 3 (ver Estudios Clínicos) se presenta en la siguiente tabla.
En el Estudio 3, la incidencia de linfoma/enfermedad linfoproliferativa fue similar en todos los grupos de tratamiento. La incidencia global de malignidad fue mayor en los pacientes que recibieron Rapamune más ciclosporina en comparación con los pacientes que habían discontinuado la ciclosporina. No se pudo sacar conclusiones sobre estas diferencias en la incidencia de malignidades, porque el Estudio 3 no fue diseñado para considerar los factores de riesgo de malignidad o para la búsqueda sistemática de malignidades en sujetos. Además, más pacientes en el grupo de Rapamune con ciclosporina, tuvieron antecedentes de carcinoma de piel.

INCIDENCIA (%) DE MALIGNIDADES EN EL ESTUDIO 3 (ESTUDIO DE DISCONTINUACION DE CICLOSPORINA) A LOS 36 MESES POSTRASPLANTE[a,b]

Malignidades	Sin aleatorizar (n = 95)	Rapamune con terapia de ciclosporinas (n = 215)	Rapamune luego de la discontinuación de la ciclosporina (n = 215)
Linfoma/Enfermedad linfoproliferativa	**1,1**	**1,4**	**0,5**
Carcinoma de piel			
Cualquiera de células escamosas[c]	3,2	3,3	2,3
Cualquiera de células basales[c]	3,2	6,5	2,3
Melanoma	0,0	0,5	0,0
No especificadas	1,1	0,9	0,0
Total	**4,2**	**7,9**	**3,7**
Otras Malignidades	**3,2**	**3,3**	**1,9**

a: Pacientes que recibieron ciclosporina y corticosteroides
b: Incluye pacientes que discontinuaron la terapia prematuramente
c: Pacientes que pudieron ser incluidos en más de una categoría

Pacientes con trasplante del alto riesgo inmunológico
La seguridad se evaluó en 224 pacientes que recibieron al menos una dosis de sirolimus con ciclosporina (ver Estudios Clínicos). En general, la incidencia y la naturaleza de las reacciones adversas fueron similares a las observadas en estudios anteriores de combinación con Rapamune. La incidencia de malignidad fue del 1,3% a los

12 meses.

Conversión desde los Inhibidores de Calcineurina a Rapamune en el mantenimiento de la población con trasplante renal

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de la conversión desde los inhibidores de la calcineurina a Rapamune en el mantenimiento de la población con trasplante renal (ver Estudios Clínicos). En un estudio que evaluó la seguridad y la eficacia de la conversión desde los inhibidores de la calcineurina a Rapamune (concentraciones iniciales de sirolimus de referencia de 12-20 ng/mL y luego de 8-20 ng/mL, por ensayo cromatográfico) en pacientes en mantenimiento de trasplante renal, se detuvo la inscripción en el subgrupo de pacientes (n = 87) con una índice de filtración glomerular basal menor a 40 mL/min. Hubo una mayor tasa de eventos adversos graves, incluyendo neumonía, rechazo agudo, pérdida de injerto y muerte, en este estrato del grupo de tratamiento con Rapamune.

El subgrupo de pacientes con un índice de filtración glomerular basal menor a 40 mL/min, tuvo 2 años de seguimiento después de la aleatorización. En esta población, la tasa de neumonía fue del 25,9% (15/58) frente al 13,8% (4/29), la pérdida del injerto (excluyendo la muerte con pérdida funcional del injerto) fue del 22,4% (13/58) frente al 31,0% (9/29) y la muerte fue del 15,5% (9/58) frente al 3,4% (1/29) en el grupo de conversión a sirolimus y en el grupo de continuación de ICN, respectivamente.

En el subgrupo de pacientes con un índice de filtración glomerular basal mayor a 40 mL/min, no hubo beneficio asociado con la conversión, con respecto a la mejora de la función renal y una mayor incidencia de proteinuria en el grupo de conversión a Rapamune.

En general, en este estudio, se observó un aumento de 5 veces, en los informes de tuberculosis entre los grupos de tratamiento con sirolimus 2,0% (11/551) y el comparador 0,4% (1/273) con un esquema de asignación al azar 2:1.

En un segundo estudio que evaluó la seguridad y eficacia de la conversión de tacrolimus a Rapamune (sirolimus) 3 a 5 meses después del trasplante renal, se observó una mayor tasa de eventos adversos, interrupciones debido a eventos adversos, rechazo agudo y diabetes mellitus de nueva aparición después de la conversión a Rapamune (sirolimus). Tampoco hubo ningún beneficio con respecto a la función renal y se observó una mayor incidencia de proteinuria después de la conversión a sirolimus (ver Estudios Clínicos).

