



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

Disposición

Número: DI-2024-848-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Miércoles 24 de Enero de 2024

Referencia: 1-0047-2001-000276-19-9

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000276-19-9 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones NOVARTIS ARGENTINA S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4° de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), a través de sus áreas técnicas competentes, el que considera que el solicitante ha reunido las condiciones exigidas por la normativa vigente, contando con laboratorio propio de control de calidad y depósito, y que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos, de prospectos y de información para el paciente se consideran aceptables.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas competentes del INAME.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de

Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial RECIPOLIM y nombre/s genérico/s SIROLIMUS , la que será importada a la República Argentina, de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el certificado de inscripción, según lo solicitado por la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A. .

ARTICULO 2º - Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s y de información para el paciente que obran en los documentos denominados INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION03.PDF / 0 - 13/12/2023 16:52:15, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION04.PDF / 0 - 13/12/2023 16:52:15, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION05.PDF / 0 - 13/12/2023 16:52:15, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION06.PDF / 0 - 13/12/2023 16:52:15, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION05.PDF / 0 - 13/12/2023 16:52:15, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION06.PDF / 0 - 13/12/2023 16:52:15 .

ARTICULO 3º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°...”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 4º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 5º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º será por cinco (5) años 5 años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 6º - Regístrese. Inscribese el nuevo producto en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-2001-000276-19-9

Digitally signed by BISIO Nelida Agustina
Date: 2024.01.24 14:58:22 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Nelida Agustina Bisio
Administradora Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRÓNICA - GDE
Date: 2024.01.24 14:57:59 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

Recipolim® 2 mg Sirolimus Comprimidos

Industria India

Venta bajo receta archivada

Contenido: 1 frasco conteniendo 60 comprimidos

Fórmula:

Cada comprimido de Recipolim 2 mg contiene:

Sirolimus 2 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato NF, celulosa microcristalina (Avicel PH 200), celulosa microcristalina (Avicel PH 105), polietilenglicol 8000 NF, polietilenglicol, estearato de magnesio NF, Opaglos transparente NA 7150, manitol, hipromelosa 5 CP, poloxámero 188, sacarosa, vitamina E, etilcelulosa NF, dióxido de titanio, Óxido de hierro amarillo, Óxido de hierro rojo, cera carnauba NF, Opacode rojo c.s.

Posología: Ver prospecto adjunto.

Conservar a temperatura ambiente hasta 25°C. Mantener el frasco bien cerrado.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° ____.

Elaborado en:

Dr. Reddy's Laboratories Limited

FTO 7 – Plot N°. P1 a P9, Phase-III, VSEZ, Duvvada

Visakhapatnam District, Andhra Pradesh, 530046, India.

Importado por:

Novartis Argentina S.A., Ramallo 1851 – C1429DUC – Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic – Químico, Farmacéutico.

Lote:

Vto.:


anmat
IMIRTZIAN Sergio
CUIL 20176058030

1/1


BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Recipolim®

Sirolimus

1 mg – 2 mg

Comprimidos

Industria India

Venta bajo receta archivada

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, **consulte a su médico.**
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, **informe a su médico.**
- Este medicamento se le ha recetado a usted y **no debe dárselo a otras personas**, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Recipolim y para qué se utiliza
2. Antes de usar Recipolim
3. Uso apropiado de Recipolim
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Recipolim
6. Información adicional

1. QUÉ ES RECIPOLIM Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Sirolimus se utiliza para prevenir el rechazo (medicamento antirrechazo) en personas mayores de 13 años que han recibido un trasplante de riñón. El rechazo se produce cuando el sistema inmunitario del organismo reconoce el nuevo órgano como una amenaza extraña y lo ataca.

El sirolimus se usa junto con otros medicamentos llamados ciclosporina y corticoesteroides. El médico decidirá lo siguiente:

- Si sirolimus es adecuado para usted.
- Cómo usarlo de la mejor manera junto con la ciclosporina y los corticoesteroides después del trasplante.

Se desconoce si sirolimus es seguro y eficaz en niños menores de 13 años.

2. ANTES DE USAR RECIPOLIM

No tome Recipolim

No tome Recipolim si es alérgico al sirolimus o cualquiera de los demás componentes de dichos comprimidos. Consulte el final de este prospecto para obtener una lista completa de los componentes de los comprimidos de sirolimus.

Advertencias y precauciones

Informe a su médico antes de comenzar a tomar Recipolim si:

- Tiene problemas de hígado.
- Tiene cáncer de piel o antecedentes familiares de cáncer de piel.
- Tiene colesterol o triglicéridos altos (grasa en la sangre).
- Está embarazada o es una mujer que puede quedar embarazada.
- Está en periodo de lactancia.

Uso de Recipolim con otros medicamentos

Informe a su médico sobre todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos de venta con receta y de venta libre, las vitaminas y los suplementos herbarios. El uso de sirolimus con determinados medicamentos puede generar interacción entre los medicamentos y causar efectos secundarios graves.

El sirolimus puede influir la forma en que actúan otros medicamentos, y otros medicamentos pueden influir sobre la forma en que actúa el sirolimus.

En particular, informe a su médico si toma lo siguiente:

- Un medicamento para bajar el colesterol o los triglicéridos.
- Ciclosporina o tacrolimus u otros medicamentos que suprimen el sistema inmunitario.
- Un antibiótico.
- Un antimicótico.
- Un medicamento contra la presión arterial alta o problemas del corazón.
- Un anticonvulsivo.
- Medicamentos utilizados para tratar el ácido estomacal, las úlceras u otros problemas digestivos.
- Mesilato de bromocriptina.
- Danazol.
- Medicamentos para tratar el VIH o la hepatitis C.
- Hierba de san Juan.

Mientras toma Recipolim:

- No debe vacunarse con vacunas vivas mientras esté tomando el sirolimus. Es posible que algunas vacunas no sean igual de eficaces mientras esté tomando el sirolimus.
- Limite el tiempo de exposición a la luz solar y la luz UV. Cúbrase la piel y use un protector solar con un factor de protección alto debido al mayor riesgo de cáncer de piel que existe al tomar el sirolimus.

Recipolim no ha demostrado ser seguro y eficaz en personas que han recibido trasplantes de hígado o pulmón. Pueden ocurrir complicaciones graves y la muerte en personas que toman sirolimus después de un trasplante de hígado o pulmón. No debe tomar sirolimus sin consultar a su médico si ha recibido un trasplante de hígado o pulmón.

Embarazo y lactancia

El sirolimus puede dañar al feto. No debe quedar embarazada durante el tratamiento con sirolimus y durante 12 semanas después de finalizar el tratamiento con los comprimidos de sirolimus.

Para evitar el embarazo, las mujeres en edad fértil deben usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante las 12 semanas posteriores a la última dosis de comprimidos de sirolimus. Hable con su médico sobre qué método anticonceptivo es adecuado para usted durante ese período.

Informe a su médico de inmediato si queda embarazada o si cree que está embarazada durante el tratamiento con sirolimus o dentro de las 12 semanas posteriores a la última dosis de comprimidos de sirolimus.

Se desconoce si el sirolimus pasa a la leche materna. Usted y el su médico deben decidir si tomará sirolimus o amamantará, pero no debe hacer ambas cosas.

Consulte a su médico antes de utilizar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Información sobre los componentes de Recipolim

Este medicamento contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

3. USO APROPIADO DE RECIPOLIM

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

- El médico le dirá cuánto sirolimus debe tomar y cuándo tomarlo. No cambie la dosis de sirolimus a menos que el médico se lo indique.
- Si también toma ciclosporina, debe tomar el sirolimus y la ciclosporina con aproximadamente 4 horas de diferencia.
- No deje de tomar el sirolimus ni los otros medicamentos antirrechazo a menos que el médico se lo indique.
- El médico controlará la concentración de sirolimus que tiene en sangre y podría cambiar la dosis de sirolimus en función de los resultados de los análisis de sangre.
- El sirolimus se toma por boca una vez al día.
- No triture, mastique ni divida los comprimidos de sirolimus. Informe al médico si no puede tragar los comprimidos de sirolimus.
- Tome cada dosis de sirolimus de la misma manera, ya sea con o sin alimentos. Los alimentos pueden influir la cantidad de fármaco que entra en el torrente sanguíneo. No tome el sirolimus con jugo de pomelo.

Tomar cada dosis de sirolimus de la misma manera ayuda a mantener más estables las concentraciones sanguíneas de sirolimus.

Si toma más Recipolim del que debe

Si ha tomado una dosis mayor de la indicada, comuníquese con un médico o acuda al departamento de urgencias del hospital más cercano de inmediato.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología de:

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

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

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Recipolim puede causar efectos secundarios graves, como los siguientes:

- **Mayor riesgo de contraer infecciones.** Pueden ocurrir infecciones graves, incluidas infecciones causadas por virus, bacterias y hongos (levaduras). El médico puede administrarle medicamentos para ayudar a prevenir algunas de estas infecciones.
Llame al médico de inmediato si tiene síntomas de infección que incluyen fiebre o escalofríos durante el tratamiento con sirolimus.
- **Mayor riesgo de tener determinados tipos de cáncer.** Las personas que toman sirolimus tienen un mayor riesgo de tener linfoma y otros tipos de cáncer, especialmente cáncer de piel. Hable con el médico acerca de este riesgo.

Otros efectos adversos serios que pueden ocurrir:

- **Reacciones alérgicas graves.** Informe al médico o busque ayuda médica de inmediato si tiene alguno de los siguientes síntomas de una reacción alérgica:
 - hinchazón del rostro, los ojos o la boca;
 - dificultad para respirar o sibilancia;
 - opresión en la garganta;
 - dolor u opresión en el pecho;
 - mareos o desmayos;
 - erupción o descamación de la piel.
- **Hinchazón (edema).** Puede acumularse líquido en las manos y pies, y en varios tejidos del cuerpo, incluso en la bolsa que rodea el corazón y los pulmones. Llame al médico si tiene dificultad para respirar.
- **Cicatrización deficiente de heridas.** El sirolimus puede hacer que las heridas cicatricen lentamente o que no cicatricen bien. Informe al médico si presenta enrojecimiento o supuración, si la herida no cicatriza o si se abre.
- **Aumento del colesterol y los triglicéridos (lípidos o grasa) en la sangre.** El médico debe realizar análisis de sangre para controlar los lípidos durante el tratamiento con sirolimus. El médico puede recetarle un tratamiento que incluye dieta, ejercicio o medicamentos si la concentración de lípidos es demasiado elevada. Durante el tratamiento con sirolimus, el colesterol y los triglicéridos en la sangre pueden permanecer altos incluso si sigue el plan de tratamiento indicado.
- **Efectos sobre el funcionamiento renal.** Cuando el sirolimus se toma junto con la ciclosporina, el funcionamiento del riñón trasplantado puede verse afectado. El médico debe realizar pruebas con regularidad para controlar el funcionamiento renal mientras tome sirolimus con ciclosporina.
- **Aumento de proteínas en la orina.** El médico puede examinar regularmente la concentración de proteínas en la orina.

- **Mayor riesgo de infecciones por virus.**
 - Determinados virus pueden vivir en el organismo y causar infecciones activas cuando el sistema inmunitario está débil. El virus BK puede afectar el funcionamiento del riñón trasplantado y hacer que deje de funcionar.
 - Un determinado virus puede causar una infección cerebral grave y poco frecuente llamada leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). La LMP suele causar la muerte o una discapacidad grave. Llame al médico de inmediato si observa algún problema médico nuevo o que empeora, como, por ejemplo, lo siguiente:
 - Desorientación.
 - Cambio repentino en el pensamiento, la forma de caminar, la fuerza en un lado del cuerpo.
 - Otros problemas que han durado varios días.
- **Trastornos pulmonares o respiratorios.** Esto a veces puede llevar a la muerte. Informe al médico si tiene tos nueva o que empeora, dificultad para respirar, falta de aire o cualquier trastorno respiratorio nuevo. Es posible que el médico deba suspender el sirolimus o disminuir la dosis.
- **Trastornos de la coagulación sanguínea.** Cuando el sirolimus se toma junto con la ciclosporina o con tacrolimus, puede aparecer un problema de la coagulación sanguínea. Informe al médico si tiene hemorragia o aparición inexplicable de moretones.

