



Laboratórios Pfizer, Lda.

INFORMAÇÃO DE SEGURANÇA IMPORTANTE

Comunicação dirigida aos Profissionais de Saúde relativa a alterações na realização do imunoensaio e respectivo impacto na monitorização terapêutica de RAPAMUNE® (sirolímus)

Porto Salvo, 17 de Março de 2010

Ex.mo(a) Senhor(a) Profissional de Saúde,

Gostaríamos de chamar a sua atenção para a seguinte informação de segurança importante:

Resumo

- Os ajustes no intervalo pretendido da dose terapêutica de sirolímus podem apenas ser efectuados com base no conhecimento detalhado do método específico utilizado para determinar a concentração do fármaco no doente.
- Actualmente, as concentrações de sirolímus no sangue total são determinadas utilizando ou um imunoensaio ou o método de doseamento de referência por cromatografia líquida de alta resolução (HPLC).
- A troca entre diferentes imunoensaios, ou entre um imunoensaio e o HPLC, no mesmo doente pode originar diferenças clinicamente significativas nos resultados, e consequentemente, ajustes de dose incorrectos. Tal pode, por sua vez, ter potenciais consequências adversas, tais como rejeição do transplante, caso a exposição ao fármaco seja demasiado reduzida, ou efeitos indesejáveis tóxicos, caso a exposição seja demasiado elevada.
- Desta forma, recomenda-se que os prescritores contactem regularmente o seu laboratório e verifiquem se o método de doseamento utilizado foi alterado recentemente, e se ocorreram quaisquer alterações no intervalo de referência do laboratório.

Esta informação foi aprovada para distribuição pela Agência Europeia do Medicamento (EMA) e pelo INFARMED, I.P.

A Wyeth foi adquirida pela Pfizer Inc. A integração da Wyeth e da Pfizer a nível local depende ainda do cumprimento de requisitos legais e regulamentares.



Informação adicional de segurança

O sirolímus (Rapamune) está indicado para a profilaxia da rejeição de órgãos em doentes adultos transplantados renais com um risco imunológico ligeiro a moderado. Como é do seu conhecimento, a monitorização terapêutica do fármaco é recomendada em doentes tratados com sirolímus.

O método de referência para a determinação do sirolímus através da concentração é a cromatografia líquida de alta resolução (HPLC).¹ Adicionalmente, foram também desenvolvidos vários imunoensaios para determinar as concentrações deste fármaco.

Foi constatado que os imunoensaios apresentam um viés positivo de, aproximadamente, 15-20% em relação ao doseamento de referência por HPLC com detecção por espectrofotometria de massa de focagem dupla (HPLC/MS/MS)^{2,3}. No entanto, uma das plataformas de imunoensaio mais frequentemente utilizadas, a IMx, origina resultados com um viés negativo de, aproximadamente, 10 % em relação ao HPLC/MS/MS⁴. Tais resultados podem variar entre laboratórios e podem também ser influenciados pelo facto de se utilizarem amostras de sangue fresco ou amostras de sangue congelado. O novo método de doseamento ARCHITECT tem um desempenho conforme esperado, apresentando um viés positivo relativamente ao HPLC/MS/MS.

Desta forma, a troca entre diferentes imunoensaios ou entre um imunoensaio e o HPLC pode originar resultados diferentes que podem ser clinicamente significativos. Estas diferenças podem dar origem a ajustes de dose incorrectos de sirolímus com potenciais consequências adversas, tais como a rejeição do transplante caso a exposição seja demasiado reduzida, ou efeitos indesejáveis tóxicos caso a exposição seja demasiado elevada.

Com base nestas informações, a secção 4.2 (Posologia e modo de administração) do Resumo das Características do Medicamento (ver Anexo) foi actualizada.

Informação adicional sobre recomendações para os Profissionais de Saúde

Relembra-se que, para ser possível ajustar de modo adequado o nível sanguíneo de fármaco pretendido e alcançar os melhores resultados clínicos, os clínicos devem manter-se permanentemente informados sobre:

- qual o método de doseamento utilizado no(s) seu(s) laboratório(s),
- se foi efectuada alguma alteração ao método de doseamento utilizado,
- se ocorreu alguma alteração ao intervalo de referência do laboratório e/ou alguma alteração subsequente ao intervalo de sirolímus recomendado pela instituição ou centro de referência.

Relembra-se ainda que os clínicos devem manter-se em contacto com o(s) director(es) do(s) seu(s) laboratório(s).



Comunicação da informação

A presente carta deve ser enviada a todos os especialistas devidamente qualificados em transplantação dos centros de transplantação e aos directores dos laboratórios dos respectivos centros de transplantação.

Caso necessite de esclarecimentos adicionais, poderá contactar:

Direcção Médica

Laboratórios Pfizer, Lagoas Park – Edifício 10, 2740-271 Porto Salvo

Tel: 21 423 55 00

Fax: 21 421 89 00

Caso tenha conhecimento de acontecimentos adversos, estes deverão ser notificados de acordo com as recomendações existentes nesta matéria.

Para as notificações dirigidas à Wyeth poderá utilizar os seguintes contactos:

Unidade de Farmacovigilância da Wyeth Portugal

Lagoas Park – Edifício 10, 2740-271 Porto Salvo

Tel: 21 423 55 00

Fax: 21 421 89 67

Para as notificações dirigidas ao INFARMED poderá utilizar os seguintes contactos:

INFARMED, I.P., Direcção de Gestão do Risco de Medicamentos (DGRM)

Parque de Saúde de Lisboa, Av. do Brasil, 53

1749-004 Lisboa – Portugal

Telefone 21 798 71 40

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

Com os melhores cumprimentos,

José Aleixo Dias

Medical Director



Anexos

Revisão do Resumo das Características do Medicamento (RCM):

O texto a **negrito** representa o texto incluído:

O texto ~~ortado~~ representa o texto eliminado:

*“Os intervalos de concentrações mínimas de 24 horas recomendados para o sirolimus baseiam-se em métodos cromatográficos. Várias metodologias de doseamento têm sido utilizadas para determinar as concentrações de sirolimus no sangue total. Na prática clínica corrente as concentrações de sirolimus no sangue total têm sido determinadas por metodologias cromatográficas e imunoensaio. Os valores de concentração obtidos por estas diferentes metodologias não são interconvertíveis. ~~Ao utilizar um sistema de imunoensaio patenteado deve recorrer-se à informação do fabricante para correlacionar os valores com um doseamento cromatográfico de referência.~~ Todas as concentrações de sirolimus relatadas neste Resumo das Características do Medicamento foram determinadas por métodos cromatográficos ou convertidas para equivalentes do método cromatográfico. Devem efectuar-se ajustes no intervalo de concentração pretendido em função do método de doseamento a ser utilizado para determinar as concentrações mínimas de sirolimus. **Dado que os resultados dependem do método de doseamento e do laboratório, e que os resultados podem variar ao longo do tempo, devem efectuar-se ajustes no intervalo terapêutico pretendido com base no conhecimento detalhado do método de doseamento específico do laboratório.***

Desta forma, os médicos devem manter-se permanentemente informados pelos representantes responsáveis do laboratório local quanto à realização do método de determinação da concentração de sirolimus utilizado localmente.

Por favor ver, em anexo, o Resumo das Características do Medicamento (RCM) actualizado.

Referências:

¹ Rapamune® - current prescribing information, Wyeth Pharmaceuticals.

² IMx Sirolimus Assay Package Insert. Abbott Diagnostics Division. Abbott Park, IL. September, 2006.

³ Architect System Sirolimus Assay Package Insert. Abbott Laboratories Diagnostics Division; Abbott Park, IL. January, 2009.

⁴ Analytical Services International; London, UK.

http://www.bioanalytics.co.uk/pt/dates_and_results/sirol_dates2009.html. Accessed August 2009.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rapamune 1 mg comprimidos revestidos.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 1 mg de sirolímus.

Excipientes:

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido.

Comprimido revestido branco, de forma triangular, marcado com “RAPAMUNE 1 mg” num dos lados.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

O Rapamune está indicado para a profilaxia da rejeição de órgãos em doentes adultos transplantados renais com um risco imunológico ligeiro a moderado. Recomenda-se que o Rapamune seja usado inicialmente em associação com uma microemulsão de ciclosporina e corticosteróides, durante 2 a 3 meses. O Rapamune pode manter-se como terapêutica de manutenção com corticosteróides caso a microemulsão de ciclosporina possa ser progressivamente descontinuada (ver secções 4.2 e 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

O Rapamune destina-se apenas a administração oral.

A biodisponibilidade dos comprimidos após estes terem sido esmagados, mastigados ou partidos não foi determinada pelo que tal não é recomendado.

O tratamento deve iniciar-se e manter-se sob a orientação de um especialista devidamente qualificado em transplantação.

Utilização em adultos

Terapêutica Inicial (2 a 3 meses após a transplantação): O regime posológico habitual para o Rapamune é de uma dose de sobrecarga de 6 mg, logo que possível após a transplantação, seguida de 2 mg uma vez por dia. Em seguida a dose de Rapamune deve ser individualizada de modo a obter níveis mínimos no sangue total entre 4 e 12 ng/ml (doseamento cromatográfico, ver *Monitorização terapêutica do fármaco*). A terapêutica com Rapamune deve ser otimizada com o regime de esteróides e microemulsão de ciclosporina. Nos primeiros 2-3 meses após a transplantação, sugere-se um intervalo de concentrações mínimas de ciclosporina entre 150-400 ng/ml (doseamento monoclonal ou técnica equivalente).

Terapêutica de Manutenção: A ciclosporina deve ser descontinuada progressivamente, durante 4 a 8 semanas e a dose de Rapamune deve ser ajustada de forma a obter níveis mínimos no sangue total de 12 a 20 ng/ml (doseamento cromatográfico, ver *Monitorização terapêutica do fármaco*). O Rapamune deve ser administrado com corticosteróides. Nos doentes em que a descontinuação de ciclosporina não é bem sucedida ou não pode ser experimentada, a associação de ciclosporina e Rapamune não pode ser

mantida para além de 3 meses após a transplantação. Nestes doentes, quando clinicamente adequado, o Rapamune deve ser descontinuado e deve instituir-se um regime imunossupressor alternativo.

Utilização em transplantados de raça negra: A informação que sugere a necessidade de doses mais elevadas e níveis mínimos mais elevados de sirolímus para obter a mesma eficácia nos transplantados renais de raça negra (predominantemente Afro-Americanos), comparativamente aos de outras raças, é limitada. Os dados de eficácia e de segurança actualmente disponíveis são muito limitados para permitir recomendações de utilização específicas do sirolímus em transplantados de raça negra.

Utilização em crianças e adolescentes (<18 anos): Os dados de segurança e eficácia disponíveis não são suficientes para recomendar a utilização de Rapamune em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade (ver secções 4.8 e 5.1). Os dados farmacocinéticos disponíveis em crianças e adolescentes são limitados (ver secção 5.2).

Utilização em doentes idosos (>65 anos): Os estudos clínicos realizados com o Rapamune solução oral não incluíram um número de doentes com mais de 65 anos que permita determinar se estes respondem de forma diferente comparativamente com os doentes mais jovens. Os dados relativos à concentração mínima do sirolímus em 35 doentes transplantados renais com mais de 65 anos foram idênticos aos de uma população adulta (n=822) com idades compreendidas entre os 18 e os 65 anos. O Rapamune comprimidos foi administrado a 12 doentes transplantados renais com mais de 65 anos de idade, tendo-se obtido resultados idênticos aos dos adultos (n=167) dos 18 aos 65 anos de idade.

Utilização em doentes com compromisso renal: Não é necessário ajuste posológico (ver secção 5.2).

Utilização em doentes com compromisso hepático: A depuração do sirolímus pode estar reduzida em doentes com função hepática comprometida (ver secção 5.2). Em doentes com compromisso hepático grave, recomenda-se que a dose de manutenção de Rapamune seja reduzida para aproximadamente metade.

Nos doentes com compromisso hepático, recomenda-se que os níveis mínimos do sirolímus no sangue total sejam cuidadosamente monitorizados (ver *Monitorização terapêutica do fármaco*). Não é necessário modificar a dose de sobrecarga de Rapamune.

Monitorização terapêutica do fármaco: A maioria dos doentes tratados com 2 mg de Rapamune 4 horas após a ciclosporina apresentaram concentrações mínimas de sirolímus no sangue total no intervalo pretendido de 4 a 12 ng/ml (expressas como valores de doseamento cromatográfico). Para otimizar a terapêutica é necessária a monitorização das concentrações do fármaco em todos os doentes. Os níveis de sirolímus no sangue total devem ser cuidadosamente monitorizados nas populações seguintes, uma vez que estas provavelmente terão necessidades posológicas especiais: (1) doentes com compromisso hepático; (2) em caso de administração simultânea de indutores ou inibidores da CYP3A4 e após a sua interrupção (ver secção 4.5); e/ou (3) se a dose de ciclosporina foi consideravelmente reduzida ou descontinuada.

