



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N° 6159

BUENOS AIRES, 08 OCT 2010

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-013496-10-8 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma WYETH S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada RAPAMUNE / SIROLIMUS, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN ORAL 1mg/ml; aprobada por Certificado N° 48.559.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

0.

[Firma manuscrita]



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N° **6159**

Que a fojas 344 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada RAPAMUNE / SIROLIMUS, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN ORAL 1mg/ml; aprobada por Certificado N° 48.559 y Disposición N° 1567/00, propiedad de la firma WYETH S.A., cuyos textos constan de fojas 207 a 251, 252 a 296 y 297 a 341.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 1567/00 los prospectos autorizados por las fojas 207 a 251, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

RA
CS
A



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN Nº 6159

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 48.559 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

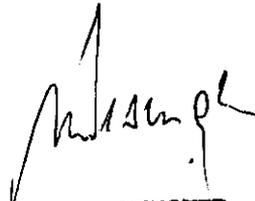
ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-013496-10-8

DISPOSICION Nº

js

6159


**Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.**

RA
CS
AS



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**6159**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 48.559 y de acuerdo a lo solicitado por la firma WYETH S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: RAPAMUNE / SIROLIMUS, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN ORAL 1mg/ml.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 1567/00.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-011749-99-8.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 0796/10.-	Prospectos de fs. 207 a 251, 252 a 296 y 297 a 341, corresponde desglosar de fs. 207 a 251.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma WYETH S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 48.559 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de.....de 2010

08 OCT 2010

Expediente N° 1-0047-0000-013496-10-8

DISPOSICIÓN N°

js

6159

[Firma manuscrita]
**Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.**

[Firma manuscrita]



6759

Proyecto de Prospecto

Rapamune

Sirolimus

Solución oral 1 mg/ml

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Industria Norteamericana

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

FORMULA

Cada mililitro contiene: Sirolimus 1 mg. Polisorbato 80, Phosal 50 PG (fosfatidilcolina, ácidos grasos de soya, etanol, monodiglicéridos, propilenglicol, palmitato de ascorbilo) c.s.

ADVERTENCIA:

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

DESCRIPCION

Rapamune (sirolimus) es un agente inmunosupresor.

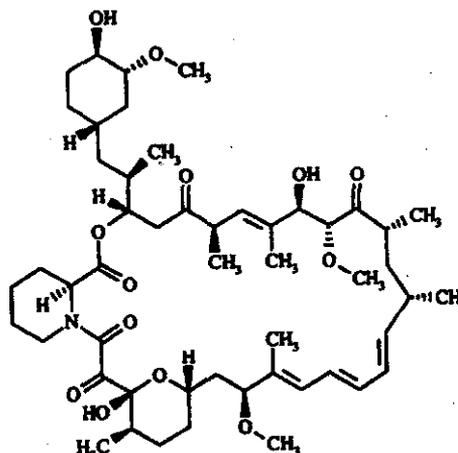
El sirolimus es una lactona macrocíclica producida por el *Streptomyces hygroscopicus*, cuyo nombre químico es: (3S, 6R,7 E,9R, 10R, 12R, 14S,15E, 17E, 19E,21S, 23S,26R, 27R, 34aS) 9, 10, 12, 13, 14, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 32, 33, 34, 34a - hexadecahidro - 9, 27 - dihidroxi - 3 - [(1R) - 2 - [(1S, 3R, 4R) - 4 - hidroxil - 3 - metoxiciclohexil] - 1 - metiletil]- 10, 21 - dimetoxi - 6, 8, 12, 14, 20, 26 - hexametil - 23, 27 - epoxi - 3H - pirido [2, 1 - c] [1, 4] oxazaciclohentriacontina - 1, 5, 11, 28, 29 (4H, 6H, 31H) - pentona. Su fórmula molecular es C₅₁H₇₉NO₁₃ y su peso molecular 914,2. A continuación, figura la fórmula estructural del sirolimus.

RM
AS

WYETH S.A.
MIRTA G. CARNEIRO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TÉCNICA - APODERADA



6159



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

Los comprimidos de Rapamune se elaboran con la tecnología de dispersión NanoCrystal®.

INDICACIONES

Rapamune (sirolimus) está indicado para la profilaxis del rechazo de órganos en pacientes que reciben trasplantes renales. Se recomienda utilizar Rapamune inicialmente en un esquema con CsA y corticosteroides.

En los pacientes con riesgo inmunológico leve a moderado, se suspenderá la CsA entre los dos y los cuatro meses después del trasplante, al tiempo que se aumentará la dosis de Rapamune hasta alcanzar las concentraciones sanguíneas recomendadas.

No se ha evaluado el retiro de la ciclosporina en pacientes con rechazo agudo grado III de Banff 93 o rechazo vascular antes del retiro de la ciclosporina, pacientes dializados o con creatinina sérica > 4,5 mg/dl, pacientes de raza negra, pacientes con retrasplante renal, con multitransplante de órganos o en pacientes con alto panel de anticuerpos reactivos.

En pacientes de alto riesgo inmunológico (definidos como receptores de trasplante de raza negra y/o receptores de retrasplante renal por pérdida del aloinjerto anterior debido a razones inmunológicas y/o pacientes con alto panel de anticuerpos reactivos [PAR; nivel máximo de PAR > 80 %]), se recomienda emplear Rapamune en combinación con ciclosporina y corticoides durante el primer año después del trasplante. No se ha evaluado la seguridad y eficacia de estas combinaciones en pacientes de alto riesgo por un período superior a 1 año; por lo tanto, después del primer año postrasplante, se deberá considerar el ajuste al régimen inmunosupresor en base al estado clínico del paciente.

RAA
AS



6159.

FARMACOLOGIA CLINICA

Mecanismo de acción

El sirolimus inhibe la activación y proliferación de los linfocitos T que se producen como respuesta a la estimulación inducida por antígenos y citoquinas (interleucina [IL]-2, IL-4 e IL-15), por un mecanismo diferente del observado con otros inmunosupresores. El sirolimus también inhibe la producción de anticuerpos. En las células, el sirolimus se une a la inmunofilina, proteína ligadora de la FK-12 (FK Binding Protein-12, FKBP-12), para generar un complejo inmunosupresor. El complejo sirolimus: FKBP-12 no ejerce efecto alguno sobre la actividad de la calcineurina. Este complejo se une e inhibe la activación del "objetivo de la rapamicina" de los mamíferos (mammalian Target of Rapamycin, mTOR), una quinasa reguladora importante. Esta inhibición suprime la proliferación de las células T inducida por las citoquinas, inhibiendo así la progresión de las fases G1 a S del ciclo celular.

Los estudios llevados a cabo en modelos experimentales en ratones, ratas, cerdos, perros y/o monos sobrevivientes, muestran que el sirolimus prolonga la supervivencia de los injertos (riñón, corazón, piel, células de islotes, intestino delgado, pancreático-duodenal y médula ósea). El sirolimus previene el rechazo agudo de los aloinjertos de corazón y riñón en ratas y prolonga la supervivencia del órgano en ratas presensibilizadas. En algunos estudios, el efecto inmunosupresor del sirolimus perduró hasta seis meses después de la interrupción del tratamiento. Este efecto de tolerancia es específico para los aloantígenos.

En modelos (roedores) con enfermedad autoinmune, el sirolimus suprime los eventos mediados por fenómenos inmunológicos asociados con: lupus eritematoso sistémico, artritis inducida por colágeno, diabetes autoinmune tipo I, miocarditis autoinmune, encefalomiелitis alérgica experimental, enfermedad injerto versus huésped y uveorretinitis autoinmune.

FARMACOCINETICA

Los parámetros farmacocinéticos de sirolimus en pacientes adultos con trasplante renal después de la administración de dosis múltiples de Rapamune 2 mg, en combinación con ciclosporina y corticoides, se resumen en la siguiente tabla.

RA
/



6159

**PARAMETROS FARMACOCINETICOS DE SIROLIMUS EN ESTADO ESTABLE
(MEDIA ± DS) EN PACIENTES ADULTOS CON TRASPLANTE RENAL LUEGO DE
LA ADMINISTRACION DE RAPAMUNE 2 mg DIARIOS^{a,b}**

	Dosis múltiples (dosis diaria)	
	Solución	Comprimidos
C _{max} (ng/ml)	14,4 ± 5,3	15,0 ± 4,9
t _{max} (h)	2,1 ± 0,8	3,5 ± 2,4
AUC (ng•h/ml)	194 ± 78	230 ± 67
C _{min} (ng/ml) ^c	7,1 ± 3,5	7,6 ± 3,1
CL/F (ml/h/kg)	173 ± 50	139 ± 63

a: En presencia de ciclosporina administrada 4 horas **antes** de la dosis de Rapamune.

b: Basado en datos recabados en los meses 1 y 3 después del trasplante.

c: C_{min} promedio de 6 meses

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

**Concentraciones plasmáticas de sirolimus (equivalencia cromatográfica)
observada en estudios clínicos de Fase 3**

Se observaron las siguientes concentraciones de sirolimus (cromatográficamente equivalentes) en estudios clínicos de Fase 3 (véase *Farmacología clínica*).

RAA
↓



6159

**CONCENTRACIONES BASALES DE SIROLIMUS EN SANGRE ENTERA OBSERVADAS EN
PACIENTES CON TRASPLANTE RENAL INCLUIDOS EN ESTUDIOS DE FASE 3**

Población de pacientes	Tratamiento	Año 1		Año 3	
		Media (ng/ml)	10° - 90° Percentilos (ng/ml)	Media (ng/ml)	10° - 90° Percentilos (ng/ml)
(Estudios 1 y 2)	Rapamune (2 mg/día) + CsA	7,2	3,6 - 11	-	-
	Rapamune (5 mg/día) + CsA	14	8 - 22	-	-
Riesgo bajo a moderado	Rapamune + CsA	8,6	5 - 13 ^a	9,1	5,4 - 14
	(Estudio 3) Rapamune solo	19	14 - 22 ^a	16	11 - 22
Riesgo alto	(Estudio 4)	15,7	5,4 - 27,3 ^b		
	Rapamune + CsA	11,8	6,2 - 16,9 ^c		
	Rapamune + CsA	11,5	6,3 - 17,3 ^d	-	-

a: Meses 4 a 12

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

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

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

El retiro de la ciclosporina y los aumentos simultáneos en las concentraciones mínimas de sirolimus hasta alcanzar el estado estable requirieron aproximadamente 6 semanas. Después del retiro de la ciclosporina, se necesitaron mayores dosis de Rapamune debido a la ausencia de inhibición del metabolismo de sirolimus y transporte de la ciclosporina y para alcanzar concentraciones objetivo mínimas de sirolimus más elevadas durante la administración con concentración controlada.

Absorción

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

RAA
A



Luego de la administración de Rapamune comprimidos, el t_{max} de sirolimus fue de aproximadamente 3 horas después de dosis únicas en voluntarios sanos y dosis múltiples en pacientes con trasplante renal. La biodisponibilidad sistémica (F) del sirolimus con Rapamune solución oral es de aproximadamente el 14 %. Se estimó que la F fue de aproximadamente el 17 % después de la administración de Rapamune comprimidos. Por lo regular, la bioequivalencia entre los comprimidos de 1 mg, 2 mg y 5 mg se ha demostrado en voluntarios sanos. La excepción fue que el t_{max} fue más prolongado con los comprimidos de 5 mg que con los otros comprimidos. La concentración de sirolimus es proporcional a la dosis entre 3 y 12 mg/m² después de la administración de Rapamune solución oral en pacientes estables con trasplante renal y entre 5 y 40 mg después de la administración de Rapamune comprimidos en voluntarios sanos.