Los efectos secundarios más frecuentes de sirolimus en receptores de trasplante de riñón incluyen los siguientes:

- Presión arterial elevada.
- Dolor (incluso dolor de estómago y articular).
- Diarrea.
- Dolor de cabeza.
- Fiebre.
- Infección urinaria.
- Disminución de los glóbulos rojos (anemia).
- Náuseas.
- Disminución de las plaquetas (glóbulos que ayudan a que la sangre coagule).
- Aumento del azúcar en la sangre (diabetes).

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

5. CONSERVACIÓN DE RECIPOLIM

Conservar a temperatura ambiente hasta 25°C. Mantener el frasco bien cerrado.

No utilice ese medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Fórmula

Cada comprimido de Recipolim 1 mg contiene:

Sirolimus 1 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato NF 126,00 mg, Celulosa microcristalina (AVICEL PH 200) 32,00 mg, Celulosa microcristalina (AVICEL PH 105) 3,25 mg, Polietilenglicol 8000 NF 20,00 mg, Polietilenglicol 0,86 mg, Estearato de magnesio NF 2,00 mg, Opaglos transparente NA 7150 10,00mg, Manitol 52.00 mg, Hipromelosa 5 CP 28,09 mg, Poloxámero 188 1,00 mg, Sacarosa 5,00 mg, Vitamina E 0,10 mg, Etilcelulosa NF 1,72 mg, Dióxido de titanio 2,50 mg, Cera carnauba NF 0,10 mg, Opacode rojo cs

Cada comprimido recubierto de Recipolim 2 mg contiene:

Sirolimus2 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato NF 126,00 mg, Celulosa microcristalina (AVICEL PH 200) 32,00 mg, Celulosa microcristalina (AVICEL PH 105) 3,25 mg, Polietilenglicol 8000 NF 20,00 mg, Polietilenglicol 0,86 mg, Estearato de magnesio NF 2,00 mg, Opaglos transparente NA 7150 10,00mg, Manitol 52.00 mg, Hipromelosa 5 CP 28,09 mg, Poloxámero 188 1,00 mg, Sacarosa 5,00 mg, Vitamina E 0,10 mg, Etilcelulosa NF 1,72 mg, Dióxido de titanio 2,50 mg, Óxido de hierro amarillo 0,375 mg, Óxido de hierro rojo 0,005 mg, Cera carnauba NF 0,10 mg, Opacode rojo cs

Presentaciones

Recipolim 1 mg: Envases conteniendo 1 frasco con 60 comprimidos.

Recipolim 2 mg: Envases conteniendo 1 frasco con 30 comprimidos.

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde: 0800-333-1234".

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° ____.

Elaborado en:

Dr. Reddy's Laboratories Limited

FTO 7 – Plot N°. P1 a P9, Phase-III, VSEZ, Duvvada

Visakhapatnam District, Andhra Pradesh, 530046, India.

Importado por:

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 – C1429DUC – Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic – Químico, Farmacéutico.

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111

www.novartis.com.ar

Última revisión: agosto 2019 (PI 0618). Aprobado por Disposición N° ____.


anmat
IMIRTZIAN Sergio
CUIL 20176058030


BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090

PROYECTO DE PROSPECTO

Recipolim® 1 mg – 2 mg

Sirolimus

Comprimidos

Industria India

Venta bajo receta archivada

FÓRMULA

Cada comprimido de Recipolim 1 mg contiene:

Sirolimus 1 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato NF, celulosa microcristalina (Avicel PH 200), celulosa microcristalina (Avicel PH 105), polietilenglicol 8000 NF, polietilenglicol, estearato de magnesio NF, Opaglos transparente NA 7150, manitol, hipromelosa 5 CP, poloxámero 188, sacarosa, vitamina E, etilcelulosa NF, dióxido de titanio, cera carnauba NF, Opacode rojo c.s.

Cada comprimido de Recipolim 2 mg contiene:

Sirolimus 2 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato NF, celulosa microcristalina (Avicel PH 200), celulosa microcristalina (Avicel PH 105), polietilenglicol 8000 NF, polietilenglicol, estearato de magnesio NF, Opaglos transparente NA 7150, manitol, hipromelosa 5 CP, poloxámero 188, sacarosa, vitamina E, etilcelulosa NF, dióxido de titanio, Óxido de hierro amarillo, Óxido de hierro rojo, cera carnauba NF, Opacode rojo c.s.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inmunosupresor.

Código ATC: L04AA10.

INDICACIONES

Sirolimus está indicado para la profilaxis del rechazo de órganos trasplantados en receptores de trasplante de riñón mayores de 13 años.

En pacientes con riesgo inmunitario elevado se recomienda usar los comprimidos de Sirolimus en conjunto con ciclosporina y corticoesteroides durante el primer año después del trasplante

En pacientes con riesgo inmunitario bajo a moderado, se recomienda usar inicialmente los comprimidos de Sirolimus en conjunto con ciclosporina y corticoesteroides. La ciclosporina debe interrumpirse entre dos y cuatro meses después del trasplante

En pacientes con riesgo inmunitario elevado se recomienda usar los comprimidos de Sirolimus en conjunto con ciclosporina y corticoesteroides durante el primer año después del trasplante.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Inmunosupresores, inmunosupresores selectivos.

Propiedades farmacodinámicas

Sirolimus es un inmunosupresor. Es una lactona macrocíclica producida por la bacteria *Streptomyces hygroscopicus*. Sirolimus también es conocido como rapamicina.

Mecanismo de acción

El sirolimus inhibe la activación y proliferación de linfocitos T, que se producen en respuesta a la estimulación antigénica y por citoquinas (interleucina [IL] -2, IL-4 e IL-15) por un mecanismo distinto al de otros inmunosupresores. El sirolimus también inhibe la producción de anticuerpos. En las células, el sirolimus se une a la inmunofilina —proteína 12 de unión a FK (FKBP-12)— para crear un complejo inmunosupresor. El complejo creado por el sirolimus y la FKBP-12 no tiene efecto sobre la actividad de la calcineurina. Este complejo se une e inhibe la activación de la diana farmacodinámica de la rapamicina (mTOR), una quinasa reguladora clave. Esta inhibición suprime la proliferación de linfocitos T impulsada por las citocinas, lo cual, a su vez, impide que el ciclo celular avance de la fase G₁ a la fase S.

Los ensayos realizados en modelos experimentales demuestran que sirolimus prolonga la supervivencia del aloinjerto (riñón, corazón, islote de Langerhans, intestino delgado, páncreas y duodeno, y médula ósea) en ratones, ratas, cerdos o primates. Sirolimus revierte el rechazo agudo de aloinjertos de corazón y riñón en ratas, y prolonga la supervivencia del órgano trasplantado en ratas presensibilizadas. En algunos ensayos, el efecto inmunosupresor de sirolimus se prolonga hasta seis meses posteriores a la interrupción del tratamiento. Este efecto de inmunotolerancia es específico del aloantígeno.

En modelos de roedores de enfermedades autoinmunitarias, el sirolimus suprime los episodios inmunitarios asociados con el lupus eritematoso sistémico, la artritis inducida por colágeno, la diabetes autoinmunitaria tipo I, la miocarditis autoinmunitaria, la encefalomiелitis alérgica experimental, el rechazo inverso (enfermedad de injerto contra huésped) y la uveoretinitis autoinmunitaria.

Sirolimus administrado por vía oral, con una pauta posológica de 2 mg/día y 5 mg/día, redujo significativamente la incidencia de rechazo del órgano trasplantado en receptores de trasplante de riñón con riesgo inmunitario bajo a moderado a los seis meses después del trasplante, en comparación con los pacientes tratados con azatioprina o con placebo. No se observó una eficacia teórica superior demostrable de la dosis de mantenimiento diaria de 5 mg con una dosis de carga de 15 mg sobre la dosis de mantenimiento diaria de 2 mg con una dosis de carga de 6 mg. Se debe realizar un monitoreo farmacoterapéutico para mantener las concentraciones de sirolimus dentro del intervalo deseado trasplante.

Propiedades farmacocinéticas

Se determinó la actividad farmacocinética de sirolimus después de la administración oral en voluntarios sanos, pacientes pediátricos, pacientes con insuficiencia hepática y receptores de trasplante de riñón.

En la Tabla 1, se resumen los parámetros farmacocinéticos de sirolimus en receptores adultos de trasplante de riñón con riesgo inmunitario bajo a moderado después de una dosis múltiple de sirolimus de 2 mg al día, en politerapia con ciclosporina y corticoesteroides.

Tabla 1. Parámetros farmacocinéticos (media ± de) de sirolimus en estado de equilibrio en receptores adultos de trasplante de riñón con riesgo inmunitario bajo a moderado después de la administración de 2 mg diarios de sirolimus^{a, b}

	Dosis múltiple (dosis diaria)	
	Solución	Comprimidos
C _{máx.} (ng/ml)	14,4 ± 5,3	15 ± 4,9
t _{máx.} (h)	2,1 ± 0,8	3,5 ± 2,4

ABC (ng.h/ml)	194 ± 78	230 ± 67
C _{mín.} (ng/ml) ^c	7,1 ± 3,5	7,6 ± 3,1
CL/F (ml/h/kg)	173 ± 50	139 ± 63

a: En presencia de ciclosporina administrada cuatro horas antes de sirolimus.

b: En función de los datos recopilados uno y tres meses después del trasplante.

c: C_{mín.} promedio durante seis meses.

Las concentraciones de sirolimus en sangre entera, según lo medido por CL/EM/EM en receptores de trasplante de riñón, se correlacionaron significativamente con el ABC_{t,ss}.

Tras la administración repetida, dos veces al día sin una dosis de carga inicial en un ensayo de dosis múltiples, la concentración mínima media de sirolimus aumentó aproximadamente de dos a tres veces durante los seis días iniciales de tratamiento, momento en el que se alcanzó el estado de equilibrio. Una dosis de carga de tres veces la dosis de mantenimiento proporcionará concentraciones cercanas al estado de equilibrio después de un día en la mayoría de los pacientes trasplante.

Absorción

Después de la administración de la solución oral de sirolimus, la media del tiempo transcurrido hasta alcanzar la concentración máxima (t_{máx.}) de sirolimus son de aproximadamente una hora y dos horas en voluntarios sanos y en receptores de trasplante de riñón, respectivamente. La disponibilidad sistémica de sirolimus es baja y fue aproximadamente el 14 % después de la administración de la solución oral de sirolimus. En voluntarios sanos, la biodisponibilidad media de sirolimus después de la administración del comprimido fue de aproximadamente un 27 % más que la correspondiente a la solución. Los comprimidos de sirolimus no son bioequivalentes a la solución; sin embargo, la equivalencia clínica se ha demostrado con la presentación de 2 mg. Las concentraciones de sirolimus, después de la administración de la solución oral en receptores estables de trasplante de riñón, son proporcionales a la dosis (entre 3 y 12 mg/m²).

Efecto de los alimentos

Para minimizar la variabilidad en las concentraciones de sirolimus, tanto la solución oral como los comprimidos deben tomarse siempre con comida o sin trasplante. En voluntarios sanos, los alimentos ricos en grasas (861,8 kcal; 54,9 % kcal de grasa) aumentaron la exposición total media (ABC) de sirolimus en un 23 % a un 35 %, en comparación con el ayuno. El efecto de los alimentos sobre la C_{máx.} media de sirolimus fue heterogéneo y varió en función de la forma farmacéutica de sirolimus evaluada.