A monitorização do fármaco não deve ser a única base para o ajuste da terapêutica com sirolímus. Deve prestar-se especial atenção aos sinais/sintomas clínicos, biópsias tecidulares e parâmetros laboratoriais.

De modo a reduzir a variabilidade, o Rapamune deve ser tomado à mesma hora relativamente à toma da ciclosporina, ou seja, 4 horas após a toma de ciclosporina, e sempre da mesma forma com ou sem alimentos (ver secção 5.2). De preferência, os ajustes posológicos de Rapamune devem basear-se em mais de um nível mínimo de concentração obtido decorridos mais de 5 dias após uma alteração posológica prévia. Os doentes podem mudar da solução para os comprimidos, baseado em mg por mg. Recomenda-se que a concentração sanguínea mínima seja medida 1 ou 2 semanas após a mudança de formulação ou de dosagem dos comprimidos para confirmar que se encontra dentro do intervalo pretendido.

Após interrupção da terapêutica com ciclosporina recomenda-se um intervalo de concentrações mínimas de 12 a 20 ng/ml (doseamento cromatográfico). A ciclosporina inibe o metabolismo do sirolímus, pelo que os níveis do sirolímus diminuem quando a ciclosporina é descontinuada, a menos que a dose de sirolímus seja aumentada. Em média, será necessário um aumento de 4 vezes na dose de sirolímus para compensar, por um lado a ausência de interacção farmacocinética (aumento 2 vezes), e por outro a necessidade de aumentar a imunossupressão devido à ausência de ciclosporina (aumento 2 vezes). O aumento da dose de sirolímus deve ser efectuado proporcionalmente à taxa de eliminação da ciclosporina.

Se for necessário efectuar ajuste(s) adicional(ais) de dose durante a terapêutica de manutenção (após interrupção da ciclosporina), na maioria dos doentes estes ajustes podem ser baseados numa simples proporção: nova dose de Rapamune = dose actual x (concentração pretendida/ concentração actual). Deve ser considerada uma dose de sobrecarga em adição à nova dose de manutenção quando é necessário aumentar consideravelmente as concentrações mínimas de sirolímus: dose de sobrecarga de Rapamune = 3 x (nova dose de manutenção-dose de manutenção actual). A dose máxima de Rapamune administrada em qualquer dia não deve exceder os 40 mg. Se uma dose diária estimada exceder os 40 mg devido à adição de uma dose de sobrecarga, a dose de sobrecarga deve ser administrada durante dois dias. As concentrações mínimas de sirolímus devem ser monitorizadas pelo menos 3 a 4 dias após a dose(s) de sobrecarga.

Em doentes com compromisso hepático grave, deve efectuar-se a monitorização a cada 5 a 7 dias até que 3 valores mínimos consecutivos demonstrem concentrações estáveis de sirolímus após o ajuste da dose ou após a dose de sobrecarga devido ao atraso em atingir o estado estacionário por causa da semi-vida prolongada.

Os intervalos de concentrações mínimas de 24 horas recomendados para o sirolímus baseiam-se em métodos cromatográficos. Várias metodologias de doseamento têm sido utilizadas para determinar as concentrações de sirolímus no sangue total. Na prática clínica corrente as concentrações de sirolímus no sangue total têm sido determinadas por metodologias cromatográficas e imunoensaio. Os valores de concentração obtidos por estas diferentes metodologias não são interconvertíveis. Todas as concentrações de sirolímus relatadas neste Resumo das Características do Medicamento foram determinadas por métodos cromatográficos ou convertidas para equivalentes do método cromatográfico. Devem efectuar-se ajustes no intervalo de concentração pretendido em função do método de doseamento a ser utilizado para determinar as concentrações sanguíneas mínimas de sirolímus. Dado que os resultados dependem do método de doseamento e do laboratório, e que os resultados podem variar ao longo do tempo, devem efectuar-se ajustes no intervalo terapêutico pretendido com base no conhecimento detalhado do método de doseamento específico do laboratório.

Desta forma, os médicos devem manter-se permanentemente informados pelos representantes responsáveis do laboratório local quanto à realização do método de determinação da concentração de sirolímus utilizado localmente.

Outras considerações para a utilização: A ciclosporina (microemulsão) e outros medicamentos ou substâncias podem interagir com o sirolímus (ver secção 4.5).

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer dos excipientes.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

O Rapamune não foi suficientemente estudado nos doentes com alto risco de imunossupressão (ver secção 5.1).

Utilização concomitante com outros imunossuppressores

Em estudos clínicos, o sirolímus foi administrado concomitantemente com os seguintes fármacos: ciclosporina, azatioprina, micofenolato de mofetil, corticosteróides e anticorpos citotóxicos. A associação do sirolímus com outros imunossuppressores não foi significativamente investigada.

Com base em informação de estudos clínicos subsequentes, a utilização de Rapamune, micofenolato de mofetil e corticosteróides, em combinação com IL-2 na indução de anticorpos do receptor (IL2R Ab), não é recomendada em situações de transplante renal *de novo* (ver secção 5.1).

Os imunossuppressores podem afectar a resposta à vacinação. Durante o tratamento com imunossuppressores, incluindo o Rapamune, a vacinação pode ser menos eficaz. A utilização de vacinas vivas deve ser evitada durante o tratamento com Rapamune.

Em doentes com compromisso hepático, recomenda-se que os níveis mínimos do sirolímus no sangue total sejam cuidadosamente monitorizados. Em doentes com compromisso hepático grave, recomenda-se a redução para metade da dose de manutenção com base na depuração diminuída (ver secções 4.2 e 5.2). Uma vez que a semi-vida está prolongada nestes doentes, deve efectuar-se a monitorização terapêutica do fármaco por um período de tempo prolongado, após uma dose de sobrecarga ou uma alteração da dose, até que se atinjam concentrações estáveis (ver secções 4.2 e 5.2).

Não se recomenda a administração simultânea de sirolímus e potentes inibidores da CYP3A4 (tais como cetoconazol, voriconazol, itraconazol, telitromicina ou claritromicina) ou indutores da CYP3A4 (tais como rifampicina ou rifabutina) (ver secção 4.5).

O aumento da susceptibilidade à infecção e a possibilidade de se desenvolver linfoma e outras doenças malignas, particularmente cutâneas, pode ser uma consequência da imunossupressão (ver secção 4.8). A imunossupressão acentuada pode igualmente aumentar a susceptibilidade às infecções, incluindo infecções oportunistas, fatais e septicemia.

Os doentes tratados com imunossuppressores, incluindo o Rapamune, estão em risco aumentado de sofrer infecções oportunistas (bacterianas, fúngicas, virais e por protozoários). Entre estas incluem-se a nefropatia associada ao vírus BK e a leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) associada ao vírus JC. Estas infecções estão frequentemente relacionadas com uma carga imunossupressora total elevada e podem conduzir a um estado grave ou fatal, que os médicos devem tomar em consideração no diagnóstico diferencial dos doentes com imunossupressão que apresentem sintomas de deterioração da função renal ou neurológica.

A segurança e eficácia de Rapamune como terapêutica imunossupressora não foram estabelecidas em doentes transplantados hepáticos ou pulmonares, pelo que esta utilização não é recomendada.

Em dois estudos clínicos em doentes com transplante hepático *de novo* a utilização de sirolímus com ciclosporina ou com tacrolimus foi relacionada com um aumento de trombose da artéria hepática, que na maior parte dos casos levou à perda do transplante ou à morte.

Um estudo clínico efectuado em doentes transplantados hepáticos, distribuídos aleatoriamente, para conversão de um regime com base em inibidores da calcineurina (CNI) para um regime com base em sirolímus *versus* a continuação do regime com base em CNI, 6 a 144 meses após o transplante hepático, não demonstrou a superioridade da taxa de filtração glomerular (GFR) ajustada aos valores iniciais, aos 12 meses (-4,45 ml/min e -3,07 ml/min, respectivamente). O estudo também não demonstrou a não inferioridade das taxas combinadas de perda do transplante, dados de sobrevivência ou mortalidade no grupo de conversão para o sirolímus comparativamente com o grupo de continuação com os CNI. A taxa de mortalidade no grupo de conversão para o sirolímus foi superior à do grupo de continuação dos CNI, embora as taxas não fossem significativamente diferentes. As taxas de abandono prematuro do estudo, acontecimentos adversos totais (e de infecções, especificamente) e rejeições agudas do transplante hepático comprovadas por biópsia aos 12 meses, foram todas significativamente superiores no grupo de conversão para o sirolímus comparativamente com o grupo de continuação com os CNI.

Foram notificados casos de atraso na cicatrização da ferida ou compromisso da mesma em doentes tratados com Rapamune, incluindo linfocelo e deiscência da ferida. Doentes com um IMC superior a 30 kg/m² podem ter um risco aumentado de cicatrização anómala da ferida de acordo com dados de literatura médica.

Foram também notificados casos de acumulação de fluidos, incluindo edema periférico, linfedema, derrame pleural e derrame pericárdico (incluindo derrames hemodinamicamente significativos em crianças e adultos) em doentes tratados com Rapamune.

Foram notificados casos de deiscência anastomótica brônquica, a maioria fatais, em doentes transplantados pulmonares *de novo* quando o sirolímus foi utilizado como parte de um regime imunossupressor.

Reacções de hipersensibilidade, incluindo reacções anafilácticas/anafilactóides, angioedema, dermatite exfoliativa e vasculite de hipersensibilidade foram associadas à administração de sirolímus (ver secção 4.8).

Em casos raros a administração concomitante de sirolímus e inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs) resultou em reacções tipo edema angioneurótico.

Como é habitual, nos doentes com risco aumentado de cancro de pele, a exposição à luz solar e UV deve ser evitada, utilizando vestuário protector, bem como um protector solar com um factor de protecção elevado.

Foram notificados casos de pneumonia por *Pneumocystis carinii* em doentes não submetidos a profilaxia antimicrobiana. Por isso, deve ser administrada profilaxia antimicrobiana para a pneumonia por *Pneumocystis carinii* durante os primeiros 12 meses após a transplantação.

Recomenda-se a profilaxia da infecção por citomegalovírus (CMV) nos primeiros 3 meses após a transplantação, particularmente nos doentes que apresentem um risco aumentado de infecção por CMV.

A utilização do Rapamune em doentes transplantados renais esteve associada a níveis séricos aumentados de colesterol e triglicéridos, o que pode requerer tratamento médico. Nos doentes sob terapêutica com Rapamune a hiperlipidémia deve ser monitorizada com exames laboratoriais e se esta for detectada deverão iniciar-se as medidas adequadas, tais como dieta, exercício físico e fármacos que diminuam a concentração lipídica. Nos doentes que apresentem hiperlipidémia a relação risco/benefício deve ser avaliada antes do início de um regime imunossupressor que inclua o Rapamune. A relação risco/benefício da terapêutica continuada com Rapamune deve igualmente ser reavaliada nos doentes com hiperlipidémia refractária grave.

Em ensaios clínicos a administração concomitante de Rapamune e inibidores da HMG-CoA redutase e/ou fibratos foi aparentemente bem tolerada. Durante o tratamento com Rapamune, os doentes tratados com inibidores da HMG-CoA redutase e/ou fibratos, devem ser monitorizados relativamente ao possível desenvolvimento de rabdomiólise e outros acontecimentos adversos referidos nos respectivos Resumos das Características do Medicamento destes fármacos.

A função renal deve ser monitorizada durante a administração concomitante de Rapamune e ciclosporina. Deve efectuar-se um ajuste adequado do regime de imunossupressão nos doentes com níveis elevados de creatinina sérica. Recomenda-se precaução na utilização concomitante de outros fármacos que apresentem efeitos nocivos sobre a função renal.

Os doentes tratados com ciclosporina e Rapamune para além dos 3 meses apresentam níveis superiores de creatinina sérica e valores inferiores da taxa de filtração glomerular comparativamente aos doentes tratados com ciclosporina e placebo ou aos de controlo que tomaram azatioprina. Os doentes em que a ciclosporina foi descontinuada com sucesso apresentaram níveis inferiores de

creatinina sérica e valores superiores da taxa de filtração glomerular, bem como uma menor incidência de neoplasia, comparativamente aos doentes que continuaram o tratamento com ciclosporina. A administração concomitante e continuada de ciclosporina e Rapamune como terapêutica de manutenção não pode ser recomendada.

O sirolímus pode atrasar a recuperação da função renal em doentes com atraso na função do transplante.

Recomenda-se a monitorização quantitativa periódica da excreção proteica urinária. Num estudo de avaliação da conversão de inibidores da calcineurina para Rapamune em doentes transplantados renais em manutenção, observou-se frequentemente o aumento da excreção proteica urinária aos 6 a 24 meses após conversão para Rapamune (ver secção 5.1). Em 2% dos doentes no estudo foi também notificado o aparecimento de novo de nefrose (síndrome nefrótica) (ver secção 4.8). Não foram estabelecidas a segurança e a eficácia da conversão de inibidores da calcineurina para Rapamune em doentes transplantados renais em manutenção.

