

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Rapamune®
Sirolimus
Solución
1 mg

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Rapamune®

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Sirolimus

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Solución

Cada 1 mL contiene:

<i>Sirolimus</i>	1 mg
Vehículo csp	1 mL

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Profilaxis de Rechazo de Órganos en el Trasplante Renal

El Rapamune® está indicado para la profilaxis del rechazo de órgano en pacientes que reciben un trasplante renal.

En pacientes en riesgo inmunológico de bajo a moderado, se recomienda que Rapamune® sea utilizado inicialmente en un régimen con CsA y corticosteroides.

CsA deberá ser retirada 2 a 4 meses después del trasplante, y la dosis de Rapamune® deberá incrementarse para alcanzar las concentraciones sanguíneas recomendadas (Ver sección Dosis y vía de administración). No se ha estudiado la suspensión de ciclosporina en pacientes con rechazo agudo grado III de Banff 93 o rechazo vascular antes de suspender CsA, en pacientes dependientes de diálisis o con creatinina sérica >4.5 mg/dL, pacientes de raza negra, trasplantes renales, trasplantes de múltiples órganos o pacientes con un panel de títulos altos de anticuerpos reactivos (ver sección Farmacocinética y Farmacodinamia en humanos).

En pacientes en alto riesgo inmunológico (definido como receptores de trasplante de raza negra y/o receptores con repetición de trasplante renal que perdieron un aloinjerto previo por motivos inmunológicos y/o pacientes con panel de títulos altos de anticuerpos reactivos (PRA: nivel máximo de PRA >80%), se recomienda usar Rapamune® en una combinación de tacrolimus y corticosteroides o ciclosporina y corticosteroides durante el primer año después del trasplante (Ver sección Dosis y Farmacocinética y Farmacodinamia en humanos). No se ha estudiado la seguridad y eficacia de estas combinaciones en pacientes de trasplante renal de alto riesgo más allá de un año. Por consiguiente, un año después del trasplante, se debe considerar cualquier ajuste al esquema inmunosupresor con base en el estado clínico del paciente.

5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Mecanismo de acción

Sirolimus inhibe la activación y proliferación de linfocitos T que ocurre en respuesta a la estimulación por antígenos y citocinas (Interleucina [IL]-2, IL-4 e IL-15), por un mecanismo que es diferente al de otros inmunosupresores. Sirolimus también inhibe la producción de anticuerpos. En las células, Sirolimus se une a la inmunofilina, Proteína captadora FK-12 (FK Binding Protein-12, FKBP-12), para generar un complejo inmunosupresor. El complejo Sirolimus: FKBP-12 no tiene ningún efecto sobre la actividad de la calcineurina. Este complejo se une e inhibe la activación del blanco de rapamicina en mamíferos (mTOR; mammalian target of rapamycin), una quinasa regulatoria clave. Esta inhibición suprime la proliferación de células T dirigida por citocinas, inhibiendo la progresión de la fase G₁ a la fase S del ciclo celular.

Los estudios en modelos experimentales mostraron que el sirolimus prolonga la supervivencia del aloinjerto (riñón, corazón, piel, islote, intestino delgado, pancreático-duodenal, o médula ósea) en ratones, ratas, perros, y /o primates. El sirolimus revierte el rechazo agudo del aloinjerto de corazón y riñón en ratas y prolonga la supervivencia del injerto en ratas presensibilizadas. En algunos estudios, el efecto inmunosupresor del sirolimus perdura hasta 6 meses después de la interrupción de la terapia. Este efecto de tolerancia es específico para el aloantígeno.

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

Propiedades Farmacocinéticas.

Absorción

Luego de la administración de la solución oral, Rapamune® se absorbe rápidamente, con un tiempo medio a la concentración pico ($t_{máx}$) de aproximadamente 1 hora después de una dosis única en sujetos sanos, y de aproximadamente 2 horas después de dosis múltiples en receptores de trasplante renal.

Se estimó que la disponibilidad sistémica (F) de Rapamune® de la solución oral es de aproximadamente 14%.

Las concentraciones de Rapamune® son proporcionales a la dosis entre 3 y 12 mg /m² después de la administración de solución oral en pacientes con trasplante renal estable, y entre 5 y 40 mg después de la administración de tabletas en voluntarios sanos.

Efectos de los alimentos: en 22 voluntarios sanos, que recibieron sirolimus en Solución Oral, un desayuno (860 kcal, 55% kcal de grasa) alto en grasa alteró las características de biodisponibilidad de Rapamune®. Comparando con condiciones de ayuno, se observó una disminución de 34% en la concentración sanguínea máxima de Sirolimus ($C_{máx}$), un aumento de 3.5 veces en el tiempo a la concentración máxima ($t_{máx}$), y un aumento de 35% en la exposición total media (ABC). En un estudio idéntico, el Rapamune® fue administrado en tabletas a 24 sujetos sanos. Los valores para $C_{máx}$, $t_{máx}$, y ABC mostraron incrementos de 65%, 32%, y 23%, respectivamente. Así, un alimento alto en grasas produjo diferencia en las dos formulaciones con respecto a la tasa de absorción pero no a la extensión de la absorción. La evidencia de un gran estudio multicéntrico aleatorizado controlado comparando Rapamune® solución oral con las tabletas, apoya que las diferencias en las tasas de absorción no afectan la eficacia del medicamento.

Para minimizar la variabilidad en los niveles sanguíneos, Rapamune® deberá ser tomado consistentemente con o sin alimentos.

Las pruebas de bioequivalencia basadas en la exposición total (ABC) y la concentración sanguínea máxima ($C_{máx}$) mostraron que Rapamune® administrado con jugo de naranja es equivalente a su administración con agua. Por lo que, el jugo de naranja y el agua pueden ser utilizados de manera intercambiable para diluir Rapamune® solución oral. **El jugo de toronja reduce el metabolismo del medicamento mediado por CYP3A4 y potencialmente incrementa el transporte en contra de medicamento desde los enterocitos del intestino delgado mediado por P-gp, y no debe ser usado para dilución o tomado junto con**

Rapamune® (Ver sección Interacciones medicamentosas).

Distribución

La proporción media (\pm DEs) sangre – a – plasma de Rapamune® fue de 36 (\pm 17.9) en receptores estables de aloinjerto renal, después de la administración de la solución oral, indicando que Sirolimus es extensamente distribuido hacia los elementos formes de la sangre. El volumen medio de distribución (V_{ee} /F) de Rapamune® por solución oral es de 12 ± 7.52 L /kg. Sirolimus se une extensamente (aproximadamente 92%) a las proteínas plasmáticas humanas.

En sangre total en el hombre, se demostró que la unión de Sirolimus está asociada principalmente con la albúmina sérica (97%), la glucoproteína ácida α_1 , y las lipoproteínas.

Metabolismo

Sirolimus es un sustrato tanto para el citocromo CYP3A4 como para la glucoproteína P. Sirolimus es extensamente metabolizado por O-demetilación y /o hidroxilación. Siete (7) metabolitos principales, incluyendo los derivados hidroxilo, demetil, e hidroxidemetil, son identificables en sangre total. Algunos de estos metabolitos también son detectables en muestras plasmáticas, fecales y urinarias. Los conjugados glucurónico y sulfato no están presentes en ninguna de las matrices biológicas. Sirolimus es el principal componente en sangre total humana, y contribuye con más del 90% de la actividad inmunosupresora.

Excreción

Después de una dosis única de [14 C] Sirolimus a sujetos sanos, la mayor parte (91%) de la radioactividad fue recuperada de las heces, y solamente una cantidad menor (2.2%) fue excretada en la orina. El promedio \pm DE de la vida media terminal de eliminación ($t_{1/2}$) de Rapamune® después de administración de dosis múltiples de solución oral en pacientes estables con trasplante renal fue estimada en aproximadamente 62 ± 16 horas.

Pacientes con trasplante renal

La media (+ DE) de los parámetros farmacocinéticos para Rapamune® administrado en solución oral diariamente en combinación con CsA y corticosteroides en pacientes con trasplante renal fueron determinados en los meses 1, 3, y 6 después del trasplante. No hubo diferencias significativas en C_{max} , t_{max} , ABC o Dep /F con respecto al grupo de tratamiento o al mes. Después de la administración diaria de solución oral y tabletas de Rapamune® en pacientes con trasplante renal, no parecieron ser diferentes los estimados de C_{max} , ABC, y Dep/F, pero la t_{max} fue significativamente diferente.

Luego de una administración de Rapamune® solución oral dos veces al día repetida sin dosis inicial de carga en un estudio de dosis múltiples, la concentración mínima promedio de Sirolimus se aumentó aproximadamente 2 a 3 veces a lo largo de los primeros 6 días de tratamiento, en cuyo momento se alcanza el estado de equilibrio. La concentración mínima media en sangre completa de sirolimus en pacientes que reciben Rapamune® en solución oral o tabletas con una dosis de carga de tres veces la dosis de mantenimiento alcanzaron las concentraciones de estado estable dentro de las 24 horas después de iniciar la administración de la dosis.

Pacientes de alto riesgo

La siguiente tabla resume las dosis promedio de Rapamune® y las concentraciones mínimas promedio en sangre completa para las tabletas administradas todos los días en combinación con ciclosporina o tacrolimus, y corticosteroides en pacientes con trasplante renal en alto riesgo (ver sección Farmacocinética y farmacodinamia)

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

	Tratamiento Rapamune® con Tacrolimus	Tratamiento Rapamune® con Ciclosporina
Dosis de Rapamune® (mg/día)		
Meses 3 al 6 ^a	6.5 ± 3.0	5.1 ± 2.4
Meses 9 al 12 ^b	6.5 ± 3.0	5.0 ± 2.3
C _{min} de Sirolimus (ng/mL) ^c		
Meses 3 al 6	11.5 ± 6.2	11.8 ± 4.2
Meses 9 al 12	10.7 ± 3.6	11.2 ± 3.8

- a. n=110 en el grupo Rapamune®/Tacrolimus, n=109 en el grupo Rapamune®/Ciclosporina
b. n=117 en el grupo Rapamune®/Tacrolimus, n=127, en el grupo Rapamune®/Ciclosporina
c. Expresado por cromatografía

Los pacientes tratados con la combinación de Rapamune® y tacrolimus requirieron dosis mayores de Rapamune® para lograr las concentraciones objetivo de sirolimus que los pacientes tratados con la combinación de Rapamune® y ciclosporina.

Se resumen en la siguiente tabla los parámetros farmacocinéticos de sirolimus en pacientes adultos con trasplante renal después de múltiples dosis con Rapamune® 2 mg diariamente, en combinación con ciclosporina y corticoesteroides.

Media ±DE Parámetros farmacocinéticos de sirolimus estado estable en pacientes adultos con trasplante renal después de una administración de 2 mg diarios de Rapamune®^{a,b}

Múltiples dosis (dosis diaria)

	Solución	Tabletas
C _{máx} (ng/mL)	14.4 ± 5.3	15.0 ± 4.9
T _{máx} (hr)	2.1 ± 0.8	3.5 ± 2.4
ABC (ng.h/mL)	194 ± 78	230 ± 67
C _{min} (ng/mL) ^c	5.2 ± 2.7	7.6 ± 3.1
Dep/F (mL/h/kg)	173 ± 50	139 ± 63

- a: en presencia de ciclosporina administrada 4 horas antes de la dosificación de Rapamune®
b: basada en la colección de datos a los meses 1 y 3 post-trasplante
c: promedio C_{min} durante 6 meses

Fue correlacionada significativamente con ABC_{t,ss} las concentraciones de sirolimus mínimas de sangre completa, medida por CL/EM/EM en pacientes trasplantados renales. Una vez repetida, la administración dos veces al día sin una carga de dosis inicial en un estudio de dosis múltiple, el promedio mínimo de la concentración de sirolimus se incrementa aproximadamente 2 a 3 veces sobre la terapia inicial de 6 días, a la cual se alcanza el estado estable. Una dosis de carga de 3 veces la dosis de mantenimiento proporcionará concentraciones cercanas al estado estable en un día en la mayoría de los pacientes.

Concentraciones de Sirolimus (equivalente cromatográfico) observados en estudios clínicos en fase 3.

Las siguientes concentraciones de Sirolimus (equivalente cromatográfico) se observaron en estudios clínicos de fase 3.

CONCENTRACIONES DE SANGRE TOTAL DE SIROLIMUS OBSERVADAS EN PACIENTES CON TRASPLANTE RENAL INSCRITOS EN ESTUDIOS FASE 3					
Población de pacientes	Tratamiento			Año 3	
(Número de estudio)		Media (ng/mL)	Percentiles (ng/mL) 10° - 90°	Media (ng/mL)	Percentiles (ng/mL) 10°-90°
Estudio 301	Rapamune® (2 mg/día) + CsA	7.2	3.6-11 ^a	-	-
	Rapamune® (5 mg/día) + CsA	14	8-22 ^a	-	-
Riesgo bajo a moderado	Rapamune® + CsA	8.6	5-13 ^b	9.1	5-4-14
Estudio 310	Rapamune® solo	19	14-22 ^b	16	11-22
Alto riesgo (Estudio 903)	Rapamune® +CsA	15.7 11.8 11.5	5.4-27.3 ^c 6.2-16.9 ^d 6.3-17.3 ^e	-	-

a: Mes 6
b: Meses 4 a 12
c: Hasta la semana 2; CsA C_{min} observado fue de 217 (56-432) ng/mLd:
d: Semana 2 a semana 26; el rango CsA C_{min} observado fue 174 (71-288) ng/mL
e: Semana 26 a la semana 52; CsA C_{min} observada fue de 136 (54.5-218) ng/mL

El retiro de la ciclosporina y los incrementos concurrentes en las concentraciones mínimas de sirolimus para el estado estable requirieron aproximadamente de 6 semanas. Después del retiro de la ciclosporina, se requirieron dosis mayores de Rapamune® debido a la ausencia de la inhibición del metabolismo de sirolimus y el transporte por ciclosporina y al alcanzar objetivos mayores de concentraciones mínimas de sirolimus durante la administración de concentraciones controladas.

Pacientes con deterioro renal: hay una excreción renal mínima del fármaco o sus metabolitos. Se espera que la farmacocinética de Sirolimus sea muy similar en varias poblaciones con función renal en un rango de normal a ausente (pacientes en diálisis).

Pacientes con deterioro hepático: Rapamune® (15 mg) fue administrado como una dosis oral única en solución oral a sujetos con función hepática normal y a pacientes con una clasificación Child-Plugh de deterioro hepático grado A (medio), B (moderado) o C (severo).

Comparado con los valores del grupo de función hepática normal, los pacientes con deterioro hepático medio, moderado, y severo tuvieron 43%, 94%, y 189% valores medios más altos para el ABC y 22%, 78% y 159% valores medios más altos para el t_{1/2} de Sirolimus, y tuvo valores medios decrecientes para la D/F observada de Sirolimus. La tasa de absorción de Sirolimus no fue afectada por la enfermedad hepática, como fue evidenciado por los valores de C_{max} y t_{max}. La dosis de mantenimiento de Rapamune® deberá de ser reducida en aproximadamente un tercio en pacientes con deterioro hepático medio a moderado y por aproximadamente una mitad en pacientes con daño hepático severo (Ver sección Dosis y vía de administración). En pacientes con daño hepático, se necesita que se realice control de niveles mínimos de sirolimus en sangre completa. En pacientes con deterioro hepático severo, se debe tener en consideración el monitoreo cada 5 a 7 días por un periodo mayor de tiempo después del ajuste de dosis o después de la dosis de carga debido a un retraso para alcanzar el estado estable debido a la vida media prolongada.

Pediátrica:

Se recolectaron los datos farmacocinéticos de Sirolimus en estudios controlados-concentración de pacientes pediátricos con trasplante renal que también recibían ciclosporina y corticosteroides. Los rangos objetivos para concentraciones mínimas fueron 10-20 ng/mL para 21 niños recibiendo tabletas, ó 5-15 ng/mL para un niño recibiendo solución oral. Los niños de una edad de 6-11 años (n=8) recibieron media \pm dosis de DEs de 1.75 ± 0.71 mg/día (0.064 ± 0.018 mg/kg, 1.65 ± 0.43 mg/mg²). Los niños de una edad de 12-18 años (n=14) recibieron media \pm dosis de DEs de 2.79 ± 1.25 mg/día (0.053 ± 0.0150 mg/kg, 1.86 ± 0.61 mg/mg²). Al momento del muestreo de sangre con sirolimus para la evaluación farmacocinética, la mayoría (80%) de estos pacientes pediátricos recibieron la dosis de sirolimus a las 16 horas después de la dosis diaria única de ciclosporina.

PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS DE SIROLIMUS (MEDIA \pm DEs) EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON TRASPLANTE RENAL (CONCENTRACIONES DE CONTROL DE MÚLTIPLES DOSIS)^{a,b}

Edad (E)	N	Peso corporal (kg)	C _{máx,ss} (ng/mL)	t _{max,ss} (h)	C _{mín,ss} (ng/mL)	ABC _{τ,ss} (ng.h/mL)	D/F ^c (mL/h/kg)	D/F ^c (L/h/m ²)
6-11	8	27 \pm 10	22.1 \pm 8.9	5.88 \pm 4.05	10.6 \pm 4.3	356 \pm 127	214 \pm 129	5.4 \pm 2.8
12-18	14	52 \pm 15	34.5 \pm 12.2	2.7 \pm 1.5	14.7 \pm 8.6	466 \pm 236	136 \pm 57	4.7 \pm 1.9

- a: sirolimus co-administrado con solución oral de ciclosporina (modificada) (ej. Solución oral de Neoral) y/o cápsulas de ciclosporina (modificada) (ej. Cápsulas de gelatina blanda de Neoral).
b: como medición por cromatografía líquida/método de espectrometría de masas por tandem (CL/EM/EM).
c: depuración dosis-oral ajustada ya sea por el peso corporal (kg) o área de la superficie corporal (m²)

La tabla de abajo resume los datos farmacocinéticos obtenidos en pacientes pediátricos bajo diálisis con función renal crónicamente deteriorada recibiendo solución oral de Rapamune®.

PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS DE SIROLIMUS (MEDIA \pm DEs) EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA ESTABLE MANTENIDOS BAJO HEMODIÁLISIS O DIÁLISIS PERITONEAL (DOSIS ÚNICAS DE 1, 3, 9, 15 MG /M²)*

Grupo de edad (a)	N	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	Dep /F (mL /h /kg)
5-11	9	1.1 \pm 0.5	71 \pm 40	580 \pm 450
12-18	11	0.79 \pm 0.17	55 \pm 18	450 \pm 232

* Todos los sujetos recibieron Rapamune® solución oral.

Geriátrica: los estudios clínicos de RAPAMUNE® no incluyeron un número suficiente de pacientes > 65 años de edad para determinar si responderán en forma diferente de los pacientes más jóvenes. Los datos sobre la concentración mínima de Rapamune® después de recibir solución oral en 35 pacientes de trasplante renal > 65 años de edad fueron similares a los de la población adulta (n = 822) de 18 a 65 años de edad.

Género: la depuración de dosis oral en solución oral de Rapamune® en hombres fue 12% más baja que la de las mujeres; los sujetos masculinos tuvieron un t_{1/2} significativamente más largo que las sujetos femeninas (72.3 horas frente a 61.3 horas). Se obtuvieron efectos similares de género y depuración de la dosis oral y t_{1/2} después de la administración de Rapamune® en tabletas. Estas diferencias farmacocinéticas no requieren ajustes de dosis con base en el género.

Raza: en estudios grandes de fase III que emplearon Rapamune® y Ciclosporina microemulsión Solución Oral (MODIFICADO) y /o cápsulas de ciclosporina (MODIFICADO), no hubo diferencias significativas en las concentraciones mínimas medias de Sirolimus a lo largo del tiempo entre pacientes de raza negra (n = 139) y no negra (n = 724), durante los primeros 6 meses después del trasplante, a dosis de -Rapamune® de 2 mg /día y 5 mg /día en solución oral.

Datos de estudios clínicos sobre eficacia

Profilaxis del rechazo de órganos

La seguridad y eficacia de Rapamune® para la prevención del rechazo de órganos después del trasplante renal fue evaluada en dos estudios clínicos controlados, aleatorizados, doble ciego, multicéntricos. Estos estudios compararon dos niveles de dosis de Rapamune® (2mg y 5 mg, una vez al día) con azatioprina o placebo cuando se administraron en combinación con CsA y corticoesteroides. El estudio de Rapamune® (2mg y 5 mg, una vez al día) comparado con azatioprina fue conducido en los Estados Unidos en 38 sitios. Se enrolaron setecientos diecinueve (719) pacientes en este estudio y la aleatorización se llevó a cabo después del trasplante; 284 fueron aleatorizados para recibir 2 mg/día de Rapamune®, 274 fueron aleatorizados para recibir 5 mg/día de Rapamune®, y 161 para recibir azatioprina 2-3 mg/kg/día. El estudio de Rapamune® (2 mg y 5 mg, una vez al día) comparado con control con placebo fue conducido en Australia, Canadá, Europa, y los Estados Unidos, con un total de 34 sitios. Se enrolaron quinientos setenta y seis (576) pacientes en este estudio y la aleatorización se realizó antes del trasplante; 227 fueron aleatorizados para recibir 2mg/día de Rapamune®, 219 fueron aleatorizados para recibir 5 mg/día de Rapamune®, y 130 para recibir placebo. La falla de eficacia se definió como la primera ocurrencia de un episodio agudo de rechazo (confirmado por biopsia), pérdida del injerto, o muerte.