Distribución

La proporción media (± DE) de sangre y plasma obtenida con el sirolimus fue de 36 ± 18 en receptores estables de trasplante de riñón, lo que indica que el sirolimus se divide ampliamente en los distintos glóbulos sanguíneos. El volumen medio de distribución (V_{ss}/F) de sirolimus es de 12 ± 8 l/kg. El sirolimus se une extensivamente (alrededor del 92 %) a las proteínas plasmáticas humanas, sobre todo a la albúmina sérica (97 %), a la glucoproteína ácida α₁ y a las lipoproteínas.

Metabolismo

El sirolimus es un sustrato del CYP3A4 y de la gpP que se metaboliza principalmente en la pared intestinal y en el hígado, y está sujeto a un contratransporte por parte de los enterocitos del intestino delgado hacia la luz intestinal. Los inhibidores del CYP3A4 y de la gpP aumentan las concentraciones de sirolimus, mientras que los inductores de dichas proteínas disminuyen las concentraciones del fármaco trasplante. El sirolimus se metaboliza ampliamente por O-desmetilación o hidroxilación. En sangre entera, se pueden identificar siete (7) metabolitos principales, incluidos los hidroxil-, demetilo e hidroxidemetilo.

Algunos de estos metabolitos también pueden detectarse en muestras de plasma, heces y orina. El sirolimus es el componente principal en la sangre entera humana y contribuye a más del 90 % de la actividad inmunosupresora.

Eliminación

Después de una dosis única de solución oral de sirolimus [^{14}C] en voluntarios sanos, la mayor parte (91 %) de la radiactividad se recuperó de las heces, y solo una cantidad menor (2,2 %) se excretó en la orina. El valor de la media \pm DE de la semivida de eliminación terminal ($t_{1/2}$) de sirolimus después de la administración múltiple en receptores estables de trasplante de riñón fue de alrededor de 62 ± 16 horas.

Concentraciones de sirolimus (equivalente cromatográfico) observadas en ensayos clínicos en fase III:

Se observaron las siguientes concentraciones de sirolimus (equivalente cromatográfico) en ensayos clínicos en fase III sobre la profilaxis del rechazo de órganos trasplantados en receptores de trasplante de riñón bajo tratamiento *de novo*.

Tabla 2. Concentraciones mínimas de sirolimus en sangre entera observadas en receptores de trasplante de riñón que participaron en ensayos en fase III

Población de pacientes (número de ensayo)	Tratamiento	Año 1		Año 3	
		Media (ng/ml)	Percentiles 10 a 90 (ng/ml)	Media (ng/ml)	Percentiles 10 a 90 (ng/ml)
Riesgo bajo a moderado (Ensayos 1 y 2)	Sirolimus (2 mg/día) + CsA	7,2	3,6 a 11	-	-
	Sirolimus (5 mg/día) + CsA	14	8 a 22	-	-
Riesgo bajo a moderado (Ensayo 3)	Sirolimus + CsA	8,6	5 a 13 ^a	9,1	5,4 a 14
	Sirolimus en monoterapia	19	14 a 22 ^a	16	11 a 22
Riesgo elevado (Ensayo 4)	Sirolimus + CsA	15,7	5,4 a 27,3 ^b	-	-
		11,8	6,2 a 16,9 ^c		
		11,5	6,3 a 17,3 ^d		

a: Meses 4 a 12.

b: Hasta la semana 2; la C_{min} observada de CsA fue de 217 (56 a 432) ng/ml.

c: Semanas 2 a 26; la C_{min} observada de CsA fue de 174 (71 a 288) ng/ml.

d: Semanas 26 a 52; la C_{min} observada de CsA fue de 136 (54,5 a 218) ng/ml.

La interrupción de la ciclosporina y los aumentos concurrentes en las concentraciones mínimas de sirolimus a estado estacionario tardaron aproximadamente seis semanas. Después de la interrupción de la ciclosporina, se requirieron dosis mayores de sirolimus debido a la ausencia de inhibición del metabolismo de este último y al transporte de la ciclosporina, y también para lograr mayores concentraciones mínimas de sirolimus durante la administración con concentración controlada trasplante.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

El sirolimus se administró como dosis oral única en pacientes con funcionamiento hepático normal y en pacientes con clasificación de Child-Pugh A (leve), B (moderada) o C (insuficiencia hepática grave). En comparación con los valores del grupo de funcionamiento hepático normal, los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada y grave tuvieron valores medios del ABC de sirolimus un 43 %, 94 % y 189 % más alto, respectivamente, sin diferencias estadísticamente significativas en la $C_{máx.}$ media. A medida que aumentaba la gravedad de la insuficiencia hepática, hubo un aumento constante en la media del $t_{1/2}$ y una disminución en la depuración media de sirolimus normalizada en función del peso corporal (CL/F/kg).

La dosis de mantenimiento de sirolimus debe reducirse en aproximadamente un tercio en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, y en aproximadamente la mitad en pacientes con insuficiencia hepática trasplante. No es necesario modificar la dosis de carga de sirolimus en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada y grave. Es necesario realizar un monitoreo farmacoterapéutico en todos los pacientes con insuficiencia hepática trasplante.

Insuficiencia renal

Se desconoce el efecto de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de sirolimus. Sin embargo, existe una excreción renal mínima (2,2 %) del fármaco o de sus metabolitos en voluntarios sanos. No es necesario ajustar las dosis de carga y de mantenimiento de sirolimus en pacientes con insuficiencia renal trasplante.

Receptores pediátricos de trasplante de riñón

Se recopiló la información farmacocinética de sirolimus en ensayos de concentración controlada con receptores pediátricos de trasplante de riñón que también estaban recibiendo ciclosporina y corticoesteroides. Los intervalos deseados para las concentraciones mínimas fueron de 10 a 20 ng/ml para los 21 niños que recibieron los comprimidos, o de 5 a 15 ng/ml para el niño que recibió la solución oral. Los niños de seis a 11 años ($n = 8$) recibieron dosis medias \pm DE de $1,75 \pm 0,71$ mg/día ($0,064 \pm 0,018$ mg/kg, $1,65 \pm 0,43$ mg/m²). Los niños de 12 a 18 años ($n = 14$) recibieron dosis medias \pm DE de $2,79 \pm 1,25$ mg/día ($0,053 \pm 0,0150$ mg/kg, $1,86 \pm 0,61$ mg/m²). Al momento de la toma de muestras de sirolimus para la evaluación farmacocinética, la mayoría (80 %) de estos pacientes pediátricos recibieron la dosis de sirolimus 16 horas después de la dosis de ciclosporina una vez al día. Consulte la Tabla 3 a continuación.

Tabla 3. Parámetros farmacocinéticos (media \pm de) de sirolimus en receptores pediátricos de trasplante de riñón (dosis múltiple con concentración controlada) ^{a, b}

Edad (años)	n	Peso corporal (kg)	$C_{máx.,ss}$ (ng/ml)	$t_{máx.,ss}$ (h)	$C_{mín.,ss}$ (ng/ml)	$ABC_{\tau,ss}$ (ng.h/ml)	CL/F ^a (ml/h/kg)	CL/F ^a (l/h/m ²)
6 a 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 a 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 en politerapia con solución oral de ciclosporina o cápsulas de ciclosporina.

b: Medido por cromatografía líquida o espectrometría de masas en tándem (CL/EM/EM).

c: Depuración de la dosis oral ajustada según el peso corporal (kg) o el área de superficie corporal (m²).

La Tabla 4 resume la información farmacocinética obtenida en pacientes pediátricos dializados con insuficiencia renal crónica.

Tabla 4. Parámetros farmacocinéticos (media \pm de) de sirolimus en pacientes pediátricos con nefropatía en estadio terminal mantenidos mediante hemodiálisis o diálisis peritoneal (dosis única de 1, 3, 9, 15 mg/m²)*

Grupo etario (años)	n	t _{máx.} (h)	t _{1/2} (h)	CL/F/peso (ml/h/kg)
5 a 11	9	1,1 ± 0,5	71 ± 40	580 ± 450
12 a 18	11	0,79 ± 0,17	55 ± 18	450 ± 232

* Todos los pacientes recibieron solución oral de sirolimus.

Población geriátrica

Los ensayos clínicos con sirolimus no incluyeron una cantidad suficiente de pacientes mayores de 65 años para determinar si estos responderán de manera diferente que los pacientes más jóvenes. Después de la administración de la solución oral o de los comprimidos de sirolimus, los datos respecto de la concentración de sirolimus en receptores de trasplante de riñón mayores de 65 años de edad fueron similares a los de la población adulta de 18 a 65 años de edad.

Sexo

La depuración de sirolimus en los varones fue un 12 % más baja que en las mujeres; los varones tuvieron un t_{1/2} significativamente más largo que las mujeres (72,3 horas frente a 61,3 horas). No se recomienda ajustar la dosis en función del sexo.

Raza

En los ensayos en fase III sobre la profilaxis del rechazo de órganos trasplantados en receptores de trasplante de riñón tratados con solución o comprimidos de sirolimus y solución oral de ciclosporina o cápsulas de ciclosporina, no hubo diferencias significativas en las concentraciones medias de sirolimus a lo largo del tiempo entre los pacientes de raza negra (n = 190) y no negra (n = 852) durante los primeros seis meses después del trasplante.

Interacciones farmacológicas

Se ha determinado que el sirolimus es un sustrato tanto del CYP3A4 como de la gpP. A continuación, se describe la interacción farmacocinética entre el sirolimus y los fármacos administrados en politerapia con él. No se han realizado ensayos de interacción farmacológica con otros fármacos distintos a los que se describen a continuación.

Ciclosporina: la ciclosporina es un sustrato e inhibidor del CYP3A4 y de la gpP. El sirolimus debe tomarse cuatro horas después de la administración de la solución oral de ciclosporina o las cápsulas de ciclosporina. Las concentraciones de sirolimus pueden disminuir al interrumpir la ciclosporina, a menos que se aumente la dosis de sirolimus.

En un ensayo de interacción farmacológica de una sola dosis, 24 voluntarios sanos recibieron comprimidos de 10 mg de sirolimus simultáneamente o cuatro horas después de una dosis de cápsulas de ciclosporina de 300 mg. Respecto de la politerapia, la C_{máx.} media y el ABC aumentaron en un 512 % y un 148 %, respectivamente, en relación con la administración de sirolimus en monoterapia. Sin embargo, cuando el sirolimus se administró cuatro horas después de la administración de ciclosporina, tanto la C_{máx.} como el ABC de sirolimus aumentaron en solo un 33 % en comparación con la administración de sirolimus en monoterapia.

En un ensayo de interacción farmacológica de una sola dosis, a 24 voluntarios sanos se le administró solución oral de 10 mg de sirolimus simultáneamente o cuatro horas después de una dosis de ciclosporina 300 mg. Respecto de la politerapia, la C_{máx.} media y el ABC de sirolimus, luego de la administración simultánea, aumentaron en un 116 % y un 230 %, respectivamente, en relación con la administración de sirolimus en monoterapia.

Sin embargo, cuando el sirolimus se administró cuatro horas después de ciclosporina, la C_{máx.} y el ABC de sirolimus aumentaron solo en un 37 % y un 80 %, respectivamente, en comparación con la administración de sirolimus en monoterapia.

En un ensayo de interacción farmacológica cruzada de una sola dosis, 33 voluntarios sanos recibieron 5 mg de solución oral de sirolimus en monoterapia, dos horas antes y dos horas después de una dosis de 300 mg de ciclosporina. Cuando el sirolimus se administró dos horas antes de ciclosporina, la $C_{m\acute{a}x.}$ y el ABC de sirolimus fueron similares a los obtenidos con la administración de sirolimus en monoterapia. Sin embargo, cuando el sirolimus se administró dos horas después, la $C_{m\acute{a}x.}$ media y el ABC de sirolimus aumentaron en un 126 % y un 141 %, respectivamente, en relación con la administración de sirolimus en monoterapia.

La media de la $C_{m\acute{a}x.}$ y el ABC de la ciclosporina no variaron significativamente al administrar sirolimus por vía oral de forma simultánea o cuatro horas después de ciclosporina. Sin embargo, después de la administración de sirolimus en dosis múltiples cuatro horas después de ciclosporina en pacientes que recibieron un trasplante de riñón hacía más de seis meses, se redujo la depuración de la dosis oral de ciclosporina, y se redujeron las dosis más bajas de ciclosporina necesarias para mantener la concentración deseada de ciclosporina.