O uso concomitante de Rapamune com um inibidor da calcineurina pode aumentar o risco de síndrome hemolítico urémico/púrpura trombocitopénica trombótica/microangiopatia trombótica (HUS/TTP/TMA) induzido pelo inibidor da calcineurina.

Os comprimidos de sirolímus contêm sacarose e lactose. Nos doentes com antecedentes de insuficiência de sacarase, insuficiência de isomaltase, intolerância à frutose, malabsorção de glucose, malabsorção de galactose, intolerância à galactose (p.e. galactosemia) ou deficiência de lactase Lapp, deve efectuar-se uma avaliação cuidadosa da relação benefício/risco antes de prescrever sirolímus em comprimidos.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

O sirolímus é extensamente metabolizado na parede do intestino e no fígado pela isoenzima CYP3A4. O sirolímus é também um substrato da bomba de efluxo de multifármacos, glicoproteína P (P-gp), localizada no intestino delgado. Portanto, a absorção e subsequente eliminação do sirolímus podem ser afectadas por substâncias que interferem com essas proteínas. Os inibidores da CYP3A4 (tais como cetoconazol, voriconazol, itraconazol, telitromicina ou claritromicina) diminuem o metabolismo do sirolímus e aumentam os níveis de sirolímus. Os indutores da CYP3A4 (tais como rifampicina ou rifabutina) aumentam o metabolismo do sirolímus e diminuem os níveis de sirolímus. Não se recomenda a administração simultânea de sirolímus com potentes inibidores da CYP3A4 ou indutores da CYP3A4 (ver secção 4.4).

Ciclosporina (substrato da CYP3A4): A taxa e extensão da absorção do sirolímus foi significativamente aumentada pela ciclosporina A (CsA). A administração simultânea de sirolímus (5 mg) e ao fim de 2 h (5 mg) e de 4 h (10 mg) após a ciclosporina (300 mg) teve como consequência um aumento da AUC do sirolímus de aproximadamente 183%, 141% e 80%, respectivamente. O efeito da ciclosporina reflectiu-se igualmente no aumento da C_{max} e da t_{max} do sirolímus. Quando administrado 2 horas antes da administração de ciclosporina, a C_{max} e a AUC do sirolímus não foram afectadas. A administração de uma dose única de sirolímus não afectou a farmacocinética da ciclosporina (microemulsão) em voluntários saudáveis quando administrados simultaneamente ou com 4 horas de intervalo. Recomenda-se que o Rapamune seja administrado 4 horas após a ciclosporina (microemulsão).

Rifampicina (indutor da CYP3A4): A administração de doses repetidas de rifampicina diminuiu a concentração do sirolímus no sangue total após a administração de uma dose única de 10 mg de Rapamune solução oral. A rifampicina aumentou a depuração do sirolímus cerca de 5,5 vezes e diminuiu a AUC e C_{max} em 82% e 71%, respectivamente. Não se recomenda a administração simultânea de sirolímus e rifampicina (ver secção 4.4).

Cetoconazol (inibidor da CYP3A4): A administração de doses repetidas de cetoconazol afectou significativamente a taxa de absorção, a extensão da absorção e a exposição ao sirolímus do

Rapamune solução oral como se pode demonstrar pelo aumento da C_{\max} , t_{\max} e AUC em 4,4 vezes, 1,4 vezes e 10,9 vezes, respectivamente. Não se recomenda a administração simultânea de sirolimus e cetoconazol (ver secção 4.4).

Voriconazol (inibidor da CYP3A4): Foi relatado que a administração simultânea de sirolimus (2 mg dose única) com a administração oral de doses múltiplas de voriconazol (400 mg de 12 em 12 h no 1º dia, seguido de 100 mg de 12 em 12 h durante 8 dias) em indivíduos saudáveis provocou um aumento da C_{\max} e da AUC do sirolimus, em média, de 7 vezes e 11 vezes, respectivamente. Não se recomenda a administração simultânea de sirolimus e voriconazol (ver secção 4.4).

Diltiazem (inibidor da CYP3A4): A administração oral simultânea de solução oral de Rapamune 10 mg e de 120 mg de diltiazem afectou significativamente a biodisponibilidade do sirolimus. A C_{\max} , t_{\max} e AUC do sirolimus aumentaram respectivamente 1,4 vezes, 1,3 vezes e 1,6 vezes. O sirolimus não afectou a farmacocinética do diltiazem nem dos seus metabolitos desacetildiltiazem e desmetildiltiazem. No caso de administração concomitante de diltiazem, deve fazer-se a monitorização dos níveis sanguíneos do sirolimus e pode ser necessário ajuste posológico.

Verapamilo (inibidor da CYP3A4): A administração de doses múltiplas de verapamilo e solução oral de sirolimus afectou significativamente a taxa e extensão da absorção de ambos os fármacos. A C_{\max} , t_{\max} e a AUC do sirolimus no sangue total aumentaram 2,3 vezes, 1,1 vezes e 2,2 vezes, respectivamente. A C_{\max} e a AUC do verapamilo S(-) no plasma aumentaram ambas 1,5 vezes e a t_{\max} diminuiu 24%. Os níveis de sirolimus devem ser monitorizados e devem considerar-se as reduções adequadas das doses de ambos os medicamentos.

Eritromicina (inibidor da CYP3A4): A administração de doses múltiplas de eritromicina e solução oral de sirolimus aumentou significativamente a taxa e extensão da absorção de ambos os fármacos. A C_{\max} , t_{\max} e a AUC do sirolimus no sangue total aumentaram 4,4 vezes, 1,4 vezes e 4,2 vezes, respectivamente. A C_{\max} , t_{\max} e a AUC da eritromicina base no plasma aumentaram 1,6 vezes, 1,3 vezes e 1,7 vezes, respectivamente. Os níveis de sirolimus devem ser monitorizados e devem considerar-se as reduções adequadas das doses de ambos os medicamentos.

Contraceptivos orais: Não se observou nenhuma interacção farmacocinética significativa entre o Rapamune solução oral e a formulação de 0,3 mg de norgestrel/ 0,03 mg de etinilestradiol. Embora os resultados de um estudo de interacção de dose única com um contraceptivo oral sugiram a ausência de interacção farmacocinética, não se pode excluir a possibilidade de ocorrerem alterações farmacocinéticas susceptíveis de alterar a farmacocinética do contraceptivo oral durante o tratamento crónico com Rapamune.

Outras interacções possíveis

Os inibidores moderados e fracos da CYP3A4 podem diminuir o metabolismo do sirolimus e aumentar os seus níveis sanguíneos (e.g. **bloqueadores dos canais de cálcio:** nicardipina; **antifúngicos:** clotrimazol, fluconazol; **antibióticos:** troleandomicina; **outros fármacos:** bromocriptina, cimetidina, danazol e **inibidores da protease**).

Os indutores da CYP3A4 podem aumentar o metabolismo do sirolimus e reduzir os seus níveis sanguíneos (e.g. chá de hipericão (*Hypericum perforatum*), **anticonvulsivantes:** carbamazepina, fenobarbital e fenitoína).

Embora o sirolimus iniba o citocromo microsomal hepático humano P₄₅₀ CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 e CYP3A4/5 *in vitro*, não se prevê que a substância activa iniba estas isoenzimas *in vivo*, dado que as concentrações de sirolimus necessárias para provocar inibição são muito superiores às observadas nos doentes tratados com as doses terapêuticas de Rapamune. Os inibidores da P-gp podem diminuir o efluxo do sirolimus das células da parede intestinal e assim aumentar os níveis circulantes do sirolimus.

O sumo de toranja afecta o metabolismo mediado pela CYP3A4 e deve por isso ser evitado.

Podem observar-se interações farmacocinéticas com fármacos procinéticos gastrointestinais tais como cisapride e metoclopramida.

Não foi detectada nenhuma interação farmacocinética com significado clínico entre o sirolímus e os seguintes fármacos: aciclovir, atorvastatina, digoxina, glibenclamida, metilprednisolona, nifedipina, prednisolona e trimetoprim/sulfametoxazole.

4.6 Gravidez e aleitamento

Não existem dados suficientes sobre a utilização de sirolímus em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano. O Rapamune não deve ser usado durante a gravidez, salvo se for claramente necessário. Deve ser usada contracepção eficaz durante o tratamento com Rapamune e durante 12 semanas após a sua interrupção.

Após a administração de sirolímus marcado com isótopo radioactivo em ratos, a radioactividade foi excretada no leite. Desconhece-se se o sirolímus é excretado no leite materno humano. Dado o potencial de reacções adversas do sirolímus em recém-nascidos amamentados, durante o tratamento deve suspender-se a amamentação.

Tem sido observado em alguns doentes tratados com Rapamune o compromisso dos parâmetros do esperma. Estes efeitos têm sido reversíveis com a descontinuação de Rapamune na maioria dos casos (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

As reacções adversas ao medicamento mais frequentemente notificadas (que ocorrem em >10% dos doentes) são trombocitopenia, anemia, pirexia, hipertensão, hipocaliemia, hipofosfatemia, infecções do tracto urinário, hipercolesterolemia, hiperglicemia, hipertrigliceridemia, dor abdominal, linfocelo, edema periférico, artralgia, acne, diarreia, dor, obstipação, náuseas, cefaleias, creatinina sanguínea aumentada e lactato desidrogenase (LDH) sanguínea aumentada.

A incidência de qualquer acontecimento adverso pode aumentar à medida que os níveis mínimos de sirolímus aumentam.

As reacções adversas resultantes da experiência de ensaios clínicos e da experiência pós-comercialização são apresentadas na tabela seguinte por classes de sistemas de órgãos e frequência de ocorrência. Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência. Apenas são listados os acontecimentos relativamente aos quais exista pelo menos uma suspeita razoável de relação de causalidade com o tratamento com Rapamune.

A maioria dos doentes encontrava-se em regimes imunossupressores que incluíam Rapamune em associação com outros agentes imunossupressores.

Classes de Sistemas de Órgãos	Muito frequentes (≥1/10)	Frequentes (≥1/100 a <1/10)	Pouco frequentes (≥1/1.000 a <1/100)	Raros (≥1/10.000 a <1/1.000)
Infecções e infestações	Infecções do tracto urinário	Septicemia Pneumonia Pielonefrite Herpes simplex		

		Infeções fúngicas, virais e bacterianas (tais como infecções por micobactérias, incluindo tuberculose, vírus de Epstein-Barr, CMV e Herpes zoster)		
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo quistos e polipos)		Cancro da pele	Linfoma / doença linfoproliferativa pós-transplantação	
Doenças do sangue e do sistema linfático	Trombocitopenia Anemia	Púrpura trombocitopénica trombótica / síndrome hemolítico urémico Leucopenia Neutropenia	Pancitopenia	
Doenças do sistema imunitário				Reacções de hipersensibilidade, incluindo reacções anafilácticas/ anafilactóides, angioedema, dermatite exfoliativa e vasculite de hipersensibilidade (ver secção 4.4)
Doenças do metabolismo e da nutrição	Hipocaliemia Hipofosfatemia Hipercolesterolemia Hiperglicemia Hipertrigliceridemia	Diabetes melitus		
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias			
Cardiopatias		Taquicardia	Derrames pericárdicos (incluindo derrames hemodinamicamente significativos em crianças e adultos)	
Vasculopatias	Linfocelo Hipertensão	Trombose venosa profunda	Embolia pulmonar	Linfedema
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Pneumonite Derrame pleural Epistaxe	Hemorragia pulmonar	Proteinose alveolar
Doenças gastrointestinais	Dor abdominal Diarreia Obstipação	Estomatite Ascite	Pancreatite	

	Náuseas			
Afecções hepatobiliares		Testes de função hepática com resultados anómalos		
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Acne	Erupção cutânea		
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Artralgia	Osteonecrose		
Doenças renais e urinárias		Proteinúria	Síndrome nefrótica (ver secção 4.4)	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Edema periférico Pirexia Dor	Cicatrização diminuída Edema		
Exames complementares de diagnóstico	Lactato desidrogenase sanguínea aumentada Creatinina sanguínea aumentada	Aspartato aminotransferase aumentada Alanina aminotransferase aumentada		

A imunossupressão aumenta a susceptibilidade ao desenvolvimento de linfoma e outras neoplasias, particularmente cutâneas (ver secção 4.4).

Foram notificados casos de nefropatia associada a vírus BK, bem como casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) associada a vírus JC em doentes tratados com imunossupressores, incluindo o Rapamune.

Tem sido notificada hepatotoxicidade, risco que pode aumentar com o aumento dos níveis mínimos de sirolímus. Foram notificados casos raros de necrose hepática fatal com níveis mínimos de sirolímus elevados.

Ocorreram casos de doença pulmonar intersticial (incluindo pneumonite e, com pouca frequência, pneumonia organizada como bronquiólite obliterante (BOOP) e fibrose pulmonar), por vezes fatal, sem identificação da etiologia infecciosa, em doentes tratados com regimes imunossupressores que incluíam Rapamune. Em alguns casos, a doença pulmonar intersticial resolveu-se com a interrupção ou redução da dose de Rapamune. O risco pode aumentar à medida que os níveis mínimos de sirolímus aumentam.