Pacientes pediátricos con trasplante renal

La seguridad se evaluó en un estudio clínico controlado en pacientes pediátricos con trasplante renal (<18 años de edad) considerados de alto riesgo inmunológico, definido como historia de uno o más episodios de rechazo agudo de aloinjerto y/o presencia de nefropatía crónica de aloinjerto en una biopsia renal (ver Estudios Clínicos). El uso de Rapamune en combinación con inhibidores de la calcineurina y corticosteroides se asoció con una mayor incidencia del deterioro de la función renal (aumento de la creatinina) en comparación con la terapia basada en inhibidores de la calcineurina, anomalías de los lípidos en el suero (incluyendo pero no limitado a triglicéridos séricos y colesterol), e infecciones del tracto urinario.

Pacientes con Linfangioleiomiomatosis

Se evaluó la seguridad en un estudio controlado en que se inscribió a 89 pacientes con linfangioleiomiomatosis, 46 de los cuales recibieron tratamiento con Rapamune (ver Estudios Clínicos). Las reacciones medicamentosas adversas observadas en este estudio concordaron con el perfil de seguridad respecto de pacientes con trasplante renal que recibieron Rapamune, con la incorporación de la disminución de peso que se informó con una mayor incidencia con Rapamune en comparación con el placebo. Las reacciones adversas que se produjeron con una frecuencia ≥ 20% en el grupo tratamiento con Rapamune, y mayor que con placebo incluyeron estomatitis, diarrea, dolor abdominal, náuseas, nasofaringitis, acné, dolor torácico, edema periférico, infección de las vías respiratorias altas, cefalea, mareos, mialgia e hipercolesterolemia.

Experiencia post-marketing

Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante el uso posterior a la aprobación de Rapamune en pacientes con trasplante. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente en una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con fiabilidad su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

- General: Linfedema
- Cardiovascular: Efusión del pericardio (incluyendo efusiones hemodinámicas significativas y taponamientos, que requirieron intervención en niños y adultos) y acumulación de fluidos
- Sistema digestivo: Ascites
- Sistema hematológico y linfático: Pancitopenia, neutropenia
- Trastornos hepatobiliares: Hepatotoxicidad, incluyendo necrosis hepática fatal, con concentraciones mínimas elevadas de sirolimus.

- Sistema inmune: Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas/anafilactoideas, angioedema, y vasculitis hipersensible (ver Advertencias y Precauciones)
- Infecciones: Tuberculosis. Se ha observado nefropatía asociada al virus BK en pacientes que recibieron inmunosupresores, incluyendo Rapamune. Esta infección puede estar asociada con resultados graves, incluyendo el deterioro de la función renal y la pérdida del injerto renal. Se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), a veces fatal, en pacientes tratados con inmunosupresores, incluyendo Rapamune (ver Advertencias y Precauciones). Enterocolitis por *Clostridium difficile*.
- Metabolismo/nutrición: Pruebas hepáticas anormales, aumento de AST/SGOT, aumento de ALT/SGPT, hipofosfatemia, hiperglicemia, diabetes mellitus
- Sistema Nervioso: Síndrome de encefalopatía posterior reversible
- Respiratorio: Se han producido casos de enfermedad pulmonar intersticial (incluyendo neumonitis, bronquiolitis obliterante con neumonía organizante y fibrosis pulmonar), algunos fatales, sin etiología infecciosa identificada en pacientes que recibieron regímenes inmunosupresores incluyendo Rapamune. En algunos casos, la enfermedad intersticial pulmonar se ha resuelto al suspender o reducir la dosis de Rapamune. El riesgo puede aumentar a medida que aumenta la concentración mínima de sirolimus (ver Advertencias y Precauciones); hemorragia pulmonar; derrame pleural; proteinosis alveolar.
- Piel: Carcinoma de piel neuroendócrino (carcinoma de células de Merkel), dermatitis exfoliativa (ver Advertencias y Precauciones).
- Urogenital: Síndrome nefrótico, proteinuria, glomeruloesclerosis segmentaria focal, quistes ováricos, trastornos menstruales (incluyendo amenorrea y menorragia). Azoospermia se ha informado con el uso de Rapamune y ha sido reversible en la interrupción de Rapamune en la mayoría de los casos.

medicamentosa

SOBREDOSIFICACIÓN

La experiencia existente con sobredosificación es limitada. En términos generales, los efectos adversos de la sobredosis guardan relación con los que se detallan en la sección REACCIONES ADVERSAS (ver Reacciones Adversas).