En un ensayo de dosis múltiples en 150 pacientes con psoriasis, se administró sirolimus con una pauta de 0,5; 1,5 y 3 mg/m²/día simultáneamente con solución oral de ciclosporina con una pauta de 1,25 mg/kg/día. El aumento en las concentraciones promedio de sirolimus varió entre un 67 % y un 86 % en relación con la administración de sirolimus sin ciclosporina. La variabilidad entre los pacientes (CV%) respecto de las concentraciones mínimas de sirolimus fue del 39,7 % al 68,7 %. No hubo un efecto significativo de sirolimus en dosis múltiples sobre las concentraciones mínimas de la ciclosporina después de la administración de solución oral de ciclosporina. Sin embargo, el CV% fue mayor (intervalo del 85,9 % al 165 %) que en ensayos anteriores.

Diltiazem: el diltiazem es un sustrato e inhibidor del CYP3A4 y de la gpP. Deben controlarse las concentraciones de sirolimus, y puede ser necesario ajustar la dosis. La administración oral simultánea de 10 mg de solución oral de sirolimus y 120 mg de diltiazem en 18 voluntarios sanos influyó significativamente sobre la biodisponibilidad de sirolimus. La $C_{m\acute{a}x.}$, el $t_{m\acute{a}x.}$ y el ABC de sirolimus aumentaron 1,4; 1,3 y 1,6 veces, respectivamente.

El sirolimus no influyó sobre la farmacocinética del diltiazem ni sus metabolitos, desacetildiltiazem y desmetildiltiazem.

Eritromicina: la eritromicina es un sustrato e inhibidor del CYP3A4 y de la gpP. No se recomienda la administración simultánea de la solución oral o los comprimidos de sirolimus y la eritromicina. La administración oral simultánea de 2 mg diarios de solución oral de sirolimus y 800 mg cada ocho horas de eritromicina —en forma de comprimidos de eritromicina etilsuccinato en estado de equilibrio— a 24 voluntarios sanos influyó significativamente la biodisponibilidad de sirolimus y de la eritromicina. La $C_{m\acute{a}x.}$ y el ABC de sirolimus aumentaron 4,4 y 4,2 veces, respectivamente, y el $t_{m\acute{a}x.}$ lo hizo en 0,4 h. La $C_{m\acute{a}x.}$ y el ABC de la eritromicina aumentaron 1,6 y 1,7 veces, respectivamente, y el $t_{m\acute{a}x.}$ lo hizo en 0,3 h.

Ketoconazol: el ketoconazol es un inhibidor potente del CYP3A4 y de la gpP. No se recomienda la administración simultánea de la solución oral o los comprimidos de sirolimus y el ketoconazol. La administración del ketoconazol en dosis múltiples influyó significativamente sobre la velocidad y el grado de absorción, y la exposición al sirolimus después de la administración de la solución oral, como se refleja en los aumentos en la $C_{m\acute{a}x.}$, el $t_{m\acute{a}x.}$ y el ABC de dicho fármaco — 4,3 veces, 38 % y 10,9 veces, respectivamente. Sin embargo, el $t_{1/2}$ terminal de sirolimus no cambió. La dosis única de sirolimus no influyó sobre las concentraciones plasmáticas del ketoconazol a 12 horas en estado de equilibrio.

Rifampicina: la rifampicina es un inductor potente del CYP3A4 y de la gpP. No se recomienda la administración simultánea de la solución oral o los comprimidos de sirolimus y la rifampicina. En pacientes en los que está indicada la rifampicina, se deben contemplar fármacos alternativos con menor potencial de inducción enzimática. El

pretratamiento de 14 voluntarios sanos con dosis múltiples de 600 mg diarios de rifampicina durante 14 días, seguidas de una dosis única de 20 mg de solución oral de sirolimus, disminuyó en gran medida el ABC y la $C_{m\acute{a}x}$ de sirolimus en aproximadamente un 82 % y un 71 %, respectivamente.

Verapamilo: el verapamilo es un sustrato e inhibidor del CYP3A4 y de la gpP. Deben controlarse las concentraciones de sirolimus, y puede ser necesario ajustar la dosis. La administración simultánea de 2 mg diarios de solución oral de sirolimus y 180 mg cada 12 horas de verapamilo en estado de equilibrio en 25 voluntarios sanos influyó significativamente sobre la biodisponibilidad de sirolimus y el verapamilo. La $C_{m\acute{a}x}$ y el ABC aumentaron 2,3 y 2,2 veces, respectivamente, sin cambios sustanciales en el $t_{m\acute{a}x}$. La $C_{m\acute{a}x}$ y el ABC del enantiómero S(-) farmacológicamente activo del verapamilo aumentaron 1,5 veces, y el $t_{m\acute{a}x}$ se redujo en 1,2 h.

Fármacos que pueden ser administrarse de forma simultánea sin ajustar la dosis

No se observaron interacciones farmacológicas farmacocinéticas de trascendencia clínica en los ensayos de los siguientes fármacos. El sirolimus y estos fármacos pueden administrarse de forma simultánea sin ajustar la dosis.

- Aciclovir.
- Atorvastatina.
- Digoxina.
- Gliburida.
- Nifedipino.
- Norgestrel/etinilestradiol.
- Prednisolona.
- Sulfametoxazol/trimetoprima.

Otras interacciones farmacológicas

No se recomienda la administración simultánea de sirolimus con otros inhibidores (como el voriconazol, el itraconazol, la telitromicina o la claritromicina) o inductores (como la rifabutina) potentes del CYP3A4 o la gpP. En pacientes en los que se indican inhibidores o inductores potentes del CYP3A4, deben contemplarse fármacos alternativos con menor potencial de inhibición o inducción del CYP3A4.

Se debe tener cuidado al administrar de forma simultánea con el sirolimus fármacos u otras sustancias que sean sustratos, inhibidores o inductores del CYP3A4. Estos son algunos ejemplos de otros fármacos que tienen el potencial de aumentar las concentraciones en sangre de sirolimus:

- Bloqueantes de los canales de calcio: nicardipino.
- Antifúngicos: clotrimazol, fluconazol.
- Antibióticos: troleandomicina.
- Procinéticos digestivos: cisaprida, metoclopramida.
- Otros fármacos: bromocriptina, cimetidina, danazol, inhibidores de la proteasa (por ejemplo, los que se usan para tratar el VIH y la hepatitis C, como ritonavir, indinavir, boceprevir y telaprevir).

Estos son algunos ejemplos de otros fármacos que tienen el potencial de disminuir las concentraciones de sirolimus:

- Anticonvulsivos: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína.
- Antibióticos: rifapentina.

Interacciones entre el fármaco y los alimentos

El jugo de pomelo reduce el metabolismo de los fármacos mediado por el CYP3A4. Por lo tanto, no debe tomarse junto con el sirolimus.

Interacciones entre el fármaco y las hierbas

La hierba de san Juan (*Hypericum perforatum*) induce el CYP3A4 y la gpP. Dado que el sirolimus es un sustrato tanto del CYP3A4 como de la gpP, existe la posibilidad de que el uso de la hierba de san Juan en pacientes que reciben sirolimus reduzca las concentraciones de este último.

Datos preclínicos sobre seguridad

Se realizaron ensayos sobre la carcinogénesis en ratones y ratas. En un ensayo de 86 semanas realizado en ratones hembras con una dosis de sirolimus entre 30 y 120 veces mayor que la dosis clínica diaria de 2 mg (ajustada en función del área de superficie corporal), en comparación con los controles, hubo un aumento estadísticamente significativo en los casos de linfoma maligno con todas las variaciones de dosis. En un segundo ensayo realizado en ratones con dosis entre 3 y 16 veces mayores que la dosis clínica (ajustada en función del área de superficie corporal), los casos de adenoma hepatocelular y carcinoma en los machos se consideraron relacionados con el sirolimus. En el ensayo con ratas de 104 semanas con dosis iguales o inferiores que la dosis clínica de 2 mg diarios (ajustada en función del área de superficie corporal), no hubo hallazgos significativos.

Sirolimus no demostró genotoxicidad en el ensayo de mutación inversa bacteriana *in vitro*, el ensayo de aberración cromosómica de las células de ovario de hámster chino, el ensayo de mutación directa de células de linfoma de ratón ni el ensayo de micronúcleos de ratón *in vivo*.

La fecundidad disminuyó levemente tanto en ratas macho como en las hembras después de la administración oral de sirolimus en dosis aproximadamente 10 veces o 2 veces, respectivamente, mayores que la dosis clínica de 2 mg diarios (ajustada en función del área de superficie corporal). En ratas macho, se observó atrofia de los testículos, epidídimo, próstata y túbulos seminíferos, o reducción en el número de espermatozoides. En ratas hembras, se observó tamaño reducido de ovarios y útero. La reducción del número de espermatozoides en ratas macho fue reversible tras la interrupción del fármaco en uno de los ensayos. También se observó degeneración de los túbulos seminíferos en un ensayo de cuatro semanas de duración con sirolimus intravenoso en monos, con una dosis aproximadamente igual a la dosis clínica (ajustada en función del área de superficie corporal).

POSOLOGÍA - DOSIFICACIÓN / FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Los comprimidos de sirolimus deben tomarse por vía oral una vez al día, con comida o sin ella. Los comprimidos no deben triturarse, masticarse ni escupirse.

Pauta posológica general para receptores de trasplante de riñón

La dosis inicial de los comprimidos de sirolimus debe administrarse lo antes posible después del trasplante. Se recomienda tomar los comprimidos de sirolimus cuatro horas después de la solución oral de ciclosporina o de las cápsulas de ciclosporina.

Los ajustes frecuentes de la dosis de comprimidos de sirolimus en función de las concentraciones del medicamento en situación de no equilibrio pueden provocar sobredosis o dosis insuficientes, pues el sirolimus tiene una semivida larga. Una vez que se ajusta la dosis de mantenimiento de los comprimidos de sirolimus, los pacientes deben continuar con la nueva dosis de mantenimiento durante al menos 7 a 14 días antes de realizar otro ajuste y control de la concentración.

En la mayoría de los pacientes, los ajustes de la dosis pueden basarse en una proporción sencilla: nueva dosis de comprimidos de sirolimus = dosis actual x (concentración deseada/concentración actual).

Se debe contemplar una dosis de carga, además de una nueva dosis de mantenimiento, cuando sea necesario aumentar las concentraciones mínimas de sirolimus: dosis de carga de sirolimus = 3 x (nueva dosis de mantenimiento - dosis de mantenimiento actual).

La dosis máxima de comprimidos de sirolimus administrada en forma diaria no debe superar los 40 mg. Si se calcula que una dosis diaria supera los 40 mg debido a la incorporación de la dosis de carga, esta última debe administrarse durante dos días. Las concentraciones mínimas de sirolimus deben controlarse durante un mínimo de tres a cuatro días después de la dosis de carga.

Receptores de trasplante de riñón con riesgo inmunitario bajo a moderado

Politerapia con comprimidos de sirolimus y ciclosporina

Para los receptores de trasplante de riñón con tratamiento *de novo*, se recomienda usar inicialmente los comprimidos de sirolimus en conjunto con ciclosporina y corticoesteroides. Se debe usar una dosis de carga de comprimidos de sirolimus equivalente al triple de la dosis de mantenimiento. Es decir, antes de la dosis de mantenimiento diaria de 2 mg, se debe administrar una dosis de carga de 6 mg. Se debe realizar un monitoreo farmacoterapéutico para mantener las concentraciones de sirolimus dentro del intervalo de trasplante.