Los análisis primarios de eficacia de estos estudios determinaron que el Rapamune®, a dosis de 2mg/día y 5 mg/día, redujeron significativamente la incidencia del fallo de eficacia a los seis meses después del trasplante comparado con ambos azatioprina y placebo. La reducción en la incidencia del primer episodio de rechazo agudo confirmado con biopsia (BCAR, por sus siglas en inglés) en los pacientes tratados con Rapamune® comparado con los grupos de control incluyó una reducción en todos los grados de rechazo.

Las tasas de sobrevivencia del injerto y del paciente, que eran los objetivos co-primarios, fueron similares en los pacientes tratados con Rapamune® y tratados con comparador a un año.

La tabla abajo resume los resultados de los análisis primarios de eficacia de estos estudios. El Rapamune® solución oral, a dosis de 2 mg/día y 5 mg/día, reduce significativamente la incidencia de un fallo de eficacia (estadísticamente significativo a un nivel de <0.025; el nivel nominal de significancia ajustado para comparaciones múltiples de dosis [2] a seis meses después del trasplante comparado con ambos azatioprina y placebo.

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

Parámetro	Rapamune® solución oral 2mg/día (n=284)	Rapamune® solución oral 5 mg/día (n=274)	Azatioprina 2-3 mg/kg/día (n=161)
Fallo de eficacia a los seis meses ^c	18.7	16.8	32.3
Componentes del fallo de eficacia			
Rechazo agudo probado 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
Fallo de eficacia a los 24 meses	32.8	25.9	36.0
Componentes del fallo de eficacia			
Rechazo agudo probado 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	1.1	0.4	0.6

seguimiento			
-------------	--	--	--

- a: Pacientes que reciben ciclosporina y corticosteroides
b: Incluye a pacientes que discontinuaron prematuramente el tratamiento
c: Análisis primarios

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

Parámetro	Rapamune® solución oral 2mg/día (n=227)	Rapamune® solución oral 5 mg/día (n=219)	Placebo (n=130)
Fallo de eficacia a los 6 meses ^c	30.0	25.6	47.7
Componentes del fallo de eficacia			
Rechazo agudo probado 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
Fallo de eficacia a los 36 meses	44.1	41.6	54.6
Componentes del fallo de eficacia			
Rechazo agudo probado 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: Pacientes que reciben ciclosporina y corticosteroides
b: Incluye a pacientes que discontinuaron prematuramente el tratamiento
c: Análisis primarios

La sobrevida del injerto y del paciente a un año fue el co-análisis primario. La siguiente tabla muestra la sobrevida del injerto y pacientes a uno y dos años en el Estudio 1, y 1 y 3 años del Estudio 2. Las tasas de sobrevida del injerto y el paciente fueron similares en pacientes tratados con Rapamune® y tratados con el comparador.

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

Parámetro	Rapamune® solución oral 2mg/día (n=284)	Rapamune® solución oral 5 mg/día (n=274)	Azatioprina 2-3mg/kg/día (n=161)	Placebo (n=130)
Estudio 1				
Sobrevida injerto				
Mes 12	94.7	92.7	93.8	
Mes 24	85.2	89.1	90.1	
Sobrevida paciente				
Mes 12	97.2	96.0	98.1	
Mes 24	92.6	94.9	96.3	
Estudio 2				
Sobrevida injerto				
Mes 12	89.9	90.9		87.7

Mes 36	81.1	79.9		80.8
Sobrevida paciente				
Mes 12	96.5	95.0		94.6
Mes 36	90.3	89.5		90.8

a: Pacientes recibiendo ciclosporina y corticosteroides

b: Incluye pacientes que discontinuaron prematuramente el tratamiento

La reducción en la incidencia de los episodios de rechazo agudo primario confirmados por biopsia en pacientes tratados con Rapamune® comparados con los grupos control incluída una reducción en todos los grados de rechazo.

El estudio de Rapamune® (2mg y 5mg, una vez al día) comparado con azatioprina que fue estratificado prospectivamente por raza dentro del centro de estudio, el fallo de eficacia fue similar para el Rapamune® 2 mg/día y menor para el Rapamune® 5 mg/día comparado con azatioprina en pacientes negros. El estudio de Rapamune® controlado con placebo (2 mg y 5 mg, una vez al día) el cual no fue estratificado prospectivamente por raza, el fallo de eficacia fue similar para ambas dosis de Rapamune® comparadas al placebo en pacientes de raza negra.

PORCENTAJE DE FALLA DE EFICACIA POR RAZA A 6 MESES^a

		Rapamune® 2 mg/día	Rapamune® 5 mg/día	Azatioprina 2-3mg/kg/día	Placebo
Rapamune® (2mg y 5 mg, una vez al día) frente al comparador azatioprina					
Negros	(n=166)	34.9 (n=63)	18.0 (n=61)	33.3 (n=42)	
No-negros	(n=553)	14.0 (n=221)	16.4 (n=213)	31.9 (n=119)	
Rapamune® (2mg y 5mg, una vez al día) frente al comparador placebo					
Negros	(n=66)	30.8 (n=26)	33.7 (n=27)		38.5 (n=13)
No-negros	(n=510)	29.9 (n=201)	24.5 (n=192)		48.7 (n=117)

a: Todos los pacientes recibieron CsA y corticosteroides

Las tasas de filtración glomerular media (TFG) a un año post trasplante fueron calculadas utilizando la ecuación de Nankivell para todos los sujetos en ambos estudios que tuvieron creatinina sérica medida a los 12 meses. En los Estudios 1 y 2, la media TFG a un año fue menor en pacientes tratados con CsA y Rapamune® comparados con aquellos tratados con CsA y el control respectivo con azatioprina o placebo. Dentro de cada grupo de tratamiento para ambos estudios, la media TFG a un año post trasplante fue menor en pacientes que experimentaron por lo menos un episodio de rechazo agudo comprobado por biopsia, comparado con aquellos que no lo presentaron.

Se evaluaron la seguridad y eficacia de Rapamune® como esquema de mantenimiento después de suspender CsA, 3 a 4 meses después del trasplante renal. Se reclutaron quinientos veinticinco (525) pacientes en un estudio aleatorizado, multicéntrico, controlado realizado en 57 centros en Australia, Canadá y Europa. Todos los pacientes de este estudio recibieron la formulación en gragea. Este estudio comparó pacientes a quienes se les administró Rapamune®, CsA y corticosteroides en forma continua, con pacientes que recibieron el mismo tratamiento convencional durante los primeros 3 meses después del trasplante (periodo previo a la aleatorización) y después se suspendió CsA. Durante el retiro de CsA, las dosis de Rapamune® se ajustaron para lograr los rangos objetivo de concentración mínima en sangre total de sirolimus (16 a 24 ng/ mL hasta el mes 12, después 12 a 20 ng/mL desde ahí hasta el mes 60). A los 3 meses, 430 pacientes fueron distribuidos en forma aleatoria en partes iguales ya sea al tratamiento de Rapamune® con CsA, o Rapamune® como esquema de mantenimiento después de suspender CsA. La elegibilidad para la aleatorización incluyó: ningún episodio de rechazo agudo Banff grado 3 o rechazo vascular en las 4 semanas anteriores a la asignación aleatoria; creatinina sérica ≤ 4.5 mg/dL y una función renal adecuada para soportar el retiro de CsA (en opinión del investigador). El objetivo final primario de eficacia fue supervivencia del injerto 12 meses después del trasplante. Los objetivos finales secundarios de eficacia fueron las tasas de rechazo

agudo confirmadas por biopsia, sobrevida del paciente, incidencia de falla de la eficacia (definida como lo primero que se presente, ya sea rechazo agudo comprobado por biopsia, pérdida del injerto o muerte), y falla de tratamiento (definido como lo primero que se presente, ya sea abandono, rechazo agudo, pérdida del injerto o muerte).

Basado en el análisis de los datos de 36 meses y más, el cual mostró una diferencia cada vez mayor en la supervivencia del injerto y la función renal, así como la presión sanguínea significativamente más baja en el grupo de retiro de CsA, el patrocinante decidió que los sujetos del grupo de Rapamune con ciclosporina descontinúen el estudio. Cuando se modificó el protocolo todos los sujetos habían llegado a 48 meses y algunos completaron los 60 meses siguientes del estudio.

La siguiente tabla resume la sobrevida del injerto y del paciente a los 12, 24, 36 y 48 meses de este estudio. A los 12, 24 y 36 meses, la sobrevida del injerto y del paciente fueron similares para ambos grupos. A los 48 meses, la sobrevida del paciente también fue similar para ambos grupos, pero la diferencia de la sobrevida del injerto entre los dos grupos alcanzó una significancia estadística.

SOBREVIDA DEL INJERTO Y DEL PACIENTE (%): DESPUÉS DE SUSPENDER CsA^a.

Parámetro	Rapamune® con CsA (n=215)	Rapamune® después de suspender CsA (n=215)
Sobrevida del injerto		
Mes 12 ^b	95.3 ^c [95.3] ^d	97.2[97.2]
Mes 24	91.6[91.6]	94.0[94.0]
Mes 36 ^e	87.0[88.4]	91.6[92.6]
Mes 48	75.3[84.2]	86.0[91.2]
Mes 60	67.9[83.3]	80.0[88.4]
Sobrevida del paciente		
Mes 12	97.2[97.2]	98.1[98.1]
Mes 24	94.4[94.9]	95.8[96.3]
Mes 36 ^e	91.6[94.4]	94.0[96.3]
Mes 48	78.6[91.6]	86.5[95.3]
Mes 60	68.8[90.2]	80.9[93.0]

a: Incluye a pacientes que suspendieron el tratamiento prematuramente.

b: Objetivo final primario.

c: Sobrevida incluyendo pérdida de seguimiento como un evento

d: Sobrevida excluyendo pérdida de seguimiento como un evento

e: Duración inicial planeada del estudio

La siguiente tabla resume los resultados del primer rechazo agudo comprobado por biopsia a los 12 y 60 meses. Hubo una diferencia significativa en el primer rechazo comprobado por biopsia entre los dos grupos durante el periodo posterior a la aleatorización hasta los 12 meses. Sin embargo al mes 60, la diferencia entre los dos grupos no fue significativa (6.5% frente a 10.2%, respectivamente) La mayoría de los rechazos agudos posteriores a la aleatorización se presentaron en los primeros 3 meses después de la aleatorización.

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

Periodo	Rapamune® con CsA (n=215)	Rapamune® después de suspender CsA(n=215)
Previo a la aleatorización ^c	9.3	10.2
Posterior a la aleatorización hasta 12 meses ^c	4.2	9.8
Posterior a la aleatorización de los 12 a 60 meses	2.3	0.4

Posterior a la aleatorización hasta 60 meses	6.5	10.2
Total a los 60 meses	15.8	20.5

a: Incluye a pacientes que suspendieron el tratamiento prematuramente.
b: Todos los pacientes recibieron corticosteroides.
c: La aleatorización fue a los 3 meses \pm 2 semanas.

La siguiente tabla resume el VFG promedio calculado después de suspender CsA.

VOLÚMENES DE FILTRACIÓN GLOMERULAR (mL/min) CALCULADOS POR LA ECUACIÓN DE NANKIVELL A LOS 12, 24, 36, 48 Y 60 MESES DESPUÉS DEL TRASPLANTE: DESPUÉS DE SUSPENDER CsA ^{a,b,c} .		
Parámetro	Rapamune® con CsA	Rapamune® después de suspender CsA
Mes 12	53.2 \pm 1.5	59.3 \pm 1.5
Promedio \pm EEP	n = 208	n = 203
Mes 24	48.4 \pm 1.7	58.4 \pm 1.6
Promedio \pm EEP	n = 203	n = 201
Mes 36	47.0 \pm 1.8	58.5 \pm 1.9
Promedio \pm EEP	(n = 196)	(n = 199)
Mes 48	43.5 \pm 2.0	58.1 \pm 2.0
Promedio \pm EEP	n = 185	(n = 187)
Mes 60	42.7 \pm 2.2	58.0 \pm 2.1
Promedio \pm EEP	n = 176	n = 193

a: Incluye a pacientes que suspendieron el tratamiento prematuramente
b: Los pacientes que perdieron el injerto se incluyeron en el análisis y su VFG se fijó en 0.0
c: Todos los pacientes recibieron corticosteroides.

La TFG promedio a los 12, 24, 36, 48 y 60 meses calculado por la ecuación de Nankivell, fue significativamente más alto para los pacientes que recibieron Rapamune® como esquema de mantenimiento después de suspender CsA que para los pacientes en el grupo de tratamiento de Rapamune® con CsA. Al mes 60, los pacientes con rechazo agudo en cualquier momento después del trasplante, tuvieron una TFG promedio calculada significativamente más alta en pacientes que recibieron Rapamune® como tratamiento de mantenimiento después de suspender CsA que los pacientes en el grupo de tratamiento Rapamune® con CsA.

La seguridad y eficacia de la conversión de los inhibidores de calcineurina (ICN) a Rapamune® fueron valoradas en los pacientes con trasplante renal en mantenimiento. Este estudio fue aleatorizado, multicéntrico, estudio controlado conducido en 111 centros globales, incluyendo Estados Unidos y Europa. Se enrolaron ochocientos treinta pacientes (830) estratificados por tasa calculada basal de filtración glomerular (TFG, 20-40 mL/min frente a mayor de 40 mL/min. El enrolamiento en el estrato de pacientes con TFG basal calculado menor a 40 mL/min fue discontinuado debido a una falta de balance en los eventos de seguridad (Ver sección Precauciones Generales y Eventos Adversos)

Este estudio comparó pacientes trasplantados renales (6-120 meses después del trasplante) que fueron convertidos de inhibidores de calcineurina a Rapamune®, con pacientes que continuaron recibiendo inhibidores de calcineurina. Se inició medicación inmunosupresora concomitante incluyendo micofenolato de mofetilo (MMF), azatioprina (AZA), y corticosteroides. El Rapamune® fue iniciado con una sola dosis de carga de 12-20mg, después de la cual la dosis fue ajustada para alcanzar un objetivo de concentración mínima de sirolimus en sangre completa de 8-20 ng/mL (método cromatográfico). El punto final primario de eficacia fue la TFG calculada a los 12 meses post aleatorización. Los puntos finales secundarios incluyeron rechazo agudo confirmado por biopsia, pérdida del injerto, y muerte. Se resumen abajo los hallazgos en el estrato de pacientes con TFG basal calculada mayor de 40 mL/min (conversión de Rapamune®,

n=497; continuación ICN, n=246): no hubo una mejoría estadísticamente o clínicamente significativa en el TFG Nankivell comparado con la basal.

FUNCIÓN RENAL EN PACIENTES RENALES TRASPLANTADOS ESTABLES EN PACIENTES CON ANÁLISIS PRIMARIO TFG > 40 ML/MIN EN EL ESTUDIO DE CONVERSIÓN DE RAPAMUNE® (Estudio 5)

Parámetro	Conversión de Rapamune® N=496	de	Continuación ICN N=245	Diferencia (95% IC)
TFG mL/min (Nankivell) a un año	59.0		57.7	1.3 (-1.1,3.7)
TFG mL/min (Nankivell) a dos años	53.7		52.1	1.6(-1.4,4.6)

En el estrato de pacientes con una TFG basal calculada mayor de 40 mL/min (conversión de Rapamune®, n=497; continuación de ICN, n=246), la función renal y las tasas de rechazo agudo, pérdida del injerto, y muerte fueron muy similares a 1 y 2 años. Ocurrieron más frecuentemente los eventos adversos tratamiento-emergentes durante los primeros seis meses después de la conversión de Rapamune®. Las tasas de neumonía fueron significativamente mayores en el grupo de conversión de sirolimus.

Mientras que los valores de la media y la mediana de la proporción de proteinuria/creatinina urinaria fueron similares entre los grupos de tratamiento en el análisis primario, se observaron valores significativamente mayores de la media y mediana de la excreción de la proteína urinaria en el brazo de conversión de Rapamune® a un año y a dos años, como se muestra en la tabla abajo. Además, cuando se comparó a los pacientes que continuaron recibiendo inhibidores de calcineurina, un mayor porcentaje de pacientes tuvieron una proporción de proteinuria/creatinina urinaria > 1 a uno - dos años después de la conversión a sirolimus. Esta diferencia se vio en ambos pacientes los que tuvieron una proporción de proteinuria/creatinina urinaria ≤1 y aquellos que tuvieron una proporción de proteinuria/creatinina urinaria > 1 en la basal. Más pacientes en el grupo de conversión de sirolimus desarrollaron proteinuria en rango nefrótico, definida por una proporción de proteinuria/creatinina urinaria > 3.5 (46/482 [9.5%] frente a 9/239 [3.8%]), aun cuando los pacientes con proteinuria en rango nefrótico en la basal fueron excluidos. La tasa de proteinuria en rango nefrótico fue significativamente mayor en el grupo de conversión de sirolimus comparado con el grupo de continuación con inhibidor de calcineurina con una proporción basal proteinuria/creatinina urinaria > 1 (13/29 frente a 1/14), excluyendo a los pacientes con proteinuria basal en rango nefrótico.

MEDIA Y MEDIANA DE VALORES PARA PROPORCIÓN PROTEINURIA/CREATININA URINARIA (mg/mg) ENTRE GRUPOS DE TRATAMIENTO EN EL ANÁLISIS PRIMARIO, 1 y 2 AÑOS EN EL ESTRATO CON ANÁLISIS PRIMARIO CALCULADO TFG >40 mL/min

Periodo de estudio	Conversión de Sirolimus			Continuación de ICN			
	N	Media ± DE	Mediana	N	Media ± DE	Mediana	Valor-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 de arriba deberá de tomarse en consideración cuando se considere la conversión de los inhibidores de calcineurina a Rapamune® en pacientes trasplantados renales estables

debido a pérdida de evidencia mostrando que la función renal mejora después de la conversión, y el hallazgo de un mayor incremento en la excreción de proteína urinaria, y un incremento en la incidencia de proteinuria de tratamiento-emergente en rango nefrótico después de la conversión a Rapamune®. Esto fue particularmente verdadero entre los pacientes con excreción de proteína urinaria anormal existente antes de la conversión.

En el estrato con una TFG basal calculada mayor de 40 mL/min, los valores de la media y mediana de la tasa de proteína urinaria a creatinina fueron similares entre los grupos de tratamiento al nivel basal (media 0.35 y 0.28; mediana 0.13 y 0.11 para la conversión de Rapamune® y grupos de continuación de ICN, respectivamente). A los 24 meses, la media y mediana de la tasa de proteína urinaria a de creatinina fueron significativamente mayores en el grupo de conversión de Rapamune® como se comparó con aquellos grupos de continuación (ICN) (media: 0.87 y 0.48, $p < 0.0002$; mediana 0.33 y 0.13, $p < 0.001$, para los grupos de conversión de Rapamune® y grupos de continuación de ICN, respectivamente)[Ver precauciones generales]. Se reportó también (síndrome nefrótico) de inicio (Ver reacciones secundarias).

A los 2 años, la tasa de neoplasias de piel no-melanoma fue significativamente menor en el grupo de conversión de Rapamune® comparado con el grupo de continuación de ICN (1.8% y 6.9%, respectivamente, $p < 0.001$). Esta diferencia en las tasas de las neoplasias en piel persistió después de la exclusión de pacientes con una historia previa de neoplasias de piel (0.7% y 4.1% para los grupos de conversión de Rapamune® y ICN, respectivamente, $p < 0.002$). Se deberá de notar que el estudio 4 no fue diseñado para considerar los factores de riesgo de neoplasias o identificación sistemática de sujetos en busca de neoplasias.

En un subgrupo de pacientes en estudio con una TFG basal mayor de 40 mL/min y excreción de proteína urinaria normal, la TFG calculada fue mayor al año y dos años en pacientes convertidos a Rapamune® (n=197) que para el subgrupo correspondiente de pacientes de continuación de ICN (n=102). Las tasas de rechazo agudo, pérdida de injerto, y muerte fueron similares, pero la excreción de proteína urinaria se incrementó en el brazo de tratamiento de Rapamune® del subgrupo.

En un estudio abierto, comparativo, aleatorizado, y multicéntrico, donde los pacientes con trasplante renal tuvieron conversión de tratamiento de tacrolimus a sirolimus entre los 3 y 5 meses posteriores al trasplante o que permanecieron con tacrolimus, no hubo una diferencia importante en la función renal a los 2 años. Hubo más eventos adversos (99.2% frente a 91.1%, $p = 0.002$) y más interrupciones del tratamiento debido a los eventos adversos (26.7% frente a 4.1%, $p < 0.001$) en el grupo cuyo tratamiento se cambió a sirolimus en comparación al grupo con tacrolimus. La incidencia de biopsia confirmó que el rechazo agudo fue más alto ($p = 0.020$) para pacientes en el grupo con sirolimus (11, 8.4%) en comparación al grupo con tacrolimus (2, 1.6%) durante 2 años; la mayoría de los rechazos fueron de severidad leve (8 de 9 [89%] BCAR por célula T, 2 de 4 [50%] BCAR mediado por anticuerpo) en el grupo con sirolimus. Los pacientes que presentaron tanto rechazo mediado por anticuerpos como rechazo mediado por células T en la misma biopsia se contaron una vez en cada categoría. Más pacientes cuyo tratamiento se cambió a sirolimus desarrollaron diabetes mellitus de nueva aparición, definido como 30 días o más de administración continua o de al menos 25 días sin parar (sin intervalos) de cualquier tratamiento para la diabetes luego de la aleatorización, con una glucosa en ayunas de ≥ 126 mg/dL o glucosa sin ayuno de ≥ 200 mg/dL luego de la aleatorización (18.3% frente a 5.6%, $p = 0.025$). Se observó una incidencia menor de carcinoma de piel de células escamosas en el grupo con sirolimus (0% frente a 4.9%).