Foram notificados casos de cicatrização diminuída após cirurgia de transplante, incluindo deiscência fascial, hérnia incisional e rotura anastomótica (por exemplo, ferida, vascular, vias aéreas, ureteral, biliar).

Tem sido observado em alguns doentes tratados com Rapamune o compromisso dos parâmetros do esperma. Estes efeitos têm sido reversíveis com a descontinuação de Rapamune na maioria dos casos (ver secção 5.3).

O sirolímus pode atrasar a recuperação da função renal em doentes com atraso na função do transplante.

O uso concomitante de sirolímus com um inibidor da calcineurina pode aumentar o risco de HUS/TTP/TMA induzido pelo inibidor da calcineurina.

Foi notificada glomeruloesclerose segmentar focal.

Foram também notificados casos de acumulação de fluidos, incluindo edema periférico, linfedema, derrame pleural e derrame pericárdico (incluindo derrames hemodinamicamente significativos em crianças e adultos) em doentes tratados com Rapamune.

Num estudo a decorrer para avaliar a eficácia e segurança da conversão de inibidores da calcineurina para sirolímus (níveis alvo de 12 - 20 ng/ml) como terapêutica de manutenção em doentes transplantados renais, o recrutamento foi suspenso no subgrupo de doentes (n=90) com valores basais de taxa de filtração glomerular inferiores a 40 ml/min (ver secção 5.1). Observou-se uma taxa superior de acontecimentos adversos graves incluindo pneumonia, rejeição aguda, perda do transplante e morte neste braço de tratamento com sirolímus (n=60, mediana do tempo após transplantação de 36 meses).

População pediátrica

Não foram realizados em crianças ou adolescentes (<18 anos de idade) ensaios clínicos controlados com uma posologia comparável à indicada correntemente para utilização de Rapamune em adultos, isto é, em associação com ciclosporina e corticosteróides durante 2 a 3 meses após o transplante, seguida de descontinuação subsequente da ciclosporina.

A segurança foi avaliada num ensaio clínico controlado que incluiu doentes transplantados renais <18 anos de idade considerados de elevado risco imunológico, definido pela história de um ou mais episódios de rejeição aguda do transplante homólogo e/ou por apresentarem nefropatia crónica do transplante homólogo determinada por biópsia renal (ver secção 5.1). A utilização de Rapamune com inibidores da calcineurina e corticosteróides esteve associada a um risco aumentado de deterioração da função renal, anomalias dos lípidos séricos (incluindo, mas não limitado a, triglicéridos e colesterol séricos aumentados) e infecções do tracto urinário. O regime terapêutico estudado (utilização continuada de Rapamune em associação com um inibidor da calcineurina) não está indicado em doentes adultos ou pediátricos (ver secção 4.1).

Num outro estudo, realizado em doentes transplantados renais ≤20 anos de idade, que teve como objectivo avaliar a segurança da descontinuação progressiva de corticosteróides (a partir dos seis meses após o transplante) de um regime terapêutico imunossupressor iniciado durante o transplante, e que incluiu imunossupressão com dose total de Rapamune e um inibidor da calcineurina associados a indução com basiliximab, foram notificados, entre os 274 doentes incluídos, 19 (6,9%) casos de desenvolvimento de doença linfoproliferativa após o transplante (DLAT). Entre os 89 doentes que reconhecidamente eram seronegativos relativamente ao EBV antes do transplante, foram notificados 13 (15,6%) casos de desenvolvimento de DLAT. Todos os doentes que desenvolveram DLAT tinham <18 anos de idade.

A experiência para recomendar a utilização de Rapamune em crianças e adolescentes é insuficiente (ver secção 4.2).

4.9 Sobredosagem

Até ao momento, a experiência com sobredosagem é mínima. Um doente sofreu um episódio de fibrilhação auricular após a ingestão de 150 mg de Rapamune. De um modo geral, os acontecimentos adversos resultantes de sobredosagem estão de acordo com os referidos na secção 4.8. Em todos os casos de sobredosagem devem ser iniciadas as medidas gerais de suporte. Baseado na fraca solubilidade aquosa e na elevada ligação do Rapamune aos eritrócitos e proteínas plasmáticas, é de esperar que o Rapamune não seja significativamente dialisável.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: imunossuppressores selectivos. Código ATC: L04A A10

O sirolímus inibe a activação das células T induzida pela maioria dos estímulos, por bloqueio do sinal intracelular de transdução dependente e independente do cálcio. Os estudos demonstraram que os seus efeitos são mediados por um mecanismo diferente do da ciclosporina, do tacrolimus e de outros imunossuppressores. A evidência experimental sugere que o sirolímus se liga a uma proteína citosólica específica, a FKPB-12, e que o complexo FKPB 12-sirolímus inibe a activação do Alvo da Rapamicina de mamífero (mTOR), uma quinase crítica para a progressão do ciclo celular. A inibição da mTOR tem como consequência o bloqueio de numerosos sinais específicos das vias de transdução. O resultado final é a inibição da activação dos linfócitos, que provoca imunossupressão.

Nos animais, o sirolímus tem um efeito directo na activação das células T e B suprimindo as reacções mediadas pelo sistema imunitário tais como a rejeição de transplantes homólogos.

Estudos Clínicos

No ensaio de fase 3 de eliminação da ciclosporina - manutenção do Rapamune foram estudados doentes com um risco imunológico ligeiro a moderado, incluindo doentes transplantados renais de dadores vivos ou cadáveres. Foram ainda incluídos doentes retransplantados cujos transplantes prévios sobreviveram durante pelo menos 6 meses após a transplantação. A ciclosporina não foi retirada em doentes que apresentaram episódios de rejeição aguda de grau 3 da classificação de Banff, dependentes de diálise, com valores de creatinina sérica $>400 \mu\text{mol/l}$ ou com função renal inadequada para permitir a retirada da ciclosporina. Não foi estudado um número suficiente de doentes com alto risco imunológico de perda do transplante nos ensaios de eliminação da ciclosporina - manutenção do Rapamune e não se recomenda este regime de tratamento nestes doentes.

Aos 12, 24 e 36 meses a sobrevivência do transplante e do doente foi semelhante em ambos os grupos. Aos 48 meses houve uma diferença estatisticamente significativa na sobrevivência do transplante, com vantagem para o Rapamune, no seguimento do grupo de eliminação da ciclosporina comparativamente ao grupo tratado com Rapamune e ciclosporina (incluindo e excluindo perdas para follow-up). No grupo de eliminação da ciclosporina houve uma taxa significativamente mais elevada de rejeição aguda provada por biopsia, comparativamente ao grupo de manutenção com ciclosporina, durante o período após a aleatorização aos 12 meses (9,8% vs 4,2%, respectivamente). Posteriormente a diferença entre os dois grupos não foi significativa.

A média da taxa de filtração glomerular (GFR) calculada aos 12, 24, 36, 48 e 60 meses foi significativamente mais elevada em doentes tratados com Rapamune após eliminação de ciclosporina, do que para aqueles no grupo de tratamento de Rapamune com ciclosporina. Com base na análise de dados aos 36 meses e do período posterior, a qual mostrou uma diferença crescente na sobrevivência do transplante e da função renal, bem como uma pressão arterial significativamente mais baixa no grupo de eliminação da ciclosporina, decidiu-se descontinuar os indivíduos do grupo de Rapamune com ciclosporina. Aos 60 meses, a incidência de neoplasias não cutâneas foi significativamente mais elevada na coorte que continuou a ciclosporina quando comparada com a coorte que descontinuou a ciclosporina (8,4% vs 3,8%, respectivamente). O tempo médio de aparecimento do primeiro carcinoma cutâneo foi significativamente maior.

A segurança e a eficácia da conversão de inibidores da calcineurina para Rapamune em doentes transplantados renais em manutenção (6-120 meses após transplantação) foram avaliadas num estudo controlado, multicêntrico, randomizado, estratificado por um valor calculado de base da GFR (20-40 ml/min vs $>40 \text{ ml/min}$). Foram incluídos os fármacos imunossuppressores concomitantes micofenolato de mofetil, azatioprina e corticosteróides. O recrutamento de doentes no estrato com um valor calculado de base da GFR $<40 \text{ ml/min}$ foi descontinuado devido a um desequilíbrio nos acontecimentos de segurança (ver secção 4.8).

No estrato de doentes com um valor calculado de base da GFR >40 ml/min, a função renal não melhorou na sua globalidade. As taxas de rejeição aguda, perda do transplante e morte foram semelhantes nos anos 1 e 2. Os acontecimentos adversos emergentes do tratamento ocorreram mais frequentemente durante os primeiros 6 meses após conversão para Rapamune. No estrato com um valor calculado de base da GFR >40 ml/min, a média e a mediana da razão da proteína urinária e creatinina foram significativamente mais elevadas no grupo de conversão para Rapamune quando comparadas com as do grupo de continuação com inibidores da calcineurina aos 24 meses (ver secção 4.4). Foi também notificado o aparecimento de novo de nefrose (síndrome nefrótica) (ver secção 4.8).

Aos 2 anos, a taxa de neoplasias cutâneas não melanoma foi significativamente mais baixa no grupo de conversão para Rapamune quando comparado com o grupo de continuação dos inibidores da calcineurina (1,8% e 6,9%). Num subgrupo de doentes do estudo com um valor calculado de base da GFR >40 ml/min e excreção proteica urinária normal, a GFR calculada foi mais elevada ao ano 1 e 2 em doentes convertidos para Rapamune do que no subgrupo correspondente de doentes que continuaram com inibidores da calcineurina. As taxas de rejeição aguda, perda do transplante e morte foram semelhantes, mas a excreção proteica urinária aumentou no braço de tratamento com Rapamune neste subgrupo.

Em dois estudos clínicos multicêntricos, doentes transplantados renais de novo tratados com Rapamune, micofenolato de mofetil (MMF), corticosteróides e um antagonista do receptor IL-2 tiveram taxas de rejeição aguda significativamente mais elevadas e valores numéricos de taxas de mortalidade mais elevados comparativamente com os doentes tratados com um inibidor da calcineurina, MMF, corticosteróides e um antagonista do receptor IL-2 (ver secção 4.4). A função renal não melhorou nos braços de tratamento com Rapamune de novo sem um inibidor da calcineurina. Um plano posológico abreviado de daclizumab foi utilizado num dos estudos.

Rapamune foi avaliado num ensaio clínico controlado de 36 meses que incluiu doentes transplantados renais <18 anos de idade considerados de elevado risco imunológico, definido pela história de um ou mais episódios de rejeição aguda do transplante homólogo e/ou por apresentarem nefropatia crónica do transplante homólogo determinada por biópsia renal. Os doentes receberam Rapamune (concentrações pretendidas de sirolimus de 5 a 15 ng/ml) em associação com um inibidor da calcineurina e corticosteróides, ou um regime de imunossupressão com base num inibidor da calcineurina sem Rapamune. O grupo que recebeu Rapamune não demonstrou superioridade comparativamente com o grupo controlo no que se refere à primeira ocorrência de rejeição aguda confirmada por biópsia, perda do transplante, ou morte. Ocorreu uma morte em cada grupo. A utilização de Rapamune concomitantemente com inibidores da calcineurina e corticosteróides esteve associada com um risco aumentado de deterioração da função renal, anomalias dos lípidos séricos (incluindo, mas não limitado a, triglicéridos e colesterol total séricos aumentados) e infecções do tracto urinário (ver secção 4.8).

Num estudo clínico realizado em doentes pediátricos transplantados verificou-se uma frequência elevada inaceitável de DLAT quando a dose total de Rapamune foi administrada a crianças e a adolescentes em adição à dose total de inibidores da calcineurina com basiliximab e corticosteróides (ver secção 4.8).

Numa revisão retrospectiva da doença veno-oclusiva (DVO) hepática em doentes submetidos a transplantação de células estaminais mioeloablativa utilizando a ciclofosfamida e irradiação corporal total, observou-se um aumento da incidência de DVO hepática em doentes tratados com Rapamune, principalmente com a utilização concomitante de metotrexato.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Grande parte da informação geral sobre a farmacocinética foi obtida utilizando a solução oral, a qual se resume em seguida. A informação relativa aos comprimidos resume-se especificamente na secção *Comprimidos orais*.

Solução oral

Após a administração da solução oral, o sirolímus é rapidamente absorvido com um tempo para atingir a concentração máxima de 1 hora em indivíduos saudáveis que tomaram doses únicas e 2 horas em transplantados renais estáveis que tomaram doses múltiplas. A disponibilidade sistémica do sirolímus, quando administrado em simultâneo com a ciclosporina (Sandimmun), é de aproximadamente 14%. Após administração repetida, a concentração sanguínea média do sirolímus aumenta aproximadamente 3 vezes. A semi-vida terminal em doentes transplantados renais estáveis após doses orais múltiplas foi de 62 (16 h. No entanto, a semi-vida efectiva é menor e as concentrações médias no estado estacionário atingem-se após 5 a 7 dias. A razão sangue/plasma (S/P) de 36 indica que o sirolímus é largamente fraccionado para o interior dos componentes sanguíneos diferenciados.