En todos los casos de sobredosis, se tomarán las medidas de apoyo habituales. Sobre la base de la limitada solubilidad en líquidos y la alta capacidad de unión a las proteínas plasmáticas y a los eritrocitos que tiene Rapamune, es posible deducir que Rapamune no responderá a la diálisis en grado significativo. En ratones y ratas, la dosis letal aguda por vía oral fue superior a los 800 mg/kg.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con alguno de los Centros de Toxicología del país. Entre otros:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: Tel. (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: Tel. (011) 4654-6648/4658-7777

Hospital de Pediatría “Dr. Garrahan”: (011) 4943-1455

Información para los pacientes

Dosis

Los pacientes deben recibir instrucciones completas sobre la dosificación.

Embarazo y Lactancia

Avise a las pacientes de sexo femenino fértiles que eviten quedar embarazadas durante el tratamiento y durante 12 semanas después de que se haya interrumpido el tratamiento con Rapamune (sirolimus). Rapamune puede causar daño fetal si se toma durante el embarazo. Informe a una mujer embarazada sobre el riesgo potencial para su feto. Antes de tomar la decisión de amamantar, informe a la paciente que se desconocen los efectos de la lactancia materna en los bebés mientras toman este medicamento, pero existe la posibilidad de efectos adversos graves (ver Advertencias y Precauciones y Embarazo y Lactancia).

Eventos de cáncer de piel

Será necesario informar a los pacientes que deberán limitar la exposición al sol y a los rayos UV, usando ropa que los proteja y utilizando pantallas protectoras con alto factor de protección, dado el mayor riesgo de padecer cáncer de piel.

Infertilidad

Informar a los pacientes hombres y mujeres que Rapamune (sirolimus) puede perjudicar la fertilidad (ver Advertencias y Precauciones, Reacciones Adversas, Carcinogénesis, Mutagénesis y Deterioro de la Fertilidad).

PRESENTACIONES

Rapamune 0,5 mg: Envase por 100 comprimidos recubiertos.

Rapamune 1 mg: Envase por 60 comprimidos recubiertos.

Rapamune 2 mg: Envase por 30 comprimidos recubiertos.

CONSERVACIÓN:
Conservar a temperatura ambiente entre 20°C y 25°C. Proteger de la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
No utilizar después de la fecha de vencimiento.

Especialidad Medicinal Aprobada por el Ministerio de Salud Certificado N° 48.559

Elaborado por Pfizer Ireland Pharmaceuticals, Little Connell, Newbridge, County Kildare, Irlanda
Acondicionado por: Pfizer S.R.L., Carlos Berg 3669, C1437BEM, Villa Soldati, CABA, Argentina.

Importado por Pfizer S.R.L.
Carlos Berg 3669, Ciudad de Buenos Aires, Argentina
Dirección Técnica: María Cecilia Lezcano, Farmacéutica.

Fecha última revisión:
LPD: 26/Ago/2022

Para mayor información respecto al producto comunicarse al teléfono 0800 266 7902

En Uruguay:
Importa y Representa Warner Lambert del Uruguay S.A., Dr. Luis Bonavita 1266 of. 504 - WTC Torre IV, Montevideo.
D.T.: Q.F. Paula Arcia
En caso de sospecha de intoxicación comunicarse con el CIAT: 1722

En Paraguay:
Importado por: PFIZER LUXEMBOURG S.A.R.L. SUCURSAL PARAGUAY
Mcal. López N° 3794 – Edificio Citicenter 4to Piso. Asunción. DT: QF Ana Patricia Ortiz de Estigarribia. Reg. Prof. N° 1377. Venta autorizada por la DINAVISA. Venta bajo receta.
Rapamune 2 mg: Certificado de Registro Sanitario N° MS-004049-03
Rapamune 1 mg: Certificado de Registro Sanitario N° MS-004050-03
Sobredosis: Ante la eventualidad de una sobredosis, concurrir al Hospital más cercano, o al Centro Nacional de Toxicología en Emergencias Médicas, sito en Avda. Gral. Santos y T. Mongelos. Tel. 220 418 Asunción. Paraguay
Para mayor información respecto al producto comunicarse al teléfono 009 800 441 0268