Efectos de los alimentos: En 22 voluntarios sanos que recibieron Rapamune Solución Oral, una comida con altos niveles de grasas (861,8 kcal., 54,9 % kcal de grasas) alteró las características de la biodisponibilidad del sirolimus. En comparación con los pacientes que recibían la medicación en ayunas, se observó una disminución del 34 % en la concentración sanguínea máxima del sirolimus (C_{max}), un aumento de 3,5 veces en el tiempo necesario hasta alcanzar la concentración máxima (t_{max}) y un aumento del 35 % en la exposición total (AUC). Luego de la administración de Rapamune Comprimidos Recubiertos y una comida alta en grasas a 24 voluntarios sanos, la C_{max} , el t_{max} y el AUC mostraron incrementos del 65 %, 32 % y 23 %, respectivamente. Por consiguiente, una comida con alto contenido de grasas produjo diferencias en las dos formulaciones con respecto a la velocidad de absorción pero no en el grado de absorción. Los resultados de un amplio estudio multicéntrico, aleatorizado y controlado que comparó Rapamune solución oral con Rapamune comprimidos, confirman que las diferencias en la velocidad de absorción no afectan la eficacia del producto. Con el objeto de minimizar la variabilidad, Rapamune Solución Oral y Rapamune Comprimidos deberán administrarse en forma coherente, es decir, o bien con los alimentos, o bien alejado de éstos. La biodisponibilidad de sirolimus se ve afectada por la ingesta concomitante de alimentos después de la administración de Rapamune comprimidos o solución oral.

Las pruebas de bioequivalencia basadas en el AUC y la C_{max} demostraron que Rapamune administrado con jugo de naranja es equivalente a la administración con agua. Por lo tanto, el jugo de naranja y el agua podrán emplearse indistintamente para diluir a Rapamune para solución oral. El jugo de pomelo reduce el metabolismo de la droga mediado por la CYP3A4 y puede intensificar su contratransporte mediado por la P-gp desde los enterocitos del intestino delgado y no debe emplearse para la dilución o para tomar con Rapamune (véase *Interacciones*).

Distribución

La relación sangre/plasma del sirolimus (\pm DE) fue 36 (\pm 18) en pacientes con trasplante renal alogénico estables, observándose que el sirolimus se distribuye en forma extensiva en los distintos elementos de la sangre. El volumen medio de distribución (V_{ss}/F) del sirolimus con la administración de Rapamune es de 12 ± 8 l/kg.

RAA
[Handwritten signature]



En los seres humanos, el sirolimus se une extensamente a las proteínas plasmáticas (aproximadamente 92 %). En el hombre, se demostró que la unión del sirolimus se encuentra asociada principalmente a la albúmina sérica (97 %), a la glucoproteína ácida $\alpha 1$ y a las lipoproteínas.

Metabolismo

El sirolimus constituye un sustrato adecuado, tanto para el citocromo P450 IIIA4 (CYP3A4), como para la glucoproteína P. El sirolimus es metabolizado en forma extensiva por O-desmetilación y/o por hidroxilación. En la sangre entera, se pueden identificar siete (7) metabolitos principales, incluyendo los derivados hidroxil, desmetil e hidroxidesmetil. Algunos de estos metabolitos también pueden detectarse en las muestras de plasma, de materia fecal y urinarias.

Los glucurónidos y los sulfatos conjugados no se encuentran presentes en ninguna de las matrices biológicas. En los seres humanos, el sirolimus constituye el principal componente en la sangre entera y contribuye en más del 90 % con la actividad inmunosupresora.

Excreción

Después de la administración de una dosis única de sirolimus [C^{14}] a voluntarios sanos, la mayor parte de la radioactividad (91 %) fue recuperada en las heces y solamente una pequeña cantidad (2,2 %) se excretó en la orina.

La vida media de eliminación terminal ($t_{1/2}$) promedio \pm DS del sirolimus después de dosis múltiples de Rapamune solución oral en pacientes estables con trasplante renal fue de alrededor de 62 ± 16 horas.

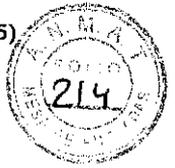
Farmacocinética en pacientes con trasplante renal

Rapamune Solución Oral: Los parámetros farmacocinéticos medios (\pm DS) de Rapamune (solución oral) administrado en forma diaria en combinación con CsA y corticosteroides en pacientes con trasplante renal se resumen más abajo. Estos parámetros se determinaron a partir de la información recabada durante los meses 1, 3 y 6 posteriores al trasplante. No se registraron diferencias significativas en ninguno de estos parámetros con respecto al grupo de tratamiento o al mes. Luego de la administración diaria de Rapamune solución oral y comprimidos en pacientes con trasplante renal, las determinaciones de C_{max} , AUC y CL/F no arrojaron diferencias, pero el t_{max} fue significativamente diferente.

Luego de la administración repetida de Rapamune solución oral dos veces al día sin dosis inicial de carga en un estudio de dosis múltiples, la concentración mínima media de sirolimus aumentó aproximadamente 2 a 3 veces en los primeros 6 días de tratamiento, período en el cual se alcanzó el estado estable. La concentración sanguínea mínima media de sirolimus en pacientes que recibieron Rapamune solución oral o comprimidos, con una dosis de carga tres veces superior a la dosis de mantenimiento, alcanzó concentraciones en estado estable dentro de las 24 horas después del inicio de la administración de la dosis.

Pacientes de alto riesgo

RA
A



6159

La siguiente tabla presenta las dosis promedio de Rapamune y las concentraciones sanguíneas mínimas de sirolimus en comprimidos administrados diariamente en combinación con ciclosporina y corticoides en pacientes con trasplante renal de alto riesgo.

DOSIS PROMEDIO DE RAPAMUNE Y CONCENTRACIONES MÍNIMAS DE SIROLIMUS (MEDIA ± DS) EN PACIENTES CON TRASPLANTE RENAL DE ALTO RIESGO DESPUES DE LA ADMINISTRACION DE DOSIS MULTIPLES EN COMPRIMIDOS

Rapamune con Ciclosporina	
Dosis de Rapamune (mg/día)	
Meses 3 a 6	5,1 ± 2,4
Meses 6 a 9	5,1 ± 2,3
Meses 9 a 12	5,0 ± 2,3
C _{min} de sirolimus (ng/ml) ^a	
Meses 3 a 6 ^b	11,8 ± 4,2
Meses 6 a 9 ^c	11,3 ± 5,2
Meses 9 a 12 ^d	11,2 ± 3,8

a: Expresado por cromatografía
b: n = 109
c: n = 113
d: n = 127

Pacientes con compromiso hepático

Se administró Rapamune solución oral (15 mg) como dosis oral única a sujetos con función hepática normal y a pacientes con deterioro hepático primario grado A (leve), B (moderado) o C (severo) de la clasificación de Child-Pugh. En comparación con los valores del grupo con función hepática normal, el grupo con compromiso hepático leve, moderado y severo presentaron valores medios del 43 %, 94 % y 189 % más altos de AUC respectivamente y de $t_{1/2}$ y valores medios más bajos de CL/F de sirolimus. La velocidad de absorción del sirolimus no se vio alterada por la enfermedad hepática, según lo reveló la ausencia de variaciones en los valores de C_{max} y t_{max} . Deberá reducirse la dosis de mantenimiento de Rapamune en aproximadamente un tercio en pacientes con compromiso hepático leve a moderado y en aproximadamente un medio en pacientes con compromiso hepático severo de acuerdo con la disminución del clearance (véase *Posología - Forma de Administración*). En pacientes con compromiso hepático, es necesario controlar las concentraciones basales de sirolimus en sangre. En pacientes con compromiso hepático severo, deberá considerarse el monitoreo cada 5 a 7 días para un período más extenso de tiempo después del ajuste de la dosis o después de la dosis de

RAA
A

6159



carga debido a la demora en alcanzar el estado estable a causa de la vida media prolongada.

Pacientes con disfunción renal

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

Niños

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

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

Edad (años)	n	Peso (Kg)	C _{max,ss} (ng/ml)	t _{max,ss} (h)	C _{min,ss} (ng/ml)	AUC _{T,ss} (ng·h/ml)	CL/F ^c (ml/h/Kg)	CL/F ^c (l/h/m ²)
6-11	8	27 \pm 10	22,1 \pm 8,9	5,88 \pm 4,05	10,6 \pm 4,3	356 \pm 127	214 \pm 129	5,4 \pm 2,8
12-18	14	52 \pm 15	34,5 \pm 12,2	2,7 \pm 1,5	14,7 \pm 8,6	466 \pm 236	136 \pm 57	4,7 \pm 1,9

a: Sirolimus coadministrado con ciclosporina solución oral (MODIFICADA) (por ej., Neoral Solución oral) y/o cápsulas de ciclosporina (MODIFICADA) (por ej., Neoral Cápsulas de gelatina blanda).

b: Según determinación por cromatografía líquida/espectrometría de masa tándem (LC/MS/MS).

c: Clearance de dosis oral ajustado por peso corporal (Kg) o por área de superficie corporal (m²).

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

Rapamune debe administrarse únicamente por vía oral.

No se ha determinado la biodisponibilidad de los comprimidos después de ser triturados, masticados o partidos y, por lo tanto, no pueden recomendarse estas formas. En pacientes que no puedan tomar los comprimidos, deberá recetarse la solución instruyéndolos en el modo de administración.

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

RMA
AS



dosis más altas de Rapamune Solución Oral son clínicamente equivalentes a dosis más altas de Rapamune Comprimidos sobre la base de mg a mg.

Rapamune debe ser recetado sólo por médicos con experiencia en el tratamiento inmunosupresor y manejo de pacientes con trasplante de órganos. Los pacientes tratados con el medicamento deben ser atendidos en instituciones que cuenten con los recursos de equipo, personal, apoyo médico y de laboratorio adecuados. El médico responsable del tratamiento de mantenimiento deberá contar con información completa requerida para el seguimiento del paciente.

En pacientes de riesgo inmunológico reducido a moderado

Inicialmente, se recomienda administrar Rapamune Solución Oral y Comprimidos en esquemas con CsA y corticosteroides, se recomienda discontinuar la CsA entre los dos y los cuatro meses después del trasplante renal y deberá aumentarse la dosis de Rapamune para alcanzar las concentraciones sanguíneas recomendadas.

No se ha evaluado el retiro de la CsA en pacientes con rechazo agudo (grado 3 de Banff) o rechazo vascular previo a la suspensión de la CsA, los que se encuentran sometidos a diálisis crónica, los que presentan niveles de creatinina sérica $>4,5$ mg/dl, los pacientes de raza negra, los retrasplantados, los que han recibido trasplantes múltiples o los pacientes con altos niveles de anticuerpos reactivos.

• **Tratamiento combinado con Rapamune y Ciclosporina (CsA)**

En receptores de trasplante *de novo*, deberá administrarse una dosis de carga de Rapamune tres veces la dosis de mantenimiento. En pacientes con trasplante renal, se recomienda la administración de una dosis diaria de mantenimiento de 2 mg, con una dosis de carga de 6 mg. Si bien en diversos estudios clínicos con la solución oral se utilizó una dosis de mantenimiento de 5 mg, con una dosis de carga de 15 mg, demostrándose su seguridad y su eficacia, no fue posible establecer ninguna ventaja respecto de la dosis de 2 mg en los pacientes con trasplante renal. Los pacientes que recibieron 2 mg diarios de Rapamune Solución Oral demostraron un perfil general de seguridad mejor que los pacientes que recibieron 5 mg diarios de Rapamune Solución Oral.

• **Rapamune después de la suspensión de la CsA (Denominado Régimen de Mantenimiento con Rapamune, RMR)**

Inicialmente, los pacientes considerados para la discontinuación de la CsA recibirán un tratamiento combinado con Rapamune y CsA. Entre los dos y los cuatro meses después del trasplante, la CsA se discontinuará en forma progresiva durante un período de cuatro a ocho semanas y la dosis de Rapamune se irá ajustando, hasta obtener concentraciones plasmáticas basales del orden de los 16 a 24 ng/ml (métodos cromatográficos) durante el primer año después del trasplante. Luego las concentraciones **de referencia** de sirolimus deberán ser de 12 a 20 ng/ml (método cromatográfico). Las observaciones realizadas al año y a los 5 años se aproximaron a estos rangos. El ajuste de la dosis de Rapamune no se limitará solamente al control terapéutico de la medicación. Deberá ponerse especial atención a los signos y síntomas

RA
A

6159



clínicos, a la biopsia tisular y a los resultados de los estudios de laboratorio. La CsA inhibe el metabolismo y transporte del sirolimus y, consecuentemente, las concentraciones de sirolimus disminuirán a medida que se discontinúe la CsA, salvo que se aumente la dosis de Rapamune. Se requerirá una dosis de Rapamune aproximadamente cuatro veces más alta, por un lado, para contrarrestar la ausencia de la interacción farmacocinética (aumento de aproximadamente dos veces) y, por el otro, para compensar el requerimiento inmunosupresor en ausencia de la CsA (aumento de aproximadamente dos veces).