Rapamune® se estudió en un estudio clínico aleatorizado, abierto, controlado de un año en pacientes de alto riesgo definidos como receptores de trasplante de raza negra y/o receptores con repetición de trasplante renal que perdieron un aloinjerto previo por motivos inmunológicos y/o pacientes con panel de títulos altos de anticuerpos reactivos (PRA: nivel máximo de PRA $> 80\%$). Los pacientes se aleatorizaron en una proporción de 1:1 para concentración controlada de sirolimus y tacrolimus o concentración controlada de sirolimus y ciclosporina (MODIFICADA), y ambos grupos recibieron corticosteroides según la práctica local. El protocolo permitió la inducción de anticuerpos como se definió prospectivamente en cada centro de trasplante, y se usó en 85.3% de los pacientes. El estudio se realizó en 35 centros de Estados Unidos. La

demografía al inicio estaba bien equilibrada en ambos grupos; el porcentaje de pacientes de raza negra era del 77.7% en el grupo de sirolimus y tacrolimus y del 77.2% en el de sirolimus y ciclosporina. La población evaluable por intención de tratar (definida como todos los pacientes que fueron aleatorizados y que recibieron un trasplante y por lo menos una dosis del medicamento del estudio) incluyó 224 pacientes que recibieron sirolimus y tacrolimus y 224 pacientes que recibieron sirolimus y ciclosporina. Los puntos finales coprimarios medidos a los 12 meses en la población IdT, fueron pérdida de eficacia (definida como la primera aparición de rechazo agudo confirmada por biopsia, pérdida del injerto o muerte) primera pérdida del injerto o muerte y función renal medida por el IFG calculado por la fórmula de Nankivell. La siguiente tabla resume los puntos finales coprimarios. Las tasas globales de pérdida de eficacia y la primera pérdida del injerto o muerte fueron similares en ambos grupos.

PUNTOS FINALES COPRIMARIOS DE PERDIDA DE EFICACIA, PÉRDIDA DEL INJERTO O MUERTE E ÍNDICE DE FILTRACIÓN GLOMERULAR (mL/min) CALCULADO POR LA ECUACIÓN DE NANKIVELL A LOS 12 MESES DESPUÉS DEL TRASPLANTE; ESTUDIO 5

Parámetro	Rapamune® con Tacrolimus, Corticosteroides (n = 224)	Rapamune® con Ciclosporina, Corticosteroides (n = 224)
Pérdida de eficacia (%)	21.9	23.2
Pérdida del injerto o muerte (%)	10.3	9.8
Función renal (promedio ± EEP) ^{a, b}	54.5 ± 1.7 (n=224)	52.6 ± 1.6 (n = 222)

- a. Índice de filtración glomerular calculado por la ecuación de Nankivell
- b. Los pacientes que tuvieron pérdida del injerto se incluyeron en este análisis con el IFG establecido en 0.

La sobrevida a 12 meses fue de 95.1% en pacientes que recibieron sirolimus y tacrolimus frente a 94.6% en pacientes que recibieron sirolimus y ciclosporina. La incidencia de rechazo agudo confirmado por biopsia fue de 13.8% en pacientes que recibieron sirolimus y tacrolimus frente a 17.4% en pacientes que recibieron sirolimus y ciclosporina. A pesar de que el rechazo agudo fue numéricamente más bajo en pacientes que recibieron sirolimus y tacrolimus, la severidad del rechazo fue estadísticamente mayor comparada con la de los pacientes que recibieron sirolimus y ciclosporina. La función renal bajo tratamiento fue consistentemente más alta en pacientes que recibieron sirolimus y tacrolimus comparada con pacientes que recibieron sirolimus y ciclosporina.

Un estudio clínico en pacientes con trasplante hepático aleatorizados de un régimen basado-INC al régimen sirolimus-basado contra la continuación de un régimen de INC-basado de 6-144 meses post trasplante hepático falló para demostrar la superioridad en el RFG ajustado basal a los 12 meses (-4.45 mL/min y -3.07 mL/min, respectivamente) El estudio también falló para demostrar la tasa de no inferioridad de la pérdida del injerto combinada, datos de sobrevida faltantes, o muerte para el grupo de conversión de sirolimus comparado con el grupo de continuación INC. El número de muertes en el grupo de conversión de sirolimus fue mayor que en el grupo de continuación INC, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa. Las tasas de discontinuación prematura del estudio, eventos adversos globales (e infecciones, específicamente), y rechazo de injerto hepático agudo biopsia-probada a los 12 meses fueron significativamente mayores en el grupo de conversión de sirolimus comparado con el grupo de continuación de INC.

Rapamune® fue evaluado en un estudio clínico a 36 meses, abierto, aleatorizado, controlado en 14 centros de Norteamérica en receptores pediátricos de trasplante renal (edad 3 a < 18 años) considerados a un riesgo inmunológico alto para desarrollar nefropatía alografa crónica, definida como una historia de uno o más episodios de rechazos agudos y/o la presencia de nefropatía crónica en la biopsia renal.

Setenta y ocho (78) pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 2:1 de Rapamune® (concentraciones objetivo de sirolimus de 5 a 15 ng/mL, por análisis cromatográfico, n=53) en combinación con un inhibidor de calcineurina y corticosteroides o continuar con la terapia

inmunosupresora basada en inhibidor de calcineurina (n=25). El punto final primario del estudio fue la pérdida de eficacia definida como la primera aparición de un rechazo agudo confirmado por biopsia, pérdida del injerto, o muerte, y el estudio se designó para demostrar la superioridad del Rapamune® añadido a un régimen inmunosupresor basado en inhibidor de calcineurina comparado con un régimen basado en inhibidor de calcineurina. El índice acumulativo hasta 36 meses de la pérdida de la eficacia fue de 45.3% en el grupo de Rapamune® comparado con 44% en el grupo de control, y no demostró superioridad. Hubo una muerte en cada grupo. El uso de Rapamune® en combinación con inhibidores de calcineurina y corticosteroides se asoció con un incremento en el riesgo de deterioro de la función renal, anomalías en los lípidos séricos (incluyendo pero no limitado a un incremento en los triglicéridos séricos y colesterol), e infecciones del tracto urinario. Este estudio no da apoyo a la adición de Rapamune® en la terapia inmunosupresora basada en inhibidor de calcineurina en esta subpoblación de pacientes pediátricos con trasplante renal. (Ver sección Dosis y vía de administración).

6. CONTRAINDICACIONES

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

7. PRECAUCIONES GENERALES

Curación de heridas y acumulación de líquidos

Ha habido reportes de curación de heridas tardía o alterada en pacientes recibiendo Rapamune, incluyendo linfocele y dehiscencia de las heridas. El linfocele, una complicación quirúrgica conocida del trasplante renal, ocurrió significativamente más frecuentemente en una manera relacionada con la dosis en pacientes tratados con Rapamune. Deberán considerarse medidas adecuadas para minimizar tales complicaciones. Los pacientes con un IMC mayor de 30 kg/m² podrían tener un riesgo incrementado de curación alterada de heridas basada en los datos de la literatura médica (Ver sección Reacciones secundarias y adversas).

En pacientes recibiendo Rapamune han habido también reportes de acumulación de líquidos, incluyendo edema periférico, linfoedema, efusión pleural y efusiones pericárdicas (incluyendo en niños y adultos efusiones hemodinámicamente significativas)

Malignidad en piel

La inmunosupresión incrementa la susceptibilidad para desarrollar linfoma y otras enfermedades malignas, particularmente de la piel. Por lo tanto, los pacientes que estén tomando Rapamune deben limitar su exposición a la luz solar y luz ultravioleta utilizando ropa protectora y filtro solar con un alto factor de protección (Ver secciones Precauciones generales y Reacciones secundarias y adversas).

Hiperlipidemia

El uso de Rapamune puede llevar a incrementar el colesterol sérico y los triglicéridos que puede requerir tratamiento. Los pacientes deben ser monitoreados en busca de hiperlipidemia.

Rabdomiolisis

En estudios clínicos, fue bien tolerada la administración concomitante de Rapamune e inhibidores de la HMG CoA reductasa y/o fibratos. Durante la terapia con Rapamune con o sin CsA, los pacientes deberán ser vigilados en cuanto a los niveles de lípidos, y a los que se les administra un inhibidor de la HMG-CoA reductasa y/o fibratos deberán ser monitoreados por el posible desarrollo de rabdomiolisis y otros efectos adversos como se describe en la información correspondiente para estos agentes.

Función renal

Los pacientes tratados con CsA y Rapamune tuvieron niveles más altos de creatinina sérica y tasas de filtración glomerular más bajas, comparados con pacientes tratados con control de CsA y placebo o azatioprina. La tasa de la disminución de la función renal fue mayor en pacientes recibiendo Rapamune y CsA comparado con terapias de control (Ver sección Propiedades farmacodinámicas). Por lo tanto, el funcionamiento renal deberá ser monitoreado durante la

administración simultánea de rapamune y tacrolimus y deberán considerarse ajustes apropiados al esquema de inmunosupresión en pacientes con niveles séricos de creatinina elevados.

Administración de Rapamune después del retiro de la ciclosporina

En un estudio que comparaba un régimen de Rapamune y CsA con uno en el que CsA fue eliminada 2-4 meses después del trasplante, aquellos pacientes en los que la CsA no fue eliminada tenían niveles significativamente mayores de creatinina sérica y tasas de filtración glomerular significativamente menores a los 12 meses hasta 60 meses, y una sobrevida significativamente menor del injerto a los 48 meses, el punto en el cual el patrocinador decidió discontinuar pacientes de la terapia asignada en el brazo de Rapamune y CsA. Cuando el protocolo fue enmendado todos los sujetos alcanzaron 48 meses y algunos completaron los 60 meses del estudio.

En los pacientes con riesgo inmunológico moderado o bajo, la continuación de la terapia combinada con CsA después de los 4 meses posteriores al trasplante deberá ser considerada para pacientes individuales solamente cuando los beneficios sobrepasen los riesgos.(véase precauciones).

En pacientes con función del injerto demorada, el Rapamune puede demorar la recuperación de la función renal.

Proteinuria

Se recomienda el monitoreo cuantitativo periódico de la excreción urinaria de proteínas. En un estudio evaluando la conversión de inhibidores de calcineurina (ICN) a sirolimus en pacientes trasplantados renales con tratamiento de mantenimiento por 6-120 meses post-trasplante, se observó una excreción incrementada de proteína urinaria frecuentemente del mes 6 al 24 después de la conversión a Rapamune comparado con la continuación con ICN (23.6% frente a 12.8% respectivamente) [véase reacciones adversas y eficacia clínica]. Aquellos pacientes en el cuartil mayor de excreción de proteína urinaria antes de la conversión a Rapamune (tasa de proteína urinaria a creatinina ≥ 0.27) fueron aquéllos cuya excreción de proteína se incrementó más después de la conversión. Se reportó también nefrosis (síndrome nefrótico) de inicio en el 2% de pacientes en el estudio. La reducción en el grado de excreción de proteína urinaria se observó en los pacientes individuales después de la discontinuación de Rapamune. No se ha establecido la seguridad y eficacia de la conversión de inhibidores de calcineurina a sirolimus en el tratamiento de mantenimiento de la población con trasplantes renales.

Conversión a Rapamune en pacientes con una tasa de filtración glomerular < 40 mL/min

En un estudio en pacientes de trasplante renal en mantenimiento 6-120 meses después del trasplante (ver eficacia clínica) evaluando la conversión de inhibidores de calcineurina (ICN) a Rapamune, en un estrato del brazo de tratamiento con Rapamune con una tasa de filtración glomerular calculada de menos de 40 mL/min, hubo una tasa mayor de eventos adversos serios, incluyendo neumonía, rechazo agudo, pérdida del injerto y muerte. No han sido establecidas la seguridad y eficacia de la conversión de inhibidores de calcineurina a Rapamune en pacientes de trasplante renal en mantenimiento.

Uso de novo sin inhibidor de calcineurina (ICN)

No se ha establecido en pacientes con trasplante renal la seguridad y eficacia del uso de novo de Rapamune sin un inhibidor de calcineurina (ICN). En dos estudios clínicos multicéntricos, los pacientes de novo trasplantados renales tratados con Rapamune, MMF, esteroides, y un antagonista receptor IL-2 tuvieron una tasa de rechazo agudo significativamente mayor y numéricamente mayores tasas de muerte comparadas con los pacientes tratados con inhibidor de calcineurina, MMG, esteroides, y antagonista receptor IL-2. En términos de una mejor función renal no fue aparente un beneficio en los brazos de tratamiento con el uso de novo de Rapamune sin un ICN. Se deberá notar que un esquema de tratamiento abreviado de administración de daclizumab se empleó en uno de los estudios.

Síndrome hemolítico urémico inducido por inhibidor de calcineurina/púrpura trombocitopénica trombótica/microangiopatía trombótica.

El uso concomitante de sirolimus con un inhibidor de calcineurina podría incrementar el riesgo de síndrome hemolítico urémico inducido por inhibidor de calcineurina/púrpura trombocitopénica trombótica/microangiopatía trombótica.

Angioedema

La administración concomitante de Rapamune e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) dio como resultado reacciones de tipo de edema angioneurítico. Niveles elevados de sirolimus (con/sin administración concomitante de inhibidores ECA) potencian la aparición del angioedema (ver sección Inhibidores de Citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y P-glicoproteína (P gp). En algunos casos, el angioedema ha desaparecido después de suspender o reducir la dosis de Rapamune®.

Enfermedad pulmonar intersticial

En pacientes recibiendo regímenes inmunosupresores incluyendo Rapamune casos de enfermedad pulmonar intersticial (incluyendo neumonitis, y poco frecuentemente bronquiolitis obliterans con neumonía organizada [BOOP, por sus siglas en inglés]) y fibrosis pulmonar) algunas fatales, con etiología infecciosa no identificada. En algunos casos, la enfermedad pulmonar intersticial se ha resuelto después de la discontinuación o de la reducción de la dosis de Rapamune. El riesgo puede incrementarse en la medida en que los niveles séricos de sirolimus se incrementan. (Ver sección Reacciones secundarias y adversas, Enfermedad pulmonar intersticial).

Infecciones virales latentes

Los pacientes tratados con inmunosupresores, incluyendo Rapamune, están en un riesgo incrementado de infecciones oportunistas, incluyendo la activación de infecciones virales latentes. Entre estas condiciones se encuentran, el virus BK asociado con nefropatía y el virus JC asociado con leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). Estas infecciones están frecuentemente relacionadas con una carga inmunosupresora total alta y pueden llevar a consecuencias serias o fatales, incluyendo la pérdida del injerto. Los médicos deberán considerar esto en el diagnóstico diferencial en pacientes inmunosuprimidos con función renal en deterioro o síntomas neurológicos. (Ver sección Reacciones secundarias y adversas, infecciones virales latentes).

Profilaxis antimicrobiana

Deberá administrarse profilaxis antimicrobiana contra neumonía por *Pneumocystis carinii* durante un año después del trasplante.

Se recomienda profilaxis contra citomegalovirus (CMV) durante 3 meses después del trasplante, particularmente en pacientes con un riesgo aumentado de enfermedad por CMV.

Anticoncepción

Las mujeres con potencial fértil deberán usar medidas anticonceptivas eficaces antes del inicio del tratamiento con Rapamune, durante el tratamiento con el mismo y por 12 semanas después de que se interrumpa el tratamiento con Rapamune.

ADVERTENCIAS

La inmunosupresión incrementa la susceptibilidad a infección y el desarrollo de linfoma y otras enfermedades malignas, particularmente de piel (Ver sección Precauciones generales y Reacciones adversas). La sobreesupresión del sistema inmune también puede incrementar la susceptibilidad a infecciones oportunistas, sepsis e infecciones fatales.

Se han asociado con la administración de sirolimus, reacciones de hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas/anafilactoides, angioedema, dermatitis exfoliativa y vasculitis hipersensitiva (Ver sección Reacciones Secundarias y Adversas).

No se ha establecido la eficacia y seguridad del sirolimus como terapia inmunosupresora en pacientes trasplantados de hígado o pulmones, y por lo tanto, no se recomienda tal uso.

Trasplante hepático.- Aumento de mortalidad, pérdida de injerto, y trombosis arterial hepática (TAH): El uso de sirolimus en combinación con tacrolimus fue asociado con un aumento de mortalidad y pérdida de injerto en un estudio de receptores de trasplantes hepáticos de novo. Muchos de estos pacientes tenían evidencia de infección en o cerca del momento de la muerte. En este y en otro estudio en receptores de trasplantes hepáticos de novo, el uso de sirolimus en combinación con ciclosporina y tacrolimus se asoció con un aumento en TAH; la mayor parte de los casos de TAH ocurrieron dentro de los 30 días post-trasplante y los más llevaron a la pérdida del injerto o muerte.

Un estudio clínico de pacientes con trasplante hepático aleatorizado de conversión al régimen basal de sirolimus contra la continuación de un régimen basado INC de 6-144 meses post trasplante hepático demostró un incremento en el número de muertes en el grupo de conversión de sirolimus comparado con el grupo de continuación INC, a pesar de que la diferencia no era estadísticamente significativa (Ver sección farmacodinamia y eficacia clínica)

Trasplante pulmonar – Dehiscencia anastomótica bronquial: Se han reportado casos de dehiscencia anastomótica bronquial, la mayoría mortales, en pacientes trasplantados de novo cuando el sirolimus se ha usado como parte del régimen inmunosupresor.

No se recomienda la coadministración de Rapamune con inhibidores potentes de CYP3A4 y/o P-gp (tales como ketoconazol, voriconazol, itraconazol, telitromicina, o claritromicina) o inductores potentes de CYP3A4 y/o P-gp (tales como rifampicina o rifabutina). El sirolimus es metabolizado ampliamente por la isozima CYP3A4 en la pared intestinal y en el hígado. Los inhibidores de la CYP3A4 disminuyen el metabolismo del sirolimus e incrementan los niveles de sirolimus. Los inductores de la CYP3A4 incrementan el metabolismo del sirolimus y disminuyen los niveles del sirolimus (Ver sección Interacciones medicamentosas y de otro género)

En los estudios 1 y 2, del sexto al doceavo mes, en los pacientes tratados con ciclosporina y Sirolimus se tuvieron niveles más altos de creatinina sérica y tasas de filtración glomerular más bajas, comparados con pacientes tratados con control de ciclosporina y placebo o azatioprina. El rango de disminución de la función renal fue mayor en pacientes que recibían Rapamune y ciclosporina, comparados con las terapias de control.

El funcionamiento renal deberá ser monitoreado durante la administración de los esquemas de inmunosupresión de mantenimiento que incluyan Rapamune en combinación con ciclosporina. Deberán considerarse ajustes apropiados al esquema de inmunosupresión, incluyendo la discontinuación de Rapamune y/o ciclosporina, en pacientes con niveles elevados de creatinina sérica. Se debe tener cuidado cuando se utilicen medicamentos que se conoce disminuyen la función renal (Ver sección Precauciones generales).

Uso pediátrico

La seguridad y eficacia de RAPAMUNE en pacientes de menos de 13 años de edad no han sido establecidas. Se recomienda monitorear los niveles sanguíneos de Sirolimus en sangre total si se utiliza en pacientes pediátricos <13 años de edad.

La dosis inicial de carga debe ser de 3 mg/m² en pacientes de >13 años que pesan menos de 40 kg. La dosis de mantenimiento deberá ser ajustada, basada en la superficie corporal, a 1 mg/m²/día.

Uso geriátrico

Los estudios clínicos de RAPAMUNE no incluyeron un número suficiente de pacientes con edades de 65 años o más para determinar si la seguridad y eficacia difieren en esta población respecto de las de pacientes más jóvenes. Los datos con respecto a las concentraciones sanguíneas de Sirolimus en 35 pacientes >65 años de edad con trasplante renal fueron similares a los de la población adulta (n=822) de 18 a 65 años de edad.

Efectos sobre la capacidad de manejar

No hay estudios sobre los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Embarazo

No hay estudios de Rapamune en mujeres embarazadas. En estudios en animales fue manifiesta, toxicidad embrión/fetal como mortalidad y peso fetal reducido (con retrasos asociados a la osificación del esqueleto) (Ver sección Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad).

Rapamune debe ser empleado durante el embarazo solamente si el beneficio potencial sobrepasa el riesgo potencial para el embrión /feto. (Ver sección Precauciones generales)

Uso durante la lactancia

Sirolimus es excretado en trazas en la leche de ratas en lactancia. No se sabe si Sirolimus es excretado en la leche humana. Debe tomarse una decisión sobre si discontinuar la alimentación al seno materno o discontinuar la terapia con Rapamune.

9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Las reacciones adversas listadas en la siguiente tabla incluye reacciones reportadas en pacientes tratados con regímenes basados en Rapamune con CsA y corticoides.

En general, los eventos adversos relacionados a la administración de Rapamune fueron dependientes de la dosis / concentración.

Las reacciones adversas que se presentan en la tabla a continuación están incluidas en las categorías de frecuencia del MedDRA.