O sirolímus é um substrato do citocromo P450 IIIA4 (CYP3A4) e da glicoproteína P. O sirolímus é extensamente metabolizado por O-desmetilação e/ou hidroxilação. Sete dos seus principais metabolitos incluindo hidroxilo, desmetilo e hidroxidesmetilo, são identificáveis no sangue total. O sirolímus é o maior componente na circulação e contribui para mais de 90% da actividade imunossupressora. Após uma dose única de sirolímus [^{14}C] em voluntários saudáveis, a maioria (91,1%) da radioactividade foi recuperada nas fezes e apenas uma quantidade mínima (2,2%) foi excretada na urina.

O número de doentes com mais de 65 anos incluídos nos estudos clínicos com Rapamune é insuficiente para concluir se nestes doentes a resposta ao sirolímus é diferente da obtida em doentes mais jovens. As concentrações sanguíneas mínimas do sirolímus de 35 doentes transplantados renais com mais de 65 anos foram idênticas às concentrações sanguíneas nos doentes adultos (n=822) com idades entre os 18 e os 65 anos.

Em doentes pediátricos dialisados (redução de 30% a 50% na taxa de filtração glomerular), com idades compreendidas entre os 5 e 11 anos e os 12 e 18 anos, a média da CL/F normalizada com o peso foi maior em doentes pediátricos mais jovens (580 ml/h/kg) do que em doentes pediátricos mais velhos (450 ml/h/kg) comparativamente aos adultos (287 ml/h/kg). Existe uma grande variabilidade individual dentro dos grupos etários.

Determinaram-se as concentrações de sirolímus em ensaios com controlo da concentração realizados em doentes pediátricos transplantados renais medicados também com ciclosporina e corticosteróides. As concentrações mínimas a atingir eram de 10-20 ng/ml. No estado estacionário, 8 crianças com idades entre os 6-11 anos receberam doses médias \pm desvio padrão de $1,75 \pm 0,71$ mg/dia ($0,064 \pm 0,018$ mg/kg, $1,65 \pm 0,43$ mg/m²) enquanto que 14 adolescentes com idades entre os 12-18 anos receberam doses médias \pm desvio padrão de $2,79 \pm 1,25$ mg/dia ($0,053 \pm 0,0150$ mg/kg, $1,86 \pm 0,61$ mg/m²). As crianças mais novas apresentaram um valor de CL/F (214 ml/h/kg) normalizado pelo peso mais elevado comparativamente com os adolescentes (136 ml/h/kg). Estes dados indicam que as crianças mais novas poderão necessitar de doses ajustadas pelo peso mais elevadas do que os adolescentes e os adultos para atingir as concentrações pretendidas semelhantes. Contudo, o desenvolvimento de recomendações posológicas específicas para as crianças requer dados adicionais para que possam ser definitivamente confirmadas.

Em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado (classificação de Child-Pugh A ou B), os valores médios da AUC e do t_{1/2} do sirolímus aumentaram 61% e 43%, respectivamente, e a CL/F diminuiu 33% comparativamente a indivíduos normais e saudáveis. Em doentes com compromisso hepático grave (classificação de Child-Pugh C), os valores médios para a AUC e t_{1/2} do sirolímus aumentaram 210% e 170%, respectivamente, e a CL/F diminuiu 67% comparativamente a indivíduos normais e saudáveis. As semi-vidas mais longas observadas nos doentes hepaticamente comprometidos atrasam o estabelecimento do estado estacionário.

A farmacocinética do sirolímus foi semelhante em várias populações com função renal que varia de normal até ausente (doentes dialisados).

Comprimidos orais

Em indivíduos saudáveis, a biodisponibilidade média do sirolímus após administração de uma dose

única de comprimidos é cerca de 27% superior, relativamente à solução oral. A C_{max} média diminuiu 35% e o t_{max} médio aumentou 82%. A diferença na biodisponibilidade foi menor no estado estacionário, após administração a doentes transplantados renais, tendo sido demonstrada equivalência terapêutica num estudo aleatório com 477 doentes. Quando se muda a terapêutica de solução oral para comprimidos, recomenda-se a administração da mesma dose e confirmação do valor da concentração mínima de sirolimus no sangue após 1 ou 2 semanas, para assegurar que o mesmo se mantém no intervalo pretendido. Quando se altera a dosagem dos comprimidos é igualmente recomendável efectuar-se o controlo da concentração mínima.

Em 24 voluntários saudáveis que tomaram Rapamune comprimidos com uma refeição de alto teor lipídico, a C_{max} , t_{max} e AUC apresentaram aumentos de 65%, 32% e 23%, respectivamente. Recomenda-se tomar o Rapamune sempre da mesma forma com ou sem alimentos. O sumo de toranja afecta o metabolismo mediado pela CYP3A4 e deve por isso ser evitado.

Após administração de dose única de Rapamune comprimidos (5 mg) a voluntários saudáveis, as concentrações de sirolimus são proporcionais à dose entre 5 e 40 mg.

Terapêutica inicial (2-3 meses após transplantação): na maioria dos doentes tratados com Rapamune comprimidos com uma dose de sobrecarga de 6 mg seguida de dose de manutenção inicial de 2 mg, as concentrações de sirolimus no sangue total atingiram rapidamente as concentrações no estado estacionário dentro do intervalo pretendido (4 a 12 ng/ml, doseamento cromatográfico). Os parâmetros farmacocinéticos do sirolimus após a administração de doses diárias de 2 mg de Rapamune comprimidos, em associação com a microemulsão de ciclosporina (4 horas antes do Rapamune comprimidos) e corticosteróides em 13 doentes transplantados renais, com base nos dados obtidos 1 e 3 meses após transplantação foram: $C_{min,ss}$ $7,39 \pm 2,18$ ng/ml; $C_{max,ss}$ $15,0 \pm 4,9$ ng/ml; $t_{max,ss}$ $3,46 \pm 2,40$ h; $AUC_{\tau,ss}$ 230 ± 67 ng•h/ml; $CL/F/WT$ 139 ± 63 ml/h/kg (parâmetros calculados com base nos resultados do doseamento por LC-MS/MS). Os resultados correspondentes para a solução oral no mesmo ensaio clínico foram $C_{min,ss}$ $5,40 \pm 2,50$ ng/ml, $C_{max,ss}$ $14,4 \pm 5,3$ ng/ml, $t_{max,ss}$ $2,12 \pm 0,84$ h, $AUC_{\tau,ss}$ 194 ± 78 ng•h/ml, $CL/F/W$ 173 ± 50 ml/h/kg. As concentrações sanguíneas mínimas do sirolimus, doseadas por LC-MS/MS, estão significativamente correlacionadas ($r^2=0,85$) com a $AUC_{\tau,ss}$.

Baseado na monitorização de todos os doentes durante o período de terapêutica concomitante com a ciclosporina, as médias (percentis 10, 90) das concentrações mínimas (expressas como valores de doseamento cromatográfico) e as doses diárias foram de 8,6 (3,0 ng/ml (5,0 a 13 ng/ml) e 2,1 (0,70 mg (1,5 a 2,7 mg), respectivamente (ver secção 4.2).

Terapêutica de manutenção: do 3º ao 12º mês após a interrupção da ciclosporina, as médias (percentis 10, 90) das concentrações mínimas (expressas como valores de doseamento cromatográfico) e as doses diárias foram de 19 (4,1 ng/ml (14 a 24 ng/ml) e 8,2 (4,2 mg (3,6 a 13,6 mg), respectivamente (ver secção 4.2). Por consequência, a dose de sirolimus foi cerca de 4 vezes superior para compensar a ausência de interacção com a ciclosporina (aumento para o dobro) e a necessidade de aumentar a imunossupressão na ausência da ciclosporina (aumento para o dobro).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

As reacções adversas não observadas durante os estudos clínicos, mas constatadas nos animais sujeitos a níveis de exposição análogos aos níveis de exposição clínica, e com eventual relevância para a utilização clínica, foram os seguintes: vacuolização celular dos ilhéus pancreáticos, degeneração dos túbulos testiculares, ulceração gastrointestinal, fracturas ósseas e calosas, hematopoiese hepática e fosfolipidose pulmonar.

O sirolimus não se revelou mutagénico nos ensaios de mutação reversa bacteriana in vitro, no ensaio de aberração cromossómica da célula do Ovário do Hamster Chinês, no ensaio de mutação da célula do linfoma do rato ou no ensaio in vivo do micronúcleo no rato.

Estudos de carcinogenicidade efectuados em ratinhos e ratos mostraram aumento na incidência de

linfomas (ratinho macho e fêmea), adenoma e carcinoma hepatocelulares (ratinho macho) e leucemia granulocítica (ratinho fêmea). Sabe-se que existe a possibilidade de ocorrerem doenças malignas (linfomas) secundárias ao uso crónico de imunossuppressores, tendo sido notificados casos raros em doentes. No ratinho as lesões cutâneas ulcerosas crónicas aumentaram. As alterações podem estar relacionadas com a imunossupressão crónica. No rato os adenomas celulares intersticiais testiculares foram provavelmente devidos a uma resposta, relacionada com a espécie, aos níveis de hormona luteínica e normalmente são considerados como tendo pouco significado clínico.

Nos estudos toxicológicos sobre a reprodução, observou-se a diminuição da fertilidade de ratos machos. Num estudo de 13 semanas no rato registaram-se reduções parcialmente reversíveis na contagem de espermatozoides. Foram observadas reduções nos pesos testiculares e/ou lesões histológicas (p.e., atrofia tubular e células tubulares gigantes) em ratos e num estudo em macacos. O sirolimus provocou embrio/fetotoxicidade em ratos, que se manifestou sob a forma de mortalidade e diminuição dos pesos fetais (acompanhada de atrasos na ossificação do esqueleto). (ver secção 4.6).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo dos comprimidos:

Lactose mono-hidratada
Macrogol
Estearato de magnésio
Talco.

Revestimento dos comprimidos:

Macrogol
Monoleato de glicerilo
Verniz farmacêutico
Sulfato de cálcio anidro
Celulose microcristalina
Sacarose
Dióxido de titânio
Poloxamero 188
 α -tocoferol
Povidona
Cera de carnaúba
Opacode S-1-15095 vermelho (goma laca ~ 45% em etanol, óxido de ferro vermelho (E172), álcool isopropílico, álcool n-butílico, propilenoglicol, hidróxido de amónia e simeticone).

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Manter o blister dentro da embalagem exterior, para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister de cloreto de polivinilo (PVC) transparente/polietileno (PE)/policlorofluoroetileno (Aclar) e alumínio em embalagens de 30 e de 100 comprimidos. É possível que não sejam comercializadas

todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Wyeth Europa Ltd.
Huntercombe Lane South
Taplow, Maidenhead
Berkshire, SL6 0PH
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/01/171/007-8

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 14 de Março de 2001

Data da última renovação: 15 de Março de 2006

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

01/2010

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rapamune 2 mg comprimidos revestidos.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 2 mg de sirolímus.

Excipientes:

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido.

Comprimido revestido bege-amarelado, de forma triangular, marcado com “RAPAMUNE 2 mg” num dos lados.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

O Rapamune está indicado para a profilaxia da rejeição de órgãos em doentes adultos transplantados renais com um risco imunológico ligeiro a moderado. Recomenda-se que o Rapamune seja usado inicialmente em associação com uma microemulsão de ciclosporina e corticosteróides, durante 2 a 3 meses. O Rapamune pode manter-se como terapêutica de manutenção com corticosteróides caso a microemulsão de ciclosporina possa ser progressivamente descontinuada (ver secções 4.2 e 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

O Rapamune destina-se apenas a administração oral.

A biodisponibilidade dos comprimidos após estes terem sido esmagados, mastigados ou partidos não foi determinada pelo que tal não é recomendado.

O tratamento deve iniciar-se e manter-se sob a orientação de um especialista devidamente qualificado em transplantação.

Utilização em adultos

Terapêutica Inicial (2 a 3 meses após a transplantação): O regime posológico habitual para o Rapamune é de uma dose de sobrecarga de 6 mg, logo que possível após a transplantação, seguida de 2 mg uma vez por dia. Em seguida a dose de Rapamune deve ser individualizada de modo a obter níveis mínimos no sangue total entre 4 e 12 ng/ml (doseamento cromatográfico, ver *Monitorização terapêutica do fármaco*). A terapêutica com Rapamune deve ser otimizada com o regime de esteróides e microemulsão de ciclosporina. Nos primeiros 2-3 meses após a transplantação, sugere-se um intervalo de concentrações mínimas de ciclosporina entre 150-400 ng/ml (doseamento monoclonal ou técnica equivalente).