En pacientes de alto riesgo inmunológico

(Definidos como receptores de trasplante de raza negra y/o receptores de retrasplante renal por pérdida del aloinjerto anterior debido a razones inmunológicas y/o pacientes con alto panel de anticuerpos reactivos [PAR; nivel máximo de PAR >80 %]), se recomienda emplear Rapamune en combinación con ciclosporina y corticoides durante el primer año después del trasplante. No se ha evaluado la seguridad y eficacia de esta combinación por un período superior a 1 año en pacientes de alto riesgo. Por lo tanto, después del primer año postrasplante, se deberá considerar el ajuste del régimen inmunosupresor en base al estado clínico del paciente.

En pacientes que reciban Rapamune con ciclosporina, el tratamiento con Rapamune deberá iniciarse con una dosis de carga de hasta 15 mg el primer día después del trasplante. A partir del día 2, deberá administrarse una dosis inicial de mantenimiento de 5 mg/día. Deberá determinarse el nivel mínimo entre los días 5 y 7 y ajustarse consecuentemente la dosis diaria de Rapamune para alcanzar concentraciones sanguíneas mínimas de sirolimus de 10-15ng/ml.

La dosis inicial de ciclosporina debe ser de hasta 7 mg/kg/día administrada en dosis divididas y ajustándose luego para alcanzar concentraciones sanguíneas mínimas de 200-300 ng/ml durante 14 días, de 150-200 ng/ml desde el día 15 hasta finalizar la semana 26 y de 100 a 150 ng/ml desde la semana 27 hasta la semana 52. La prednisona debe administrarse a una dosis mínima de 5 mg/día.

Podrá emplearse tratamiento inductor de anticuerpos.

Empleo de Rapamune en los receptores de aloinjerto renal

La dosis inicial de Rapamune debe administrarse lo antes posible después del trasplante. Debido a que el sirolimus tiene una vida media prolongada, los ajustes frecuentes de la dosis de Rapamune basados en concentraciones no equilibradas de sirolimus pueden conducir a una sobredosificación o a una subdosificación.

Una vez ajustada la dosis de mantenimiento de Rapamune, se mantendrá a los pacientes en esta nueva dosis de mantenimiento durante por lo menos 7 a 14 días antes de pasar al próximo ajuste, siempre controlando la concentración en sangre. En la mayoría de los pacientes los ajustes de la dosis se podrán basar en una simple proporción: nueva dosis de Rapamune = dosis actual x (concentración deseada + concentración actual). Cuando sea necesario, además de la nueva dosis de mantenimiento, se considerará el agregado de una dosis de carga, con el objeto de incrementar considerablemente las concentraciones basales de sirolimus: dosis de

RAA
[Handwritten signature]

159



carga de Rapamune = 3 X (nueva dosis de mantenimiento – dosis actual de mantenimiento). La dosis diaria máxima de Rapamune no podrá exceder los 40 mg. Si la estimación de la dosis diaria excede los 40 mg como consecuencia del agregado de la dosis de carga, la dosis de carga se administrará distribuida durante un período de dos días. Las concentraciones basales de sirolimus deberán controlarse por lo menos tres a cuatro días después de la administración de la(s) dosis de carga.

Para minimizar la variabilidad resultante de la exposición a Rapamune, este medicamento deberá administrarse en forma coherente, es decir, o bien con los alimentos, o bien alejado de éstos.

Rapamune solución oral debe diluirse únicamente con agua o jugo de naranja, empleando para ello solamente vasos de vidrio o plástico. Rapamune solución oral no debe diluirse con jugo de pomelo u otros líquidos.

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

El jugo de pomelo reduce el metabolismo del sirolimus mediado por CYP3A4 y puede aumentar el contratransporte mediado por la P-glucoproteína (P-gp) desde los enterocitos del intestino delgado. En consecuencia, no debe consumirse jugo de pomelo con Rapamune o emplearse para la dilución de la solución oral.

Se recomienda administrar el sirolimus cuatro horas después de la administración de la solución oral de CsA y/o de las cápsulas de CsA.

Ajustes de la dosis

La dosificación inicial en pacientes ≥ 13 años de edad que pesen menos de 40 kg deberá ajustarse en función de la superficie corporal (1 mg/m² diarios). La dosis inicial de carga será de 3 mg/m².

Pacientes con disfunción hepática

Se recomienda reducir la dosis de mantenimiento de Rapamune en aproximadamente un tercio a un medio en pacientes con deterioro de la función hepática. Sin embargo, en estos casos, no será necesario modificar la dosis de carga de Rapamune.

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

Pacientes con disfunción renal

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

Monitoreo de las concentraciones sanguíneas mínimas de sirolimus

Deberán controlarse las concentraciones sanguíneas mínimas de sirolimus en pacientes que reciben Rapamune con concentración controlada. También es necesario el control de los pacientes pediátricos y de los pacientes con deterioro hepático, durante la

ANA
AS

WYETH S.A.

51159



administración concurrente de inductores e inhibidores potentes de la CYP3A4 y/o de la P-glicoproteína (P-gp) y/o en los casos en que se hubiera reducido notoriamente o se hubiera interrumpido la administración de CsA.

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

En pacientes cambiados de la solución a la formulación en comprimidos sobre la base de mg por mg, se recomienda realizar una determinación de la concentración basal 1 a 2 semanas después de cambiar de formulaciones para confirmar que la concentración basal se encuentra dentro del límite **de referencia** recomendado.

En estudios clínicos controlados con Rapamune y CsA concomitante (Estudios 1 y 2), las concentraciones basales medias de sirolimus en sangre a los 6 meses después del trasplante, **expresados como valores de ensayo cromatográfico**, fueron de 7,2 ng/ml (con límites entre 3,6 y 11 ng/ml para el grupo de tratamiento con 2 mg diarios (n = 226) y 14 ng/ml (con límites entre 8,0 y 22 ng/ml para el grupo con 5 mg diarios (n = 219); valores obtenidos por inmunoensayo experimental, pero expresados como valores cromatográficos equivalentes, que representan el sesgo para el inmunoensayo).

En un estudio clínico controlado con discontinuación de la CsA (Estudio 4), las concentraciones **sanguíneas mínimas** medias de sirolimus en sangre entre los meses 4 y 12 después del trasplante, determinadas por cromatografía, fueron de 8,6 ng/ml (con límites entre 5,0 y 12,7 ng/ml en el grupo con Rapamune y CsA concomitante (n = 205) y de 18,6 ng/ml (con límites entre 13,6 y 22,4 ng/ml) en el grupo que discontinuó la CsA (n = 201).

A los 60 meses, las concentraciones sanguíneas mínimas medias de sirolimus permanecieron estables en el grupo de tratamiento concomitante de Rapamune y CsA (n = 71) en 9,1 ng/ml (rango 5,4 a 13,9 ng/ml). En el grupo de retiro de la CsA (n = 104), las concentraciones sanguíneas medias de sirolimus a los 60 meses descendieron a 16,3 ng/ml (rango 11,2 a 21,9 ng/ml).

RAA
K

MIRTA G. CARNEIRO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA - ABCOFRADA

6759



Forma de Administración

Rapamune solución oral debe administrarse solamente por vía oral.

Rapamune debe tomarse siempre de la misma manera, ya sea con o alejado de las comidas, para minimizar la variación en la absorción de la droga.

Rapamune Solución Oral debe diluirse únicamente con agua o jugo de naranja, empleando para ello solamente vaso de vidrio o plástico. Rapamune Solución Oral no debe diluirse con jugo de pomelo u otros líquidos.

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

Métodos de ensayo

Los rangos recomendados de concentración mínima de 24 horas para sirolimus se basan en métodos cromatográficos. Se han utilizado distintos métodos de ensayo para medir las concentraciones sanguíneas de sirolimus. En la práctica clínica actual, las concentraciones sanguíneas de sirolimus se determinan por cromatografía y por inmunoensayo. Los valores de la concentración obtenidos por estos métodos diferentes no son recíprocos. Deberán realizarse ajustes al rango **de referencia** de acuerdo con el ensayo utilizado para determinar la concentración mínima de sirolimus.

En consecuencia, la comparación entre las concentraciones publicadas y las concentraciones de un determinado paciente, obtenidas a través de las prácticas habituales, deberá hacerse con especial conocimiento de los métodos de ensayo específicos empleados en cada centro.

ESTUDIOS CLINICOS

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

Handwritten signature or initials.

Handwritten signature: WYETH S.A.
MIRTA C. CARNEIRO

6159



grupo con Rapamune Solución Oral 5 mg diarios y, 130 pacientes, al grupo con placebo. El fracaso del tratamiento fue definido como el primer episodio agudo de rechazo (confirmado por biopsia), pérdida del órgano o muerte.

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

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

Las siguientes tablas resumen los resultados de los análisis de la eficacia primaria en estos estudios. Rapamune Solución Oral, administrado en dosis de 2 mg/día y 5 mg/día, redujo significativamente la incidencia de fracaso al tratamiento (estadísticamente significativa al nivel de $< 0,025$; nivel de significación nominal ajustado para comparaciones de dosis múltiples [2]) 6 meses después del trasplante, en comparación con la azatioprina y el placebo.

INCIDENCIA (%) DEL FRACASO AL TRATAMIENTO A LOS 6 Y 24 MESES EN EL ESTUDIO 1^{a,b}			
	Rapamune Solución Oral 2 mg/día (n = 284)	Rapamune Solución Oral 5 mg/día (n = 274)	Azatioprina 2-3 mg/kg/día (n = 161)
Fracaso al tratamiento a los 6 meses^c	18,7	16,8	32,3
<i>Componentes del fracaso</i>			
Rechazo agudo confirmado por biopsia	16,5	11,3	29,2
Pérdida del injerto	1,1	2,9	2,5
Muerte	0,7	1,8	0
Pérdida de seguimiento	0,4	0,7	0,6
Fracaso al tratamiento a los 24 meses	32,8	25,9	36,0
<i>Componentes del fracaso</i>			
Rechazo agudo confirmado por biopsia	23,6	17,5	32,3
Pérdida del injerto	3,9	4,7	3,1
Muerte	4,2	3,3	0
Pérdida de seguimiento	1,1	0,4	0,6

Los pacientes recibieron ciclosporina y corticosteroides.

Incluye pacientes que suspendieron el tratamiento prematuramente.

Variable principal.

Handwritten initials or signature.



**INCIDENCIA (%) DEL FRACASO AL TRATAMIENTO
 A LOS 6 Y 36 MESES EN EL ESTUDIO 2^{a,b}**

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

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

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

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

Parámetro	Rapamune Solución Oral 2 mg/día (n = 284)	Rapamune Solución Oral 5 mg/día (n = 274)	Azatioprina 2-3 mg/kg/d (n = 161)	Placebo
Estudio 1				
Sobrevida del injerto				
Mes 12	94,7	92,7	93,8	
Mes 24	85,2	89,1	90,1	
Sobrevida del paciente				
Mes 12	97,2	96,0	98,1	
Mes 24	92,6	94,9	96,3	

Handwritten initials/signature.



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

Parámetro	Rapamune Solución Oral 2 mg/día	Rapamune Solución Oral 5 mg/día	Azatioprina 2-3 mg/kg/d	Placebo
	(n = 227)	(n = 219)		(n = 130)
Sobrevida del injerto				
Mes 12	89,9	90,9		87,7
Mes 36	81,1	79,9		80,8
Sobrevida del paciente				
Mes 12	96,5	95,0		94,6
Mes 36	90,3	89,5		90,8

a. Los pacientes recibieron ciclosporina y corticosteroides.

b. Incluye pacientes que suspendieron el tratamiento prematuramente.

La reducción en la incidencia de episodios de primer rechazo agudo confirmado por biopsia en los pacientes tratados con Rapamune en comparación con los grupos de control incluyó una reducción en todos los grados de rechazo.