Comprimidos de sirolimus tras la interrupción de la ciclosporina

Entre los dos y los cuatro meses posteriores al trasplante, debe interrumpirse la ciclosporina de forma gradual durante cuatro a ocho semanas, además de ajustar la dosis de los comprimidos de sirolimus para lograr concentraciones mínimas de este fármaco en sangre que se encuentren dentro del intervalo de referencia trasplante. Debido a que la ciclosporina inhibe el metabolismo y el transporte de sirolimus, las concentraciones de este último pueden disminuir al interrumpir la ciclosporina, a menos que se aumente la dosis de los comprimidos de sirolimus.

Receptores de trasplante de riñón con riesgo inmunitario elevado

En pacientes con riesgo inmunitario elevado, se recomienda usar los comprimidos de sirolimus en politerapia con ciclosporina y corticoesteroides durante los primeros 12 meses después del trasplante. No se han estudiado la seguridad y la eficacia teórica de esta politerapia en pacientes con riesgo inmunitario elevado después de los primeros 12 meses. Por lo tanto, tras los primeros 12 meses posteriores al trasplante, los ajustes en el tratamiento inmunosupresor deben realizarse en función del estado clínico del paciente.

En los pacientes que reciben tratamiento con comprimidos de sirolimus y con ciclosporina, los comprimidos de sirolimus deben administrarse con una dosis de carga de hasta 15 mg el primer día después del trasplante. A partir del segundo día, se administrará una pauta posológica inicial de mantenimiento de 5 mg/día. Entre los días cinco y siete, se deben controlar las concentraciones mínimas, de forma tal de ajustar la dosis diaria de comprimidos de sirolimus.

La pauta posológica inicial de la ciclosporina debe ser, como máximo, de 7 mg/kg/día en dosis divididas, y luego se ajustará la pauta posológica para lograr las concentraciones séricas mínimas deseadas. La prednisona debe administrarse con una pauta mínima de 5 mg/día.

Puede usarse un tratamiento de inducción de anticuerpos.

Monitoreo farmacoterapéutico

Se recomienda realizar un monitoreo de las concentraciones mínimas de sirolimus en todos los pacientes, en especial en los siguientes casos: pacientes propensos a tener un metabolismo alterado de los fármacos; pacientes mayores de 13 años que pesen menos de 40 kg; pacientes con insuficiencia hepática; al cambiar de los comprimidos de sirolimus a otra forma farmacéutica y durante la administración simultánea de inductores e inhibidores potentes del CYP3A4.

El monitoreo farmacoterapéutico no debe ser el único motivo para ajustar la pauta posológica de los comprimidos de sirolimus. Se debe prestar mucha atención a los signos y los síntomas clínicos, los resultados de la biopsia tisular y los parámetros de laboratorio.

Al usarse en conjunto con ciclosporina, el sirolimus debe mantener una concentración mínima dentro del intervalo de referencia. Una vez interrumpido el tratamiento con ciclosporina en receptores de trasplante de riñón con riesgo inmunitario bajo a moderado, las concentraciones mínimas deseadas de sirolimus deben ser de 16 a 24 ng/ml durante el primer año posterior al trasplante. Luego, la concentración deseada de sirolimus debe ser de 12 a 20 ng/ml.

Los intervalos recomendados para las concentraciones mínimas de sirolimus a 24 horas se basan en estudios de cromatografía. Actualmente, en la práctica clínica, las concentraciones séricas de sirolimus se miden tanto mediante cromatografía como mediante inmunoanálisis. Como el resultado de la medición de las concentraciones séricas de sirolimus depende del tipo de análisis utilizado, las concentraciones obtenidas mediante estos dos métodos no son intercambiables. Los ajustes del intervalo de referencia deben realizarse de acuerdo con el tipo de análisis utilizado para determinar las concentraciones mínimas de sirolimus. Dado que los resultados dependen del análisis y del laboratorio, y pueden cambiar con el tiempo, los ajustes del intervalo terapéutico de referencia deben realizarse con un conocimiento detallado del análisis del laboratorio específico utilizado. Por lo tanto, la comunicación con el laboratorio que realiza el análisis debe ser continua.

Poblaciones especiales

Pacientes con bajo peso corporal:

La pauta posológica inicial en pacientes mayores de 13 años que pesen menos de 40 kg debe ajustarse, según el área de superficie corporal, a 1 mg/m²/día. La pauta posológica de carga debe ser de 3 mg/m².

Pacientes con insuficiencia hepática:

Se recomienda que la pauta posológica de mantenimiento de los comprimidos de sirolimus se reduzca en aproximadamente un tercio, en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, y en aproximadamente la mitad en pacientes con insuficiencia hepática grave. No es necesario modificar la pauta posológica de carga de los comprimidos de sirolimus.

Pacientes con insuficiencia renal:

No es necesario ajustar la pauta posológica en pacientes con insuficiencia renal.

CONTRAINDICACIONES

El sirolimus está contraindicado en pacientes con alergia al sirolimus.

ADVERTENCIAS

Mayor susceptibilidad a infecciones y posible aparición de linfoma

La inmunosupresión puede aumentar la susceptibilidad a infecciones y la posible aparición de linfoma y otros tumores malignos, particularmente de la piel. Las tasas de linfoma/enfermedad linfoproliferativa observadas en los Estudios 1 y 2 fueron del 0,7 % al 3,2 % (en pacientes tratados con sirolimus) frente al 0,6 % al 0,8 % (grupo de control tratado con azatioprina y placebo). La supresión excesiva del sistema inmunitario también puede aumentar la susceptibilidad a infecciones, incluidas infecciones oportunistas como tuberculosis, infecciones fatales y sepsis. Los médicos con experiencia en tratamientos inmunosupresores y la atención de receptores de trasplante de riñón son los únicos habilitados para usar el sirolimus como profiláctico del rechazo de órganos trasplantados en dichos receptores. Los pacientes que tomen el medicamento deben recibir atención en centros que cuenten con los equipos y el

personal necesarios para realizar análisis de laboratorio y brindar el tratamiento complementario que corresponda. El médico responsable del tratamiento de mantenimiento debe contar con toda la información pertinente para realizar el seguimiento del paciente.

Trasplante de hígado: aumento de la mortalidad, rechazo del órgano trasplantado y trombosis de la arteria hepática

No se han determinado la seguridad y la eficacia teórica de sirolimus como tratamiento inmunosupresor en receptores de trasplante de hígado. Por lo tanto, tal uso no es recomendado. El uso de sirolimus se ha asociado con resultados adversos en pacientes después de un trasplante de hígado, incluido el aumento de la mortalidad, el rechazo del órgano trasplantado y la trombosis de la arteria hepática (TAH).

En un ensayo en receptores de trasplante de hígado y tratamiento *de novo*, el uso de sirolimus en politerapia con tacrolimus se asoció con un aumento de la mortalidad y el rechazo del órgano trasplantado (un 22 % en el grupo de politerapia frente a un 9 % en el grupo de tacrolimus en monoterapia). Muchos de estos pacientes tenían signos de infección al momento de la muerte o cerca de este.

En éste y otro ensayo en receptores de trasplante de hígado y tratamiento *de novo*, el uso de sirolimus en conjunto con ciclosporina o tacrolimus se asoció con un aumento de la TAH (un 7 % en el grupo de la politerapia frente a un 2 % en el grupo de control); la mayoría de los casos de TAH se produjeron dentro de los 30 días posteriores al trasplante, y la mayoría provocó el rechazo del órgano trasplantado o la muerte del paciente.

En un ensayo clínico en receptores estables de trasplante de hígado entre 6 y 144 meses después del trasplante y que recibieron un tratamiento basado en la calcineurina (CNI), se observó un aumento en la cantidad de muertes en el grupo que pasó a un tratamiento basado en el sirolimus, en comparación con el grupo que continuó con el tratamiento basado en la CNI, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa (3,8 % frente a 1,4 %).

Trasplante de pulmón: dehiscencia de la anastomosis bronquial

Se han notificado casos de dehiscencia de la anastomosis bronquial —la mayoría, fatales— en receptores de trasplante de pulmón y tratamiento *de novo* al usar el sirolimus como parte de un tratamiento inmunosupresor.

No se han determinado la seguridad y la eficacia teórica de sirolimus como tratamiento inmunosupresor en receptores de trasplante de pulmón. Por lo tanto, tal uso no es recomendado.

Reacciones alérgicas

La administración de sirolimus se ha relacionado con reacciones alérgicas, que incluyen reacciones anafilácticas/anafilactoides, angioedema, dermatitis exfoliativa y vasculitis por hipersensibilidad.

Angioedema

El uso de sirolimus se ha asociado con la aparición de angioedema. El uso simultáneo de sirolimus con otros medicamentos que se sabe que causan angioedema, como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), puede aumentar el riesgo de aparición de angioedema. La concentración elevada de sirolimus (en politerapia con inhibidores de la ECA o sin ellos) también puede agravar el angioedema. En algunos casos, el angioedema se resolvió con la interrupción o la reducción de la pauta posológica de sirolimus.

Retención de líquidos y cicatrización deficiente

Se han notificado casos de alteración o demora en la cicatrización de heridas en pacientes que recibieron sirolimus, incluidos linfocele y dehiscencia de la herida. Se ha demostrado *in vitro* que

los inhibidores de la diana farmacodinámica de rapamicina (mTOR), como el sirolimus, inhiben la producción de ciertos factores de crecimiento que pueden afectar la angiogénesis, la proliferación de fibroblastos y la permeabilidad vascular. El linfocelo, una complicación quirúrgica frecuente del trasplante de riñón, ocurrió significativamente más a menudo de forma dependiente de la dosis en pacientes tratados con sirolimus. Se deberán considerar las medidas apropiadas para minimizar tales complicaciones. Los pacientes con un índice de masa corporal (IMC) superior a 30 kg/m² pueden tener un mayor riesgo de cicatrización anormal de las heridas según los datos presentes en las publicaciones especializadas.

En pacientes bajo tratamiento con sirolimus, también se han notificado casos de retención de líquidos, incluidos edema periférico, linfedema, derrame pleural, ascitis y derrame pericárdico (incluidos derrames de trascendencia hemodinámica y taponamiento que requirieron intervención en niños y adultos).

Hiperlipidemia

Los casos de aumento del colesterol y los triglicéridos en sangre que requirieron tratamiento ocurrieron con mayor frecuencia en pacientes tratados con sirolimus, en comparación con los controles tratados con azatioprina o placebo. Hubo un aumento en la incidencia de hipercolesterolemia (del 43 % al 46 %) o hipertrigliceridemia (del 45 % al 57 %) en pacientes que recibieron sirolimus, en comparación con los controles tratados con placebo (23 % cada uno). Debe considerarse atentamente la relación entre los riesgos y los beneficios en pacientes con hiperlipidemia confirmada antes de iniciar un tratamiento inmunosupresor que incluya el sirolimus.

Debe controlarse a todos los pacientes que reciban sirolimus para detectar hiperlipidemia. Si se detecta, deben realizarse intervenciones como la dieta, el ejercicio y el uso de hipolipemiantes.

En ensayos clínicos de pacientes que recibieron sirolimus más ciclosporina o sirolimus después de la interrupción de la ciclosporina, hasta el 90 % de los pacientes requirieron tratamiento contra la hiperlipidemia e hipercolesterolemia con hipolipemiantes (por ejemplo, estatinas o fibratos). A pesar de dicho tratamiento, hasta el 50 % de los pacientes presentaban concentraciones séricas de colesterol en ayunas mayores de 240 mg/dl y triglicéridos por encima de las concentraciones recomendadas. La administración simultánea de sirolimus y los inhibidores de la HMG-CoA reductasa dio lugar a reacciones adversas, como elevaciones de la creatinina cinasa (CPK) (3 %), mialgia (6,7 %) y rabdomiólisis (<1 %). En estos ensayos, la cantidad de pacientes fue demasiado pequeña, y la duración del seguimiento, demasiado breve, para evaluar las repercusiones a largo plazo de sirolimus sobre la mortalidad por causas cardiovasculares.