Terapêutica de Manutenção: A ciclosporina deve ser descontinuada progressivamente, durante 4 a 8 semanas e a dose de Rapamune deve ser ajustada de forma a obter níveis mínimos no sangue total de 12 a 20 ng/ml (doseamento cromatográfico, ver *Monitorização terapêutica do fármaco*). O Rapamune deve ser administrado com corticosteróides. Nos doentes em que a descontinuação de ciclosporina não é bem sucedida ou não pode ser experimentada, a associação de ciclosporina e Rapamune não pode ser

mantida para além de 3 meses após a transplantação. Nestes doentes, quando clinicamente adequado, o Rapamune deve ser descontinuado e deve instituir-se um regime imunossupressor alternativo.

Utilização em transplantados de raça negra: A informação que sugere a necessidade de doses mais elevadas e níveis mínimos mais elevados de sirolímus para obter a mesma eficácia nos transplantados renais de raça negra (predominantemente Afro-Americanos), comparativamente aos de outras raças, é limitada. Os dados de eficácia e de segurança actualmente disponíveis são muito limitados para permitir recomendações de utilização específicas do sirolímus em transplantados de raça negra.

Utilização em crianças e adolescentes (<18 anos): Os dados de segurança e eficácia disponíveis não são suficientes para recomendar a utilização de Rapamune em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade (ver secções 4.8 e 5.1). Os dados farmacocinéticos disponíveis em crianças e adolescentes são limitados (ver secção 5.2).

Utilização em doentes idosos (>65 anos): Os estudos clínicos realizados com o Rapamune solução oral não incluíram um número de doentes com mais de 65 anos que permita determinar se estes respondem de forma diferente comparativamente com os doentes mais jovens. Os dados relativos à concentração mínima do sirolímus em 35 doentes transplantados renais com mais de 65 anos foram idênticos aos de uma população adulta (n=822) com idades compreendidas entre os 18 e os 65 anos. O Rapamune comprimidos foi administrado a 12 doentes transplantados renais com mais de 65 anos de idade, tendo-se obtido resultados idênticos aos dos adultos (n=167) dos 18 aos 65 anos de idade.

Utilização em doentes com compromisso renal: Não é necessário ajuste posológico (ver secção 5.2).

Utilização em doentes com compromisso hepático: A depuração do sirolímus pode estar reduzida em doentes com função hepática comprometida (ver secção 5.2). Em doentes com compromisso hepático grave, recomenda-se que a dose de manutenção de Rapamune seja reduzida para aproximadamente metade.

Nos doentes com compromisso hepático, recomenda-se que os níveis mínimos do sirolímus no sangue total sejam cuidadosamente monitorizados (ver *Monitorização terapêutica do fármaco*). Não é necessário modificar a dose de sobrecarga de Rapamune.

Monitorização terapêutica do fármaco: A maioria dos doentes tratados com 2 mg de Rapamune 4 horas após a ciclosporina apresentaram concentrações mínimas de sirolímus no sangue total no intervalo pretendido de 4 a 12 ng/ml (expressas como valores de doseamento cromatográfico). Para otimizar a terapêutica é necessária a monitorização das concentrações do fármaco em todos os doentes. Os níveis de sirolímus no sangue total devem ser cuidadosamente monitorizados nas populações seguintes, uma vez que estas provavelmente terão necessidades posológicas especiais: (1) doentes com compromisso hepático; (2) em caso de administração simultânea de indutores ou inibidores da CYP3A4 e após a sua interrupção (ver secção 4.5); e/ou (3) se a dose de ciclosporina foi consideravelmente reduzida ou descontinuada.

A monitorização do fármaco não deve ser a única base para o ajuste da terapêutica com sirolímus. Deve prestar-se especial atenção aos sinais/sintomas clínicos, biópsias tecidulares e parâmetros laboratoriais.

De modo a reduzir a variabilidade, o Rapamune deve ser tomado à mesma hora relativamente à toma da ciclosporina, ou seja, 4 horas após a toma de ciclosporina, e sempre da mesma forma com ou sem alimentos (ver secção 5.2). De preferência, os ajustes posológicos de Rapamune devem basear-se em mais de um nível mínimo de concentração obtido decorridos mais de 5 dias após uma alteração posológica prévia. Os doentes podem mudar da solução para os comprimidos, baseado em mg por mg. Recomenda-se que a concentração sanguínea mínima seja medida 1 ou 2 semanas após a mudança de formulação ou de dosagem dos comprimidos para confirmar que se encontra dentro do intervalo pretendido.

Após interrupção da terapêutica com ciclosporina recomenda-se um intervalo de concentrações mínimas de 12 a 20 ng/ml (doseamento cromatográfico). A ciclosporina inibe o metabolismo do sirolímus, pelo que os níveis do sirolímus diminuem quando a ciclosporina é descontinuada, a menos que a dose de sirolímus seja aumentada. Em média, será necessário um aumento de 4 vezes na dose de sirolímus para compensar, por um lado a ausência de interacção farmacocinética (aumento 2 vezes), e por outro a necessidade de aumentar a imunossupressão devido à ausência de ciclosporina (aumento 2 vezes). O aumento da dose de sirolímus deve ser efectuado proporcionalmente à taxa de eliminação da ciclosporina.

Se for necessário efectuar ajuste(s) adicional(ais) de dose durante a terapêutica de manutenção (após interrupção da ciclosporina), na maioria dos doentes estes ajustes podem ser baseados numa simples proporção: nova dose de Rapamune = dose actual x (concentração pretendida/ concentração actual). Deve ser considerada uma dose de sobrecarga em adição à nova dose de manutenção quando é necessário aumentar consideravelmente as concentrações mínimas de sirolímus: dose de sobrecarga de Rapamune = 3 x (nova dose de manutenção-dose de manutenção actual). A dose máxima de Rapamune administrada em qualquer dia não deve exceder os 40 mg. Se uma dose diária estimada exceder os 40 mg devido à adição de uma dose de sobrecarga, a dose de sobrecarga deve ser administrada durante dois dias. As concentrações mínimas de sirolímus devem ser monitorizadas pelo menos 3 a 4 dias após a dose(s) de sobrecarga.

Em doentes com compromisso hepático grave, deve efectuar-se a monitorização a cada 5 a 7 dias até que 3 valores mínimos consecutivos demonstrem concentrações estáveis de sirolímus após o ajuste da dose ou após a dose de sobrecarga devido ao atraso em atingir o estado estacionário por causa da semi-vida prolongada.

Os intervalos de concentrações mínimas de 24 horas recomendados para o sirolímus baseiam-se em métodos cromatográficos. Várias metodologias de doseamento têm sido utilizadas para determinar as concentrações de sirolímus no sangue total. Na prática clínica corrente as concentrações de sirolímus no sangue total têm sido determinadas por metodologias cromatográficas e imunoensaio. Os valores de concentração obtidos por estas diferentes metodologias não são interconvertíveis. Todas as concentrações de sirolímus relatadas neste Resumo das Características do Medicamento foram determinadas por métodos cromatográficos ou convertidas para equivalentes do método cromatográfico. Devem efectuar-se ajustes no intervalo de concentração pretendido em função do método de doseamento a ser utilizado para determinar as concentrações sanguíneas mínimas de sirolímus. Dado que os resultados dependem do método de doseamento e do laboratório, e que os resultados podem variar ao longo do tempo, devem efectuar-se ajustes no intervalo terapêutico pretendido com base no conhecimento detalhado do método de doseamento específico do laboratório.

Desta forma, os médicos devem manter-se permanentemente informados pelos representantes responsáveis do laboratório local quanto à realização do método de determinação da concentração de sirolímus utilizado localmente.

Outras considerações para a utilização: A ciclosporina (microemulsão) e outros medicamentos ou substâncias podem interagir com o sirolímus (ver secção 4.5).

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer dos excipientes.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

O Rapamune não foi suficientemente estudado nos doentes com alto risco de imunossupressão (ver secção 5.1).

Utilização concomitante com outros imunossuppressores

Em estudos clínicos, o sirolímus foi administrado concomitantemente com os seguintes fármacos: ciclosporina, azatioprina, micofenolato de mofetil, corticosteróides e anticorpos citotóxicos. A associação do sirolímus com outros imunossuppressores não foi significativamente investigada. Com base em informação de estudos clínicos subsequentes, a utilização de Rapamune, micofenolato de mofetil e corticosteróides, em combinação com IL-2 na indução de anticorpos do receptor (IL2R Ab), não é recomendada em situações de transplante renal *de novo* (ver secção 5.1).

Os imunossuppressores podem afectar a resposta à vacinação. Durante o tratamento com imunossuppressores, incluindo o Rapamune, a vacinação pode ser menos eficaz. A utilização de vacinas vivas deve ser evitada durante o tratamento com Rapamune.

Em doentes com compromisso hepático, recomenda-se que os níveis mínimos do sirolímus no sangue total sejam cuidadosamente monitorizados. Em doentes com compromisso hepático grave, recomenda-se a redução para metade da dose de manutenção com base na depuração diminuída (ver secções 4.2 e 5.2). Uma vez que a semi-vida está prolongada nestes doentes, deve efectuar-se a monitorização terapêutica do fármaco por um período de tempo prolongado, após uma dose de sobrecarga ou uma alteração da dose, até que se atinjam concentrações estáveis (ver secções 4.2 e 5.2).

Não se recomenda a administração simultânea de sirolímus e potentes inibidores da CYP3A4 (tais como cetoconazol, voriconazol, itraconazol, telitromicina ou claritromicina) ou indutores da CYP3A4 (tais como rifampicina ou rifabutina) (ver secção 4.5).

O aumento da susceptibilidade à infecção e a possibilidade de se desenvolver linfoma e outras doenças malignas, particularmente cutâneas, pode ser uma consequência da imunossupressão (ver secção 4.8). A imunossupressão acentuada pode igualmente aumentar a susceptibilidade às infecções, incluindo infecções oportunistas, fatais e septicemia.

Os doentes tratados com imunossuppressores, incluindo o Rapamune, estão em risco aumentado de sofrer infecções oportunistas (bacterianas, fúngicas, virais e por protozoários). Entre estas incluem-se a nefropatia associada ao vírus BK e a leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) associada ao vírus JC. Estas infecções estão frequentemente relacionadas com uma carga imunossupressora total elevada e podem conduzir a um estado grave ou fatal, que os médicos devem tomar em consideração no diagnóstico diferencial dos doentes com imunossupressão que apresentem sintomas de deterioração da função renal ou neurológica.

A segurança e eficácia de Rapamune como terapêutica imunossupressora não foram estabelecidas em doentes transplantados hepáticos ou pulmonares, pelo que esta utilização não é recomendada.

Em dois estudos clínicos em doentes com transplante hepático *de novo* a utilização de sirolímus com ciclosporina ou com tacrolímus foi relacionada com um aumento de trombose da artéria hepática, que na maior parte dos casos levou à perda do transplante ou à morte.

Um estudo clínico efectuado em doentes transplantados hepáticos, distribuídos aleatoriamente, para conversão de um regime com base em inibidores da calcineurina (CNI) para um regime com base em sirolímus *versus* a continuação do regime com base em CNI, 6 a 144 meses após o transplante hepático, não demonstrou a superioridade da taxa de filtração glomerular (GFR) ajustada aos valores iniciais, aos 12 meses (-4,45 ml/min e -3,07 ml/min, respectivamente). O estudo também não demonstrou a não inferioridade das taxas combinadas de perda do transplante, dados de sobrevivência ou mortalidade no grupo de conversão para o sirolímus comparativamente com o grupo de continuação com os CNI. A taxa de mortalidade no grupo de conversão para o sirolímus foi superior à do grupo de continuação dos CNI, embora as taxas não fossem significativamente diferentes. As taxas de abandono prematuro do estudo, acontecimentos adversos totais (e de infecções, especificamente) e rejeições agudas do transplante hepático comprovadas por biópsia aos 12 meses, foram todas significativamente superiores no grupo de conversão para o sirolímus comparativamente com o grupo de continuação com os CNI.

Foram notificados casos de atraso na cicatrização da ferida ou compromisso da mesma em doentes tratados com Rapamune, incluindo linfocelo e deiscência da ferida. Doentes com um IMC superior a 30 kg/m² podem ter um risco aumentado de cicatrização anómala da ferida de acordo com dados de literatura médica.

Foram também notificados casos de acumulação de fluidos, incluindo edema periférico, linfedema, derrame pleural e derrame pericárdico (incluindo derrames hemodinamicamente significativos em crianças e adultos) em doentes tratados com Rapamune.

Foram notificados casos de deiscência anastomótica brônquica, a maioria fatais, em doentes transplantados pulmonares *de novo* quando o sirolímus foi utilizado como parte de um regime imunossupressor.

Reacções de hipersensibilidade, incluindo reacções anafilácticas/anafilactóides, angioedema, dermatite exfoliativa e vasculite de hipersensibilidade foram associadas à administração de sirolímus (ver secção 4.8).

Em casos raros a administração concomitante de sirolímus e inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs) resultou em reacções tipo edema angioneurótico.

Como é habitual, nos doentes com risco aumentado de cancro de pele, a exposição à luz solar e UV deve ser evitada, utilizando vestuário protector, bem como um protector solar com um factor de protecção elevado.