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

PORCENTAJE DE FRACASO POR RAZA A LOS SEIS MESES^a

Parámetro	Rapamune® Soluc. Oral 2 mg diarios	Rapamune® Soluc. Oral 5 mg diarios	Azatioprina 2-3 mg/kg/d	Placebo
[Rapamune (2 mg y 5 mg una vez al día) versus azatioprina]				
Raza negra (n = 166)	34,9 (n = 63)	18,0 (n = 61)	33,3 (n = 42)	
Otras razas (n = 553)	14,0 (n = 221)	16,4 (n = 213)	31,9 (n = 119)	
[Rapamune (2 mg y 5 mg una vez al día) versus placebo]				
Raza negra (n = 66)	30,8 (n = 26)	33,7 (n = 27)		38,5 (n = 13)
Otras razas (n = 510)	29,9 (n = 201)	24,5 (n = 192)		48,7 (n = 117)

a. Los pacientes recibieron CsA y corticosteroides.

RAI

6159



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

Se evaluó la seguridad y la eficacia de Rapamune como régimen de mantenimiento, a partir de la suspensión de la CsA, a los tres y cuatro meses después del trasplante renal, en un estudio clínico multicéntrico, controlado y aleatorio que se llevó a cabo en 57 centros de Australia, Canadá y Europa. Se incorporaron en el estudio 525 pacientes. Todos los pacientes recibieron Rapamune Comprimidos. En este estudio se comparó a los pacientes que recibieron Rapamune, CsA y corticosteroides en forma continua, con pacientes que recibieron el mismo tratamiento estandarizado durante los primeros tres meses posteriores al trasplante (período previo a la asignación al azar a uno de los tratamientos) y luego se les suspendió la administración de CsA. Durante el período de suspensión de la CsA, las dosis de Rapamune se ajustaron hasta alcanzar las concentraciones basales de sirolimus deseadas en sangre entera (16 a 24 ng/ml, hasta el mes 12, luego 12 a 20 ng/ml hasta el mes 60). A los tres meses, 430 pacientes fueron igualmente seleccionados al azar para recibir, o bien Rapamuné con CsA, o bien Rapamune como régimen de mantenimiento posterior a la suspensión de la CsA. Los pacientes aptos para participar de la selección al azar no debían haber presentado ningún episodio agudo de rechazo (grado 3 de Banff) o rechazo vascular dentro de las cuatro semanas previas a la asignación aleatoria y debían contar con niveles de creatinina sérica $\leq 4,5$ mg/dl y con una función renal adecuada (según la opinión del investigador) como para tolerar la suspensión de la CsA. La variable primaria de eficacia fue la sobrevida del órgano a los 12 meses del trasplante. Las variables secundarias de eficacia fueron el índice de episodios agudos de rechazo confirmados por biopsia, la sobrevida de los pacientes, la incidencia de fracaso del tratamiento, (definido como el primer episodio agudo de rechazo [confirmado por biopsia], pérdida del órgano o muerte) y fracaso terapéutico (definido como la primera aparición de abandono del tratamiento, rechazo agudo, pérdida del injerto o muerte).

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

En el cuadro que se encuentra más abajo, se resumen los resultados de este estudio respecto de la sobrevida de los pacientes y de los órganos a los 12, 24, 36, 48 y 60 meses en este estudio. A los 48 meses, se observó una diferencia estadísticamente significativa en la sobrevida del injerto ente los dos grupos en ambos análisis

RA
SS



(incluyendo y excluyendo pérdida del seguimiento).

SOBREVIDA DEL PACIENTE Y DEL ORGANOS TRASPLANTADO (%):

Después del retiro de CsA^a

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

- a. Incluye pacientes que abandonaron el tratamiento en forma prematura.
- b. Variable principal de eficacia.
- c. Sobrevida incluyendo pérdida de seguimiento como un evento.
- d. Sobrevida excluyendo pérdida de seguimiento como un evento.
- e. Duración inicialmente programada del estudio.

El siguiente cuadro resume los resultados del primer episodio de rechazo agudo comprobado por biopsia a los 12 y a los 60 meses. Respecto del primer episodio de rechazo agudo comprobado por biopsia, se observó una diferencia significativa entre los dos grupos del estudio, en el período que va desde la asignación al azar a uno u otro esquema de tratamiento hasta los 12 meses posteriores al trasplante. Sin embargo, a los 60 meses la diferencia entre los dos grupos no fue significativa (6.5 % vs. 10.2 %), respectivamente. La mayoría de los episodios de rechazo agudo posteriores a la asignación a un esquema de tratamiento se produjeron dentro de los tres primeros meses posteriores a esta asignación al tratamiento.

RAA
K

3759



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

Período	Rapamune con CsA (n = 215)	Rapamune después de la suspensión de CsA (n = 215)
Pre-aleatorización ^c	9,3	10,2
Post-aleatorización hasta 12meses ^c	4,2	9,8
Post-aleatorización de 12 a 60 meses	2,3	0,4
Post-aleatorización hasta 60 meses	6,5	10,2
Total a los 60 meses	15,8	20,5

a: Incluye pacientes que abandonaron el tratamiento en forma prematura

b: Todos los pacientes recibieron corticoides

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

El siguiente cuadro resume el IFG calculado después de la suspensión de CsA.

INDICES DE FILTRACION GLOMERULAR CALCULADOS (ml/min.) POR LA ECUACION DE NANKIVELL A LOS 12, 24, 36, 48 Y 60 MESES POSTRASPLANTE: DESPUES DEL RETIRO DE CsA ^{a,b,c}

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

a: Incluye pacientes que abandonaron el tratamiento en forma prematura

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

c: Todos los pacientes recibieron corticoides

RAA
AS

0158



Los índices medios de filtración glomerular, a los 12, 24, 36, 48 y 60 meses, calculados por medio de la ecuación de Nankivell, fueron significativamente más altos en los pacientes que recibieron Rapamune como régimen de mantenimiento posterior a la suspensión de la CsA, que en el grupo de pacientes que recibió Rapamune y CsA. A los 60 meses los pacientes que presentaron un episodio agudo de rechazo en algún momento después del trasplante registraron un IFG más alto con posterioridad a la suspensión de la CsA, en comparación con los pacientes asignados al grupo con Rapamune y CsA.

Se evaluó la seguridad y eficacia de la conversión de inhibidores de la calcineurina (ICN) a Rapamune en pacientes con trasplante renal en mantenimiento en un estudio multicéntrico, controlado y con asignación aleatoria llevado a cabo en 111 centros de Estados Unidos y Europa. Se incluyeron y estratificaron por índice de filtración glomerular basal calculado (IFG 20-40 ml/min vs. mayor de 40 ml/min) 830 pacientes. La incorporación en el estrato de pacientes con índice de filtración glomerular basal calculado inferior a 40 ml/min se suspendió debido a un desequilibrio en los efectos secundarios.

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

**FUNCION RENAL EN PACIENTES CON TRASPLANTE RENAL ESTABLES
CON IFG BASAL >40 ml/min
ESTUDIO DE CONVERSION A RAPAMUNE (ESTUDIO 5)**

Parámetro	Conversión a Rapamune N = 496	Continuación con ICN N = 245	Diferencia (IC 95 %)
IFG ml/min (Nankivell) al año	59,0	57,7	1,3 (-1.1, 3.7)
IFG ml/min (Nankivell) a los 2 años	53,7	52,1	1,6 (-1.4, 4.6)

RT

6159



En el estrato de pacientes con IFG basal calculado mayor de 40 ml/min (conversión a Rapamune, n = 497; continuación con ICN, n = 246), la función renal y los índices de rechazo agudo, pérdida del injerto y muerte fueron similares al cabo de 1 y 2 años. Los eventos adversos emergentes del tratamiento se produjeron con mayor frecuencia durante los primeros 6 meses después de la conversión a Rapamune. Los índices de neumonía fueron significativamente superiores en el grupo de conversión a sirolimus.

Mientras que los valores medios y medianas de la relación proteínas urinarias a creatinina fueron similares entre los grupos de tratamiento en la visita basal, se observaron valores medios y medianas de excreción de proteínas urinarias significativamente más elevados en el grupo de conversión a Rapamune al año y a los 2 años, como ilustra la tabla a continuación. Además, en comparación con los pacientes que continuaron recibiendo inhibidores de la calcineurina, un mayor porcentaje de pacientes presentó una relación de proteínas urinarias a creatinina >1 al cabo de 1 y 2 años de la conversión a sirolimus. Esta diferencia se observó tanto en pacientes que tenían una relación de proteínas urinarias a creatinina ≤ 1 como en aquellos cuya relación basal era > 1. Un mayor porcentaje de pacientes en el grupo de conversión a sirolimus desarrolló proteinuria nefrótica, de acuerdo con la relación proteínas urinarias a creatinina > 3,5 (46/482 [9,5 %] vs. 9/239 [3,8 %], aun cuando los pacientes con proteinuria nefrótica basal fueron excluidos. La incidencia de proteinuria nefrótica fue significativamente superior en el grupo de conversión al sirolimus en comparación con el grupo de continuación de inhibidores de la calcineurina con una relación basal de proteínas urinarias a creatinina > 1 (13/29 vs. 1/14), excluyéndose a los pacientes con proteinuria nefrótica basal.

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

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

La información precedente debe tomarse en cuenta cuando se considere la conversión de inhibidores de la calcineurina a Rapamune en pacientes con trasplante renal estables debido a la falta de evidencia que demuestre que la función renal mejora luego de la conversión, al hallazgo de un mayor incremento en la excreción de proteínas urinarias y a una mayor incidencia de proteinuria nefrótica emergente del

6159



tratamiento después de la conversión a Rapamune. Esto pudo comprobarse entre los pacientes con excreción anormal existente de proteínas urinarias antes de la conversión.

En el estrato de pacientes con IFG basal calculado mayor de 40 ml/min, los valores medios y las medianas de la relación proteínas urinarias a creatinina fueron similares entre los grupos de tratamiento en la visita basal (media: 0,35 y 0,28; mediana: 0,13 y 0,11 en el grupo de conversión a Rapamune y de continuación con ICN, respectivamente). A los 24 meses, la relación media y la mediana de proteínas urinarias a creatinina fue significativamente mayor en el grupo de conversión a Rapamune que en el grupo de continuación con ICN (media: 0,87 y 0,48, $p < 0,002$; mediana: 0,33 y 0,13, $p < 0,001$ en el grupo de conversión a Rapamune y de continuación con ICN, respectivamente). También se comunicó nefrosis de reciente comienzo (síndrome nefrótico).

Al cabo de 2 años, el índice de carcinoma de piel no melanoma fue significativamente menor en el grupo de conversión a Rapamune que en el grupo de continuación con ICN (1,8 % y 6,9 %, respectivamente, $p < 0,001$). Esta diferencia se mantuvo después de la exclusión de pacientes con antecedentes de carcinoma de piel (0,7 % y 4,1 % en el grupo de conversión a Rapamune y de continuación con ICN, respectivamente, $p < 0,002$). Cabe destacar que el Estudio 4 no fue diseñado para considerar factores de riesgo de tumores malignos ni selección sistemática de pacientes por neoplasias malignas.

En un subgrupo de pacientes estudiados con IFG basal mayor de 40 ml/min y excreción urinaria normal de proteínas, el IFG calculado fue mayor al cabo de 1 y 2 años en los pacientes cambiados a Rapamune ($n = 197$) que en el correspondiente subgrupo de pacientes con continuación de ICN ($n = 102$). Los índices de rechazo agudo, pérdida del injerto y muerte fueron similares, pero la excreción de proteínas urinarias fue mayor en la rama de tratamiento con Rapamune del subgrupo de referencia.