Durante el tratamiento con sirolimus en politerapia con ciclosporina o sin ella, se debe controlar a los pacientes para detectar hiperlipidemia. Asimismo, se debe controlar a los pacientes que reciban un inhibidor de la HMG-CoA reductasa o un fibrato para detectar la posible aparición de rabdomiólisis y otros efectos adversos, como se describe en el prospecto de estos fármacos.

Disfunción renal

El funcionamiento renal debe controlarse atentamente durante la politerapia con sirolimus y ciclosporina, ya que la administración a largo plazo de dichos fármacos se ha asociado con disfunción renal. Se observó que los pacientes tratados con ciclosporina y sirolimus presentaban concentraciones más elevadas de creatinina sérica y tasas de filtración glomerular más bajas que los pacientes tratados con ciclosporina y placebo, o los controles tratados con azatioprina (Ensayos 1 y 2). La tasa de disfunción renal en estos ensayos fue mayor en los pacientes que recibieron sirolimus y ciclosporina que en los pacientes que recibieron el tratamiento de control.

El ajuste apropiado del tratamiento inmunosupresor, incluida la interrupción del tratamiento con sirolimus o con ciclosporina, debe considerarse en pacientes con concentraciones elevadas o crecientes de creatinina sérica. En pacientes con riesgo inmunitario bajo a moderado, la politerapia con ciclosporina durante más de cuatro meses después del trasplante solo debe considerarse cuando los beneficios superan los riesgos de este tratamiento en función de cada paciente en particular. Se debe tener cuidado al usar fármacos (por ejemplo, aminoglucósidos y anfotericina B) conocidos por tener un efecto perjudicial sobre el funcionamiento renal.

En pacientes con retraso en el funcionamiento del órgano trasplantado, el sirolimus puede retrasar la recuperación del funcionamiento renal.

Proteinuria

Se recomienda el monitoreo cuantitativo periódico de la excreción de proteínas en la orina. En un ensayo que evaluó el cambio del tratamiento con inhibidores de la calcineurina (CNI) al tratamiento con sirolimus en receptores de trasplante de riñón bajo tratamiento de mantenimiento entre 6 y 120 meses después del trasplante, se observó una mayor excreción de proteínas en la orina entre 6 y 24 meses después del cambio al sirolimus, en comparación con la continuación del tratamiento con CNI. Los pacientes con la mayor cantidad de excreción de proteínas en la orina antes del cambio al sirolimus fueron aquellos cuya excreción de proteínas aumentó más después del cambio. También se informó nefrosis de reciente aparición (síndrome nefrótico) como reacción adversa durante el tratamiento en el 2,2 % de los pacientes del grupo de cambio al sirolimus, en comparación con el 0,4 % en el grupo de pacientes que continuaron con la CNI. También se informaron valores de proteinuria que sugieren síndrome nefrótico (definidos como una proporción de proteínas urinarias y creatinina mayor de 3,5) en el 9,2 % del grupo de pacientes que cambiaron al sirolimus, en comparación con el 3,7 % del grupo de pacientes que continuó con la CNI.

En algunos pacientes, se observó una reducción en el grado de excreción de proteínas en la orina en casos individuales después de la interrupción del tratamiento con sirolimus. No se han determinado la seguridad y la eficacia teórica del cambio de los inhibidores de la calcineurina al sirolimus en receptores de trasplante de riñón bajo tratamiento de mantenimiento.

Infecciones víricas asintomáticas

Los pacientes inmunodeprimidos tienen un mayor riesgo de presentar infecciones oportunistas, incluida la activación de infecciones víricas asintomáticas. Estas infecciones incluyen la nefropatía asociada al virus BK, que se ha observado en receptores de trasplante de riñón que reciben inmunosupresores, incluido el sirolimus. Esta infección puede provocar complicaciones graves, incluida la disfunción renal y el rechazo del órgano trasplantado. Monitorear al paciente puede ser útil para detectar pacientes con riesgo de nefropatía asociada al virus BK. Se debe considerar la reducción de la inmunosupresión en pacientes que presenten signos de nefropatía asociada al virus BK.

Se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), a veces, fatales, en pacientes tratados con inmunosupresores, incluido el sirolimus. La LMP casi siempre cursa con hemiparesia, apatía, desorientación, deficiencias cognitivas y ataxia. Los factores de riesgo de la LMP incluyen el tratamiento con inmunosupresores y el deterioro de la actividad inmunitaria. En pacientes inmunodeprimidos, los médicos deben considerar la LMP como diagnóstico diferencial en pacientes que presentan signos neurológicos, y se debe realizar una interconsulta con un neurólogo. Se debe considerar la posibilidad de reducir la cantidad de inmunosupresión en pacientes que tengan LMP. En receptores de trasplante, los médicos también deben considerar el riesgo de que la reducción de la inmunosupresión perjudique al órgano trasplantado.

Enfermedad pulmonar intersticial y neumonitis no infecciosa

Se han presentado casos de enfermedad pulmonar intersticial (EPI) (incluida neumonitis, bronquiolitis obliterante con neumonía organizativa [BONO] y fibrosis pulmonar) —algunos, fatales— sin causas infecciosas identificadas en pacientes que recibieron tratamiento con inmunosupresores, incluido el sirolimus. En algunos casos, la EPI cursó con hipertensión pulmonar (incluida la hipertensión arterial pulmonar [HAP]) como episodio secundario. En algunos casos, la EPI se resolvió con la interrupción o la reducción de la pauta posológica de sirolimus. El riesgo puede aumentar a medida que aumenta la concentración de sirolimus.

Uso de novo sin ciclosporina

No se han determinado la seguridad y la eficacia teórica del uso *de novo* de sirolimus sin ciclosporina en receptores de trasplante de riñón. En un ensayo clínico multicéntrico, los receptores de trasplante de riñón tratados *de novo* con sirolimus, micofenolato de mofetilo (MMF), corticoesteroides y un antagonista del receptor de la IL-2 presentaron tasas de rechazo agudo significativamente más elevadas, así como más cantidad de muertes, que los pacientes tratados con la ciclosporina, el MMF, los corticoesteroides y el receptor de la IL-2. No hubo ningún beneficio aparente, en términos de mejora del funcionamiento renal, en el grupo de tratamiento *de novo* con sirolimus sin ciclosporina.

Estos hallazgos también se observaron en un grupo con un tratamiento similar en otro ensayo clínico.

Mayor riesgo de síndrome urémico hemolítico inducido por inhibidores de calcineurina, púrpura trombocitopénica trombótica y microangiopatía trombótica

El uso simultáneo de sirolimus con un inhibidor de la calcineurina puede aumentar el riesgo de síndrome urémico hemolítico inducido por inhibidores de la calcineurina, púrpura trombocitopénica trombótica y microangiopatía trombótica (SUH, PTT, MAT).

Profilaxis antibiótica

Se han notificado casos de neumonía por *Pneumocystis carinii* en receptores de trasplante que no reciben profilaxis antibiótica. Por lo tanto, la profilaxis antibiótica contra la neumonía por *Pneumocystis carinii* debe administrarse durante un año después del trasplante.

Se recomienda administrar profilaxis contra el citomegalovirus (CMV) durante tres meses después del trasplante, sobre todo en pacientes con mayor riesgo de citomegalovirus.

Toxicidad embriofetal

Según ensayos realizados en animales y el mecanismo de acción, el sirolimus puede dañar al feto cuando se administra a una embarazada. En los ensayos realizados con animales, los inhibidores de la mTOR provocaron toxicidad embriofetal al administrarse durante el período de organogénesis con exposiciones maternas iguales o menores que las exposiciones en seres humanos con la pauta posológica inicial más baja recomendada. Se debe informar a las embarazadas sobre el riesgo para el feto. Asimismo, se debe advertir a las mujeres en edad fértil que no deben quedar embarazadas y que deben usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con sirolimus y las 12 semanas posteriores a la finalización del tratamiento.

Notificación de concentraciones mínimas diferentes de sirolimus según cromatografía e inmunoanálisis

En la práctica clínica actual, las concentraciones de sirolimus en sangre entera se miden mediante diversas metodologías cromatográficas y de inmunoanálisis.

Es posible que los valores de concentración de la muestra del paciente obtenidos mediante diferentes métodos no sean intercambiables trasplante.

Episodios de cáncer de piel

Los pacientes en tratamiento con inmunosupresores presentan un mayor riesgo de cáncer de piel. Debe limitarse la exposición a la luz solar y la luz ultravioleta (UV) al usar ropa protectora y protector solar con un factor de protección alto.

Interacción con inhibidores e inductores potentes del CYP3A4 y la gpP

Se debe evitar el uso simultáneo de sirolimus con inhibidores potentes del CYP3A4 y la gpP (como ketoconazol, voriconazol, itraconazol, eritromicina, telitromicina o claritromicina), así como con inductores potentes de dichas proteínas (como la rifampicina).

PRECAUCIONES

Interacciones con otros medicamentos

Se ha demostrado que el sirolimus actúa como sustrato tanto para el citocromo P-450 3A4 (CYP3A4) como para glucoproteína P (gpP). Los inductores del CYP3A4 y la gpP pueden disminuir las concentraciones de sirolimus, mientras que los inhibidores de estas proteínas pueden aumentar las concentraciones del fármaco.

Uso con ciclosporina

Se demostró que la ciclosporina, un sustrato e inhibidor del CYP3A4 y la gpP, aumenta las concentraciones de sirolimus cuando se administra de forma conjunta con este último. Para disminuir el efecto de esta interacción con la ciclosporina, se recomienda tomar el sirolimus cuatro horas después de la administración de las cápsulas de ciclosporina. Si se interrumpe el tratamiento con ciclosporina y se toma el sirolimus en monoterapia, se requiere una pauta posológica más elevada de sirolimus para mantener los intervalos de concentración recomendados de sirolimus.

Inductores e inhibidores potentes del CYP3A4 y la gpP

Se debe evitar el uso simultáneo de sirolimus con inductores (por ejemplo, rifampicina, rifabutina) e inhibidores (por ejemplo, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, eritromicina, telitromicina, claritromicina) potentes del CYP3A4 y la gpP. Se deben contemplar fármacos alternativos con menor potencial de interacción con el sirolimus.

Jugo de pomelo

Debido a que el jugo de pomelo inhibe el metabolismo de sirolimus mediado por el CYP3A4, no debe tomarse junto con este fármaco.

Inductores o inhibidores leves y moderados del CYP3A4 y de la gpP

Se debe tener cuidado al usar el sirolimus con moduladores del CYP3A4 y de la gpP. Es posible que se tenga que ajustar la pauta posológica de sirolimus o del fármaco administrado conjuntamente.

- Fármacos que podrían aumentar las concentraciones sanguíneas de sirolimus: Bromocriptina, cimetidina, cisaprida, clotrimazol, danazol, diltiazem, fluconazol, inhibidores de la proteasa (por ejemplo, fármacos contra el VIH y la hepatitis C, como ritonavir, indinavir, boceprevir y telaprevir), metoclopramida, nicardipino.
- Fármacos y otras sustancias que podrían disminuir las concentraciones de sirolimus: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifapentina, hierba de san Juan (*Hypericum perforatum*).
- Fármacos cuya concentración podría aumentar cuando se administran con el sirolimus: verapamilo.

Vacunas

Los inmunosupresores pueden afectar la respuesta a la vacunación. Por lo tanto, durante el tratamiento con sirolimus, las vacunas pueden ser menos eficaces. Se debe evitar el uso de vacunas vivas, como aquellas contra el sarampión, las paperas, la rubéola, la poliomielitis (vacuna oral), la tuberculosis (BCG), la fiebre amarilla, la varicela y la fiebre tifoidea (TY21a).