Reacciones adversas – Profilaxis y Rechazo de órganos en el trasplante renal (N=1501)						
Clasificación de órganos y sistemas	Muy común ≥ 1/10	Común ≥ 1/100 to < 1/10	Poco común ≥ 1/1,000 hasta < 1/100	Raro ≥ 1/10,000 hasta < 1/1,000	Muy raro < 1/10,000	Se desconoce la frecuencia (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones	Neumonía; Infección fúngica; infección viral; infección bacteriana; herpes simple; infección del tracto urinario	Sepsis; pielonefritis; infección por citomegalovirus; herpes zóster	Infección por micobacterias (incluida la tuberculosis); infección por el virus de Epstein-Barr			
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)		Carcinoma de células escamosas de la piel; carcinoma basocelular	Linfoma; trastorno linfoproliferativo postrasplante; melanoma maligno			Carcinoma neuroendócrino de la piel

Reacciones adversas – Profilaxis y Rechazo de órganos en el trasplante renal (N=1501)						
Clasificación de órganos y sistemas	Muy común ≥ 1/10	Común ≥ 1/100 to < 1/10	Poco común ≥ 1/1,000 hasta < 1/100	Raro ≥ 1/10,000 hasta < 1/1,000	Muy raro < 1/10,000	Se desconoce la frecuencia (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia; anemia; leucopenia	Síndrome urémico hemolítico; neutropenia	Pancitopenia; púrpura trombocitopénica trombótica			
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad (incluidos angioedema, reacción anafiláctica y reacción anafilactoides)				
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Hipopotasemia; hipofosfatemia; hiperlipidemia (incluida la hipercolesterolemia); hiperglucemia; hipertrigliceridemia; retención de líquidos; diabetes mellitus					
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza					Síndrome de encefalopatía posterior reversible
Trastornos cardíacos	Taquicardia	Derrame pericárdico				
Trastornos vasculares	Hipertensión; linfocele	Trombosis venosa (incluida la trombosis venosa profunda)	Linfedema			

Reacciones adversas – Profilaxis y Rechazo de órganos en el trasplante renal (N=1501)						
Clasificación de órganos y sistemas	Muy común ≥ 1/10	Común ≥ 1/100 to < 1/10	Poco común ≥ 1/1,000 hasta < 1/100	Raro ≥ 1/10,000 hasta < 1/1,000	Muy raro < 1/10,000	Se desconoce la frecuencia (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Embolia pulmonar; neumonitis; derrame pleural; epistaxis	Hemorragia pulmonar	Proteinosis alveolar		
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal; estreñimiento; diarrea; náuseas	Pancreatitis; estomatitis; ascitis				
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	Erupción; acné		Dermatitis exfoliativa	Vasculitis por hipersensibilidad		
Trastornos óseos, del tejido conectivo y musculoesqueléticos	Artralgia	Osteonecrosis				
Trastornos renales y urinarios	Proteinuria		Síndrome nefrótico; glomeruloesclerosis focal y segmentaria			
Trastornos del sistema reproductor y las mamas	Trastorno menstrual (incluidas la amenorrea y menorragia)	Quiste ovárico				
Trastornos generales y condiciones en el lugar de administración	Edema; edema periférico; pirexia; dolor; deterioro en la curación					
Investigación	Aumento de					

Reacciones adversas – Profilaxis y Rechazo de órganos en el trasplante renal (N=1501)						
Clasificación de órganos y sistemas	Muy común ≥ 1/10	Común ≥ 1/100 to < 1/10	Poco común ≥ 1/1,000 hasta < 1/100	Raro ≥ 1/10,000 hasta < 1/1,000	Muy raro < 1/10,000	Se desconoce la frecuencia (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)
nes	lactato deshidrogenasa en sangre; aumento de creatinina en sangre; prueba de función hepática anormal (incluido el aumento de alanina aminotransferasa y de aspartato aminotransferasa)					

*RAM identificadas posterior a la comercialización

Rapamune después de la discontinuación de CsA: fue determinada la incidencia de reacciones adversas a través de un estudio controlado, multicéntrico, aleatorizado de -60 meses en el cual 215 pacientes con trasplante renal recibieron Rapamune como régimen de mantenimiento después de la discontinuación de CsA, y 215 pacientes recibieron Rapamune con terapia CsA. Todos los pacientes fueron tratados con corticosteroides. El perfil de seguridad previo a la aleatorización (inicio de la discontinuación de CsA) fue similar al de los grupos de Rapamune 2 mg en estudios de Rapamune en combinación con CsA. Después de la aleatorización (a los tres meses), los pacientes que habían eliminado CsA de su terapia experimentaron incidencias significativamente mayores de incremento de AST/SGOT e incremento de ALT/SGPT, daño hepático, hipopotasemia, trombocitopenia, cicatrización anormal, acné, íleo, y trastornos de articulaciones. A la inversa, fue significativamente mayor en pacientes que permanecieron en CsA que en aquellos que se retiraron de la terapia CsA la incidencia de acidosis, hipertensión, toxicidad a CsA, aumento de creatinina, función renal anormal, nefropatía tóxica, edema, hiperuricemia, gota, hiperplasia gingival. La media de la presión sanguínea diastólica y sistólica mejoró significativamente después de la discontinuación de CsA.

Después de la discontinuación de CsA, (a los 60 meses), la incidencia de infección por Herpes zoster fue significativamente menor en pacientes que recibieron Rapamune después de la discontinuación de CsA, comparado con pacientes que continuaron recibiendo Rapamune y CsA.

La incidencia de neoplasias malignas después de la discontinuación de CsA, basado en categorías distintas, se presenta en la siguiente tabla. La incidencia de linfoma/enfermedad linfoproliferativa fue similar en todos los grupos de tratamiento. La incidencia total de neoplasias malignas, basado en los pacientes que tuvieron una o más neoplasias fue menor en pacientes

que tenían discontinuación de CsA que en pacientes recibiendo Rapamune más CsA (10.7% frente a 15.8%, respectivamente)

Incidencia (%) de neoplasias malignas a los 60 meses post-trasplante^a

Neoplasia maligna ^d	No aleatorizado ^b (n=95)	Terapia ^b Rapamune con CsA (n=215)	Rapamune después de la descontinuación ^c de CsA (n=215)
Linfoma/enfermedad linfoproliferativa	1.1	1.4	0.5
Carcinoma de piel			
Carcinoma de piel no melanoma	5.3	8.8	7.0
Melanoma	0.0	0.5	0.5
Otras neoplasias malignas	5.3	7.0	3.3

a: Incluye pacientes que discontinuaron prematuramente el tratamiento.

b: Pacientes recibiendo Rapamune, CsA y corticosteroides.

c: Pacientes recibiendo Rapamune y corticosteroides

d: Los pacientes pueden contarse en más de una categoría

Ya a los 60 meses, la incidencia de neoplasias no cutáneas (linfoma/enfermedad linfoproliferativa más otras neoplasias de la tabla de arriba), fueron significativamente mayores en la cohorte que continuaron con CsA comparada con la cohorte que tuvo discontinuación de CsA (8.4% frente a 3.8%, respectivamente). Para el cáncer de piel, la mediana del tiempo para la primera aparición se retrasó significativamente (491 frente a 1126 días) y cuando se tomó en consideración que el paciente podría tener múltiples cánceres de piel el riesgo relativo (RR = 0.346) para el desarrollo de cáncer de piel disminuyó significativamente en el grupo de discontinuación de CsA comparado con el grupo que continuó con CsA.

Se evaluó la seguridad en un estudio controlado (Ver sección farmacocinética y farmacodinamia) que incluyó 448 pacientes que recibieron una dosis del fármaco del estudio (población de seguridad); 224 pacientes recibieron por lo menos una dosis de sirolimus con tacrolimus, y 224 pacientes recibieron por lo menos una dosis de sirolimus con ciclosporina. En general, la incidencia y naturaleza de los eventos adversos fue similar a los observados en estudios anteriores de combinación con Rapamune. Diarrea y herpes simple se presentaron con mucho más frecuencia en pacientes que recibieron sirolimus y tacrolimus, en tanto que hipertensión, cardiomegalia, linfocite, incremento en la concentración de creatinina, acné, trastorno de vías urinarias, quiste ovárico, y toxicidad asociada con los inhibidores de calcineurina se presentaron en una tasa significativamente más alta en pacientes que recibieron sirolimus y ciclosporina. La incidencia de malignidad fue baja (1.3% en cada grupo).

Se valoró la seguridad en un estudio clínico controlado en pacientes pediátricos trasplantados renales (<18 años de edad) considerados como de alto riesgo inmunológico, definidos como una historia de uno o más episodios de rechazo agudo y/o la presencia de nefropatía en una biopsia renal (Ver sección Farmacocinética y Farmacodinamia). El uso de Rapamune en combinación con inhibidores de calcineurina y corticosteroides se asoció con un riesgo incrementado de la función renal, anomalías en los lípidos séricos (incluyendo pero no limitado a un incremento de los triglicéridos séricos y colesterol), e infecciones del tracto urinario.

En un estudio que evalúa la seguridad y eficacia de la conversión (6 a 12 meses después del trasplante) de inhibidores de calcineurina a Rapamune (niveles blanco de sirolimus de 12-20 ng/mL determinados por el ensayo de cromatografía) en el mantenimiento de pacientes con trasplante renal. En un estudio en curso evaluando la eficacia y seguridad de la conversión de inhibidores de calcineurina a Rapamune (niveles de sirolimus objetivo de 12-20 ng/mL por análisis cromatográfico) en pacientes en terapia de mantenimiento de trasplante renal; se detuvo el enrolamiento en los pacientes del grupo (n=90) con tasa de filtración glomerular basal menor de 40 mL/min. Hubo una mayor tasa de eventos adversos serios incluyendo neumonía, rechazo agudo, pérdida del injerto y muerte en este brazo de tratamiento con Rapamune (n=60, mediana de tiempo post-trasplante 36 meses).

En un estudio que evaluó la seguridad y eficacia de la conversión de tacrolimus a rapamune en los 3 a 5 meses posteriores al trasplante renal, se observó una tasa más alta de rechazo agudo y diabetes mellitus de nueva aparición luego de la conversión a Rapamune (ver sección Propiedades farmacodinámicas)

El uso concomitante de sirolimus con un inhibidor de calcineurina podría incrementar el riesgo de síndrome urémico hemolítico inducido por inhibidor de calcineurina/púrpura trombocitopénica trombótica (microangiopatía trombótica). (Ver sección Precauciones generales)

En pacientes con función del injerto demorada, Rapamune puede demorar la recuperación de la función renal (ver sección Precauciones generales, Función renal).

Enfermedad Pulmonar Intersticial

Han ocurrido casos de enfermedad pulmonar intersticial (incluyendo neumonitis y raramente bronquiolitis obliterante organizada como neumonía (BOOP) y fibrosis pulmonar) algunos fatales, sin etiología infecciosa identificada, en pacientes recibiendo esquemas de inmunosupresión que incluyen Rapamune. En algunos casos la enfermedad pulmonar intersticial se ha resuelto una vez que se suspende el tratamiento o se reduce la dosis de Rapamune. El riesgo puede incrementarse a medida que la concentración de sirolimus aumenta.

Infecciones virales latentes

Se ha observado el virus BK asociado con neuropatía y leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en pacientes que reciben inmunosupresores, incluyendo Rapamune. Esta infección puede estar asociada con consecuencias serias o fatales, incluyendo la pérdida del injerto. (Ver precauciones, infecciones virales latentes).

Hepatotoxicidad

Ha sido reportada hepatotoxicidad, incluyendo necrosis hepática fatal con elevadas concentraciones mínimas de sirolimus (ej.: excediendo niveles terapéuticos).

Cicatrización anómala

Se ha reportado cicatrización anómala después de la cirugía de trasplante, incluyendo dehiscencia de la fascia, hernia incisional y dehiscencia de anastomosis (ej., herida, vascular, vía aérea, ureteral, biliar).

Otras experiencias clínicas

Con el uso de Rapamune se ha reportado azoospermia y ha sido reversible después de la discontinuación del Rapamune en la mayoría de los casos (Ver sección Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre fertilidad).

Se ha reportado enterocolitis por *Clostridium difficile* en pacientes tratados con sirolimus.

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GENÉRO

10.1 Inhibidores e inductores del Citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y P-glicoproteína (P-gp)

No se recomienda la coadministración de Rapamune con inhibidores potentes de CYP3A4 (tales como ketoconazol, voriconazol, itraconazol, telitromicina o claritromicina) o inductores de CYP3A4 (tales como rifampicina o rifabutina). Sirolimus es metabolizado extensamente por la isoenzima CYP3A4 en la pared intestinal y el hígado y experimenta un contra transporte desde los enterocitos del intestino delgado por la bomba de eflujo de medicamentos de la P-glicoproteína (P-gp). Por lo tanto, la absorción y la eliminación posterior del sirolimus absorbido sistémicamente podrían estar influidas por los medicamentos que afectan estas proteínas. Los inhibidores de CYP3A4 y P-gp pueden incrementar los niveles de sirolimus. Los inductores de CYP3A4 y P-gp pueden disminuir los niveles de sirolimus. Se deberán de considerar agentes terapéuticos alternativos con menos potencial de inhibición o inducción de CYP3A4 y P-gp en pacientes en los que están indicados los inhibidores o inductores potentes de CYP3A4 y P-gp.

Sustancias que inhiben CYP3A4 incluyen pero no limitadas a:

- Bloqueadores de los canales de calcio: diltiazem, nicardipina, verapamil.
- Agentes antimicóticos: clotrimazol, fluconazol, itraconazol, ketoconazol, voriconazol.
- Antibióticos: claritromicina, eritromicina, telitromicina, troleandomicina.
- Agentes procinéticos gastrointestinales: cisaprida, metoclopramida.
- Otros medicamentos: bromocriptina, cimetidina, CsA, danazol, inhibidores de proteasa (por ejemplo, para VIH y hepatitis C que incluye fármacos como ritonavir, indinavir, boceprevir, y telaprevir).
- Jugo de toronja.

Sustancias que inducen CYP3A4 incluyen pero no limitadas a:

- Anticonvulsivantes: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína.
- Antibióticos: rifabutina, rifampicina, rifapentina.
- Preparaciones herbales: St. John's Wort (*Hypericum perforatum*, hipericina).

Abajo se discute la interacción farmacocinética entre sirolimus y medicamentos administrados concomitantemente.

Se han conducido estudios de interacción con los siguientes medicamentos:

Diltiazem

Diltiazem es un sustrato e inhibidor de CYP3A4 y P-gp. Los niveles de Sirolimus deben ser monitoreados y puede ser necesaria la reducción de dosis si se coadministra diltiazem.

La administración oral simultánea de 10 mg de solución oral de Rapamune y 120 mg de diltiazem a 18 voluntarios sanos incrementó significativamente la biodisponibilidad de Sirolimus. Los parámetros farmacocinéticos de Sirolimus de C_{max} , t_{max} y ABC se incrementaron 1.4-, 1.3- y 1.6-veces, respectivamente. Sirolimus no afectó la farmacocinética de diltiazem o sus metabolitos desacetildiltiazem y desmetildiltiazem.

Verapamilo

El verapamilo es un inhibidor de CYP3A4. Se deberá de considerar el monitoreo de niveles de Rapamune y las reducciones adecuadas de las dosis de ambos medicamentos.

La administración de múltiples dosis de verapamilo y solución oral de sirolimus afecta significativamente la proporción y el alcance de la absorción de ambos medicamentos. En un estudio en 25 voluntarios sanos se incrementaron la C_{max} , t_{max} , y ABC en 2.3 veces, 1.1 veces, y 2.2 veces el sirolimus en sangre total respectivamente. Se incrementaron el plasma S(-) verapamilo C_{max} , y ABC 1.5 veces, y la t_{max} , disminuyó un 24%.

Eritromicina

La eritromicina es un inhibidor de CYP3A4. Se deberán de monitorear los niveles de Rapamune deben considerarse y las reducciones adecuadas de la dosis de ambos medicamentos.

La administración de múltiples dosis de etilsuccinato de eritromicina y solución oral de Rapamune aumenta significativamente la proporción y alcance de ambos medicamentos. En un estudio de 24 voluntarios sanos se incrementaron la C_{max} , t_{max} , y ABC en 4.4 veces, 1.4 veces, y 4.2 veces el Rapamune en sangre total respectivamente.

Ketoconazol

El ketoconazol es un fuerte inhibidor del CYP3A4 y P-gp. No se recomienda la coadministración de ketoconazol y Rapamune.

En un estudio en 24 voluntarios sanos, se descubrió que la administración de dosis múltiples de ketoconazol afecta significativamente la tasa y extensión de la absorción y exposición después de la administración de Rapamune solución oral, como se refleja en C_{max} , t_{max} y ABC de Sirolimus de 4.4, 1.4 y 10.9 veces, respectivamente. Sin embargo la vida media terminal de Sirolimus $t_{1/2}$

no se modificó. Dosis únicas de Sirolimus no afectan el estado de equilibrio de las concentraciones plasmáticas de ketoconazol durante 12 horas.

Rifampicina

La rifampicina es un fuerte inductor de CYP3A4 y P-gp. No se recomienda la coadministración de rifampicina y Rapamune.

El pretratamiento de 14 voluntarios sanos con dosis múltiples de rifampicina, (600 mg diariamente durante 14 días), seguido por una dosis única de 20 mg de Rapamune solución oral, aumentó grandemente la depuración de dosis oral de Sirolimus 5.5 veces (rango 2.8 - 10), lo que representa disminuciones medias en ABC y C_{max} de alrededor de 82% y 71%, respectivamente.

10.2 Sin interacción

No se encontraron interacciones farmacocinéticas significativas en estudios con las siguientes sustancias: aciclovir, atorvastatina, digoxina, glibenclamida (gliburida), nifedipino, norgestrel 0.3 mg/etinilestradiol 0.03 mg, metilprednisolona, sulfametoxazol/trimetoprim, y tacrolimus.

10.3 CsA

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

Los pacientes que reciban administración de Sirolimus con CsA deben ser monitoreados para el desarrollo de rabdomiolisis (Ver sección **Precauciones Generales**)

- Ciclosporina microemulsión [(ciclosporina, USP MODIFICADO):

Se recomienda que Rapamune sea tomado 4 horas después de la administración de ciclosporina microemulsión.

10.4 Inhibidores de HMG-CoA reductasa, Fibratos

A los pacientes que se les administra Rapamune con inhibidores de HMG-CoA reductasa y/o fibratos se les debe monitorear por el desarrollo de rabdomiolisis (ver sección Precauciones generales).

10.5 Inhibidores calcineurina

Se ha reportado en pacientes recibiendo sirolimus con un inhibidor de calcineurina, síndrome hemolítico urémico inducido por inhibidor de calcineurina/púrpura trombocitopénica trombótica (microangiopatía trombótica (ver sección Precauciones generales).

10.6 Vacunación

Los inmunosupresores pueden afectar la respuesta a la vacunación. Durante el tratamiento con inmunosupresores, incluyendo RAPAMUNE®, la vacunación puede ser menos efectiva. Debe evitarse el uso de vacunas vivas durante el tratamiento con-Rapamune.

10.7 Fármacos que pueden ser administrados concomitantemente sin ajustes a la dosis

No se observaron interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas en los estudios con los siguientes fármacos: aciclovir, atorvastatina, digoxina, glibenclamida (gliburida), nifedipina, norgestrel 0.3 mg/ etinil estradiol 0.03 mg, metilprednisolona, y trimetoprim/sulfametoxazol.

10.8 Interacción con alimentos

La biodisponibilidad de Rapamune se afecta por ingestión concomitante de alimentos después de la administración de la solución oral. Rapamune debe ser administrado consistentemente con o sin alimentos para minimizar la variabilidad de los niveles sanguíneos.

El jugo de toronja reduce el metabolismo del medicamento mediado por CYP3A4 y potencialmente incrementa el contra transporte desde los enterocitos del intestino delgado mediado por P-gp. Este jugo no debe ser tomado con solución oral o utilizado para la dilución de la solución oral (ver sección Dosis y vía de administración).

11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

No hay estudios sobre las interacciones de Sirolimus con pruebas de laboratorio clínico comúnmente empleadas.

12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE FERTILIDAD

Carcinogenicidad

Se realizaron estudios de carcinogénesis en ratones y ratas. En un estudio en ratones hembra a 86 semanas, a 4 dosificaciones, que fueron aproximadamente de 16 a 135 veces las dosis clínicas (ajustadas para superficie corporal) hubo un aumento estadísticamente significativo en linfomas malignos a todos los niveles de dosis, comparados con los de los controles. En un segundo estudio en ratones a dosis que fueron aproximadamente de 3 a 16 veces las dosis clínicas (ajustadas para la superficie corporal), se consideraron relacionadas con el sirolimus el adenoma hepatocelular y el carcinoma (ratones machos). En el estudio en rata a 104 semanas, a dosificaciones que fueron aproximadamente 0.4 a 1 veces las dosis clínicas (ajustadas para la superficie corporal), hubo un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de adenoma testicular en el grupo de dosis mayores.

Mutagenicidad

Sirolimus no fue genotóxico en el ensayo in vitro de mutación bacteriana reversa, el ensayo de aberraciones cromosómicas en células de ovario de hámster chino, el ensayo de mutación prospectivo en células de linfoma de ratón, o in vivo en el ensayo de micronúcleos en ratón.

Toxicología reproductiva

Sirolimus fue tóxico embrio/fetal en ratas a dosis de 0.1 mg/kg y más (aproximadamente 0.2 a 0.5 las dosis clínicas ajustadas por área de superficie corporal). La toxicidad embrio/fetal se manifestó como mortalidad y peso fetal reducido (con retrasos asociados en la osificación esquelética). Sin embargo, no fue evidente teratogénesis. Las ratas incrementaron la mortalidad embrio/fetal en combinación con CsA, comparado con sirolimus solo. No hubo efectos en el desarrollo de los conejos a la dosis materna tóxica de 0.05 mg/kg (aproximadamente 0.3 a 0.8 veces la dosis clínica ajustada por área de superficie corporal).