Pacientes de alto riesgo:

Se evaluó Rapamune en un estudio clínico (Estudio 5) de 1 año de duración en pacientes de alto riesgo definidos como receptores de trasplante de raza negra y/o receptores de retrasplante renal por pérdida del aloinjerto anterior debido a razones inmunológicas y/o pacientes con alto panel de anticuerpos reactivos (PAR; nivel máximo de PAR > 80 %). Los pacientes recibieron sirolimus a una concentración-controlada y ciclosporina (MODIFICADA), y corticosteroides según práctica local. Se permitió inducción de anticuerpos por protocolo según lo definido prospectivamente en cada centro de trasplante, empleándose en el 88,4 % de los pacientes. El estudio se llevó a cabo en 35 centros de Estados Unidos. Un total de 224 pacientes recibió un trasplante y por lo menos una dosis de sirolimus y ciclosporina y comprendió 77,2 % de raza negra, 24,1 % con retrasplante renal y 13,5 % con alto PAR. La eficacia se evaluó con las siguientes variables, determinadas a los 12 meses: fracaso al tratamiento (definido como la primera aparición de rechazo agudo confirmado por biopsia, pérdida del injerto o muerte), primera aparición de pérdida del injerto o

RAA
AJ

6159



muerte, y función renal conforme a lo determinado por el IFG calculado con la fórmula de Nankivell. La tabla a continuación resume los resultados de estas variables.

**FRACASO AL TRATAMIENTO, PERDIDA DEL INJERTO O MUERTE Y
FUNCION RENAL SEGUN INDICES DE FILTRACIÓN GLOMERULAR
(ml/min) CALCULADOS POR LA ECUACIÓN DE NANKIVELL A LOS 12
MESES POSTRASPLANTE: ESTUDIO 5**

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

a: Índice de filtración glomerular calculado por la ecuación de Nankivell.

b: Los pacientes con pérdida del injerto fueron incluidos en el análisis con IFG de 0,0.

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

Un estudio clínico en pacientes con trasplante hepático aleatorizados a la conversión de un régimen con ICN a un régimen con sirolimus versus continuación de un régimen IFG basal ajustado a los 12 meses (-4,45 ml/min y -3,07 ml/min, respectivamente). El estudio no demostró tampoco inferioridad del índice de pérdida del injerto combinado, datos faltantes de sobrevida o mortalidad en el grupo de conversión a sirolimus versus el grupo de continuación con ICN. Los casos de muerte en el grupo de conversión a sirolimus fueron más elevados que en el grupo de continuación con ICN, si bien la diferencia no fue estadísticamente significativa. Los índices de suspensión prematura del estudio, eventos adversos globales (e infecciones, específicamente) y rechazo agudo del injerto hepático confirmado por biopsia a los 12 meses fueron todos significativamente superiores en el grupo de conversión a sirolimus versus el grupo de continuación con ICN.

Pacientes pediátricos

Un estudio clínico abierto, controlado y aleatorizado de 36 meses de duración, llevado a cabo en 14 centros norteamericanos, evaluó Rapamune en receptores pediátricos (de 3 a < 18 años) de trasplante renal considerados de alto riesgo inmunológico de desarrollar nefropatía crónica por aloinjerto, definido como antecedentes de uno o más episodios de rechazo agudo del aloinjerto y/o presencia de nefropatía crónica por aloinjerto en una biopsia renal. Se distribuyeron al azar 78 sujetos en una relación de 2:1 para recibir Rapamune (concentración deseada de sirolimus de 5 a 15 ng/ml, por cromatografía, n = 53) en combinación con un inhibidor de la calcineurina y corticoides

RAA
ES



o para continuar con el tratamiento inmunosupresor basado en inhibidores de la calcineurina (n = 25). La variable principal del estudio fue el fracaso al tratamiento, definido como la primera aparición de ya sea rechazo agudo confirmado por biopsia, pérdida del injerto o muerte, y el estudio fue diseñado para demostrar la superioridad de Rapamune agregado a un régimen inmunosupresor basado en inhibidores de la calcineurina en comparación con un régimen basado en inhibidores de la calcineurina. La incidencia acumulada del fracaso al tratamiento hasta los 36 meses fue del 45,3 % en el grupo de Rapamune versus el 44,0% en el grupo de control, no demostrando superioridad. Se produjo un deceso en cada grupo. Se asoció el empleo de Rapamune en combinación con inhibidores de la calcineurina y corticoides con un mayor riesgo de deterioro de la función renal, anormalidades en los lípidos séricos (que incluyeron, entre otros, aumento del colesterol y triglicéridos séricos), e infecciones urinarias. El estudio no avala el agregado de Rapamune al tratamiento inmunosupresor con inhibidores de la calcineurina en esta subpoblación de pacientes pediátricos con trasplante renal.

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS

La inmunosupresión puede resultar en una mayor susceptibilidad a las infecciones y en el posible desarrollo de linfomas y otras enfermedades malignas, particularmente enfermedades de la piel. La sobreinmunosupresión también puede aumentar la susceptibilidad a las infecciones, incluso a la aparición de infecciones oportunistas, infecciones fatales y sepsis. Sólo deberán utilizar Rapamune aquellos médicos con experiencia en inmunosupresión y en el tratamiento de pacientes con trasplantes de órganos. Los pacientes que reciban esta droga deberán ser tratados en instituciones que cuenten con equipos, personal de laboratorio y apoyo médico adecuados. El médico responsable del tratamiento de mantenimiento deberá poseer un profundo conocimiento del producto, necesario para el adecuado control del paciente.

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

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

Trasplante de hígado – Mayor mortalidad, Pérdida del injerto y Trombosis Arterial Hepática:

En un estudio en receptores de trasplante de hígado *de novo* se asoció la administración de Rapamune en combinación con tacrolimus con mayor mortalidad y

irra
AS



pérdida del injerto. Muchos de estos pacientes presentaban infección en el momento o poco antes del deceso. En éste y otro estudio en receptores de trasplante hepático de novo se asoció la combinación de Rapamune y CsA o tacrolimus con una mayor incidencia de trombosis arterial hepática; la mayoría de los casos se produjo en los 30 días posteriores al trasplante y la mayoría derivó en pérdida del injerto o fallecimiento.

Un estudio clínico en pacientes con trasplante hepático aleatorizados a la conversión a un régimen con sirolimus versus continuación de un régimen con inhibidores de la calcineurina (ICN) 6 - 144 meses después del trasplante de hígado demostró mayor casos de muerte en el grupo de conversión a sirolimus en comparación con el grupo de continuación de ICN, si bien la diferencia no fue estadísticamente significativa (ver *Estudios clínicos*).

Trasplante de Pulmón – Dehiscencia de la anastomosis bronquial:

Se han comunicado casos de dehiscencia de la anastomosis bronquial, la mayoría fatales, en pacientes con trasplante pulmonar de novo cuando se administró sirolimus como parte de un régimen inmunosupresor.

No se recomienda la co-administración de Rapamune con potentes inhibidores de CYP3A4 y/o P-gp (tales como ketoconazol, voriconazol, itraconazol, eritromicina, telitromicina, o claritromicina) o potentes inductores de CYP3A4 y/o P-gp (tales como rifampicina o rifabutina). El sirolimus es ampliamente metabolizado por la isozima CYP3A4 en la pared intestinal y en el hígado. Los inhibidores de CYP3A4 reducen el metabolismo y aumentan los niveles de sirolimus. Los inductores de CYP3A4 incrementan el metabolismo y reducen los niveles de sirolimus (véase Interacciones).

PRECAUCIONES

Generales

Rapamune ha sido concebido para ser administrado exclusivamente por vía oral.

Cicatrización de heridas y retención hídrica

Los inhibidores de mTOR, tales como sirolimus, han demostrado *in vitro* inhibir la producción de determinados factores de crecimiento que pueden alterar la angiogénesis, la proliferación de fibroblastos y la permeabilidad vascular.

Se ha informado de cicatrización retardada o deficiente en pacientes que recibieron Rapamune, incluido linfocele y dehiscencia de la herida. El linfocele, una complicación quirúrgica conocida del trasplante renal, se ha registrado con una frecuencia significativamente mayor y en relación con la dosis administrada en pacientes tratados con Rapamune. En consecuencia, deberán considerarse las medidas adecuadas para minimizar esta complicación. De acuerdo con la literatura médica, los pacientes con IMC superior a 30 kg/m² pueden presentar mayor riesgo de cicatrización anormal de la herida (véase REACCIONES ADVERSAS, Otras manifestaciones clínicas).

Asimismo se ha informado de acumulación de líquido, tales como edema periférico, linfedema, derrame pleural y derrames pericárdicos (que incluyeron derrames

RAA
AS

395 9



hemodinámicamente significativos en niños y adultos), en pacientes que recibieron Rapamune.

Carcinomas de piel

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

Lípidos

La utilización de Rapamune (sirolimus) en pacientes con trasplante renal se vio asociada con un aumento en los niveles de colesterol y de triglicéridos séricos que podrían requerir tratamiento. Los pacientes deberán ser controlados por posible hiperlipidemia.

Rabdomiólisis

En los estudios clínicos, la administración concomitante de Rapamune e inhibidores de la HMG-CoA reductasa y/o de fibratos pareció ser bien tolerada.

No obstante, durante **la administración de Rapamune con y sin CsA**, deberá controlarse a todos los pacientes a quienes se les administre un inhibidor de la HMG-CoA reductasa y/o un fibrato, ante la posibilidad de que se desarrolle una rabdomiólisis y otros efectos adversos señalados en los respectivos prospectos de estos productos.

Función renal

En los pacientes tratados con CsA y Rapamune, se observaron niveles de creatinina sérica más altos e índices de filtración glomerular más bajos, que los registrados en los pacientes tratados con CsA y placebo o CsA y azatioprina. El índice de deterioro de la función renal en estos estudios fue superior en el grupo de pacientes que recibían Rapamune y CsA, en comparación con los grupos que recibían el tratamiento control. Por lo tanto, se deberá controlar la función renal y considerar ajustes adecuados del régimen inmunosupresor en pacientes con niveles elevados de creatinina sérica.

En un estudio que comparó un régimen de Rapamune y CsA contra uno en el que se retiraba la CsA 2-4 meses después del trasplante, los pacientes a los que no se les suspendió la CsA presentaron niveles de creatinina sérica significativamente superiores e índices de filtración glomerular significativamente inferiores desde los 12 meses, y hasta los 60 meses y sobrevida del injerto significativamente inferior a los 48 meses, en cuyo momento el patrocinador decidió retirar a los pacientes asignados a la rama de tratamiento de Rapamune y CsA. Cuando se modificó el protocolo, todos los pacientes habían llegado a los 48 meses y algunos completaron los 60 meses del estudio.

En pacientes con riesgo inmunológico de leve a moderado, la continuación del tratamiento combinado con CsA, más allá de los cuatro meses posteriores al trasplante, sólo deberá considerarse cuando los beneficios, para ese paciente individualmente, superen los riesgos de la utilización de esta combinación.

RA

6159



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

Proteinuria

Se recomiendan controles periódicos cuantitativos de la excreción urinaria de proteínas. En un estudio que evaluó la conversión de inhibidores de la calcineurina (ICN) a Rapamune en pacientes con trasplante renal en mantenimiento 6 - 120 meses después del trasplante, se observó mayor excreción urinaria de proteínas por lo regular entre los 6 y 24 meses después de la conversión a Rapamune en comparación con la continuación de ICN (23,6 % versus 12,8 %, respectivamente) [véase Reacciones Adversas y Farmacología Clínica]. Los pacientes en el cuartil más elevado de excreción urinaria de proteínas antes de la conversión a Rapamune (relación de proteínas urinarias a creatinina $\geq 0,27$) fueron aquellos con mayor aumento de excreción proteica después de la conversión. En el 2 % de los pacientes del estudio también se comunicó nefrosis de reciente comienzo (síndrome nefrótico). Se observó una reducción del grado de excreción urinaria de proteínas en casos individuales después de suspender Rapamune. No se ha establecido la seguridad y eficacia de la conversión de inhibidores de la calcineurina a sirolimus en pacientes con trasplante renal en mantenimiento.

Conversión a Rapamune en pacientes con índice de filtración glomerular < 40 ml/min

En un estudio que evalúa la conversión de inhibidores de la calcineurina (ICN) a Rapamune en pacientes con trasplante renal en mantenimiento 6 - 120 meses después del trasplante (véase Farmacología Clínica), se observó una mayor incidencia de eventos adversos serios, tales como neumonía, rechazo agudo, pérdida del injerto y muerte en un subgrupo de la rama de tratamiento con Rapamune con un índice de filtración glomerular calculado era inferior a 40 ml/min. No se ha establecido la seguridad y eficacia de la conversión de inhibidores de la calcineurina a Rapamune en pacientes con trasplante renal en mantenimiento.