Foram notificados casos de pneumonia por *Pneumocystis carinii* em doentes não submetidos a profilaxia antimicrobiana. Por isso, deve ser administrada profilaxia antimicrobiana para a pneumonia por *Pneumocystis carinii* durante os primeiros 12 meses após a transplantação.

Recomenda-se a profilaxia da infecção por citomegalovírus (CMV) nos primeiros 3 meses após a transplantação, particularmente nos doentes que apresentem um risco aumentado de infecção por CMV.

A utilização do Rapamune em doentes transplantados renais esteve associada a níveis séricos aumentados de colesterol e triglicéridos, o que pode requerer tratamento médico. Nos doentes sob terapêutica com Rapamune a hiperlipidémia deve ser monitorizada com exames laboratoriais e se esta for detectada deverão iniciar-se as medidas adequadas, tais como dieta, exercício físico e fármacos que diminuam a concentração lipídica. Nos doentes que apresentem hiperlipidémia a relação risco/benefício deve ser avaliada antes do início de um regime imunossupressor que inclua o Rapamune. A relação risco/benefício da terapêutica continuada com Rapamune deve igualmente ser reavaliada nos doentes com hiperlipidémia refractária grave.

Em ensaios clínicos a administração concomitante de Rapamune e inibidores da HMG-CoA redutase e/ou fibratos foi aparentemente bem tolerada. Durante o tratamento com Rapamune, os doentes tratados com inibidores da HMG-CoA redutase e/ou fibratos, devem ser monitorizados relativamente ao possível desenvolvimento de rabdomiólise e outros acontecimentos adversos referidos nos respectivos Resumos das Características do Medicamento destes fármacos.

A função renal deve ser monitorizada durante a administração concomitante de Rapamune e ciclosporina. Deve efectuar-se um ajuste adequado do regime de imunossupressão nos doentes com níveis elevados de creatinina sérica. Recomenda-se precaução na utilização concomitante de outros fármacos que apresentem efeitos nocivos sobre a função renal.

Os doentes tratados com ciclosporina e Rapamune para além dos 3 meses apresentam níveis superiores de creatinina sérica e valores inferiores da taxa de filtração glomerular comparativamente aos doentes tratados com ciclosporina e placebo ou aos de controlo que tomaram azatioprina. Os doentes em que a ciclosporina foi descontinuada com sucesso apresentaram níveis inferiores de

creatinina sérica e valores superiores da taxa de filtração glomerular, bem como uma menor incidência de neoplasia, comparativamente aos doentes que continuaram o tratamento com ciclosporina. A administração concomitante e continuada de ciclosporina e Rapamune como terapêutica de manutenção não pode ser recomendada.

O sirolímus pode atrasar a recuperação da função renal em doentes com atraso na função do transplante.

Recomenda-se a monitorização quantitativa periódica da excreção proteica urinária. Num estudo de avaliação da conversão de inibidores da calcineurina para Rapamune em doentes transplantados renais em manutenção, observou-se frequentemente o aumento da excreção proteica urinária aos 6 a 24 meses após conversão para Rapamune (ver secção 5.1). Em 2% dos doentes no estudo foi também notificado o aparecimento de novo de nefrose (síndrome nefrótica) (ver secção 4.8). Não foram estabelecidas a segurança e a eficácia da conversão de inibidores da calcineurina para Rapamune em doentes transplantados renais em manutenção.

O uso concomitante de Rapamune com um inibidor da calcineurina pode aumentar o risco de síndrome hemolítico urémico/púrpura trombocitopénica trombótica/microangiopatia trombótica (HUS/TTP/TMA) induzido pelo inibidor da calcineurina.

Os comprimidos de sirolímus contêm sacarose e lactose. Nos doentes com antecedentes de insuficiência de sacarase, insuficiência de isomaltase, intolerância à frutose, malabsorção de glucose, malabsorção de galactose, intolerância à galactose (p.e. galactosemia) ou deficiência de lactase Lapp, deve efectuar-se uma avaliação cuidadosa da relação benefício/risco antes de prescrever sirolímus em comprimidos.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

O sirolímus é extensamente metabolizado na parede do intestino e no fígado pela isoenzima CYP3A4. O sirolímus é também um substrato da bomba de efluxo de multifármacos, glicoproteína P (P-gp), localizada no intestino delgado. Portanto, a absorção e subsequente eliminação do sirolímus podem ser afectadas por substâncias que interferem com essas proteínas. Os inibidores da CYP3A4 (tais como cetoconazol, voriconazol, itraconazol, telitromicina ou claritromicina) diminuem o metabolismo do sirolímus e aumentam os níveis de sirolímus. Os indutores da CYP3A4 (tais como rifampicina ou rifabutina) aumentam o metabolismo do sirolímus e diminuem os níveis de sirolímus. Não se recomenda a administração simultânea de sirolímus com potentes inibidores da CYP3A4 ou indutores da CYP3A4 (ver secção 4.4).

Ciclosporina (substrato da CYP3A4): A taxa e extensão da absorção do sirolímus foi significativamente aumentada pela ciclosporina A (CsA). A administração simultânea de sirolímus (5 mg) e ao fim de 2 h (5 mg) e de 4 h (10 mg) após a ciclosporina (300 mg) teve como consequência um aumento da AUC do sirolímus de aproximadamente 183%, 141% e 80%, respectivamente. O efeito da ciclosporina reflectiu-se igualmente no aumento da C_{max} e da t_{max} do sirolímus. Quando administrado 2 horas antes da administração de ciclosporina, a C_{max} e a AUC do sirolímus não foram afectadas. A administração de uma dose única de sirolímus não afectou a farmacocinética da de ciclosporina (microemulsão) em voluntários saudáveis quando administrados simultaneamente ou com 4 horas de intervalo. Recomenda-se que o Rapamune seja administrado 4 horas após a ciclosporina (microemulsão).

Rifampicina (indutor da CYP3A4): A administração de doses repetidas de rifampicina diminuiu a concentração do sirolímus no sangue total após a administração de uma dose única de 10 mg de Rapamune solução oral. A rifampicina aumentou a depuração do sirolímus cerca de 5,5 vezes e diminuiu a AUC e C_{max} em 82% e 71%, respectivamente. Não se recomenda a administração simultânea de sirolímus e rifampicina (ver secção 4.4).

Cetoconazol (inibidor da CYP3A4): A administração de doses repetidas de cetoconazol afectou significativamente a taxa de absorção, a extensão da absorção e a exposição ao sirolímus do

Rapamune solução oral como se pode demonstrar pelo aumento da C_{\max} , t_{\max} e AUC em 4,4 vezes, 1,4 vezes e 10,9 vezes, respectivamente. Não se recomenda a administração simultânea de sirolimus e cetoconazol (ver secção 4.4).

Voriconazol (inibidor da CYP3A4): Foi relatado que a administração simultânea de sirolimus (2 mg dose única) com a administração oral de doses múltiplas de voriconazol (400 mg de 12 em 12 h no 1º dia, seguido de 100 mg de 12 em 12 h durante 8 dias) em indivíduos saudáveis provocou um aumento da C_{\max} e da AUC do sirolimus, em média, de 7 vezes e 11 vezes, respectivamente. Não se recomenda a administração simultânea de sirolimus e voriconazol (ver secção 4.4).

Diltiazem (inibidor da CYP3A4): A administração oral simultânea de solução oral de Rapamune 10 mg e de 120 mg de diltiazem afectou significativamente a biodisponibilidade do sirolimus. A C_{\max} , t_{\max} e AUC do sirolimus aumentaram respectivamente 1,4 vezes, 1,3 vezes e 1,6 vezes. O sirolimus não afectou a farmacocinética do diltiazem nem dos seus metabolitos desacetildiltiazem e desmetildiltiazem. No caso de administração concomitante de diltiazem, deve fazer-se a monitorização dos níveis sanguíneos do sirolimus e pode ser necessário ajuste posológico.

Verapamilo (inibidor da CYP3A4): A administração de doses múltiplas de verapamilo e solução oral de sirolimus afectou significativamente a taxa e extensão da absorção de ambos os fármacos. A C_{\max} , t_{\max} e a AUC do sirolimus no sangue total aumentaram 2,3 vezes, 1,1 vezes e 2,2 vezes, respectivamente. A C_{\max} e a AUC do verapamilo S(-) no plasma aumentaram ambas 1,5 vezes e a t_{\max} diminuiu 24%. Os níveis de sirolimus devem ser monitorizados e devem considerar-se as reduções adequadas das doses de ambos os medicamentos.

Eritromicina (inibidor da CYP3A4): A administração de doses múltiplas de eritromicina e solução oral de sirolimus aumentou significativamente a taxa e extensão da absorção de ambos os fármacos. A C_{\max} , t_{\max} e a AUC do sirolimus no sangue total aumentaram 4,4 vezes, 1,4 vezes e 4,2 vezes, respectivamente. A C_{\max} , t_{\max} e a AUC da eritromicina base no plasma aumentaram 1,6 vezes, 1,3 vezes e 1,7 vezes, respectivamente. Os níveis de sirolimus devem ser monitorizados e devem considerar-se as reduções adequadas das doses de ambos os medicamentos.

Contraceptivos orais: Não se observou nenhuma interacção farmacocinética significativa entre o Rapamune solução oral e a formulação de 0,3 mg de norgestrel/ 0,03 mg de etinilestradiol. Embora os resultados de um estudo de interacção de dose única com um contraceptivo oral sugiram a ausência de interacção farmacocinética, não se pode excluir a possibilidade de ocorrerem alterações farmacocinéticas susceptíveis de alterar a farmacocinética do contraceptivo oral durante o tratamento crónico com Rapamune.

Outras interacções possíveis

Os inibidores moderados e fracos da CYP3A4 podem diminuir o metabolismo do sirolimus e aumentar os seus níveis sanguíneos (e.g. **bloqueadores dos canais de cálcio:** nicardipina; **antifúngicos:** clotrimazol, fluconazol; **antibióticos:** troleandomicina; **outros fármacos:** bromocriptina, cimetidina, danazol e **inibidores da protease**).

Os indutores da CYP3A4 podem aumentar o metabolismo do sirolimus e reduzir os seus níveis sanguíneos (e.g. chá de hipericão (*Hypericum perforatum*), **anticonvulsivantes:** carbamazepina, fenobarbital e fenitoína).

Embora o sirolimus iniba o citocromo microsomal hepático humano P₄₅₀ CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 e CYP3A4/5 *in vitro*, não se prevê que a substância activa iniba estas isoenzimas *in vivo*, dado que as concentrações de sirolimus necessárias para provocar inibição são muito superiores às observadas nos doentes tratados com as doses terapêuticas de Rapamune. Os inibidores da P-gp podem diminuir o efluxo do sirolimus das células da parede intestinal e assim aumentar os níveis circulantes do sirolimus.

O sumo de toranja afecta o metabolismo mediado pela CYP3A4 e deve por isso ser evitado.

Podem observar-se interações farmacocinéticas com fármacos procinéticos gastrointestinais tais como cisapride e metoclopramida.

Não foi detectada nenhuma interação farmacocinética com significado clínico entre o sirolimus e os seguintes fármacos: aciclovir, atorvastatina, digoxina, glibenclamida, metilprednisolona, nifedipina, prednisolona e trimetoprim/sulfametoxazole.

4.6 Gravidez e aleitamento

Não existem dados suficientes sobre a utilização de sirolimus em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano. O Rapamune não deve ser usado durante a gravidez, salvo se for claramente necessário. Deve ser usada contracepção eficaz durante o tratamento com Rapamune e durante 12 semanas após a sua interrupção.

Após a administração de sirolimus marcado com isótopo radioactivo em ratos, a radioactividade foi excretada no leite. Desconhece-se se o sirolimus é excretado no leite materno humano. Dado o potencial de reacções adversas do sirolimus em recém-nascidos amamentados, durante o tratamento deve suspender-se a amamentação.

Tem sido observado em alguns doentes tratados com Rapamune o compromisso dos parâmetros do esperma. Estes efeitos têm sido reversíveis com a descontinuação de Rapamune na maioria dos casos (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

As reacções adversas ao medicamento mais frequentemente notificadas (que ocorrem em >10% dos doentes) são trombocitopenia, anemia, pirexia, hipertensão, hipocaliemia, hipofosfatemia, infecções do tracto urinário, hipercolesterolemia, hiperglicemia, hipertrigliceridemia, dor abdominal, linfocelo, edema periférico, artralgia, acne, diarreia, dor, obstipação, náuseas, cefaleias, creatinina sanguínea aumentada e lactato desidrogenase (LDH) sanguínea aumentada.

A incidência de qualquer acontecimento adverso pode aumentar à medida que os níveis mínimos de sirolimus aumentam.

As reacções adversas resultantes da experiência de ensaios clínicos e da experiência pós-comercialização são apresentadas na tabela seguinte por classes de sistemas de órgãos e frequência de ocorrência. Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência. Apenas são listados os acontecimentos relativamente aos quais exista pelo menos uma suspeita razoável de relação de causalidade com o tratamento com Rapamune.