No hubo ningún efecto sobre la fertilidad en ratas hembra después de la administración de Sirolimus a dosificaciones de hasta 0.5 mg /kg (aproximadamente 1 a 3 veces las dosis clínicas ajustadas por área de superficie corporal). En ratas macho, hubo una ligera reducción en la fertilidad, comparada con los controles en un estudio, a una dosificación de 2 mg/kg (aproximadamente 4 a 11 veces las dosis clínicas ajustadas por área de superficie corporal). Un segundo estudio falló para confirmar este hallazgo. Se observaron reducciones en los pesos testiculares y/o lesiones histológicas (ej., atrofia tubular y células gigantes tubulares) en ratas después de dosis de 0.65 mg/kg (aproximadamente 1 a 3 veces las dosis clínicas ajustadas para la superficie corporal) y más en un estudio en monos a 0.1 mg/kg (aproximadamente 0.4 a 1 veces las dosis clínicas ajustadas para la superficie corporal) y más. Las cuentas en esperma fueron reducidas en ratas macho después de la administración de sirolimus durante 13 semanas a una dosis de 6 mg/kg (aproximadamente 12 a 32 veces las dosis clínicas ajustadas para la superficie corporal), pero mostraron una mejoría después de 3 meses de la suspensión de la dosis.

13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Dosis

A los pacientes incapaces de ingerir la tableta se les deberá de prescribir la solución e instruirlos en su uso.

Se ha demostrado que dos miligramos (2 mg) de Rapamune solución oral son clínicamente equivalentes a 2 mg de Rapamune tabletas; por lo tanto, son intercambiables en una base de mg a mg. Sin embargo, se desconoce si las dosis mayores de Rapamune solución oral son equivalentes clínicamente a dosis mayores de Rapamune tabletas en una base mg a mg.

Deberán prescribir Rapamune solo médicos con experiencia en terapia inmunosupresora y manejo de pacientes con trasplante de órganos. Los pacientes que reciben el medicamento deben ser manejados en instalaciones equipadas y personal con recursos adecuados de laboratorio y de soporte médico. El médico responsable de la terapia de mantenimiento deberá de tener los requisitos completos de información para el seguimiento del paciente.

Se recomienda el monitoreo terapéutico de fármacos para todos los pacientes que reciben Rapamune (ver detalles sobre el monitoreo de fármacos en diferentes poblaciones de pacientes y la sección Monitorización de la concentración sanguínea de Sirolimus).

Pacientes con riesgo inmunológico bajo a moderado.-

Terapia de combinación Rapamune y CsA.

Para los receptores de trasplantes *de novo*, se deberá de administrar una dosis de carga de Rapamune correspondiente a tres veces la dosis de mantenimiento. Se recomienda una dosis de mantenimiento diaria de 2 mg para el uso en pacientes de trasplante renal, con una dosis de carga de 6 mg. A pesar que fue utilizada en los estudios clínicos una dosis de mantenimiento diaria de 5 mg, con una dosis de carga de 15 mg, de la solución oral y mostró ser segura y efectiva, no se pudo establecer una ventaja en la eficacia sobre la dosis de 2 mg para los pacientes de trasplante renal. Los pacientes que recibieron por día 2 mg de Rapamune solución oral demostraron un mejor perfil de seguridad total que los pacientes que recibieron 5 mg de Rapamune solución oral por día.

Se recomienda que la solución oral Rapamune sea utilizada en un régimen con CsA y corticosteroides, la ciclosporina deberá ser retirada 2 a 4 meses después del trasplante renal en pacientes con un riesgo inmunológico bajo a moderado y se debe aumentar la dosis de Rapamune hasta llegar a las concentraciones sanguíneas recomendadas. No se ha estudiado la suspensión de ciclosporina en pacientes con rechazo agudo grado III de Banff 93 o rechazo vascular antes de suspender CsA, en pacientes dependientes de diálisis o con creatinina sérica >4.5 mg/dL, pacientes de raza negra, retrasplantes, trasplantes de múltiples órganos o pacientes con panel de títulos altos de anticuerpos reactivos (ver secciones **Indicaciones terapéuticas** y **Farmacocinética y Farmacodinamia**).

Rapamune después de la discontinuación de CsA (Referido como el régimen de mantenimiento de Rapamune RMR);

Inicialmente, los pacientes deberán estar recibiendo una terapia combinada de Rapamune y CsA. De los 2 a 4 meses después del trasplante, la CsA deberá ser discontinuada progresivamente durante 4 a 8 semanas y la dosis de Rapamune deberá ser ajustada para obtener concentraciones de sangre total dentro de un rango de 16 a 24 ng/mL (método cromatográfico) durante el primer año después del trasplante. De ahí en adelante, las concentraciones objetivo deberán ser de 12 a 20 ng/mL (método cromatográfico). Las observaciones actuales al año uno y 5 (ver abajo) fueron cercanas a estos rangos (ver abajo monitorización sanguínea de la concentración de sirolimus). El monitoreo terapéutico del fármaco no deberá de ser solamente la base para el ajuste de la terapia de Rapamune. Se deberá tener atención cuidadosa a los síntomas/signos clínicos, biopsias titulares, y parámetros de laboratorio,

la ciclosporina inhibe el metabolismo y transporte de sirolimus, y consecuentemente, las concentraciones de sirolimus disminuirán cuando la CsA es discontinuada a menos que la dosis de Rapamune sea incrementada. La dosis de Rapamune necesitará ser aproximadamente 4 veces mayor para considerar tanto la ausencia de interacción farmacocinética (aproximadamente aumento de dos veces) como el requerimiento aumentado inmunosupresor en ausencia de CsA (aproximadamente aumento de dos veces). La dosis de Rapamune necesitará ser aproximadamente 4 veces mayor para contar para ambos la ausencia de interacción farmacocinética (aproximadamente incremento de 2 veces) y el requerimiento inmunosupresor incrementado en ausencia de CsA (aproximadamente incremento de 2 veces)

Los ajustes frecuentes de dosis de Rapamune basados en concentraciones no en estado estable de sirolimus pueden llevar a sobredosificación o subdosificación porque el sirolimus tiene una vida media larga. Una vez que la dosis de mantenimiento es ajustada, los pacientes deberán mantenerse en la nueva dosis de mantenimiento por lo menos durante 7 a 14 días antes de otro ajuste de dosis con monitoreo de concentración. En la mayoría de los pacientes los ajustes de la dosis pueden basarse en una simple proporción: nueva dosis de Rapamune = dosis actual x (concentración objetivo/concentración actual). Deberá de considerarse una dosis de carga en adición a la nueva dosis de mantenimiento cuando es necesario incrementar considerablemente las concentraciones séricas de sirolimus: dosis de carga de Rapamune = 3 x (nueva dosis de mantenimiento – dosis de mantenimiento actual). La dosis máxima de Rapamune administrada cualquier día, no debe exceder los 40 mg. Si la dosis estimada diaria excede 40 mg debido a la adición de la dosis de carga, la dosis de carga deberá de administrarse en dos días. Las concentraciones mínimas de sirolimus deberán monitorearse durante por lo menos 3 o 4 días después de la(s) dosis de carga.

Este medicamento deberá de ingerirse consistentemente con o sin alimentos, para minimizar la variabilidad de la exposición al Rapamune. El jugo de toronja reduce el metabolismo de medicamentos CYP3A4-mediados y potencialmente incrementa el contra-transporte de medicamento P-glicoproteína (p-gp)-mediado de los enterocitos del intestino delgado. Por lo tanto, el jugo de toronja no debe ser administrado con Rapamune o utilizado para su dilución.

Pacientes con alto riesgo inmunológico

Tratamiento Combinado con Rapamune:

Se recomienda usar Rapamune en una combinación de tacrolimus y corticosteroides o ciclosporina y corticosteroides durante el primer año después del trasplante en pacientes en alto riesgo inmunológico (definidos como receptores de trasplante de raza negra y/o receptores con repetición de trasplante renal que perdieron un aloinjerto previo por una razón inmunológica y/o pacientes con panel de títulos altos de anticuerpos reactivos (PRA; nivel máximo de PRA >80%), (ver sección **Farmacocinética y Farmacodinamia**). La seguridad y eficacia de estas combinaciones en pacientes de alto riesgo no se han estudiado más allá de un año. Por consiguiente, un año después del trasplante, se debe considerar cualquier ajuste al esquema inmunosupresor con base en el estado clínico del paciente.

Para pacientes que reciben Rapamune con tacrolimus, se debe iniciar el tratamiento con Rapamune con una dosis de impregnación de hasta 10 mg los días 1 y 2 después del trasplante. Comenzando el día 3, se debe dar una dosis inicial de mantenimiento de 5 mg/día. Se debe obtener una medición de nivel sanguíneo del medicamento entre los días 5 y 7, y a partir de entonces se debe ajustar la dosis diaria de Rapamune para lograr concentraciones mínimas de sirolimus en sangre completa de 10-15 ng/mL.

Para pacientes que reciben Rapamune con ciclosporina, se debe iniciar el tratamiento con Rapamune con una dosis de impregnación de hasta 15 mg el día 1 después del trasplante. Comenzando el día 2, se debe dar una dosis inicial de mantenimiento de 5 mg/día. Se debe obtener una medición del nivel sanguíneo del medicamento entre los días 5 y 7, y a partir de entonces se debe ajustar la dosis diaria de Rapamune para lograr concentraciones mínimas de sirolimus en sangre completa de 10-15 ng/mL.

La dosis inicial de tacrolimus debe ser hasta de 0.2 mg/kg/día administrada en dosis divididas, y la dosis debe ajustarse para lograr concentraciones mínimas en sangre completa de 10-15 ng/mL

durante 14 días, 5-10 ng/mL del día 15 al final de la semana 26, y 3-5 ng/mL de la semana 27 al final de la semana 52. Se debe administrar prednisona a una dosis mínima de 5 mg/día.

La dosis inicial de ciclosporina debe ser hasta de 7 mg/kg/día administrada en dosis divididas, y la dosis debe ajustarse para lograr concentraciones mínimas en sangre completa de 200-300 ng/mL por catorce días, 150-200 ng/mL del día 15 al final de la semana 26, y 100-150 ng/mL de la semana 27 al final de la semana 52. Se debe administrar prednisona a una dosis mínima de 5 mg/día.

Se debe utilizar tratamiento de inducción de anticuerpos. (Ver sección **Farmacocinética y Farmacodinamia**).

Uso de Rapamune en todos los receptores de aloinjertos renales:

La dosis inicial de Rapamune deberá ser administrada tan pronto como sea posible después del trasplante. Los ajustes frecuentes de la dosis de Rapamune basados en concentraciones de sirolimus de estado no estable puede llevar a una sobredosificación u subdosificación ya que el sirolimus tiene una vida media larga. Una vez que la dosis de mantenimiento de Rapamune es ajustada, los pacientes deberán mantener la nueva dosis de mantenimiento por lo menos durante 7 a 14 días antes de cualquier ajuste posterior de dosis con monitoreo de la concentración. En la mayoría de los pacientes los ajustes de la dosis pueden basarse en una proporción simple: nueva dosis de Rapamune es = dosis actual x (concentración objetivo/concentración actual). Deberá considerarse una dosis de carga en adición a la nueva dosis de mantenimiento cuando es necesario incrementar considerablemente los niveles de concentración de sirolimus: Rapamune dosis de carga = 3x (nueva dosis de mantenimiento – dosis actual de mantenimiento). La máxima dosis de Rapamune administrada en un día no debe exceder 40 mg. Si una dosis diaria estimada excede 40 mg debido a la adición de la dosis de carga, la dosis de carga deberá administrarse durante dos días. Los niveles de concentración de sirolimus deberán ser monitoreados por lo menos durante 3 o 4 días después de la dosis de carga.

Para minimizar la variabilidad de la exposición de Rapamune, este medicamento deberá ser ingerido consistentemente con o sin los alimentos. El jugo de toronja reduce el metabolismo mediado por CYP3A4 y potencialmente incrementa el contra transporte mediado por medicamento P-glicoproteína (P-gp) de los enterocitos del intestino delgado. Por lo tanto, el jugo de toronja no deberá ser administrado con Rapamune o usado para dilución.

Se recomienda que Rapamune sea ingerido 4 horas después de la administración de microemulsión de ciclosporina (Ver sección **Interacciones medicamentosas y de otro género**)

Uso en niños

La seguridad y eficacia de Rapamune en pacientes menores de 13 años de edad no ha sido establecida. (Ver sección **Precauciones Generales**).

La información de seguridad y eficacia de un estudio clínico controlado en niños y adolescentes (<18 años de edad) receptores de trasplante renal considerados como un riesgo epidemiológico alto, definido como una historia de uno o más episodios de rechazo agudo y /o la presencia de nefropatía alografa crónica, no dan soporte al uso crónico de Rapamune solución oral en combinación con inhibidores de la calcineurina y corticosteroides, debido a un riesgo incrementado de anomalías en los lípidos y deterioro de la función renal asociada con estos regímenes inmunosupresores, sin un beneficio incrementado con respecto al rechazo agudo, sobrevida de injerto, o sobrevida del paciente (ver sección **Farmacocinética y Farmacodinamia**).

La seguridad y eficacia de Rapamune solución oral ha sido estudiada en niños de 13 años de edad o mayores considerados como de un riesgo bajo a moderado. El uso de Rapamune solución oral en esta subpoblación de niños de 13 años o mayores se basa en la evidencia de estudios adecuados y bien controlados de Rapamune solución oral en adultos con datos farmacocinéticos adicionales en receptores de trasplante renal (Ver sección **Farmacocinética y Farmacodinamia**)

Uso en pacientes geriátricos

No se requiere ajuste de dosis en pacientes geriátricos.

Los estudios clínicos de Rapamune no incluyeron un número suficiente de pacientes de 65 años o más para determinar si la seguridad y eficacia difieren de la población de pacientes más jóvenes. Los datos de concentración de sirolimus en 35 pacientes con trasplante renal > 65 años de edad fueron similares a los de la población adulta (n = 822) a partir de 18 a 65 años de edad

Pacientes con trastornos hepáticos

En pacientes con trastornos hepáticos, se recomienda que la dosis de mantenimiento de Rapamune sea reducida en aproximadamente de un tercio a una mitad. No es necesario modificar la dosis de carga de Rapamune.

En pacientes con trastornos hepáticos se recomienda monitorear los niveles sanguíneos de Sirolimus.

Pacientes con trastornos renales

Basados en los datos farmacocinéticos, la dosis de Rapamune no requiere ser ajustada debido a trastornos en la función renal.

Monitorización de la concentración sanguínea de Sirolimus

Los niveles sanguíneos de Sirolimus deben monitorizarse en: (ver la sección debajo de metodología de análisis)

- En pacientes recibiendo Rapamune controlado por niveles
- pacientes pediátricos
- en pacientes con daño hepático
- durante la administración concurrente de inductores e inhibidores potentes de CYP3A4 y P-glicoproteína (P-gp).
- y si la dosis de CsA es marcadamente reducida o interrumpida.

El monitoreo de la droga terapéutica no deberá ser la única base para el ajuste de la terapia de sirolimus. Se deberá tener una atención cuidadosa a los signos/síntomas clínicos, biopsias tisulares, y parámetros de laboratorio.

Se recomienda que los pacientes cambien de la formulación de solución a tabletas en una base de mg por mg, determinando una concentración sérica de sirolimus una o dos semanas después del cambio de formulaciones para confirmar que la concentración se encuentra dentro del rango objetivo recomendado.

En los estudios clínicos controlados con CsA concomitante, los niveles medios mínimos de Sirolimus en sangre total, hasta el mes 6 después del trasplante, expresados como el valor del análisis cromatográfico, fueron aproximadamente de 7.2 ng /mL (rango de 3.6- 11 ng/mL) para el grupo de tratamiento con 2 mg /día (n= 226), y de 14 ng /mL (rango 8.0- 22ng/mL [percentil 10 a 90]) para la dosis de 5 mg /día dosis (n=219; los valores fueron obtenidos utilizando inmunoensayo de investigación, pero son expresados como valores cromatográficos equivalentes, usando una desviación de +20% para el inmunoensayo).

En el estudio clínico controlado con eliminación de CsA, las concentraciones mínimas promedio de sirolimus en sangre entera durante los meses 4 al 12 después del trasplante, medidas por cromatografía, fueron 8.6 ng/mL (rango 5.0-12.7 ng/mL [percentil 10 a 90]) en el grupo de tratamiento concomitante Rapamune y CsA (n=205) y donde 18.6 ng/mL (rango 13.6-22.4 ng/mL [percentil 10 a 90]) en el grupo de tratamiento con eliminación de CsA (n=21). En el mes 60, las concentraciones mínimas promedio de sirolimus en sangre permanecieron estables en el grupo concomitante de Rapamune y ciclosporina (n=71) a 9.1ng/mL (rango 5.4 a 13.9 ng/mL [percentil 10 a 90]). Para el grupo de discontinuación (n=104) para el mes 60, las concentraciones mínimas promedio de sirolimus en sangre habían caído a 16.3 ng/mL (rango 11.2 a -21.9 ng/mL [percentil 10 a 90]).

En un estudio clínico con concentración controlada en pacientes adultos de alto riesgo, el promedio de concentraciones mínimas de sirolimus, del mes 9 al mes 12 después del trasplante, medidas por cromatografía, en el grupo sirolimus/tacrolimus fueron 10.7 ng/mL (rango 5.6-15.1) ng/mL [percentil 10o. al 90o.] (n=117), y el promedio de concentraciones mínimas en sangre completa de tacrolimus fueron 5.3 ng/mL (rango 3.0 - 8.6 ng/mL [percentil 10o. a 90o.]). Además, el promedio de concentraciones mínimas en sangre completa de sirolimus en el grupo sirolimus/ciclosporina fueron de 11.2 ng/mL (rango 6.8 - 15.9 ng/mL [percentil 10o. al 90o.]) (n=127), y el promedio de concentraciones mínimas en sangre completa de ciclosporina fueron 133 ng/mL (rango 54-215 ng/mL [percentil 10o. y 90o.]).

Los resultados de otros ensayos podrían diferir de los de un inmunoensayo. En promedio los métodos cromatográficos [cromatografía líquida de alta presión con detección ultravioleta (HPLC UV) o cromatografía líquida con detección espectrométrica en tandem de masa (LC/MS/MS)] producen resultados que son aproximadamente 20% (rango 10%- 29%) menores que las determinaciones de concentración en sangre total por inmunoensayo. Ya que los resultados de los análisis son también dependientes del laboratorio, se debe de hacer un ajuste del rango terapéutico blanco con un conocimiento detallado del análisis utilizado en el sitio específico.

En un estudio clínico controlado con discontinuación de ciclosporina (Estudio 4), la media de los niveles mínimos sanguíneos de Sirolimus durante el primer año después del trasplante, medidos por inmunoensayo, fueron de 10 ng /mL (rango de 6.5- 15 ng/mL [percentil 10 a 90^o]) en el grupo de tratamiento de Rapamune y ciclosporina concomitante (n=215) y fueron 23 ng/mL (rango 17 – 29) ng/mL [percentil 10 a 90]), en el grupo de tratamiento con discontinuación de ciclosporina (n= 200).

Metodología de análisis

Los rangos de concentración mínima de sirolimus recomendados en 24 horas están basados en métodos cromatográficos. Se han utilizado varias metodologías analíticas para medir la concentración de sirolimus en sangre total. Actualmente en la práctica clínica, las concentraciones de sirolimus en sangre total son medidas por ambas metodologías cromatografía e inmunoensayo. Los valores de concentración obtenidos por estas metodologías diferentes no son intercambiables. Se deberán hacer ajustes al rango objetivo de acuerdo con el análisis utilizado para determinar la mínima concentración de sirolimus. Ya que los resultados son dependientes del análisis y laboratorio, y los resultados pueden cambiar con el tiempo, se deberá de realizar un ajuste al rango terapéutico objetivo con conocimiento detallado de los análisis específicos en el sitio.

Modo de administración

Rapamune está propuesto solamente para la administración oral.

Rapamune debe ser ingerido consistentemente ya sea con los alimentos o sin ellos para minimizar la variación en la absorción del fármaco.

Para la dilución de Rapamune solución oral deberá ser usada solamente agua o jugo de naranja, utilizando solamente vasos de vidrio o de plástico. No diluir Rapamune solución oral con jugo de toronja (Ver sección Interacciones medicamentosas) o con otros líquidos.

Rapamune solución oral contiene polisorbato-80, que se sabe incrementa la tasa de extracción de di-(2-etilhexil) ftalato (DEHP) del cloruro de polivinilo (PVC). Esto debe considerarse durante la preparación y administración de solución oral de Rapamune. Es importante que las recomendaciones de dosis se sigan estrechamente.

Instrucciones para la dilución y administración de RAPAMUNE® Solución Oral

Frascos

Antes de la administración debe utilizarse para la dilución de Rapamune solución oral un recipiente de vidrio o plástico.

La jeringa ámbar de dosificación oral debe ser usada para retirar la cantidad prescrita de RAPAMUNE® Solución Oral del frasco. Vacíe la cantidad correcta de RAPAMUNE® de la jeringa solamente en un recipiente de vidrio o plástico que tenga cuando menos 1/4 de taza, (60 mL ó 2 onzas) de agua o jugo de naranja. No deben usarse otros líquidos, incluyendo jugo de toronja, para la dilución. Agite vigorosamente y beba de inmediato. Vuelva a llenar el recipiente de vidrio con un volumen adicional (mínimo de ½ taza, (120 mL ó 4 onzas) de agua o jugo de naranja, agite vigorosamente, y beba de inmediato.