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Sirolimus produjo toxicidad embriofetal en ratas cuando se administró en dosis de aproximadamente 0,2 a 0,5 veces la dosis en humanos (ajustadas por el área de superficie corporal). Dicha toxicidad se manifestó como mortalidad y peso fetal reducido (con retrasos asociados en la osificación del esqueleto). Sin embargo, no se observó teratogenia. Al recibir politerapia con la ciclosporina, las ratas presentaron una mayor mortalidad embriofetal en comparación con el sirolimus en monoterapia. No hubo efectos sobre el desarrollo en los conejos con una dosis materna tóxica de aproximadamente 0,3 a 0,8 veces la dosis en humanos (ajustadas por el área de superficie corporal). No se han realizado ensayos correctamente diseñados y controlados en embarazadas. La anticoncepción eficaz debe iniciarse antes del tratamiento con sirolimus y mantenerse durante el tratamiento y 12 semanas posteriores a la interrupción del tratamiento con sirolimus.

Lactancia

El sirolimus se excreta en cantidades mínimas en la leche de ratas lactantes. Se desconoce si el sirolimus se excreta en la leche humana. Se desconocen los perfiles farmacocinéticos y de seguridad de sirolimus en lactantes. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche materna y a la posibilidad de que haya reacciones adversas en los lactantes debido al sirolimus, se debe optar entre interrumpir la lactancia o suspender el fármaco teniendo en cuenta la importancia del fármaco para la madre.

Uso en pacientes pediátricos

Trasplante de riñón

No se han determinado la seguridad y la eficacia teórica de sirolimus en pacientes pediátricos menores de 13 años.

Se han determinado la seguridad y la eficacia teórica de la solución oral y los comprimidos de sirolimus para la profilaxis del rechazo de órganos trasplantados en receptores de trasplante de riñón mayores de 13 años que se consideran de riesgo inmunitario bajo a moderado. El uso de la solución oral y los comprimidos de sirolimus en esta subpoblación de niños mayores de 13 años está respaldado por la evidencia de ensayos correctamente diseñados y controlados, realizados con la solución oral de sirolimus en adultos, y por datos farmacocinéticos adicionales obtenidos en receptores pediátricos de trasplante de riñón.

La información de seguridad y eficacia teórica obtenida de un ensayo clínico comparativo en receptores pediátricos y adolescentes de trasplante de riñón (menores de 18 años) que se consideraron de riesgo inmunitario elevado —definido como antecedentes de uno o más episodios de rechazo agudo o presencia de nefropatía crónica del aloinjerto— no respalda el uso crónico de la solución oral o los comprimidos de sirolimus en politerapia con inhibidores de la calcineurina y corticoesteroides. Esto se debe a la mayor incidencia de anomalías lipídicas y a la disfunción renal asociadas con estos inmunosupresores, en comparación con los inhibidores de la calcineurina, y a que no se observó una mayor ventaja con respecto al rechazo agudo, la supervivencia del órgano trasplantado ni la supervivencia del paciente.

Pacientes de edad avanzada

Los ensayos clínicos realizados con la solución oral o los comprimidos de sirolimus no incluyeron una cantidad suficiente de pacientes mayores de 65 años para determinar si responden de

manera diferente que los pacientes más jóvenes. Los datos relativos a las concentraciones mínimas de sirolimus sugieren que no es necesario realizar ajustes de la pauta posológica basados en la edad en pacientes geriátricos con insuficiencia renal. No se han identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes ancianos y jóvenes. En general, se debe tener cuidado al elegir la pauta posológica en un paciente anciano. Se debe comenzar por la pauta posológica más baja debido a la mayor frecuencia de disfunción hepática o cardíaca, y de comorbilidades u otra farmacoterapia.

Pacientes con insuficiencia hepática

Se debe reducir la pauta posológica de mantenimiento de sirolimus en pacientes con insuficiencia hepática.

Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario ajustar la pauta posológica en pacientes con insuficiencia renal.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Información sobre los componentes de Recipolim

Este medicamento contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se analizan en mayor detalle en Advertencias y Precauciones:

- Mayor susceptibilidad a infecciones, linfoma y tumores malignos.
- Aumento de la mortalidad, rechazo del órgano trasplantado y trombosis de la arteria hepática en receptores de trasplante de hígado.
- Dehiscencia de la anastomosis bronquial en receptores de trasplante de pulmón.
- Reacciones alérgicas.
- Dermatitis exfoliativa.
- Angioedema.
- Retención de líquidos y cicatrización deficiente.
- Hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia.
- Disfunción renal debido a la politerapia a largo plazo con ciclosporina y sirolimus.
- Proteinuria.
- Enfermedad pulmonar intersticial.
- Mayor riesgo de SUH, PTT y MAT inducidos por inhibidores de la calcineurina.

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 30\%$) observadas con el sirolimus en ensayos clínicos sobre el uso de dicho fármaco para la profilaxis del rechazo de órganos trasplantados en receptores de trasplante de riñón son las siguientes: edema periférico, hipertrigliceridemia, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, aumento de la creatinina, estreñimiento, dolor abdominal, diarrea, cefalea, fiebre, infección urinaria, anemia, náuseas, artralgia, dolor y trombocitopenia.

Las siguientes reacciones adversas provocaron una tasa de abandono mayor del 5 % en los ensayos clínicos sobre el uso de sirolimus para la profilaxis del rechazo de riñones trasplantados: aumento de la creatinina, hipertrigliceridemia y PTT.

En general, las reacciones adversas relacionadas con la administración de sirolimus para la *prevención del rechazo de trasplante de riñón* dependieron de la relación entre la pauta

posológica y la concentración. Aunque se demostró que una pauta posológica de mantenimiento de 5 mg por día, con una dosis de carga de 15 mg, es segura y eficaz, no se logró determinar que 5 mg fueran más eficaces que 2 mg en los receptores de trasplante de riñón.

Las reacciones adversas que se produjeron con una frecuencia ≥ 20 % fueron las siguientes:

- Edema periférico
- Hipertrigliceridemia
- Hipertensión arterial
- Hipercolesterolemia
- Aumento de la creatinina
- Estreñimiento
- Dolor abdominal
- Diarrea
- Cefalea
- Fiebre
- Infección urinaria
- Anemia
- Náuseas
- Artralgia
- Trombocitopenia
- Dolor
- Acné
- Erupción cutánea
- Edema

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

- Todo el cuerpo: sepsis, linfocele, herpes zóster, herpes simple.
- Aparato cardiovascular: tromboembolia venosa (incluida embolia pulmonar, trombosis venosa profunda), taquicardia.
- Aparato digestivo: estomatitis.
- Sistema hemático y linfático: púrpura trombocitopénica trombótica, síndrome urémico hemolítico (PTT, SUH), leucopenia.
- Metabolismo y nutrición: cicatrización deficiente, aumento de la lactato-deshidrogenasa (LD), hipopotasemia, diabetes sacarina.
- Aparato locomotor: necrosis ósea.
- Aparato respiratorio: neumonía, epistaxis.
- Piel: melanoma, carcinoma epidermoide, carcinoma basocelular.
- Aparato genitourinario: pielonefritis, disfunción renal (aumento de la creatinina) con politerapia con ciclosporina y sirolimus a largo plazo, quistes ováricos, trastornos menstruales (incluidas amenorrea y menorragia).

Las reacciones adversas que ocurrieron con una frecuencia < 3 % fueron las siguientes: linfoma o trastorno linfoproliferativo posterior al trasplante, infecciones micobacterianas (incluidas por *M. tuberculosis*), pancreatitis, citomegalovirus (CMV) e infección por el virus de Epstein-Barr.

Aumento del colesterol y los triglicéridos en sangre

El uso de sirolimus en receptores de trasplante de riñón se asoció con un aumento del colesterol y de los triglicéridos en sangre, lo cual podría requerir tratamiento.

Cicatrización deficiente

Los episodios de cicatrización deficiente después del trasplante incluyen dehiscencia de aponeurosis, hernia incisional y alteración de la anastomosis (por ejemplo, respecto de la incisión o de origen vascular, respiratorio, uretral o biliar).

Uso de sirolimus tras la interrupción del tratamiento con ciclosporina

En aquellos pacientes en los que se interrumpió la ciclosporina tuvieron una mayor incidencia de las siguientes reacciones adversas: pruebas funcionales hepáticas anormales (incluido el aumento de la AST/SGOT y ALT/SGPT), hipopotasemia, trombocitopenia y cicatrización deficiente. A la inversa, la incidencia de los siguientes acontecimientos adversos fue mayor en los pacientes que continuaron con la ciclosporina que en aquellos a quienes se les retiró el tratamiento: hipertensión arterial, intoxicación por ciclosporina, aumento de la creatinina, disfunción renal, nefropatía tóxica, edema, hiperpotasemia, hiperuricemia e hiperplasia de encías. La presión arterial sistólica y diastólica media mejoró significativamente después de la interrupción de la ciclosporina.

Receptores de trasplante de riñón con riesgo inmunitario elevado

En general, la incidencia y la naturaleza de las reacciones adversas fueron similares a las observadas en ensayos anteriores de politerapia con sirolimus.

Cambio del tratamiento con inhibidores de la calcineurina al tratamiento con sirolimus en receptores de trasplante de riñón bajo tratamiento de mantenimiento

No se han determinado la seguridad y la eficacia teórica del cambio de tratamiento con inhibidores de la calcineurina al tratamiento con sirolimus en receptores de trasplante de riñón bajo tratamiento de mantenimiento.

Receptores pediátricos de trasplante de riñón

El uso de sirolimus en politerapia con inhibidores de la calcineurina y corticoesteroides se asoció con una mayor incidencia de disfunción renal (aumento de la creatinina) —en comparación con el tratamiento basado en inhibidores de la calcineurina—, anomalías en el lipidograma (que incluyen, entre otras cosas, aumento de los triglicéridos y el colesterol séricos) e infecciones urinarias.

Experiencia postcomercialización

Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante la farmacovigilancia de sirolimus en receptores de trasplante. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente en una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

- Todo el cuerpo: linfedema.
- Aparato cardiovascular: derrame pericárdico (incluidos derrames de trascendencia hemodinámica y taponamiento que requieren intervención en niños y adultos) y retención de líquidos.
- Aparato digestivo: ascitis.
- Sistema hemático y linfático: pancitopenia, neutropenia.
- Trastornos hepatobiliares: hepatotoxicidad, incluida la necrosis hepática fatal, con concentraciones mínimas elevadas de sirolimus.
- Sistema inmunitario: reacciones alérgicas, incluidas reacciones anafilácticas/anafilactoides, angioedema y vasculitis por hipersensibilidad.
- Infecciones: tuberculosis. Se ha observado nefropatía asociada al virus BK en pacientes que reciben inmunosupresores, incluido el sirolimus. Esta infección puede provocar complicaciones graves, incluida disfunción renal y rechazo del órgano trasplantado. Se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) —a veces, fatales— en

pacientes tratados con inmunosupresores, incluido el sirolimus. Enterocolitis por *Clostridium difficile*.

- Metabolismo y nutrición: pruebas funcionales hepáticas anormales, aumento de la AST/SGOT, aumento de la ALT/SGPT, hipofosfatemia, hiperglucemia, diabetes sacarina.
- Sistema nervioso: síndrome de encefalopatía reversible posterior.
- Aparato respiratorio: se han presentado casos de enfermedad pulmonar intersticial (incluida neumonitis, bronquiolitis obliterante con neumonía organizativa [BONO] y fibrosis pulmonar) —a veces, fatales— sin causas infecciosas identificadas en pacientes que reciben tratamiento con inmunosupresores, incluido el sirolimus. En algunos casos, la enfermedad pulmonar intersticial se resolvió con la interrupción o la reducción de la pauta posológica de sirolimus. El riesgo puede aumentar a medida que aumenta la concentración de sirolimus; hemorragia pulmonar; derrame pleural; proteinosis alveolar.
- Piel: carcinoma neuroendocrino de la piel (carcinoma de células de Merkel), dermatitis exfoliativa.
- Aparato genitourinario: síndrome nefrótico, proteinuria, glomeruloesclerosis focal segmentaria, quistes ováricos, trastornos menstruales (que incluyen amenorrea y menorragia). Se han notificado casos de azoospermia con el uso de sirolimus, los cuales han podido revertirse al suspender el fármaco en la mayoría de los casos.