Empleo *de novo* sin inhibidores de la calcineurina (ICN)

No se ha establecido la seguridad y eficacia del empleo *de novo* de Rapamune sin inhibidores de la calcineurina en pacientes con trasplante renal. En dos estudios clínicos multicéntricos, los pacientes con trasplante renal *de novo* tratados con Rapamune, Micofenolato Mofetil (MMF), esteroides y un antagonista del receptor de la IL-2 presentaron índices de rechazo agudo significativamente superiores y mortalidad numéricamente superior que los pacientes tratados con un inhibidor de la calcineurina, MMF, esteroides y un antagonista del receptor de la IL-2. No se observó ningún beneficio, en términos de una mejor función renal, en las ramas de tratamiento con el empleo *de novo* de Rapamune sin inhibidores de la calcineurina. Cabe destacar que en uno de los estudios se empleó un programa abreviado de administración de daclizumab.

Síndrome urémico hemolítico / púrpura trombocitopenica trombótica / microangiopatía trombótica, inducidos por inhibidores de la calcineurina

BAJ

6159



La administración concomitante de sirolimus y un inhibidor de la calcineurina puede aumentar el riesgo de síndrome urémico hemolítico / púrpura trombocitopénica trombótica / microangiopatía trombótica inducidos por los inhibidores de la calcineurina.

Profilaxis antimicrobiana

Se han registrado casos de neumonía por *Pneumocystis carinii* en pacientes que no recibían profilaxis antimicrobiana. Por lo tanto, deberá administrarse antibiotioterapia preventiva frente a neumonía por *Pneumocystis carinii* durante un período de 1 año después del trasplante.

Se recomienda efectuar un tratamiento profiláctico contra el citomegalovirus (CMV) durante los tres meses posteriores al trasplante, particularmente en aquellos pacientes que presenten un mayor riesgo de enfermedad por CMV.

Infecciones virales latentes

Los pacientes tratados con inmunosupresores, incluido Rapamune, presentan mayor riesgo de desarrollar infecciones oportunistas, así como también activación de infecciones virales latentes. Entre estas infecciones se encuentran la nefropatía asociada al virus BK, **la leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) asociada al virus JC**. Estas infecciones a menudo están relacionadas con una elevada carga inmunosupresor total y puede derivar en desenlaces serios o fatales tales como pérdida del injerto. Los médicos deberán considerar esto en el diagnóstico diferencial de los pacientes inmunodeprimidos con deterioro de la función renal o **síntomas neurológicos**.

Empleo concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA)

La administración concomitante de sirolimus con inhibidores ECA ha provocado reacciones del tipo edema angioneurótico.

Enfermedad pulmonar intersticial

En pacientes que reciben regímenes inmunosupresores, incluido Rapamune, se han registrado casos de enfermedad pulmonar intersticial (entre otras neumonitis y, con poca frecuencia, bronquiolitis obliterante con neumonía organizante y fibrosis pulmonar), en algunos casos fatales, sin etiología infecciosa identificada. En algunos casos, la enfermedad pulmonar intersticial ha mejorado con la discontinuación de Rapamune o con la reducción de la dosis. El riesgo puede aumentar a medida que aumentan las concentraciones basales de Rapamune.

Anticoncepción

Se deberán emplear métodos anticonceptivos eficaces antes del inicio del tratamiento con Rapamune, durante el período de tratamiento y hasta 12 semanas después de la interrupción del tratamiento con Rapamune.

WA
[Handwritten signature]



Análisis de laboratorio

Deberán controlarse los niveles sanguíneos de sirolimus en pacientes que reciben Rapamune con una dosificación controlada en función de las concentraciones. También es necesario controlar los niveles sanguíneos de sirolimus en pacientes en quienes el metabolismo de las drogas puede verse alterado, en pacientes ≥ 13 años de edad que pesen menos de 40 kg, en pacientes con insuficiencia hepática y durante la administración concurrente de inductores e inhibidores potentes de la CYP3A4.

INTERACCIONES

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

Diltiazem: La administración oral simultánea de 10 mg de sirolimus solución oral y 120 mg de diltiazem a 18 voluntarios sanos afectó significativamente la biodisponibilidad del sirolimus. Los valores de la C_{max} , el t_{max} , y el AUC de sirolimus aumentaron 1,4, 1,3 y 1,6 veces, respectivamente. El sirolimus no afectó la farmacocinética del diltiazem, ni la de sus metabolitos, el desacetildiltiazem y el desmetildiltiazem.

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

Verapamilo

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

La administración de dosis múltiples de verapamilo y Rapamune solución oral alteró significativamente la velocidad y grado de absorción de ambos agentes. La C_{max} , t_{max} y AUC de sirolimus en sangre se elevaron 2,3 veces, 1,1 y 2,2 veces, respectivamente. La C_{max} y AUC plasmáticas de S(-) verapamilo aumentaron 1,5 veces y el t_{max} disminuyó un 24 %.

Ketoconazol

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

La administración de dosis múltiples de ketoconazol afectó significativamente la velocidad y el grado de absorción y la exposición al sirolimus, después de la administración de Rapamune (sirolimus) Solución Oral, tal como se reflejó en un aumento de 4,4 veces, 1,4 y 10,9 veces en los valores de la C_{max} , el t_{max} , y el AUC del sirolimus, respectivamente. Sin embargo, no se registraron cambios en el $t_{1/2}$

RA
AS

6159



terminal del sirolimus. Las dosis únicas de sirolimus no afectaron las concentraciones plasmáticas en estado estable del ketoconazol a las 12 horas.

Rifampicina

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

El pretratamiento de 14 voluntarios sanos con dosis múltiples de rifampicina, 600 mg diarios durante 14 días, seguidos por una dosis única de 20 mg de sirolimus, aumentó significativamente la depuración de la dosis oral de sirolimus (5,5 veces, límites 2,8-10), hecho que representa una disminución media en el AUC y en la Cmax de alrededor del 82 % y el 71 %, respectivamente.

Eritromicina

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

La administración de dosis múltiples de etilsuccinato de eritromicina y Rapamune solución oral incrementó significativamente la velocidad y grado de absorción de ambos agentes. La Cmax, tmax y AUC de sirolimus en sangre se elevaron 4,4 veces, 1,4 y 4,2 veces, respectivamente. La Cmax, tmax, y AUC plasmáticas de eritromicina base aumentaron 1,6 veces, 1,3 y 1,7 veces, respectivamente.

Medicamentos que pueden administrarse concomitantemente sin necesidad de efectuar ajustes en la dosis.

En los estudios con sirolimus y las drogas aciclovir, atorvastatina, digoxina, glibenclamida (gliburida), nifedipina, norgestrel 0,3 mg/etinilestradiol 0,03 mg, metilprednisolona y sulfametoxazol/trimetoprima, no se observaron interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas.

Otras interacciones entre drogas

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

Entre las drogas que pueden aumentar las concentraciones sanguíneas del sirolimus se encuentran:

•Bloqueadores de los canales de calcio: nicardipina, verapamil, diltiazem.

RA
fs

6159



- Agentes antimicóticos: clotrimazol, fluconazol, itraconazol, ketoconazol, voriconazol.
- Antibióticos macrólidos: claritromicina, eritromicina, troleandomicina, telitromicina.
- Agentes proquinéticos gastrointestinales: cisaprida, metoclopramida.
- Otros productos: bromocriptina, cimetidina, danazol, inhibidores de las proteasas-VIH (por ej., ritonavir, indinavir), CsA.
- Jugo de pomelo.

Entre las drogas que pueden disminuir los niveles del sirolimus se encuentran:

- Anticonvulsivos: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína.
- Antibióticos: rifabutina, rifapentina, rifampicina.
- **Preparados de hierbas medicinales: hierba de San Juan (*Hipertricum perforatum*, hipericina).**

Esta lista no es excluyente.

Se debe actuar con precaución cuando se administre Rapamune conjuntamente con sustancias que son metabolizadas por la CYP3A4. El jugo de pomelo reduce el metabolismo de Rapamune mediado por la CYP3A4 y, en consecuencia, no debe utilizarse para su disolución.

Ciclosporina

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

Los pacientes que reciben sirolimus con CsA deberán ser controlados para detectar posible desarrollo de rabdomiólisis (ver *Precauciones*).

Ciclosporina microemulsión

Se recomienda tomar Rapamune 4 horas después de la administración de ciclosporina microemulsión.

En un estudio de interacciones entre drogas con dosis únicas, 24 voluntarios sanos recibieron 10 mg de Rapamune solución oral ya sea simultáneamente ó 4 horas después de una dosis de 300 mg de ciclosporina microemulsión. Con la administración simultánea, la C_{max} y el AUC medios del sirolimus aumentaron en un 116 % y 230 %, respectivamente, respecto de la administración de Rapamune como agente único. Sin embargo, cuando se lo administró 4 horas después de la ciclosporina microemulsión, la C_{max} y el AUC del sirolimus aumentaron en un 37 % y 80 %, respectivamente, en comparación con la administración de Rapamune como agente único.

En otro estudio idéntico, Rapamune se administró como una dosis de 10 mg en comprimidos. Con la administración simultánea, la C_{max} y el AUC medios del sirolimus aumentaron en un 6,1 % y 2,5 %, respectivamente, respecto de la monoterapia con Rapamune. Sin embargo, cuando se lo administró 4 horas después de la ciclosporina microemulsión, tanto la C_{max} como el AUC del sirolimus aumentaron sólo un 33 % en comparación con la administración de Rapamune como agente único.

RA
A



Luego de la administración de dosis múltiples de Rapamune solución oral 4 horas después de la ciclosporina microemulsión durante 6 meses en pacientes sometidos a trasplante renal, el clearance de la dosis oral de la CsA disminuyó, y se necesitaron dosis inferiores de ciclosporina microemulsión para mantener las concentraciones deseadas de CsA.

Rapamune Solución Oral

En un estudio de interacciones farmacológicas con dosis únicas, 24 voluntarios sanos recibieron 5 mg de Rapamune ya sea simultáneamente ó 2 horas antes y 2 horas después de una dosis de 300 mg de ciclosporina microemulsión (ciclosporina MODIFICADA), la C_{max} y el AUC medios del sirolimus aumentaron en un 117 % y 183 %, respectivamente, respecto de la administración de Rapamune como agente único. Cuando se lo administró 2 horas después de la ciclosporina microemulsión (ciclosporina MODIFICADA), la C_{max} y el AUC del sirolimus aumentaron en un 126 % y 141 %, respectivamente, en comparación con la administración de Rapamune como agente único. Cuando se lo administró 2 horas antes de la ciclosporina microemulsión (ciclosporina MODIFICADA), la C_{max} y el AUC del sirolimus permanecieron inalterados.

Ciclosporina solución oral

En un estudio de dosis múltiples llevado a cabo en 150 pacientes con psoriasis, se administró 0,5; 1,5 y 3 mg/m²/día de Rapamune solución oral simultáneamente con ciclosporina solución oral 1,25 mg/kg/día. El aumento en las concentraciones **mínimas** medias de sirolimus osciló entre 67 % y 86 % en relación **con la administración de** Rapamune sin ciclosporina. Rapamune administrado en dosis múltiples no alteró en forma significativa las concentraciones **mínimas** de la ciclosporina. Sin embargo, la variabilidad entre los sujetos (% CV) fue superior (rango 85,9 % - 165 %) que la observada en estudios anteriores.

Preparaciones con hierbas

La hierba de San Juan (hipericum perforatum) es un inductor de la CYP3A4 y de la glucoproteína P. Dado que el sirolimus constituye un sustrato, tanto para el citocromo CYP3A4, como para la glucoproteína P, existe la posibilidad de que la administración de la hierba de San Juan (hipericum perforatum) en pacientes que reciben Rapamune resulte en una disminución en las concentraciones del sirolimus.