Manejo y desecho

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

14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

La experiencia con sobredosis es limitada. En general, los efectos adversos de una sobredosis con Sirolimus son consistentes con aquellos listados en la sección de reacciones adversas. Deben tomarse medidas de apoyo generales en todos los casos de sobredosis. Con base en la pobre solubilidad acuosa y la alta unión a eritrocitos y proteínas plasmáticas de Sirolimus, se anticipa que RAPAMUNE® no sea dializable en ningún grado significativo.

En ratones y ratas, la DL₅₀ oral aguda fue mayor de 800 mg /kg.

15. PRESENTACIONES

Caja con un frasco con 60 mL (1mg/mL), 30 jeringas dosificadoras y estuche de viaje.

16. RECOMENDACIONES SOBRE EL ALMACENAMIENTO

Los frascos de RAPAMUNE® Solución Oral deben ser almacenados protegidos de la luz y refrigerados a entre 2°C y 8°C (36°F y 46°F). Una vez abierto el frasco, su contenido debe ser usado dentro de un plazo de un mes. Si es necesario, el paciente puede almacenar los frascos a temperatura ambiente de hasta 25°C (77°F) por un período de tiempo corto (por ej., Varios días, pero no más de 30 días).

Se proporciona una jeringa ámbar y tapa para la dosificación, y el producto puede ser mantenido en la jeringa por un máximo de 24 horas a temperaturas ambiente de hasta 25°C (77°F) o refrigerado a 2°C a 8°C (36°F a 46°F). La jeringa debe desecharse después de un sólo uso. Después de la dilución, la preparación debe ser usada inmediatamente.

RAPAMUNE® Solución Oral en frascos puede desarrollar un enturbiamiento ligero cuando se refrigera; este enturbiamiento no tiene efecto en la calidad del producto. Si tal enturbiamiento ocurre permita que el producto adquiera la temperatura ambiente, y agite suavemente hasta que el enturbiamiento desaparezca.

17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

No se deje al alcance de los niños
Su venta requiere receta médica
Consérvese en refrigeración entre 2° y 8° C.
Protéjase de la luz
No se use en el embarazo
Literatura exclusiva para médicos

Notifique las sospechas de reacciones adversas a la siguiente dirección de correo electrónico:
farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com

18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Pfizer S.A de C.V.
Km. 63 Carretera México-Toluca
Zona Industrial, C.P. 50140
Toluca, México

19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Registro Numero SSA: 099M2000 SSA IV.
®Marca Registrada

Clave de IPP: 173300415J0135
Fecha de aprobación: 19-Dec-2018

<i>Para control Interno de Pfizer</i>	
Elaboró:	Ariadna Herrera
Fecha de elaboración:	26/JUN/17
PCO que revisó:	Daniel Lizarraga
Fecha de revisión:	07/AGO/17
Médico que revisó :	Fabiola Mariño
Fecha de revisión:	03/AGO/17
Referencia:	CDSv38 & 40
Motivo y descripción del cambio:	Actualización de CDS Indicaciones terapéuticas, Farmacocinética y Farmacodinamia, Precauciones generales, Reacciones secundarias y adversas, Interacciones medicamentosas y de otro género; y Dosis y vía de administración

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

Rapamune®
Sirolimus
Solución
1 mg

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Rapamune®

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Sirolimus

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Solución

Cada 1 mL contiene:

<i>Sirolimus</i>	1 mg
Vehículo csp	1 mL

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Profilaxis de Rechazo de Órganos en el Trasplante Renal

El Rapamune® está indicado para la profilaxis del rechazo de órgano en pacientes que reciben un trasplante renal.

En pacientes en riesgo inmunológico de bajo a moderado, se recomienda que Rapamune® sea utilizado inicialmente en un régimen con CsA y corticosteroides.

CsA deberá ser retirada 2 a 4 meses después del trasplante, y la dosis de Rapamune® deberá incrementarse para alcanzar las concentraciones sanguíneas recomendadas (Ver sección Dosis y vía de administración). No se ha estudiado la suspensión de ciclosporina en pacientes con rechazo agudo grado III de Banff 93 o rechazo vascular antes de suspender CsA, en pacientes dependientes de diálisis o con creatinina sérica >4.5 mg/dL, pacientes de raza negra, trasplantes renales, trasplantes de múltiples órganos o pacientes con un panel de títulos altos de anticuerpos reactivos (ver sección Farmacocinética y Farmacodinamia en humanos).

En pacientes en alto riesgo inmunológico (definido como receptores de trasplante de raza negra y/o receptores con repetición de trasplante renal que perdieron un aoinjerto previo por motivos inmunológicos y/o pacientes con panel de títulos altos de anticuerpos reactivos (PRA: nivel máximo de PRA >80%), se recomienda usar Rapamune® en una combinación de tacrolimus y corticosteroides o ciclosporina y corticosteroides durante el primer año después del trasplante (Ver sección Dosis y Farmacocinética y Farmacodinamia en humanos). No se ha estudiado la seguridad y eficacia de estas combinaciones en pacientes de trasplante renal de alto riesgo más allá de un año. Por consiguiente, un año después del trasplante, se debe considerar cualquier ajuste al esquema inmunosupresor con base en el estado clínico del paciente.

5. CONTRAINDICACIONES

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

6. PRECAUCIONES GENERALES

Curación de heridas y acumulación de líquidos

Ha habido reportes de curación de heridas tardía o alterada en pacientes recibiendo Rapamune, incluyendo linfocele y dehiscencia de las heridas. El linfocele, una complicación quirúrgica conocida del trasplante renal, ocurrió significativamente más frecuentemente en una manera relacionada con la dosis en pacientes tratados con Rapamune. Deberán considerarse medidas adecuadas para minimizar tales complicaciones. Los pacientes con un IMC mayor de 30 kg/m² podrían tener un riesgo incrementado de curación alterada de heridas basada en los datos de la literatura médica (Ver sección Reacciones secundarias y adversas).

En pacientes recibiendo Rapamune han habido también reportes de acumulación de líquidos, incluyendo edema periférico, linfoedema, efusión pleural y efusiones pericárdicas (incluyendo en niños y adultos efusiones hemodinámicamente significativas)

Malignidad en piel

La inmunosupresión incrementa la susceptibilidad para desarrollar linfoma y otras enfermedades malignas, particularmente de la piel. Por lo tanto, los pacientes que estén tomando Rapamune deben limitar su exposición a la luz solar y luz ultravioleta utilizando ropa protectora y filtro solar con un alto factor de protección (Ver secciones Precauciones generales y Reacciones secundarias y adversas).

Hiperlipidemia

El uso de Rapamune puede llevar a incrementar el colesterol sérico y los triglicéridos que puede requerir tratamiento. Los pacientes deben ser monitoreados en busca de hiperlipidemia.

Rabdomiolisis

En estudios clínicos, fue bien tolerada la administración concomitante de Rapamune e inhibidores de la HMG CoA reductasa y/o fibratos. Durante la terapia con Rapamune con o sin CsA, los pacientes deberán ser vigilados en cuanto a los niveles de lípidos, y a los que se les administra un inhibidor de la HMG-CoA reductasa y/o fibratos deberán ser monitoreados por el posible desarrollo de rabdomiolisis y otros efectos adversos como se describe en la información correspondiente para estos agentes.

Función renal

Los pacientes tratados con CsA y Rapamune tuvieron niveles más altos de creatinina sérica y tasas de filtración glomerular más bajas, comparados con pacientes tratados con control de CsA y placebo o azatioprina. La tasa de la disminución de la función renal fue mayor en pacientes recibiendo Rapamune y CsA comparado con terapias de control (Ver sección Propiedades farmacodinámicas). Por lo tanto, el funcionamiento renal deberá ser monitoreado durante la administración simultánea de rapamune y tacrolimus y deberán considerarse ajustes apropiados al esquema de inmunosupresión en pacientes con niveles séricos de creatinina elevados.

Administración de Rapamune después del retiro de la ciclosporina

En un estudio que comparaba un régimen de Rapamune y CsA con uno en el que CsA fue eliminada 2-4 meses después del trasplante, aquellos pacientes en los que la CsA no fue eliminado tenían niveles significativamente mayores de creatinina sérica y tasas de filtración glomerular significativamente menores a los 12 meses hasta 60 meses, y una sobrevida significativamente menor del injerto a los 48 meses, el punto en el cual el patrocinador decidió discontinuar pacientes de la terapia asignada en el brazo de Rapamune y CsA. Cuando el protocolo fue enmendado todos los sujetos alcanzaron 48 meses y algunos completaron los 60 meses del estudio.

En los pacientes con riesgo inmunológico moderado o bajo, la continuación de la terapia combinada con CsA después de los 4 meses posteriores al trasplante deberá ser considerada para pacientes individuales solamente cuando los beneficios sobrepasen los riesgos.(véase precauciones).

En pacientes con función del injerto demorada, el Rapamune puede demorar la recuperación de la función renal.

Proteinuria

Se recomienda el monitoreo cuantitativo periódico de la excreción urinaria de proteínas. En un estudio evaluando la conversión de inhibidores de calcineurina (ICN) a sirolimus en pacientes trasplantados renales con tratamiento de mantenimiento por 6-120 meses post-trasplante, se observó una excreción incrementada de proteína urinaria frecuentemente del mes 6 al 24 después de la conversión a Rapamune comparado con la continuación con ICN (23.6% frente a 12.8% respectivamente) [véase reacciones adversas y eficacia clínica]. Aquellos pacientes en el cuartil mayor de excreción de proteína urinaria antes de la conversión a Rapamune (tasa de proteína urinaria a creatinina ≥ 0.27) fueron aquellos cuya excreción de proteína se incrementó más después de la conversión. Se reportó también nefrosis (síndrome nefrótico) de inicio en el 2% de pacientes en el estudio. La reducción en el grado de excreción de proteína urinaria se observó en los pacientes individuales después de la discontinuación de Rapamune. No se ha establecido la seguridad y eficacia de la conversión de inhibidores de calcineurina a sirolimus en el tratamiento de mantenimiento de la población con trasplantes renales.

Conversión a Rapamune en pacientes con una tasa de filtración glomerular < 40 mL/min

En un estudio en pacientes de trasplante renal en mantenimiento 6-120 meses después del trasplante (ver eficacia clínica) evaluando la conversión de inhibidores de calcineurina (ICN) a Rapamune, en un estrato del brazo de tratamiento con Rapamune con una tasa de filtración glomerular calculada de menos de 40 mL/min, hubo una tasa mayor de eventos adversos serios, incluyendo neumonía, rechazo agudo, pérdida del injerto y muerte. No han sido establecidas la seguridad y eficacia de la conversión de inhibidores de calcineurina a Rapamune en pacientes de trasplante renal en mantenimiento.

Uso de novo sin inhibidor de calcineurina (ICN)

No se ha establecido en pacientes con trasplante renal la seguridad y eficacia del uso de novo de Rapamune sin un inhibidor de calcineurina (ICN). En dos estudios clínicos multicéntricos, los pacientes de novo trasplantados renales tratados con Rapamune, MMF, esteroides, y un antagonista receptor IL-2 tuvieron una tasa de rechazo agudo significativamente mayor y numéricamente mayores tasas de muerte comparadas con los pacientes tratados con inhibidor de calcineurina, MMG, esteroides, y antagonista receptor IL-2. En términos de una mejor función renal no fue aparente un beneficio en los brazos de tratamiento con el uso de novo de Rapamune sin un ICN. Se deberá notar que un esquema de tratamiento abreviado de administración de daclizumab se empleó en uno de los estudios.

Síndrome hemolítico urémico inducido por inhibidor de calcineurina/púrpura trombocitopénica trombótica/microangiopatía trombótica.

El uso concomitante de sirolimus con un inhibidor de calcineurina podría incrementar el riesgo de síndrome hemolítico urémico inducido por inhibidor de calcineurina/púrpura trombocitopénica trombótica/microangiopatía trombótica.

Angioedema

La administración concomitante de Rapamune e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) dio como resultado reacciones de tipo de edema angioneurítico. Niveles elevados de sirolimus (con/sin administración concomitante de inhibidores ECA) potencian la aparición del angioedema (ver sección Inhibidores de Citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y P-glicoproteína (P gp)). En algunos casos, el angioedema ha desaparecido después de suspender o reducir la dosis de Rapamune®.

Enfermedad pulmonar intersticial

En pacientes recibiendo regímenes inmunosupresores incluyendo Rapamune casos de enfermedad pulmonar intersticial (incluyendo neumonitis, y poco frecuentemente bronquiolitis obliterans con neumonía organizada [BOOP, por sus siglas en inglés]) y fibrosis pulmonar algunas fatales, con etiología infecciosa no identificada. En algunos casos, la enfermedad pulmonar intersticial se ha resuelto después de la discontinuación o de la reducción de la dosis de Rapamune. El riesgo puede incrementarse en la medida en que los niveles séricos de

sirolimus se incrementan. (Ver sección Reacciones secundarias y adversas, Enfermedad pulmonar intersticial).

Infecciones virales latentes

Los pacientes tratados con inmunosupresores, incluyendo Rapamune, están en un riesgo incrementado de infecciones oportunistas, incluyendo la activación de infecciones virales latentes. Entre estas condiciones se encuentran, el virus BK asociado con nefropatía y el virus JC asociado con leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). Estas infecciones están frecuentemente relacionadas con una carga inmunosupresora total alta y pueden llevar a consecuencias serias o fatales, incluyendo la pérdida del injerto. Los médicos deberán considerar esto en el diagnóstico diferencial en pacientes inmunosuprimidos con función renal en deterioro o síntomas neurológicos. (Ver sección Reacciones secundarias y adversas, infecciones virales latentes).

Profilaxis antimicrobiana

Deberá administrarse profilaxis antimicrobiana contra neumonía por *Pneumocystis carinii* durante un año después del trasplante.

Se recomienda profilaxis contra citomegalovirus (CMV) durante 3 meses después del trasplante, particularmente en pacientes con un riesgo aumentado de enfermedad por CMV.

Anticoncepción

Las mujeres con potencial fértil deberán usar medidas anticonceptivas eficaces antes del inicio del tratamiento con Rapamune, durante el tratamiento con el mismo y por 12 semanas después de que se interrumpa el tratamiento con Rapamune.

ADVERTENCIAS

La inmunosupresión incrementa la susceptibilidad a infección y el desarrollo de linfoma y otras enfermedades malignas, particularmente de piel (Ver sección Precauciones generales y Reacciones adversas). La sobreesupresión del sistema inmune también puede incrementar la susceptibilidad a infecciones oportunistas, sepsis e infecciones fatales.

Se han asociado con la administración de sirolimus, reacciones de hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas/anafilactoides, angioedema, dermatitis exfoliativa y vasculitis hipersensitiva (Ver sección Reacciones Secundarias y Adversas).

No se ha establecido la eficacia y seguridad del sirolimus como terapia inmunosupresora en pacientes trasplantados de hígado o pulmones, y por lo tanto, no se recomienda tal uso.

Trasplante hepático.- Aumento de mortalidad, pérdida de injerto, y trombosis arterial hepática (TAH): El uso de sirolimus en combinación con tacrolimus fue asociado con un aumento de mortalidad y pérdida de injerto en un estudio de receptores de trasplantes hepáticos de novo. Muchos de estos pacientes tenían evidencia de infección en o cerca del momento de la muerte. En este y en otro estudio en receptores de trasplantes hepáticos de novo, el uso de sirolimus en combinación con ciclosporina y tacrolimus se asoció con un aumento en TAH; la mayor parte de los casos de TAH ocurrieron dentro de los 30 días post-trasplante y los más llevaron a la pérdida del injerto o muerte.

Un estudio clínico de pacientes con trasplante hepático aleatorizado de conversión al régimen basal de sirolimus contra la continuación de un régimen basado INC de 6-144 meses post trasplante hepático demostró un incremento en el número de muertes en el grupo de conversión de sirolimus comparado con el grupo de continuación INC, a pesar de que la diferencia no era estadísticamente significativa (Ver sección farmacodinamia y eficacia clínica)

Trasplante pulmonar – Dehiscencia anastomótica bronquial: Se han reportado casos de dehiscencia anastomótica bronquial, la mayoría mortales, en pacientes trasplantados de novo cuando el sirolimus se ha usado como parte del régimen inmunosupresor.

No se recomienda la coadministración de Rapamune con inhibidores potentes de CYP3A4 y/o P-gp (tales como ketoconazol, voriconazol, itraconazol, telitromicina, o claritromicina) o inductores

potentes de CYP3A4 y/o P-gp (tales como rifampicina o rifabutina). El sirolimus es metabolizado ampliamente por la isozima CYP3A4 en la pared intestinal y en el hígado. Los inhibidores de la CYP3A4 disminuyen el metabolismo del sirolimus e incrementan los niveles de sirolimus. Los inductores de la CYP3A4 incrementan el metabolismo del sirolimus y disminuyen los niveles del sirolimus (Ver sección Interacciones medicamentosas y de otro género)

En los estudios 1 y 2, del sexto al doceavo mes, en los pacientes tratados con ciclosporina y Sirolimus se tuvieron niveles más altos de creatinina sérica y tasas de filtración glomerular más bajas, comparados con pacientes tratados con control de ciclosporina y placebo o azatioprina. El rango de disminución de la función renal fue mayor en pacientes que recibían Rapamune y ciclosporina, comparados con las terapias de control.

El funcionamiento renal deberá ser monitoreado durante la administración de los esquemas de inmunosupresión de mantenimiento que incluyan Rapamune en combinación con ciclosporina. Deberán considerarse ajustes apropiados al esquema de inmunosupresión, incluyendo la discontinuación de Rapamune y/o ciclosporina, en pacientes con niveles elevados de creatinina sérica. Se debe tener cuidado cuando se utilicen medicamentos que se conoce disminuyen la función renal (Ver sección Precauciones generales).

Uso pediátrico

La seguridad y eficacia de RAPAMUNE en pacientes de menos de 13 años de edad no han sido establecidas. Se recomienda monitorear los niveles sanguíneos de Sirolimus en sangre total si se utiliza en pacientes pediátricos <13 años de edad.

La dosis inicial de carga debe ser de 3 mg/m² en pacientes de >13 años que pesan menos de 40 kg. La dosis de mantenimiento deberá ser ajustada, basada en la superficie corporal, a 1 mg/m²/día.

Uso geriátrico

Los estudios clínicos de RAPAMUNE no incluyeron un número suficiente de pacientes con edades de 65 años o más para determinar si la seguridad y eficacia difieren en esta población respecto de las de pacientes más jóvenes. Los datos con respecto a las concentraciones sanguíneas de Sirolimus en 35 pacientes >65 años de edad con trasplante renal fueron similares a los de la población adulta (n=822) de 18 a 65 años de edad.

Efectos sobre la capacidad de manejar

No hay estudios sobre los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

7. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Embarazo

No hay estudios de Rapamune en mujeres embarazadas. En estudios en animales fue manifiesta, toxicidad embrión/fetal como mortalidad y peso fetal reducido (con retrasos asociados a la osificación del esqueleto) (Ver sección Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad).

Rapamune debe ser empleado durante el embarazo solamente si el beneficio potencial sobrepasa el riesgo potencial para el embrión /feto. (Ver sección Precauciones generales)

Uso durante la lactancia

Sirolimus es excretado en trazas en la leche de ratas en lactancia. No se sabe si Sirolimus es excretado en la leche humana. Debe tomarse una decisión sobre si discontinuar la alimentación al seno materno o discontinuar la terapia con Rapamune.

8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Las reacciones adversas listadas en la siguiente tabla incluye reacciones reportadas en pacientes tratados con regímenes basados en Rapamune con CsA y corticoides.

En general, los eventos adversos relacionados a la administración de Rapamune fueron dependientes de la dosis / concentración.

Las reacciones adversas que se presentan en la tabla a continuación están incluidas en las categorías de frecuencia del MedDRA.