SOBREDOSIFICACIÓN

Se han notificado casos de sobredosis con sirolimus; sin embargo, la experiencia ha sido limitada. En general, los efectos adversos de una sobredosis son similares a los enumerados en la sección sobre reacciones adversas.

En todos los casos de sobredosis, se deben tomar las medidas generales de tratamiento. Sobre la base de la baja hidrofilia de sirolimus y la elevada unión de los eritrocitos y las proteínas plasmáticas a este fármaco, se espera que el sirolimus no logre dializarse de forma significativa. En ratones y ratas, la dosis letal media (DL₅₀) oral aguda fue superior a los 800 mg/kg.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología de:

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

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

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 1 frasco con 30 ó 100 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar entre 20° y 25°C. Mantener el frasco bien cerrado.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° _____

Elaborado en:

Dr. Reddy's Laboratories Limited

FTO 7 – Plot N°. P1 a P9, Phase-III, VSEZ, Duvvada

Visakhapatnam District, Andhra Pradesh, 530046, India.

Importado por:

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 – C1429DUC – Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic – Químico, Farmacéutico.

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111

www.novartis.com.ar

Última revisión: Mayo 2023 (01-2020). Aprobado por Disposición N° ____.



IMIRTZIAN Sergio
CUIL 20176058030

22/22



BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090

PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO

Recipolim® 1 mg

Sirolimus

Comprimidos

Industria India

Venta bajo receta archivada

Contenido: 60 comprimidos

Fórmula:

Cada comprimido de Recipolim 1 mg contiene:

Sirolimus 1 mg

Excipientes: c.s.

Conservar a temperatura ambiente hasta 25°C. Mantener el frasco bien cerrado.

Lote:

Vto.:

PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO

Recipolim® 2 mg

Sirolimus

Comprimidos

Industria India

Venta bajo receta archivada

Contenido: 60 comprimidos

Fórmula:

Cada comprimido de Recipolim 2 mg contiene:

Sirolimus 2 mg

Excipientes: c.s.

Conservar a temperatura ambiente hasta 25°C. Mantener el frasco bien cerrado.

Lote:

Vto.:



IMIRTZIAN Sergio
CUIL 20176058030

1/1



BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090

PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

Recipolim® 1 mg Sirolimus Comprimidos

Industria India

Venta bajo receta archivada

Contenido: 1 frasco conteniendo 60 comprimidos

Fórmula:

Cada comprimido de Recipolim 1 mg contiene:

Sirolimus 1 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato NF, celulosa microcristalina (Avicel PH 200), celulosa microcristalina (Avicel PH 105), polietilenglicol 8000 NF, polietilenglicol, estearato de magnesio NF, Opaglos transparente NA 7150, manitol, hipromelosa 5 CP, poloxámero 188, sacarosa, vitamina E, etilcelulosa NF, dióxido de titanio, cera carnauba NF, Opacode rojo c.s.

Posología: Ver prospecto adjunto.

Conservar a temperatura ambiente hasta 25°C. Mantener el frasco bien cerrado.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° ____.

Elaborado en:

Dr. Reddy's Laboratories Limited

FTO 7 – Plot N°. P1 a P9, Phase-III, VSEZ, Duvvada

Visakhapatnam District, Andhra Pradesh, 530046, India.

Importado por:

Novartis Argentina S.A., Ramallo 1851 – C1429DUC – Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic – Químico, Farmacéutico.

Lote:

Vto.:

1/1


anmat
IMIRTZIAN Sergio
CUIL 20176058030


anmat

BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090

Buenos Aires, 9 DE FEBRERO DE 2024.-

DISPOSICIÓN N° 848

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 60070

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Titular de especialidad medicinal: NOVARTIS ARGENTINA S.A.

Representante en el país: No corresponde.

N° de Legajo de la empresa: 7209

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: RECIPOLIM

Nombre Genérico (IFA/s): SIROLIMUS

Concentración: 1 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)

SIROLIMUS 1 mg

Excipiente (s)

LACTOSA MONOHIDRATO NF 126 mg NÚCLEO 1
 CELULOSA MICROCRISTALINA (AVICEL PH 200) 32 mg NÚCLEO 1
 POLIETILENGLICOL 8000 20 mg NÚCLEO 1
 ESTEARATO DE MAGNESIO 2 mg NÚCLEO 1
 VITAMINA E 0,1 mg CUBIERTA 1
 ETILCELULOSA 1,72 mg CUBIERTA 1
 POLIETILENGLICOL 0,86 mg CUBIERTA 1
 DIOXIDO DE TITANIO 2,5 mg CUBIERTA 1
 OPAGLOS TRANSPARENTE NA 7150 10 mg CUBIERTA 1
 CELULOSA MICROCRISTALINA (AVICEL PH 105) 3,25 mg CUBIERTA 1
 MANITOL 53,38 mg CUBIERTA 1
 SACAROSA 5 mg CUBIERTA 1
 CERA CARNAUBA 0,1 mg CUBIERTA 1
 HIPROMELOSA 5 CP 28,09 mg CUBIERTA 1
 POLOXAMERO 188 1 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: FRASCO PEAD CON TAPA PP Y CIERRE SEGURO PARA NIÑOS + DESECANTE

Contenido por envase primario: 30 Ó 100 COMPRIMIDOS

Contenido por envase secundario: 1 FRASCO CONTENIENDO 30 Ó 100 COMPRIMIDOS

Presentaciones: 30, 100

Período de vida útil: 36 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: MANTENER EL FRASCO BIEN CERRADO - CONSERVAR ENTRE 20°C Y 25°C

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L04AA10

Acción terapéutica: Inmunosupresor

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Sirolimus está indicado para la profilaxis del rechazo de órganos trasplantados en receptores de trasplante de riñón mayores de 13 años. En pacientes con riesgo inmunitario elevado se recomienda usar los comprimidos de Sirolimus en conjunto con ciclosporina y corticoesteroides durante el primer año después del trasplante. En pacientes con riesgo inmunitario bajo a moderado, se recomienda usar inicialmente los comprimidos de Sirolimus en conjunto con ciclosporina y corticoesteroides. La ciclosporina debe interrumpirse entre dos y cuatro meses después del trasplante. En pacientes con riesgo inmunitario elevado se recomienda usar los comprimidos de Sirolimus en conjunto con ciclosporina y corticoesteroides durante el primer año después del trasplante.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
DR. REDDY'S LABORATORIES LIMITED	FTO 7 - PLOT N°. P1 A P9, PHASE-III, VSEZ, DUUVADA	VISAKHAPATNAM DISTRICT, ANDHRA PRADESH	INDIA (REPÚBLICA DE LA INDIA)

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
DR. REDDY'S LABORATORIES LIMITED	FTO 7 - PLOT N°. P1 A P9, PHASE-III, VSEZ, DUUVADA	VISAKHAPATNAM DISTRICT, ANDHRA PRADESH	INDIA (REPÚBLICA DE LA INDIA)

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
DR. REDDY'S LABORATORIES LIMITED	FTO 7 - PLOT N°. P1 A P9, PHASE-III, VSEZ, DUUVADA	VISAKHAPATNAM DISTRICT, ANDHRA PRADESH	INDIA (REPÚBLICA DE LA INDIA)

d) Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
NOVARTIS ARGENTINA SA	1355/17	DOMINGO DE ACASSUSO 3780 PISO 2	OLIVOS - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

País de elaboración: INDIA (REPÚBLICA DE LA INDIA)

País de origen: INDIA (REPÚBLICA DE LA INDIA)

País de procedencia del producto: INDIA (REPÚBLICA DE LA INDIA) - ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

Nombre comercial: RECIPOLIM

Nombre Genérico (IFA/s): SIROLIMUS

Concentración: 2 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)

SIROLIMUS 2 mg

Excipiente (s)Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina
Productos Médicos
 Av. Belgrano 1480
 (C1093AAP), CABA

INAME
 Av. Caseros 2161
 (C1264AAD), CABA

INAL
 Estados Unidos 25
 (C1101AAA), CABA

Sede Alsina
 Alsina 665/671
 (C1087AAI), CABA

Sede Central
 Av. de Mayo 869
 (C1084AAD), CABA

LACTOSA MONOHIDRATO NF 126 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 2 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA (AVICEL PH 200) 32 mg NÚCLEO 1
POLIETILENGLICOL 8000 20 mg NÚCLEO 1
MANITOL 52 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0,375 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 2,5 mg CUBIERTA 1
VITAMINA E 0,1 mg CUBIERTA 1
HIPROMELOSA 5 CP 28,09 mg CUBIERTA 1
POLOXAMERO 188 1 mg CUBIERTA 1
CERA CARNAUBA 0,1 mg CUBIERTA 1
ETILCELULOSA 1,72 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 0,86 mg CUBIERTA 1
SACAROSA 5 mg CUBIERTA 1
CELULOSA MICROCRISTALINA (AVICEL PH 105) 3,25 mg CUBIERTA 1
OPAGLOS TRANSPARENTE NA 7150 10 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO ROJO 0,005 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: FRASCO PEAD CON TAPA PP Y CIERRE SEGURO PARA NIÑOS + DESECANTE

Contenido por envase primario: 30 Ó 100 COMPRIMIDOS

Contenido por envase secundario: 1 FRASCO CONTENIENDO 30 Ó 100 COMPRIMIDOS

Presentaciones: 30, 100

Período de vida útil: 36 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: MANTENER EL FRASCO BIEN CERRADO - CONSERVAR ENTRE 20°C Y 25°C

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L04AA10

Acción terapéutica: Inmunosupresor

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Sirolimus está indicado para la profilaxis del rechazo de órganos trasplantados en receptores de trasplante de riñón mayores de 13 años. En pacientes con riesgo inmunitario elevado se recomienda usar los comprimidos de Sirolimus en conjunto con ciclosporina y corticoesteroides durante el primer año después del trasplante. En pacientes con riesgo inmunitario bajo a moderado, se recomienda usar inicialmente los comprimidos de Sirolimus en conjunto con ciclosporina y corticoesteroides. La ciclosporina debe interrumpirse entre dos y cuatro meses después del trasplante. En pacientes con riesgo inmunitario elevado se recomienda usar los comprimidos de Sirolimus en conjunto con ciclosporina y corticoesteroides durante el primer año después del trasplante.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
DR. REDDY'S LABORATORIES LIMITED	FTO 7 - PLOT N°. P1 A P9, PHASE-III, VSEZ, DUVVADA	VISAKHAPATNAM DISTRICT, ANDHRA PRADESH	INDIA (REPÚBLICA DE LA INDIA)

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
DR. REDDY'S LABORATORIES LIMITED	FTO 7 - PLOT N°. P1 A P9, PHASE-III, VSEZ, DUVVADA	VISAKHAPATNAM DISTRICT, ANDHRA PRADESH	INDIA (REPÚBLICA DE LA INDIA)

c)Acondicionamiento secundario:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina
Productos Médicos
 Av. Belgrano 1480
 (C1093AAP), CABA

INAME
 Av. Caseros 2161
 (C1264AAD), CABA

INAL
 Estados Unidos 25
 (C1101AAA), CABA

Sede Alsina
 Alsina 665/671
 (C1087AAI), CABA

Sede Central
 Av. de Mayo 869
 (C1084AAD), CABA

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
DR. REDDY'S LABORATORIES LIMITED	FTO 7 - PLOT N°. P1 A P9, PHASE-III, VSEZ, DUUVADA	VISAKHAPATNAM DISTRICT, ANDHRA PRADESH	INDIA (REPÚBLICA DE LA INDIA)

d)Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
NOVARTIS ARGENTINA SA	1355/17	DOMINGO DE ACASSUSO 3780 PISO 2	OLIVOS - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

País de elaboración: INDIA (REPÚBLICA DE LA INDIA)

País de origen: INDIA (REPÚBLICA DE LA INDIA)

País de procedencia del producto: INDIA (REPÚBLICA DE LA INDIA) - ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

El presente Certificado tendrá una validez de 5 años a partir de la fecha del mismo.

Expediente N°: 1-0047-2001-000276-19-9



BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090