Inhibidores de la calcineurina

Se ha comunicado síndrome urémico hemolítico / púrpura trombocitopénica trombótica / microangiopatía trombótica inducidos por los inhibidores de la calcineurina en pacientes tratados con sirolimus y un inhibidor de la calcineurina (véase Precauciones).

Inhibidores de la HMG-CoA Reductasa, Fibratos

Los pacientes que reciban Rapamune con inhibidores de la HMG-CoA reductasa y/o fibratos deberán ser controlados para detectar posible desarrollo de rabdomiólisis (véase Precauciones).

RAA

6159



Vacunación

Los inmunosupresores pueden afectar la respuesta a la vacunación. Por lo tanto, durante el tratamiento con Rapamune, la vacunación puede resultar menos efectiva. Deberá evitarse el uso de vacunas con virus vivos. Entre las vacunas con virus vivos se pueden mencionar las vacunas contra sarampión, paperas, rubéola (MMR), oral contra la polio, BCG, fiebre amarilla, varicela y TY21 a tifoide.

Interacciones entre el sirolimus y los estudios de laboratorio.

No se han evaluado las interacciones entre el sirolimus y los análisis clínicos de rutina.

Alimentos

La biodisponibilidad de sirolimus se ve afectada por la ingesta concomitante de alimentos después de la administración de Rapamune comprimidos o solución oral. Rapamune deberá tomarse siempre uniformemente con o alejado de las comidas para minimizar la variabilidad en los niveles sanguíneos.

El jugo de pomelo reduce el metabolismo farmacológico mediado por la CYP3A4 y puede aumentar el contratransporte mediado por la P-gp desde los enterocitos del intestino delgado. No debe consumirse jugo de pomelo con los comprimidos o la solución oral de Rapamune o emplearse para la dilución de la solución oral.

Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

El sirolimus demostró no ser genotóxico en los ensayos in vitro de mutación bacteriana retrógrada, de aberraciones cromosómicas en células de ovario de hamster chino y de mutación anterógrada en células de linfoma de ratón, o en el ensayo in vivo de los micronúcleos en ratones.

Se realizaron estudios de carcinogenicidad en ratones y ratas. En un estudio en ratones hembra de 86 semanas de duración con dosis de 0 mg, 12,5 mg, 25 mg y 50/6 mg (se disminuyó la dosis de 50 a 6 mg/kg diarios en la semana 31 por infección secundaria a la inmunosupresión), se registró un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de linformas malignas en todos los niveles de dosis (aproximadamente 16 a 135 veces la dosis clínica ajustada según la superficie corporal), en relación con el grupo control. En un segundo estudio en ratones, con dosis de 0, 1, 3 y 6 mg/kg (aproximadamente tres a 16 veces la dosis clínica ajustada según la superficie corporal), se consideró que el desarrollo de adenoma hepatocelular y de carcinoma (en machos) se encontraba relacionado con la administración de Rapamune. En un estudio en ratas de 104 semanas de duración, con dosis de 0 mg, 0,05 mg, 0,1 mg y 0,2 mg/kg diarios (aproximadamente 0,4 a una vez la dosis clínica ajustada según la superficie corporal), se observó una incidencia significativamente mayor de adenoma testicular en el grupo con 0,2 mg/kg diarios. No se registró efecto alguno sobre la fertilidad en ratas hembra después de la administración de sirolimus en dosis de hasta 0,5 mg/kg (aproximadamente una a tres veces las dosis clínicas ajustadas según la superficie corporal). En un estudio en ratas macho, se observó una leve reducción en la fertilidad en comparación con los controles con dosis de 2 mg/kg (aproximadamente 4

RAA
A



a 11 veces las dosis clínicas ajustadas por área de superficie corporal). Un segundo estudio no pudo confirmar este hallazgo.

Se observó disminución del peso testicular y/o presencia de lesiones histológicas (por ej.: atrofia tubular y atrofia de las células gigantes tubulares), en ratas, después de la administración de dosis de 0,65 mg/kg o más (aproximadamente una a tres veces las dosis clínicas ajustadas según la superficie corporal) y, en un estudio en monos, con dosis de 0,1 mg/kg o más (aproximadamente 0,4 a una vez la dosis clínica ajustada según la superficie corporal). Con la administración de 6 mg/kg de sirolimus (aproximadamente 12 a 32 veces la dosis clínica ajustada según la superficie corporal) durante un período de 13 semanas, se observó una reducción en el recuento espermático en ratas macho, que se normalizó tres meses después de haberse interrumpido la medicación.

Embarazo

Embarazo Categoría C: Sirolimus resultó embrio/feto tóxico en ratas, con dosis de 0,1 mg/kg o más (aproximadamente 0,2 a 0,5 veces la dosis clínica ajustada según la superficie corporal). La toxicidad embrionaria/fetal se manifestó como mortalidad y reducción del peso fetal (con retrasos asociados en la osificación del esqueleto). Sin embargo, no se registraron evidencias de teratogénesis. En combinación con la CsA, las ratas registraron una mayor mortalidad embrionaria/fetal, que con Rapamune administrado como agente único. No se registraron alteraciones en el desarrollo del conejo con una dosificación maternalmente tóxica de 0,05 mg/kg (aproximadamente 0,3 a 0,8 veces la dosis clínica ajustada según la superficie corporal). No se dispone de estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Deberá utilizarse un método anticonceptivo eficaz antes de iniciar el tratamiento con Rapamune, durante el tratamiento y hasta 12 semanas después de haberse interrumpido la medicación. Se prescribirá Rapamune durante el embarazo sólo en aquellos casos en que el beneficio potencial de la paciente supere el riesgo potencial del embrión/feto.

Utilización durante la lactancia

El sirolimus se excreta en mínima cantidad en la leche de ratas en período de lactancia. Sin embargo, no se sabe si el sirolimus se excreta en la leche humana. Se desconocen los perfiles farmacocinético y de seguridad del sirolimus en lactantes. Dado que son muchas las drogas que se excretan en la leche humana y dada la posibilidad de que se produzcan reacciones adversas secundarias al sirolimus en lactantes alimentados al pecho materno, deberá tomarse la decisión de interrumpir la alimentación al pecho o de interrumpir el tratamiento, teniendo en cuenta la importancia que éste pudiera tener para la madre.

Utilización en Pediatría

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Rapamune en pacientes por debajo de los 13 años de edad. La información de seguridad y eficacia de un estudio clínico controlado en receptores pediátricos y adolescentes (< 18 años) de trasplante renal considerados de alto riesgo inmunológico, determinado por antecedentes de uno o más episodios de rechazo agudo y/o por la presencia de nefropatía crónica por aloinjerto, no

AA
D



avalan el uso crónico de Rapamune solución oral o comprimidos en combinación con inhibidores de la calcineurina y corticosteroides, debido al mayor riesgo de anomalías lipídicas y deterioro de la función renal asociado con estos regímenes inmunosupresores, sin mayores beneficios con respecto al rechazo agudo, sobrevida del injerto o del paciente.

Se ha evaluado la seguridad y eficacia de Rapamune solución oral y Rapamune comprimidos en niños de 13 años o mayores considerados de riesgo inmunológico reducido a moderado. El empleo de Rapamune solución oral y Rapamune comprimidos en esta subpoblación de niños de 13 años o mayores se encuentra avalado por los resultados de estudios clínicos adecuados y bien controlados con Rapamune solución oral en adultos y datos farmacocinéticos adicionales en receptores pediátricos de trasplante renal.

Utilización en Geriatría

Los estudios clínicos con Rapamune Solución Oral o Rapamune Comprimidos Recubiertos no incluyeron un número suficiente de pacientes mayores de 65 años o más como para determinar si la seguridad y la eficacia en esta población difieren respecto de la eficacia y la seguridad en pacientes más jóvenes. La información respecto de las concentraciones basales de sirolimus indican que no es necesario realizar ajustes en la dosificación, en función de la edad, en pacientes geriátricos con trasplante renal.

EFFECTOS SOBRE LAS ACTIVIDADES QUE REQUIEREN CONCENTRACIÓN Y PRECISION

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

ABUSO Y DEPENDENCIA

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

REACCIONES ADVERSAS

La frecuencia de las reacciones adversas señaladas a continuación incluye reacciones informadas en pacientes tratados con Rapamune en combinación con CsA y corticoides.

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

Handwritten initials or signature.

6159



Las reacciones adversas se clasifican según las siguientes categorías de frecuencia:

- Muy comunes: $\geq 10\%$
Comunes: $\geq 1\%$ y $< 10\%$
Infrecuentes:
Raras: $\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$
Muy raras: $< 0,01\%$

Sistema Corporal Reacción Adversa

Sistémicos

- Muy comunes: Linfocele, edema periférico, fiebre, dolor, cefalea
Comunes: Cicatrización anormal de heridas; edema; infecciones micótica, virósicas y bacterianas (tales como infecciones microbacterianas, incluida tuberculosis, virus de Epstein-Barr, CMV y Herpes zóster); herpes simplex; sepsis.
Raras: Linfedema
-

Cardiovascular

- Muy comunes: Hipertensión
Comunes: Taquicardia, tromboembolia venosa (incluida embolia pulmonar, trombosis venosa profunda)
Infrecuentes: Derrame pericárdico (incluidos derrames hemodinámicamente significativos en niños y adultos)
-

Digestivo

- Muy comunes: Dolor abdominal, diarrea, constipación, náuseas
Comunes: Estomatitis, ascitis
Infrecuentes: Pancreatitis
-

Hemolinfático

- Muy comunes: Especialmente con dosis altas: Anemia, trombocitopenia
Comunes: Leucopenia, neutropenia, púrpura trombocitopénica trombótica/síndrome urémico hemolítico
Infrecuentes: Linfoma/trastorno linfoproliferativo post-transplante, pancitopenia
-

Handwritten signature or initials.



**Sistema
inmunológico**

Raras: Reacciones de hipersensibilidad, incluidas reacciones anafilácticas/anafilactoideas, angioedema y vasculitis de hipersensibilidad, han sido asociadas con la administración de sirolimus (véase Advertencias)

**Metabólico /
Nutricional**

Muy comunes: Hipertrigliceridemia (hiperlipidemia); hipercolesterolemia; hipofosfatemia, hiperglucemia, hipopotasemia, elevación de la deshidrogenasa láctica (LDH), elevación de la creatinina

Comunes: Anormalidades en las pruebas hepáticas; aumento de TGO y TGP; retención hídrica

Rapamune luego de la discontinuación de la CsA:

La incidencia de reacciones adversas se determinó a lo largo de 60 meses en un estudio clínico multicéntrico, controlado y aleatorio, en el cual 215 pacientes con trasplante renal recibieron Rapamune como régimen de mantenimiento, luego de la discontinuación de la CsA y 215 pacientes recibieron un tratamiento combinado con Rapamune y CsA. Todos los pacientes fueron tratados con corticosteroides. El perfil de seguridad previo a la asignación al azar de los pacientes a un grupo de tratamiento (comienzo de la suspensión de la CsA) fue similar al de los grupos con 2 mg de Rapamune. Luego de la asignación al azar a un grupo de tratamiento (a los tres meses), los pacientes que habían eliminado la CsA experimentaron una mayor incidencia de anormalidades en las pruebas de la función hepática (incluido un aumento de los niveles de AST/GOT y ALT/SGPT), daño hepático, hipopotasemia, trombocitopenia, anormalidades en la cicatrización, acné, ileo y trastornos articulares. Inversamente, la incidencia de acidosis, hipertensión, toxicidad por CsA, aumento de los niveles de creatinina, anormalidades en la función renal, nefropatía tóxica, edema, gota, hiperuricemia e hiperplasia gingival resultó significativamente mayor en los pacientes que mantuvieron el tratamiento con CsA que en los que la discontinuaron. La tensión arterial diastólica y sistólica mejoró significativamente luego de la suspensión de tratamiento con CsA.

Luego de la suspensión de la CsA (a los 60 meses), la incidencia de infección por Herpes zoster fue significativamente más baja en los pacientes que recibían Rapamune luego de la discontinuación de la CsA, que en los pacientes que continuaron recibiendo Rapamune y CsA.

En el siguiente cuadro se presenta la incidencia de tumores malignos luego de la suspensión de la CsA, basada en distintas categorías. En este estudio, la incidencia de

Handwritten initials and signature.