Reacciones adversas – Profilaxis y Rechazo de órganos en el trasplante renal (N=1501)						
Clasificación de órganos y sistemas	Muy común ≥ 1/10	Común ≥ 1/100 to < 1/10	Poco común ≥ 1/1,000 hasta < 1/100	Raro ≥ 1/10,000 hasta < 1/1,000	Muy raro < 1/10,000	Se desconoce la frecuencia (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones	Neumonía; Infección fúngica; infección viral; infección bacteriana; herpes simple; infección del tracto urinario	Sepsis; pielonefritis; infección por citomegalovirus; herpes zóster	Infección por micobacterias (incluida la tuberculosis); infección por el virus de Epstein-Barr			
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)		Carcinoma de células escamosas de la piel; carcinoma basocelular	Linfoma; trastorno linfoproliferativo postrasplante; melanoma maligno			Carcinoma neuroendócrino de la piel
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia; anemia; leucopenia	Síndrome urémico hemolítico; neutropenia	Pancitopenia; púrpura trombocitopénica trombótica			
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad (incluidos angioedema, reacción anafiláctica y reacción anafilactoides)				
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Hipopotasemia; hipofosfatemia; hiperlipidemia					

Reacciones adversas – Profilaxis y Rechazo de órganos en el trasplante renal (N=1501)						
Clasificación de órganos y sistemas	Muy común ≥ 1/10	Común ≥ 1/100 to < 1/10	Poco común ≥ 1/1,000 hasta < 1/100	Raro ≥ 1/10,000 hasta < 1/1,000	Muy raro < 1/10,000	Se desconoce la frecuencia (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)
	(incluida la hipercolesterolemia); hiperglucemia; hipertrigliceridemia; retención de líquidos; diabetes mellitus					
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza					Síndrome de encefalopatía posterior reversible*
Trastornos cardíacos	Taquicardia	Derrame pericárdico				
Trastornos vasculares	Hipertensión; linfocele	Trombosis venosa (incluida la trombosis venosa profunda)	Linfedema			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Embolia pulmonar; neumonitis; derrame pleural; epistaxis	Hemorragia pulmonar	Proteinosis alveolar		
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal; estreñimiento; diarrea; náuseas	Pancreatitis; estomatitis; ascitis				
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	Erupción; acné		Dermatitis exfoliativa	Vasculitis por hipersensibilidad		
Trastornos óseos, del tejido	Artralgia	Osteonecrosis				

Reacciones adversas – Profilaxis y Rechazo de órganos en el trasplante renal (N=1501)						
Clasificación de órganos y sistemas	Muy común ≥ 1/10	Común ≥ 1/100 to < 1/10	Poco común ≥ 1/1,000 hasta < 1/100	Raro ≥ 1/10,000 hasta < 1/1,000	Muy raro < 1/10,000	Se desconoce la frecuencia (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)
conectivo y musculoesqueléticos						
Trastornos renales y urinarios	Proteinuria		Síndrome nefrótico; glomeruloesclerosis focal y segmentaria			
Trastornos del sistema reproductor y las mamas	Trastorno menstrual (incluidas la amenorrea y menorragia)	Quiste ovárico				
Trastornos generales y condiciones en el lugar de administración	Edema; edema periférico; pirexia; dolor; deterioro en la curación					
Investigaciones	Aumento de lactato deshidrogenasa en sangre; aumento de creatinina en sangre; prueba de función hepática anormal (incluido el aumento de alanina aminotransferasa y de aspartato aminotransferasa)					

*RAM identificadas posterior a la comercialización

Rapamune después de la discontinuación de CsA: fue determinada la incidencia de reacciones adversas a través de un estudio controlado, multicéntrico, aleatorizado de 60 meses en el cual 215 pacientes con trasplante renal recibieron Rapamune como régimen de mantenimiento después de la discontinuación de CsA, y 215 pacientes recibieron Rapamune con terapia CsA. Todos los pacientes fueron tratados con corticosteroides. El perfil de seguridad previo a la aleatorización (inicio de la discontinuación de CsA) fue similar al de los grupos de Rapamune 2 mg en estudios de Rapamune en combinación con CsA. Después de la aleatorización (a los tres meses), los pacientes que habían eliminado CsA de su terapia experimentaron incidencias significativamente mayores de incremento de AST/SGOT e incremento de ALT/SGPT, daño hepático, hipopotasemia, trombocitopenia, cicatrización anormal, acné, fleo, y trastornos de articulaciones. A la inversa, fue significativamente mayor en pacientes que permanecieron en CsA que en aquellos que se retiraron de la terapia CsA la incidencia de acidosis, hipertensión, toxicidad a CsA, aumento de creatinina, función renal anormal, nefropatía tóxica, edema, hiperuricemia, gota, hiperplasia gingival. La media de la presión sanguínea diastólica y sistólica mejoró significativamente después de la discontinuación de CsA.

Después de la discontinuación de CsA, (a los 60 meses), la incidencia de infección por Herpes zoster fue significativamente menor en pacientes que recibieron Rapamune después de la discontinuación de CsA, comparado con pacientes que continuaron recibiendo Rapamune y CsA.

La incidencia de neoplasias malignas después de la discontinuación de CsA, basado en categorías distintas, se presenta en la siguiente tabla. La incidencia de linfoma/enfermedad linfoproliferativa fue similar en todos los grupos de tratamiento. La incidencia total de neoplasias malignas, basado en los pacientes que tuvieron una o más neoplasias fue menor en pacientes que tenían discontinuación de CsA que en pacientes recibiendo Rapamune más CsA (10.7% frente a 15.8%, respectivamente)

Incidencia (%) de neoplasias malignas a los 60 meses post-trasplante^a

Neoplasia maligna ^d	No aleatorizado ^b (n=95)	Terapia ^b Rapamune con CsA (n=215)	Rapamune después de la descontinuación ^c de CsA (n=215)
Linfoma/enfermedad linfoproliferativa	1.1	1.4	0.5
Carcinoma de piel			
Carcinoma de piel no melanoma	5.3	8.8	7.0
Melanoma	0.0	0.5	0.5
Otras neoplasias malignas	5.3	7.0	3.3

a: Incluye pacientes que discontinuaron prematuramente el tratamiento.

b: Pacientes recibiendo Rapamune, CsA y corticosteroides.

c: Pacientes recibiendo Rapamune y corticosteroides

d: Los pacientes pueden contarse en más de una categoría

Ya a los 60 meses, la incidencia de neoplasias no cutáneas (linfoma/enfermedad linfoproliferativa más otras neoplasias de la tabla de arriba), fueron significativamente mayores en la cohorte que continuaron con CsA comparada con la cohorte que tuvo discontinuación de CsA (8.4% frente a 3.8%, respectivamente). Para el cáncer de piel, la mediana del tiempo para la primera aparición se retrasó significativamente (491 frente a 1126 días) y cuando se tomó en consideración que el paciente podría tener múltiples cánceres de piel el riesgo relativo (RR = 0.346) para el desarrollo de cáncer de piel disminuyó significativamente en el grupo de discontinuación de CsA comparado con el grupo que continuó con CsA.

Se evaluó la seguridad en un estudio controlado (Ver sección farmacocinética y farmacodinamia) que incluyó 448 pacientes que recibieron una dosis del fármaco del estudio (población de seguridad); 224 pacientes recibieron por lo menos una dosis de sirolimus con tacrolimus, y 224 pacientes recibieron por lo menos una dosis de sirolimus con ciclosporina. En general, la incidencia y naturaleza de los eventos adversos fue similar a los observados en estudios

anteriores de combinación con Rapamune. Diarrea y herpes simple se presentaron con mucho más frecuencia en pacientes que recibieron sirolimus y tacrolimus, en tanto que hipertensión, cardiomegalia, linfocele, incremento en la concentración de creatinina, acné, trastorno de vías urinarias, quiste ovárico, y toxicidad asociada con los inhibidores de calcineurina se presentaron en una tasa significativamente más alta en pacientes que recibieron sirolimus y ciclosporina. La incidencia de malignidad fue baja (1.3% en cada grupo).

Se valoró la seguridad en un estudio clínico controlado en pacientes pediátricos trasplantados renales (<18 años de edad) considerados como de alto riesgo inmunológico, definidos como una historia de uno o más episodios de rechazo agudo y /o la presencia de nefropatía en una biopsia renal (Ver sección Farmacocinética y Farmacodinamia). El uso de Rapamune en combinación con inhibidores de calcineurina y corticosteroides se asoció con un riesgo incrementado de la función renal, anomalías en los lípidos séricos (incluyendo pero no limitado a un incremento de los triglicéridos séricos y colesterol), e infecciones del tracto urinario.

En un estudio que evalúa la seguridad y eficacia de la conversión (6 a 12 meses después del trasplante) de inhibidores de calcineurina a Rapamune (niveles blanco de sirolimus de 12-20 ng/mL determinados por el ensayo de cromatografía) en el mantenimiento de pacientes con trasplante renal. En un estudio en curso evaluando la eficacia y seguridad de la conversión de inhibidores de calcineurina a Rapamune (niveles de sirolimus objetivo de 12-20 ng/mL por análisis cromatográfico) en pacientes en terapia de mantenimiento de trasplante renal; se detuvo el enrolamiento en los pacientes del grupo (n=90) con tasa de filtración glomerular basal menor de 40 mL/min. Hubo una mayor tasa de eventos adversos serios incluyendo neumonía, rechazo agudo, pérdida del injerto y muerte en este brazo de tratamiento con Rapamune (n=60, mediana de tiempo post-trasplante 36 meses).

En un estudio que evaluó la seguridad y eficacia de la conversión de tacrolimus a rapamune en los 3 a 5 meses posteriores al trasplante renal, se observó una tasa más alta de rechazo agudo y diabetes mellitus de nueva aparición luego de la conversión a Rapamune (ver sección Propiedades farmacodinámicas)

El uso concomitante de sirolimus con un inhibidor de calcineurina podría incrementar el riesgo de síndrome urémico hemolítico inducido por inhibidor de calcineurina/púrpura trombocitopénica trombótica (microangiopatía trombótica. (Ver sección Precauciones generales)

En pacientes con función del injerto demorada, Rapamune puede demorar la recuperación de la función renal (ver sección Precauciones generales, Función renal).

Enfermedad Pulmonar Intersticial

Han ocurrido casos de enfermedad pulmonar intersticial (incluyendo neumonitis y raramente bronquiolitis obliterante organizada como neumonía (BOOP) y fibrosis pulmonar) algunos fatales, sin etiología infecciosa identificada, en pacientes recibiendo esquemas de inmunosupresión que incluyen Rapamune. En algunos casos la enfermedad pulmonar intersticial se ha resuelto una vez que se suspende el tratamiento o se reduce la dosis de Rapamune. El riesgo puede incrementarse a medida que la concentración de sirolimus aumenta.

Infecciones virales latentes

Se ha observado el virus BK asociado con neuropatía y leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en pacientes que reciben inmunosupresores, incluyendo Rapamune. Esta infección puede estar asociada con consecuencias serias o fatales, incluyendo la pérdida del injerto. (Ver precauciones, infecciones virales latentes).

Hepatotoxicidad

Ha sido reportada hepatotoxicidad, incluyendo necrosis hepática fatal con elevadas concentraciones mínimas de sirolimus (ej.: excediendo niveles terapéuticos).

Cicatrización anómala

Se ha reportado cicatrización anómala después de la cirugía de trasplante, incluyendo dehiscencia de la fascia, hernia incisional y dehiscencia de anastomosis (ej., herida, vascular, vía aérea, ureteral, biliar).

Otras experiencias clínicas

Con el uso de Rapamune se ha reportado azoospermia y ha sido reversible después de la discontinuación del Rapamune en la mayoría de los casos (Ver sección Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre fertilidad).

Se ha reportado enterocolitis por *Clostridium difficile* en pacientes tratados con sirolimus.

9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

9.1 Inhibidores e inductores del Citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y P-glicoproteína (P-gp)

No se recomienda la coadministración de Rapamune con inhibidores potentes de CYP3A4 (tales como ketoconazol, voriconazol, itraconazol, telitromicina o claritromicina) o inductores de CYP3A4 (tales como rifampicina o rifabutina). Sirolimus es metabolizado extensamente por la isoenzima CYP3A4 en la pared intestinal y el hígado y experimenta un contra transporte desde los enterocitos del intestino delgado por la bomba de eflujo de medicamentos de la P-glicoproteína (P-gp). Por lo tanto, la absorción y la eliminación posterior del sirolimus absorbido sistémicamente podrían estar influidas por los medicamentos que afectan estas proteínas. Los inhibidores de CYP3A4 y P-gp pueden incrementar los niveles de sirolimus. Los inductores de CYP3A4 y P-gp pueden disminuir los niveles de sirolimus. Se deberán de considerar agentes terapéuticos alternativos con menos potencial de inhibición o inducción de CYP3A4 y P-gp en pacientes en los que están indicados los inhibidores o inductores potentes de CYP3A4 y P-gp.

Sustancias que inhiben CYP3A4 incluyen pero no limitadas a:

- Bloqueadores de los canales de calcio: diltiazem, nicardipina, verapamil.
- Agentes antimicóticos: clotrimazol, fluconazol, itraconazol, ketoconazol, voriconazol.
- Antibióticos: claritromicina, eritromicina, telitromicina, troleandomicina.
- Agentes procinéticos gastrointestinales: cisaprida, metoclopramida.
- Otros medicamentos: bromocriptina, cimetidina, CsA, danazol, inhibidores de proteasa (por ejemplo, para VIH y hepatitis C que incluye fármacos como ritonavir, indinavir, boceprevir, y telaprevir).
- Jugo de toronja.

Sustancias que inducen CYP3A4 incluyen pero no limitadas a:

- Anticonvulsivantes: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína.
- Antibióticos: rifabutina, rifampicina, rifapentina.
- Preparaciones herbales: St. John's Wort (*Hypericum perforatum*, hipericina).

Abajo se discute la interacción farmacocinética entre sirolimus y medicamentos administrados concomitantemente.

Se han conducido estudios de interacción con los siguientes medicamentos:

Diltiazem

Diltiazem es un sustrato e inhibidor de CYP3A4 y P-gp. Los niveles de Sirolimus deben ser monitoreados y puede ser necesaria la reducción de dosis si se coadministra diltiazem.

La administración oral simultánea de 10 mg de solución oral de Rapamune y 120 mg de diltiazem a 18 voluntarios sanos incrementó significativamente la biodisponibilidad de Sirolimus. Los parámetros farmacocinéticos de Sirolimus de C_{max} , t_{max} y ABC se incrementaron 1.4-, 1.3- y 1.6-

veces, respectivamente. Sirolimus no afectó la farmacocinética de diltiazem o sus metabolitos desacetildiltiazem y desmetildiltiazem.

Verapamilo

El verapamilo es un inhibidor de CYP3A4. Se deberá de considerar el monitoreo de niveles de Rapamune y las reducciones adecuadas de las dosis de ambos medicamentos.

La administración de múltiples dosis de verapamilo y solución oral de sirolimus afecta significativamente la proporción y el alcance de la absorción de ambos medicamentos. En un estudio en 25 voluntarios sanos se incrementaron la $C_{máx}$, $t_{máx}$, y ABC en 2.3 veces, 1.1 veces, y 2.2 veces el sirolimus en sangre total respectivamente. Se incrementaron el plasma S(-) verapamilo $C_{máx}$, y ABC 1.5 veces, y la $t_{máx}$, disminuyó un 24%.

Eritromicina

La eritromicina es un inhibidor de CYP3A4. Se deberán de monitorear los niveles de Rapamune deben considerarse y las reducciones adecuadas de la dosis de ambos medicamentos.

La administración de múltiples dosis de etilsuccinato de eritromicina y solución oral de Rapamune aumenta significativamente la proporción y alcance de ambos medicamentos. En un estudio de 24 voluntarios sanos se incrementaron la $C_{máx}$, $t_{máx}$, y ABC en 4.4 veces, 1.4 veces, y 4.2 veces el Rapamune en sangre total respectivamente.

Ketoconazol

El ketoconazol es un fuerte inhibidor del CYP3A4 y P-gp. No se recomienda la coadministración de ketoconazol y Rapamune.

En un estudio en 24 voluntarios sanos, se descubrió que la administración de dosis múltiples de ketoconazol afecta significativamente la tasa y extensión de la absorción y exposición después de la administración de Rapamune solución oral, como se refleja en $C_{máx}$, t_{max} y ABC de Sirolimus de 4.4, 1.4 y 10.9 veces, respectivamente. Sin embargo la vida media terminal de Sirolimus $t_{1/2}$ no se modificó. Dosis únicas de Sirolimus no afectan el estado de equilibrio de las concentraciones plasmáticas de ketoconazol durante 12 horas.

Rifampicina

La rifampicina es un fuerte inductor de CYP3A4 y P-gp. No se recomienda la coadministración de rifampicina y Rapamune.

El pretratamiento de 14 voluntarios sanos con dosis múltiples de rifampicina, (600 mg diariamente durante 14 días), seguido por una dosis única de 20 mg de Rapamune solución oral, aumentó grandemente la depuración de dosis oral de Sirolimus 5.5 veces (rango 2.8 - 10), lo que representa disminuciones medias en ABC y C_{max} de alrededor de 82% y 71%, respectivamente.

9.2 Sin interacción

No se encontraron interacciones farmacocinéticas significativas en estudios con las siguientes sustancias: aciclovir, atorvastatina, digoxina, glibenclamida (gliburida), nifedipino, norgestrel 0.3 mg/etinilestradiol 0.03 mg, metilprednisolona, sulfametoxazol/trimetoprim, y tacrolimus.

9.3 CsA

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

Los pacientes que reciban administración de Sirolimus con CsA deben ser monitoreados para el desarrollo de rabdomiolisis (Ver sección **Precauciones Generales**)

- Ciclosporina microemulsión [(ciclosporina, USP MODIFICADO): Se recomienda que Rapamune sea tomado 4 horas después de la administración de ciclosporina microemulsión.

9.4 Inhibidores de HMG-CoA reductasa, Fibratos

A los pacientes que se les administra Rapamune con inhibidores de HMG-CoA reductasa y/o fibratos se les debe monitorear por el desarrollo de rabiomiolisis (ver sección Precauciones generales).

9.5 Inhibidores calcineurina

Se ha reportado en pacientes recibiendo sirolimus con un inhibidor de calcineurina, síndrome hemolítico urémico inducido por inhibidor de calcineurina/púrpura trombocitopénica trombótica (microangiopatía trombótica (ver sección Precauciones generales).

9.6 Vacunación

Los inmunosupresores pueden afectar la respuesta a la vacunación. Durante el tratamiento con inmunosupresores, incluyendo RAPAMUNE®, la vacunación puede ser menos efectiva. Debe evitarse el uso de vacunas vivas durante el tratamiento con-Rapamune.

9.7 Fármacos que pueden ser administrados concomitantemente sin ajustes a la dosis

No se observaron interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas en los estudios con los siguientes fármacos: aciclovir, atorvastatina, digoxina, glibenclamida (gliburida), nifedipina, norgestrel 0.3 mg/ etinil estradiol 0.03 mg, metilprednisolona, y trimetoprim/sulfametoxazol.

9.8 Interacción con alimentos

La biodisponibilidad de Rapamune se afecta por ingestión concomitante de alimentos después de la administración de la solución oral. Rapamune debe ser administrado consistentemente con o sin alimentos para minimizar la variabilidad de los niveles sanguíneos.

El jugo de toronja reduce el metabolismo del medicamento mediado por CYP3A4 y potencialmente incrementa el contra transporte desde los enterocitos del intestino delgado mediado por P-gp. Este jugo no debe ser tomado con solución oral o utilizado para la dilución de la solución oral (ver sección Dosis y vía de administración).

10. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE FERTILIDAD

Carcinogenicidad

Se realizaron estudios de carcinogénesis en ratones y ratas. En un estudio en ratones hembra a 86 semanas, a 4 dosificaciones, que fueron aproximadamente de 16 a 135 veces las dosis clínicas (ajustadas para superficie corporal) hubo un aumento estadísticamente significativo en linfomas malignos a todos los niveles de dosis, comparados con los de los controles. En un segundo estudio en ratones a dosis que fueron aproximadamente de 3 a 16 veces las dosis clínicas (ajustadas para la superficie corporal), se consideraron relacionadas con el sirolimus el adenoma hepatocelular y el carcinoma (ratones machos). En el estudio en rata a 104 semanas, a dosificaciones que fueron aproximadamente 0.4 a 1 veces las dosis clínicas (ajustadas para la superficie corporal), hubo un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de adenoma testicular en el grupo de dosis mayores.

Mutagenicidad

Sirolimus no fue genotóxico en el ensayo in vitro de mutación bacteriana reversa, el ensayo de aberraciones cromosómicas en células de ovario de hámster chino, el ensayo de mutación prospectivo en células de linfoma de ratón, o in vivo en el ensayo de micronúcleos en ratón.

Toxicología reproductiva

Sirolimus fue tóxico embrio/fetal en ratas a dosis de 0.1 mg/kg y más (aproximadamente 0.2 a 0.5 las dosis clínicas ajustadas por área de superficie corporal). La toxicidad embrio/fetal se manifestó como mortalidad y peso fetal reducido (con retrasos asociados en la osificación esquelética). Sin embargo, no fue evidente teratogénesis. Las ratas incrementaron la mortalidad embrio/fetal en combinación con CsA, comparado con sirolimus solo. No hubo efectos en el desarrollo de los conejos a la dosis materna tóxica de 0.05 mg/kg (aproximadamente 0.3 a 0.8 veces la dosis clínica ajustada por área de superficie corporal).

No hubo ningún efecto sobre la fertilidad en ratas hembra después de la administración de Sirolimus a dosificaciones de hasta 0.5 mg /kg (aproximadamente 1 a 3 veces las dosis clínicas ajustadas por área de superficie corporal). En ratas macho, hubo una ligera reducción en la fertilidad, comparada con los controles en un estudio, a una dosificación de 2 mg/kg (aproximadamente 4 a 11 veces las dosis clínicas ajustadas por área de superficie corporal). Un segundo estudio falló para confirmar este hallazgo. Se observaron reducciones en los pesos testiculares y/o lesiones histológicas (ej., atrofia tubular y células gigantes tubulares) en ratas después de dosis de 0.65 mg/kg (aproximadamente 1 a 3 veces las dosis clínicas ajustadas para la superficie corporal) y más en un estudio en monos a 0.1 mg/kg (aproximadamente 0.4 a 1 veces las dosis clínicas ajustadas para la superficie corporal) y más. Las cuentas en esperma fueron reducidas en ratas macho después de la administración de sirolimus durante 13 semanas a una dosis de 6 mg/kg (aproximadamente 12 a 32 veces las dosis clínicas ajustadas para la superficie corporal), pero mostraron una mejoría después de 3 meses de la suspensión de la dosis.

11. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Dosis

A los pacientes incapaces de ingerir la tableta se les deberá de prescribir la solución e instruirlos en su uso.

Se ha demostrado que dos miligramos (2 mg) de Rapamune solución oral son clínicamente equivalentes a 2 mg de Rapamune tabletas; por lo tanto, son intercambiables en una base de mg a mg. Sin embargo, se desconoce si las dosis mayores de Rapamune solución oral son equivalentes clínicamente a dosis mayores de Rapamune tabletas en una base mg a mg.

Deberán prescribir Rapamune solo médicos con experiencia en terapia inmunosupresora y manejo de pacientes con trasplante de órganos. Los pacientes que reciben el medicamento deben ser manejados en instalaciones equipadas y personal con recursos adecuados de laboratorio y de soporte médico. El médico responsable de la terapia de mantenimiento deberá de tener los requisitos completos de información para el seguimiento del paciente.

Se recomienda el monitoreo terapéutico de fármacos para todos los pacientes que reciben Rapamune (ver detalles sobre el monitoreo de fármacos en diferentes poblaciones de pacientes y la sección Monitorización de la concentración sanguínea de Sirolimus).

Pacientes con riesgo inmunológico bajo a moderado.-

Terapia de combinación Rapamune y CsA.

Para los receptores de trasplantes *de novo*, se deberá de administrar una dosis de carga de Rapamune correspondiente a tres veces la dosis de mantenimiento. Se recomienda una dosis de mantenimiento diaria de 2 mg para el uso en pacientes de trasplante renal, con una dosis de carga de 6 mg. A pesar que fue utilizada en los estudios clínicos una dosis de mantenimiento diaria de 5 mg, con una dosis de carga de 15 mg, de la solución oral y mostró ser segura y efectiva, no se pudo establecer una ventaja en la eficacia sobre la dosis de 2 mg para los pacientes de trasplante renal. Los pacientes que recibieron por día 2 mg de Rapamune solución oral demostraron un mejor perfil de seguridad total que los pacientes que recibieron 5 mg de Rapamune solución oral por día.

Se recomienda que la solución oral Rapamune sea utilizada en un régimen con CsA y corticosteroides, la ciclosporina deberá ser retirada 2 a 4 meses después del trasplante renal en pacientes con un riesgo inmunológico bajo a moderado y se debe aumentar la dosis de Rapamune hasta llegar a las concentraciones sanguíneas recomendadas. No se ha estudiado la suspensión de ciclosporina en pacientes con rechazo agudo grado III de Banff 93 o rechazo vascular antes de suspender CsA, en pacientes dependientes de diálisis o con creatinina sérica >4.5 mg/dL, pacientes de raza negra, retrasplantes, trasplantes de múltiples órganos o pacientes con panel de títulos altos de anticuerpos reactivos (ver secciones **Indicaciones terapéuticas** y **Farmacocinética y Farmacodinamia**).

Rapamune después de la discontinuación de CsA (Referido como el régimen de mantenimiento de Rapamune RMR);

Inicialmente, los pacientes deberán estar recibiendo una terapia combinada de Rapamune y CsA. De los 2 a 4 meses después del trasplante, la CsA deberá ser discontinuada progresivamente durante 4 a 8 semanas y la dosis de Rapamune deberá ser ajustada para obtener concentraciones de sangre total dentro de un rango de 16 a 24 ng/mL (método cromatográfico) durante el primer año después del trasplante. De ahí en adelante, las concentraciones objetivo deberán ser de 12 a 20 ng/mL (método cromatográfico). Las observaciones actuales al año uno y 5 (ver abajo) fueron cercanas a estos rangos (ver abajo monitorización sanguínea de la concentración de sirolimus). El monitoreo terapéutico del fármaco no deberá de ser solamente la base para el ajuste de la terapia de Rapamune. Se deberá tener atención cuidadosa a los síntomas/signos clínicos, biopsias titulares, y parámetros de laboratorio, la ciclosporina inhibe el metabolismo y transporte de sirolimus, y consecuentemente, las concentraciones de sirolimus disminuirán cuando la CsA es discontinuada a menos que la dosis de Rapamune sea incrementada. La dosis de Rapamune necesitará ser aproximadamente 4 veces mayor para considerar tanto la ausencia de interacción farmacocinética (aproximadamente aumento de dos veces) como el requerimiento aumentado inmunosupresor en ausencia de CsA (aproximadamente aumento de dos veces). La dosis de Rapamune necesitará ser aproximadamente 4 veces mayor para contar para ambos la ausencia de interacción farmacocinética (aproximadamente incremento de 2 veces) y el requerimiento inmunosupresor incrementado en ausencia de CsA (aproximadamente incremento de 2 veces)

Los ajustes frecuentes de dosis de Rapamune basados en concentraciones no en estado estable de sirolimus pueden llevar a sobredosificación o subdosificación porque el sirolimus tiene una vida media larga. Una vez que la dosis de mantenimiento es ajustada, los pacientes deberán mantenerse en la nueva dosis de mantenimiento por lo menos durante 7 a 14 días antes de otro ajuste de dosis con monitoreo de concentración. En la mayoría de los pacientes los ajustes de la dosis pueden basarse en una simple proporción: nueva dosis de Rapamune = dosis actual x (concentración objetivo/concentración actual). Deberá de considerarse una dosis de carga en adición a la nueva dosis de mantenimiento cuando es necesario incrementar considerablemente las concentraciones séricas de sirolimus: dosis de carga de Rapamune = 3 x (nueva dosis de mantenimiento – dosis de mantenimiento actual). La dosis máxima de Rapamune administrada cualquier día, no debe exceder los 40 mg. Si la dosis estimada diaria excede 40 mg debido a la adición de la dosis de carga, la dosis de carga deberá de administrarse en dos días. Las concentraciones mínimas de sirolimus deberán monitorearse durante por lo menos 3 o 4 días después de la(s) dosis de carga.

Este medicamento deberá de ingerirse consistentemente con o sin alimentos, para minimizar la variabilidad de la exposición al Rapamune. El jugo de toronja reduce el metabolismo de medicamentos CYP3A4-mediados y potencialmente incrementa el contra-transporte de medicamento P-glicoproteína (p-gp)-mediado de los enterocitos del intestino delgado. Por lo tanto, el jugo de toronja no debe ser administrado con Rapamune o utilizado para su dilución.

Pacientes con alto riesgo inmunológico

Tratamiento Combinado con Rapamune:

Se recomienda usar Rapamune en una combinación de tacrolimus y corticosteroides o ciclosporina y corticosteroides durante el primer año después del trasplante en pacientes en alto riesgo inmunológico (definidos como receptores de trasplante de raza negra y/o receptores con repetición de trasplante renal que perdieron un aloinjerto previo por una razón inmunológica y/o pacientes con panel de títulos altos de anticuerpos reactivos (PRA; nivel máximo de PRA >80%), (ver sección **Farmacocinética y Farmacodinamia**). La seguridad y eficacia de estas combinaciones en pacientes de alto riesgo no se han estudiado más allá de un año. Por consiguiente, un año después del trasplante, se debe considerar cualquier ajuste al esquema inmunosupresor con base en el estado clínico del paciente.

Para pacientes que reciben Rapamune con tacrolimus, se debe iniciar el tratamiento con Rapamune con una dosis de impregnación de hasta 10 mg los días 1 y 2 después del trasplante. Comenzando el día 3, se debe dar una dosis inicial de mantenimiento de 5 mg/día. Se debe

obtener una medición de nivel sanguíneo del medicamento entre los días 5 y 7, y a partir de entonces se debe ajustar la dosis diaria de Rapamune para lograr concentraciones mínimas de sirolimus en sangre completa de 10-15 ng/mL.

Para pacientes que reciben Rapamune con ciclosporina, se debe iniciar el tratamiento con Rapamune con una dosis de impregnación de hasta 15 mg el día 1 después del trasplante. Comenzando el día 2, se debe dar una dosis inicial de mantenimiento de 5 mg/día. Se debe obtener una medición del nivel sanguíneo del medicamento entre los días 5 y 7, y a partir de entonces se debe ajustar la dosis diaria de Rapamune para lograr concentraciones mínimas de sirolimus en sangre completa de 10-15 ng/mL.

La dosis inicial de tacrolimus debe ser hasta de 0.2 mg/kg/día administrada en dosis divididas, y la dosis debe ajustarse para lograr concentraciones mínimas en sangre completa de 10-15 ng/mL durante 14 días, 5-10 ng/mL del día 15 al final de la semana 26, y 3-5 ng/mL de la semana 27 al final de la semana 52. Se debe administrar prednisona a una dosis mínima de 5 mg/día.

La dosis inicial de ciclosporina debe ser hasta de 7 mg/kg/día administrada en dosis divididas, y la dosis debe ajustarse para lograr concentraciones mínimas en sangre completa de 200-300 ng/mL por catorce días, 150-200 ng/mL del día 15 al final de la semana 26, y 100-150 ng/mL de la semana 27 al final de la semana 52. Se debe administrar prednisona a una dosis mínima de 5 mg/día.

Se debe utilizar tratamiento de inducción de anticuerpos. (Ver sección **Farmacocinética y Farmacodinamia**).

Uso de Rapamune en todos los receptores de aloinjertos renales:

La dosis inicial de Rapamune deberá ser administrada tan pronto como sea posible después del trasplante. Los ajustes frecuentes de la dosis de Rapamune basados en concentraciones de sirolimus de estado no estable puede llevar a una sobredosificación u subdosificación ya que el sirolimus tiene una vida media larga. Una vez que la dosis de mantenimiento de Rapamune es ajustada, los pacientes deberán mantener la nueva dosis de mantenimiento por lo menos durante 7 a 14 días antes de cualquier ajuste posterior de dosis con monitoreo de la concentración. En la mayoría de los pacientes los ajustes de la dosis pueden basarse en una proporción simple: nueva dosis de Rapamune es = dosis actual x (concentración objetivo/concentración actual). Deberá considerarse una dosis de carga en adición a la nueva dosis de mantenimiento cuando es necesario incrementar considerablemente los niveles de concentración de sirolimus: Rapamune dosis de carga = 3x (nueva dosis de mantenimiento – dosis actual de mantenimiento). La máxima dosis de Rapamune administrada en un día no debe exceder 40 mg. Si una dosis diaria estimada excede 40 mg debido a la adición de la dosis de carga, la dosis de carga deberá administrarse durante dos días. Los niveles de concentración de sirolimus deberán ser monitoreados por lo menos durante 3 o 4 días después de la dosis de carga.

Para minimizar la variabilidad de la exposición de Rapamune, este medicamento deberá ser ingerido consistentemente con o sin los alimentos. El jugo de toronja reduce el metabolismo mediado por CYP3A4 y potencialmente incrementa el contra transporte mediado por medicamento P-glicoproteína (P-gp) de los enterocitos del intestino delgado. Por lo tanto, el jugo de toronja no deberá ser administrado con Rapamune o usado para dilución.

Se recomienda que Rapamune sea ingerido 4 horas después de la administración de microemulsión de ciclosporina (Ver sección **Interacciones medicamentosas y de otro género**)

Uso en niños

La seguridad y eficacia de Rapamune en pacientes menores de 13 años de edad no ha sido establecida. (Ver sección **Precauciones Generales**).

La información de seguridad y eficacia de un estudio clínico controlado en niños y adolescentes (<18 años de edad) receptores de trasplante renal considerados como un riesgo epidemiológico alto, definido como una historia de uno o más episodios de rechazo agudo y /o la presencia de nefropatía alografa crónica, no dan soporte al uso crónico de Rapamune solución oral en

combinación con inhibidores de la calcineurina y corticosteroides, debido a un riesgo incrementado de anormalidades en los lípidos y deterioro de la función renal asociada con estos regímenes inmunosupresores, sin un beneficio incrementado con respecto al rechazo agudo, sobrevida de injerto, o sobrevida del paciente (ver sección **Farmacocinética y Farmacodinamia**).

La seguridad y eficacia de Rapamune solución oral ha sido estudiada en niños de 13 años de edad o mayores considerados como de un riesgo bajo a moderado. El uso de Rapamune solución oral en esta subpoblación de niños de 13 años o mayores se basa en la evidencia de estudios adecuados y bien controlados de Rapamune solución oral en adultos con datos farmacocinéticos adicionales en receptores de trasplante renal (Ver sección **Farmacocinética y Farmacodinamia**)

Uso en pacientes geriátricos

No se requiere ajuste de dosis en pacientes geriátricos.

Los estudios clínicos de Rapamune no incluyeron un número suficiente de pacientes de 65 años o más para determinar si la seguridad y eficacia difieren de la población de pacientes más jóvenes. Los datos de concentración de sirolimus en 35 pacientes con trasplante renal > 65 años de edad fueron similares a los de la población adulta (n = 822) a partir de 18 a 65 años de edad

Pacientes con trastornos hepáticos

En pacientes con trastornos hepáticos, se recomienda que la dosis de mantenimiento de Rapamune sea reducida en aproximadamente de un tercio a una mitad. No es necesario modificar la dosis de carga de Rapamune.

En pacientes con trastornos hepáticos se recomienda monitorear los niveles sanguíneos de Sirolimus.

Pacientes con trastornos renales

Basados en los datos farmacocinéticos, la dosis de Rapamune no requiere ser ajustada debido a trastornos en la función renal.

Monitorización de la concentración sanguínea de Sirolimus

Los niveles sanguíneos de Sirolimus deben monitorizarse en: (ver la sección debajo de metodología de análisis)

- En pacientes recibiendo Rapamune controlado por niveles
- pacientes pediátricos
- en pacientes con daño hepático
- durante la administración concurrente de inductores e inhibidores potentes de CYP3A4 y P-glicoproteína (P-gp).
- y si la dosis de CsA es marcadamente reducida o interrumpida.

El monitoreo de la droga terapéutica no deberá ser la única base para el ajuste de la terapia de sirolimus. Se deberá tener una atención cuidadosa a los signos/síntomas clínicos, biopsias tisulares, y parámetros de laboratorio.

Se recomienda que los pacientes cambien de la formulación de solución a tabletas en una base de mg por mg, determinando una concentración sérica de sirolimus una o dos semanas después del cambio de formulaciones para confirmar que la concentración se encuentra dentro del rango objetivo recomendado.

En los estudios clínicos controlados con CsA concomitante, los niveles medios mínimos de Sirolimus en sangre total, hasta el mes 6 después del trasplante, expresados como el valor del análisis cromatográfico, fueron aproximadamente de 7.2 ng /mL (rango de 3.6- 11 ng/mL) para el grupo de tratamiento con 2 mg /día (n= 226), y de 14 ng /mL (rango 8.0- 22ng/mL [percentil 10 a 90]) para la dosis de 5 mg /día dosis (n=219; los valores fueron obtenidos utilizando

inmunoensayo de investigación, pero son expresados como valores cromatográficos equivalentes, usando una desviación de +20% para el inmunoensayo).

En el estudio clínico controlado con eliminación de CsA, las concentraciones mínimas promedio de sirolimus en sangre entera durante los meses 4 al 12 después del trasplante, medidas por cromatografía, fueron 8.6 ng/mL (rango 5.0-12.7 ng/mL [percentil 10 a 90]) en el grupo de tratamiento concomitante Rapamune y CsA (n=205) y donde 18.6 ng/mL (rango 13.6-22.4 ng/mL [percentil 10 a 90]) en el grupo de tratamiento con eliminación de CsA (n=21). En el mes 60, las concentraciones mínimas promedio de sirolimus en sangre permanecieron estables en el grupo concomitante de Rapamune y ciclosporina (n=71) a 9.1ng/mL (rango 5.4 a 13.9 ng/mL [percentil 10 a 90]). Para el grupo de discontinuación (n=104) para el mes 60, las concentraciones mínimas promedio de sirolimus en sangre habían caído a 16.3 ng/mL (rango 11.2 a -21.9 ng/mL [percentil 10 a 90]).

En un estudio clínico con concentración controlada en pacientes adultos de alto riesgo, el promedio de concentraciones mínimas de sirolimus, del mes 9 al mes 12 después del trasplante, medidas por cromatografía, en el grupo sirolimus/tacrolimus fueron 10.7 ng/mL (rango 5.6-15.1 ng/mL [percentil 10o. al 90o.]) (n=117), y el promedio de concentraciones mínimas en sangre completa de tacrolimus fueron 5.3 ng/mL (rango 3.0 - 8.6 ng/mL [percentil 10o. a 90o.]). Además, el promedio de concentraciones mínimas en sangre completa de sirolimus en el grupo sirolimus/ciclosporina fueron de 11.2 ng/mL (rango 6.8 - 15.9 ng/mL [percentil 10o. al 90o.]) (n=127), y el promedio de concentraciones mínimas en sangre completa de ciclosporina fueron 133 ng/mL (rango 54-215 ng/mL [percentil 10o. y 90o.]).

Los resultados de otros ensayos podrían diferir de los de un inmunoensayo. En promedio los métodos cromatográficos [cromatografía líquida de alta presión con detección ultravioleta (HPLC UV) o cromatografía líquida con detección espectrométrica en tandem de masa (LC/MS/MS)] producen resultados que son aproximadamente 20% (rango 10%- 29%) menores que las determinaciones de concentración en sangre total por inmunoensayo. Ya que los resultados de los análisis son también dependientes del laboratorio, se debe de hacer un ajuste del rango terapéutico blanco con un conocimiento detallado del análisis utilizado en el sitio específico.

En un estudio clínico controlado con discontinuación de ciclosporina (Estudio 4), la media de los niveles mínimos sanguíneos de Sirolimus durante el primer año después del trasplante, medidos por inmunoensayo, fueron de 10 ng /mL (rango de 6.5- 15 ng/mL [percentil 10 a 90^t]) en el grupo de tratamiento de Rapamune y ciclosporina concomitante (n=215) y fueron 23 ng/mL (rango 17 – 29) ng/mL [percentil 10 a 90]), en el grupo de tratamiento con discontinuación de ciclosporina (n= 200).

Metodología de análisis

Los rangos de concentración mínima de sirolimus recomendados en 24 horas están basados en métodos cromatográficos. Se han utilizado varias metodologías analíticas para medir la concentración de sirolimus en sangre total. Actualmente en la práctica clínica, las concentraciones de sirolimus en sangre total son medidas por ambas metodologías cromatografía e inmunoensayo. Los valores de concentración obtenidos por estas metodologías diferentes no son intercambiables. Se deberán hacer ajustes al rango objetivo de acuerdo con el análisis utilizado para determinar la mínima concentración de sirolimus. Ya que los resultados son dependientes del análisis y laboratorio, y los resultados pueden cambiar con el tiempo, se deberá de realizar un ajuste al rango terapéutico objetivo con conocimiento detallado de los análisis específicos en el sitio.

Modo de administración

Rapamune está propuesto solamente para la administración oral.

Rapamune debe ser ingerido consistentemente ya sea con los alimentos o sin ellos para minimizar la variación en la absorción del fármaco.

Para la dilución de Rapamune solución oral deberá ser usada solamente agua o jugo de naranja, utilizando solamente vasos de vidrio o de plástico. No diluir Rapamune solución oral con jugo de toronja (Ver sección Interacciones medicamentosas) o con otros líquidos.

Rapamune solución oral contiene polisorbato-80, que se sabe incrementa la tasa de extracción de di-(2-etilhexil) ftalato (DEHP) del cloruro de polivinilo (PVC). Esto debe considerarse durante la preparación y administración de solución oral de Rapamune. Es importante que las recomendaciones de dosis se sigan estrechamente.

Instrucciones para la dilución y administración de RAPAMUNE® Solución Oral

Frascos

Antes de la administración debe utilizarse para la dilución de Rapamune solución oral un recipiente de vidrio o plástico.

La jeringa ámbar de dosificación oral debe ser usada para retirar la cantidad prescrita de RAPAMUNE® Solución Oral del frasco. Vacíe la cantidad correcta de RAPAMUNE® de la jeringa solamente en un recipiente de vidrio o plástico que tenga cuando menos 1/4 de taza, (60 mL ó 2 onzas) de agua o jugo de naranja. No deben usarse otros líquidos, incluyendo jugo de toronja, para la dilución. Agite vigorosamente y beba de inmediato. Vuelva a llenar el recipiente de vidrio con un volumen adicional (mínimo de ½ taza, (120 mL ó 4 onzas) de agua o jugo de naranja, agite vigorosamente, y beba de inmediato.

Manejo y desecho

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

12. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

La experiencia con sobredosis es limitada. En general, los efectos adversos de una sobredosis con Sirolimus son consistentes con aquellos listados en la sección de reacciones adversas. Deben tomarse medidas de apoyo generales en todos los casos de sobredosis. Con base en la pobre solubilidad acuosa y la alta unión a eritrocitos y proteínas plasmáticas de Sirolimus, se anticipa que RAPAMUNE® no sea dializable en ningún grado significativo.

En ratones y ratas, la DL₅₀ oral aguda fue mayor de 800 mg /kg.

13. PRESENTACIONES

Caja con un frasco con 60 mL (1mg/mL), 30 jeringas dosificadoras y estuche de viaje.

14. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

No se deje al alcance de los niños
Su venta requiere receta médica
Consérvese en refrigeración entre 2° y 8° C.
Protéjase de la luz
No se use en el embarazo
Literatura exclusiva para médicos

Notifique las sospechas de reacciones adversas a la siguiente dirección de correo electrónico:
farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com

15. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Pfizer S.A de C.V.
Km. 63 Carretera México-Toluca
Zona Industrial, C.P. 50140
Toluca, México

16. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Registro Numero SSA: 099M2000 SSA IV.
®Marca Registrada

Clave de IPP: 173300415J0135
Fecha de aprobación: 19-Dec-2018

<i>Para control Interno de Pfizer</i>	
Elaboró:	Ariadna Herrera
Fecha de elaboración:	26/JUN/17
PCO que revisó:	Daniel Lizarraga
Fecha de revisión:	07/AGO/17
Médico que revisó :	Fabiola Mariño
Fecha de revisión:	03/AGO/17
Referencia:	CDSv38 & 40
Motivo y descripción del cambio:	Actualización de CDS Indicaciones terapéuticas, Farmacocinética y Farmacodinamia, Precauciones generales, Reacciones secundarias y adversas, Interacciones medicamentosas y de otro género; y Dosis y vía de administración