01159



linfomas/enfermedad linfoproliferativa fue similar en todos los grupos de tratamiento. La incidencia global de tumores malignos, basada en la cantidad de pacientes que presentaban uno o más carcinomas, fue inferior en los pacientes a los que se les retiró la CsA que en los pacientes que recibieron Rapamune más CsA (10,7 % versus 15,8 %, respectivamente).

INCIDENCIA (%) DE TUMORES MALIGNOS 60 MESES DESPUES DEL TRASPLANTE^a

Tumores malignos ^d	No aleatorizados ^b (n = 95)	Tratamiento de Rapamune con CsA ^b (n = 215)	Rapamune después del retiro de la CsA ^c (n = 215)
Linfoma/enfermedad linfoproliferativa	1,1	1,4	0,5
Carcinoma de piel			
Carcinoma de piel no melanoma	5,3	8,8	7,0
Melanoma	0,0	0,5	0,5
Otros carcinomas	5,3	7,0	3,3

- a: Incluye pacientes que abandonaron el tratamiento en forma prematura.
- b: Los pacientes recibieron Rapamune, CsA y corticoides.
- c: Los pacientes recibieron Rapamune y corticoides.
- d: Los pacientes pudieron haber sido contados en más de una categoría

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

- **Pacientes de alto riesgo:** Se evaluó la seguridad en 224 pacientes que recibieron por lo menos una dosis de sirolimus con ciclosporina. En general, la incidencia y naturaleza de los eventos adversos fue similar a los observados en estudios anteriores de combinación con Rapamune. La incidencia de tumores malignos fue de 1,3 % a los 12 meses.

RDA

6159



- **Pacientes pediátricos:** Se evaluó la seguridad en el estudio clínico controlado en pacientes pediátricos (< 18 años) con trasplante renal considerados de alto riesgo inmunológico, definido como antecedentes de uno o más episodios de rechazo agudo del aloinjerto y/o presencia de nefropatía crónica por aloinjerto en una biopsia renal. Se asoció el empleo de Rapamune en combinación con inhibidores de la calcineurina y corticosteroides con un mayor riesgo de deterioro de la función renal, anormalidades en lípidos séricos (que incluyeron, entre otros, aumento de colesterol y triglicéridos séricos), e infecciones urinarias.

- **Enfermedad pulmonar intersticial**

En pacientes que reciben regímenes inmunosupresores, incluido Rapamune, se han registrado casos de enfermedad pulmonar intersticial (entre otras neumonitis y, con poca frecuencia, bronquiolitis obliterante con neumonía organizante y fibrosis pulmonar), en algunos casos fatal, sin etiología infecciosa identificada. En algunos casos, la enfermedad pulmonar intersticial ha mejorado con la discontinuación de Rapamune o con la reducción de la dosis. El riesgo puede aumentar a medida que aumenta el nivel mínimo de Rapamune (véase la sección PRECAUCIONES).

- **Hepatotoxicidad**

Con niveles mínimos elevados de sirolimus (**es decir por encima de los niveles terapéuticos**), se ha observado hepatotoxicidad, incluyendo casos de necrosis hepática fatal.

- **Cicatrización anormal**

Se han informado trastornos en la cicatrización con posterioridad a la cirugía por trasplante, incluyendo dehiscencia fascial, hernia incisional y disrupción anastomótica (por ej. en las vías aéreas, vascular, ureteral, biliar).

Infecciones virales latentes

Se ha observado nefropatía y **leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML)** asociada a los virus BK y JC en pacientes tratados con inmunosupresores, entre ellos Rapamune. Estas infecciones pueden estar asociadas con desenlaces serios o fatales tales como pérdida del injerto renal.

- **Otras manifestaciones clínicas**

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la conversión de inhibidores de la calcineurina a Rapamune en pacientes con trasplante renal en mantenimiento. En un estudio en curso que evalúa la seguridad y eficacia de la conversión de inhibidores de la calcineurina a Rapamune (niveles deseados de sirolimus de 12 - 20 ng/ml por ensayo cromatográfico) en el mantenimiento de pacientes con trasplante renal, se suspendió la incorporación en el subgrupo de pacientes (n=90) con índice de filtración glomerular basal inferior a 40 ml/min. Se observó una mayor incidencia de eventos adversos serios, tales como neumonía, rechazo agudo, pérdida del injerto y muerte en esta rama de tratamiento con Rapamune (n = 60, tiempo promedio postrasplante 36 meses).

RA
M



La administración concomitante de sirolimus con un inhibidor de la calcineurina puede aumentar el riesgo de síndrome urémico hemolítico/púrpura trombocitopénica trombótica/microangiopatía trombótica inducidos por los inhibidores de la calcineurina (véase Precauciones).

En pacientes con función retardada del injerto, Rapamune puede demorar la recuperación de la función renal (véase Precauciones, Función renal).

Se ha informado de azoospermia con el empleo de Rapamune, siendo reversible al suspender la administración de Rapamune en la mayoría de los casos.

COMPATIBILIDADES, INCOMPATIBILIDADES

Se deberá usar un vaso de vidrio o plástico para la dilución de Rapamune Solución Oral antes de su administración.

PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN ORAL DE RAPAMUNE

Dado que Rapamune no se absorbe por la piel. No es necesario tomar precauciones especiales. Sin embargo, si se produce contacto directo con la piel o membranas mucosas, lavar bien con agua y jabón; enjuagar los ojos con agua.

Instrucciones para la dilución y administración

Frascos

Debe emplearse la jeringa dosificadora oral de color ámbar que se provee para extraer la cantidad prescrita de Rapamune Solución Oral del frasco. Vacíe la cantidad correcta de Rapamune de la jeringa a un vaso de vidrio o plástico que contenga por lo menos 60 ml (ó ¼ taza) de agua o jugo de naranja. No deberá emplear jugo de pomelo u otros líquidos para la dilución. Revuelva bien y bébalo de inmediato. Vuelva a llenar el vaso con 120 ml (ó ½ taza) más de agua o jugo de naranja, revuelva y tómelo de inmediato.

SOBREDOSIS

Se han recibido informes de sobredosis con Rapamune (sirolimus) Solución Oral. Sin embargo, la experiencia existente es limitada. En términos generales, los efectos adversos de la sobredosis guardan relación con los que se detallan en la sección REACCIONES ADVERSAS (véase la sección REACCIONES ADVERSAS).

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

RA
A

0159



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

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

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

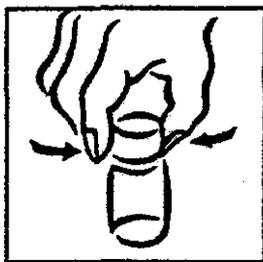
Hospital de Pediatría "Dr. Garrahan": (011) 4943-1455

Información para los pacientes

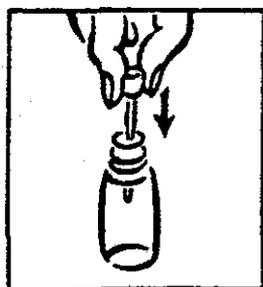
Los pacientes deben recibir instrucciones completas sobre la dosificación. Deberá informarse a las mujeres potencialmente fértiles respecto de los riesgos que pueden producirse durante el embarazo y deberá indicárseles la necesidad de utilizar medidas anticonceptivas eficaces antes de iniciar un tratamiento con Rapamune, durante el tratamiento y hasta 12 semanas después de haber interrumpido el tratamiento.

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

INSTRUCCIONES PARA LA PACIENTE PARA LA ADMINISTRACION DE RAPAMUNE®



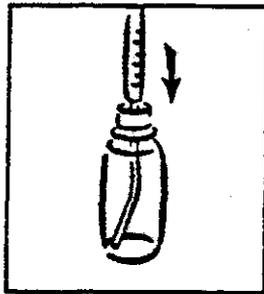
1. Abra el frasco de solución. Retire la tapa de seguridad apretando las lengüetas sobre la tapa y dando vuelta en el sentido contrario a las manecillas del reloj.



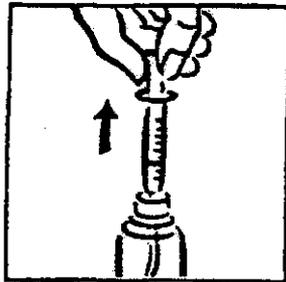
2. Al usar por primera vez, inserte el adaptador (tubo de plástico con freno) firmemente en el frasco, hasta que esté nivelado con la parte superior del frasco. No retire el adaptador del frasco una vez que haya sido insertado.

RR

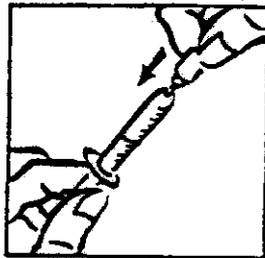
6159



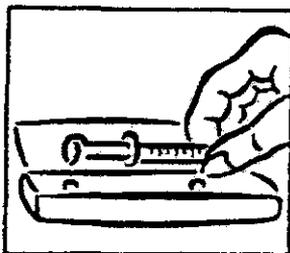
3. Para cada uso, inserte firmemente una de las jeringas color ámbar con el émbolo totalmente deprimido, en la abertura del adaptador.



4. Retire la cantidad prescrita de Rapamune® solución oral tirando suavemente el émbolo de la jeringa, hasta que la parte inferior de la línea negra en el émbolo esté nivelada con la marca apropiada de la jeringa. Siempre mantenga el frasco en una posición vertical. Si se forman burbujas en la jeringa, vacíe la jeringa en el frasco y repita el procedimiento.

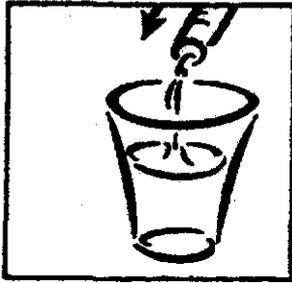


5. Puede haber recibido instrucciones de transportar su medicamento con Ud. Si es necesario transportar una jeringa llena, coloque una tapa firmemente sobre la jeringa - la tapa deberá encajar en su sitio.



6. Luego coloque la jeringa tapada en el recipiente de transporte incluido. Una vez en la jeringa, el medicamento puede ser mantenido a temperatura ambiente o refrigerado, y deberá ser usado dentro de las siguientes 24 horas. Deben evitarse temperaturas extremas (por debajo de 2 °C (36 °F) y por encima de 30 °C (86 °F)). Recuerde mantener este medicamento fuera del alcance de los niños.

RAA



7. Vacíe la jeringa en un recipiente de vidrio o plástico que contenga por lo menos $\frac{1}{4}$ de taza; (60 ml) de agua o jugo de naranja natural, agite vigorosamente durante un (1) minuto, y beba inmediatamente. Vuelva a llenar el vaso con por lo menos $\frac{1}{2}$ taza; (120 ml) de agua o jugo de naranja, agite vigorosamente de nuevo, y beba la solución de enjuague. NO debe usar jugo de manzana, jugo de pomelo u otros líquidos. Solamente debe usar recipientes de vidrio o plástico para diluir Rapamune® solución oral. La jeringa y la tapa deben ser usadas sólo una vez, y luego desechadas.



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

CONSERVESE EN HELADERA 2 °C – 8 °C. NO CONGELAR

PROTEJASE DE LA LUZ

MANTENGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

PRESENTACION

Estuche conteniendo 1 frasco con 60 ml de Solución oral, 30 jeringas dosificadores, 1 adaptador para la jeringa, 1 estuche de viaje.

RA
A

Mirta G. Carneiro
MIRTA G. CARNEIRO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA - APODERADA

6159



Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 48.559

Directora Técnica: Mirta G. Carneiro - Farmacéutica

Elaborado por: Wyeth Pharmaceuticals Co. Guayama, Puerto Rico

Acondicionado en: Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda, Rodovia Castelo Branco Km
32,5, Itapevi, Sao Paulo, Brasil.

Wyeth®

Importado por:

Wyeth S.A.

Ing. E. Butty 275 - Piso 7° C1001AFA - Buenos Aires

Tel. 4317-1600

FECHA DE ÚLTIMA REVISION:

RA

Mirta G. Carneiro
WYETH S.A.
MIRTA G. CARNEIRO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA - APODERADA