A maioria dos doentes encontrava-se em regimes imunossupressores que incluíam Rapamune em associação com outros agentes imunossupressores.

Classes de Sistemas de Órgãos	Muito frequentes (≥1/10)	Frequentes (≥1/100 a <1/10)	Pouco frequentes (≥1/1.000 a <1/100)	Raros (≥1/10.000 a <1/1.000)
Infecções e infestações	Infecções do tracto urinário	Septicemia Pneumonia Pielonefrite Herpes simplex Infecções		

		fúngicas, virais e bacterianas (tais como infecções por micobactérias, incluindo tuberculose, vírus de Epstein-Barr, CMV e Herpes zoster)		
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo quistos e polipos)		Cancro da pele	Linfoma / doença linfoproliferativa pós-transplantação	
Doenças do sangue e do sistema linfático	Trombocitopenia Anemia	Púrpura trombocitopénica trombótica / síndrome hemolítico urémico Leucopenia Neutropenia	Pancitopenia	
Doenças do sistema imunitário				Reacções de hipersensibilidade, incluindo reacções anafilácticas/ anafilactóides, angioedema, dermatite exfoliativa e vasculite de hipersensibilidade (ver secção 4.4)
Doenças do metabolismo e da nutrição	Hipocaliemia Hipofosfatemia Hipercolesterolemia Hiperglicemia Hipertrigliceridemia	Diabetes melitus		
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias			
Cardiopatias		Taquicardia	Derrames pericárdicos (incluindo derrames hemodinamicamente significativos em crianças e adultos)	
Vasculopatias	Linfocelo Hipertensão	Trombose venosa profunda	Embolia pulmonar	Linfedema
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Pneumonite Derrame pleural Epistaxe	Hemorragia pulmonar	Proteinose alveolar
Doenças gastrointestinais	Dor abdominal Diarreia Obstipação Náuseas	Estomatite Ascite	Pancreatite	

Afecções hepatobiliares		Testes de função hepática com resultados anómalos		
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas	Acne	Erupção cutânea		
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Artralgia	Osteonecrose		
Doenças renais e urinárias		Proteinúria	Síndrome nefrótica (ver secção 4.4)	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Edema periférico Pirexia Dor	Cicatrização diminuída Edema		
Exames complementares de diagnóstico	Lactato desidrogenase sanguínea aumentada Creatinina sanguínea aumentada	Aspartato aminotransferase aumentada Alanina aminotransferase aumentada		

A imunossupressão aumenta a susceptibilidade ao desenvolvimento de linfoma e outras neoplasias, particularmente cutâneas (ver secção 4.4).

Foram notificados casos de nefropatia associada a vírus BK, bem como casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) associada a vírus JC em doentes tratados com imunossupressores, incluindo o Rapamune.

Tem sido notificada hepatotoxicidade, risco que pode aumentar com o aumento dos níveis mínimos de sirolímus. Foram notificados casos raros de necrose hepática fatal com níveis mínimos de sirolímus elevados.

Ocorreram casos de doença pulmonar intersticial (incluindo pneumonite e, com pouca frequência, pneumonia organizada como bronquiólite obliterante (BOOP) e fibrose pulmonar), por vezes fatal, sem identificação da etiologia infecciosa, em doentes tratados com regimes imunossupressores que incluíam Rapamune. Em alguns casos, a doença pulmonar intersticial resolveu-se com a interrupção ou redução da dose de Rapamune. O risco pode aumentar à medida que os níveis mínimos de sirolímus aumentam.

Foram notificados casos de cicatrização diminuída após cirurgia de transplante, incluindo deiscência fascial, hérnia incisional e rotura anastomótica (por exemplo, ferida, vascular, vias aéreas, ureteral, biliar).

Tem sido observado em alguns doentes tratados com Rapamune o compromisso dos parâmetros do esperma. Estes efeitos têm sido reversíveis com a descontinuação de Rapamune na maioria dos casos (ver secção 5.3).

O sirolímus pode atrasar a recuperação da função renal em doentes com atraso na função do transplante.

O uso concomitante de sirolímus com um inibidor da calcineurina pode aumentar o risco de HUS/TTP/TMA induzido pelo inibidor da calcineurina.

Foi notificada glomeruloesclerose segmentar focal.

Foram também notificados casos de acumulação de fluidos, incluindo edema periférico, linfedema, derrame pleural e derrame pericárdico (incluindo derrames hemodinamicamente significativos em crianças e adultos) em doentes tratados com Rapamune.

Num estudo a decorrer para avaliar a eficácia e segurança da conversão de inibidores da calcineurina para sirolimus (níveis alvo de 12 - 20 ng/ml) como terapêutica de manutenção em doentes transplantados renais, o recrutamento foi suspenso no subgrupo de doentes (n=90) com valores basais de taxa de filtração glomerular inferiores a 40 ml/min (ver secção 5.1). Observou-se uma taxa superior de acontecimentos adversos graves incluindo pneumonia, rejeição aguda, perda do transplante e morte neste braço de tratamento com sirolimus (n=60, mediana do tempo após transplantação de 36 meses).

População pediátrica

Não foram realizados em crianças ou adolescentes (<18 anos de idade) ensaios clínicos controlados com uma posologia comparável à indicada correntemente para utilização de Rapamune em adultos, isto é, em associação com ciclosporina e corticosteróides durante 2 a 3 meses após o transplante, seguida de descontinuação subsequente da ciclosporina.

A segurança foi avaliada num ensaio clínico controlado que incluiu doentes transplantados renais <18 anos de idade considerados de elevado risco imunológico, definido pela história de um ou mais episódios de rejeição aguda do transplante homólogo e/ou por apresentarem nefropatia crónica do transplante homólogo determinada por biópsia renal (ver secção 5.1). A utilização de Rapamune com inibidores da calcineurina e corticosteróides esteve associada a um risco aumentado de deterioração da função renal, anomalias dos lípidos séricos (incluindo, mas não limitado a, triglicéridos e colesterol séricos aumentados) e infecções do tracto urinário. O regime terapêutico estudado (utilização continuada de Rapamune em associação com um inibidor da calcineurina) não está indicado em doentes adultos ou pediátricos (ver secção 4.1).

Num outro estudo, realizado em doentes transplantados renais ≤ 20 anos de idade, que teve como objectivo avaliar a segurança da descontinuação progressiva de corticosteróides (a partir dos seis meses após o transplante) de um regime terapêutico imunossupressor iniciado durante o transplante, e que incluiu imunossupressão com dose total de Rapamune e um inibidor da calcineurina associados a indução com basiliximab, foram notificados, entre os 274 doentes incluídos, 19 (6,9%) casos de desenvolvimento de doença linfoproliferativa após o transplante (DLAT). Entre os 89 doentes que reconhecidamente eram seronegativos relativamente ao EBV antes do transplante, foram notificados 13 (15,6%) casos de desenvolvimento de DLAT. Todos os doentes que desenvolveram DLAT tinham <18 anos de idade.

A experiência para recomendar a utilização de Rapamune em crianças e adolescentes é insuficiente (ver secção 4.2).

4.9 Sobredosagem

Até ao momento, a experiência com sobredosagem é mínima. Um doente sofreu um episódio de fibrilhação auricular após a ingestão de 150 mg de Rapamune. De um modo geral, os acontecimentos adversos resultantes de sobredosagem estão de acordo com os referidos na secção 4.8. Em todos os casos de sobredosagem devem ser iniciadas as medidas gerais de suporte. Baseado na fraca solubilidade aquosa e na elevada ligação do Rapamune aos eritrócitos e proteínas plasmáticas, é de esperar que o Rapamune não seja significativamente dialisável.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: imunossuppressores selectivos. Código ATC: L04A A10

O sirolímus inibe a activação das células T induzida pela maioria dos estímulos, por bloqueio do sinal intracelular de transdução dependente e independente do cálcio. Os estudos demonstraram que os seus efeitos são mediados por um mecanismo diferente do da ciclosporina, do tacrolimus e de outros imunossuppressores. A evidência experimental sugere que o sirolímus se liga a uma proteína citosólica específica, a FKPB-12, e que o complexo FKPB 12-sirolímus inibe a activação do Alvo da Rapamicina de mamífero (mTOR), uma quinase crítica para a progressão do ciclo celular. A inibição da mTOR tem como consequência o bloqueio de numerosos sinais específicos das vias de transdução. O resultado final é a inibição da activação dos linfócitos, que provoca imunossupressão.

Nos animais, o sirolímus tem um efeito directo na activação das células T e B suprimindo as reacções mediadas pelo sistema imunitário tais como a rejeição de transplantes homólogos.

Estudos Clínicos

No ensaio de fase 3 de eliminação da ciclosporina - manutenção do Rapamune foram estudados doentes com um risco imunológico ligeiro a moderado, incluindo doentes transplantados renais de dadores vivos ou cadáveres. Foram ainda incluídos doentes retransplantados cujos transplantes prévios sobreviveram durante pelo menos 6 meses após a transplantação. A ciclosporina não foi retirada em doentes que apresentaram episódios de rejeição aguda de grau 3 da classificação de Banff, dependentes de diálise, com valores de creatinina sérica $>400 \mu\text{mol/l}$ ou com função renal inadequada para permitir a retirada da ciclosporina. Não foi estudado um número suficientes de doentes com alto risco imunológico de perda do transplante nos ensaios de eliminação da ciclosporina - manutenção do Rapamune e não se recomenda este regime de tratamento nestes doentes.

Aos 12, 24 e 36 meses a sobrevivência do transplante e do doente foi semelhante em ambos os grupos. Aos 48 meses houve uma diferença estatisticamente significativa na sobrevivência do transplante, com vantagem para o Rapamune, no seguimento do grupo de eliminação da ciclosporina comparativamente ao grupo tratado com Rapamune e ciclosporina (incluindo e excluindo perdas para *follow-up*). No grupo de eliminação da ciclosporina houve uma taxa significativamente mais elevada de rejeição aguda provada por biopsia, comparativamente ao grupo de manutenção com ciclosporina, durante o período após a aleatorização aos 12 meses (9,8% vs 4,2%, respectivamente). Posteriormente a diferença entre os dois grupos não foi significativa.

A média da taxa de filtração glomerular (GFR) calculada aos 12, 24, 36, 48 e 60 meses foi significativamente mais elevada em doentes tratados com Rapamune após eliminação de ciclosporina, do que para aqueles no grupo de tratamento de Rapamune com ciclosporina. Com base na análise de dados aos 36 meses e do período posterior, a qual mostrou uma diferença crescente na sobrevivência do transplante e da função renal, bem como uma pressão arterial significativamente mais baixa no grupo de eliminação da ciclosporina, decidiu-se descontinuar os indivíduos do grupo de Rapamune com ciclosporina. Aos 60 meses, a incidência de neoplasias não cutâneas foi significativamente mais elevada na coorte que continuou a ciclosporina quando comparada com a coorte que descontinuou a ciclosporina (8,4% vs 3,8%, respectivamente). O tempo médio de aparecimento do primeiro carcinoma cutâneo foi significativamente maior.

A segurança e a eficácia da conversão de inibidores da calcineurina para Rapamune em doentes transplantados renais em manutenção (6-120 meses após transplantação) foram avaliadas num estudo controlado, multicêntrico, randomizado, estratificado por um valor calculado de base da GFR (20-40 ml/min vs $>40 \text{ ml/min}$). Foram incluídos os fármacos imunossuppressores concomitantes micofenolato de mofetil, azatioprina e corticosteróides. O recrutamento de doentes no estrato com um valor calculado de base da GFR $<40 \text{ ml/min}$ foi descontinuado devido a um desequilíbrio nos acontecimentos de segurança (ver secção 4.8).

No estrato de doentes com um valor calculado de base da GFR $>40 \text{ ml/min}$, a função renal não melhorou na sua globalidade. As taxas de rejeição aguda, perda do transplante e morte foram semelhantes nos anos 1 e 2. Os acontecimentos adversos emergentes do tratamento ocorreram mais frequentemente durante os primeiros 6 meses após conversão para Rapamune. No estrato com um valor calculado de base da GFR $>40 \text{ ml/min}$, a média e a mediana da razão da proteína urinária e

creatinina foram significativamente mais elevadas no grupo de conversão para Rapamune quando comparadas com as do grupo de continuação com inibidores da calcineurina aos 24 meses (ver secção 4.4). Foi também notificado o aparecimento de novo de nefrose (síndrome nefrótica) (ver secção 4.8).

Aos 2 anos, a taxa de neoplasias cutâneas não melanoma foi significativamente mais baixa no grupo de conversão para Rapamune quando comparado com o grupo de continuação dos inibidores da calcineurina (1,8% e 6,9%). Num subgrupo de doentes do estudo com um valor calculado de base da GFR >40 ml/min e excreção proteica urinária normal, a GFR calculada foi mais elevada ao ano 1 e 2 em doentes convertidos para Rapamune do que no subgrupo correspondente de doentes que continuaram com inibidores da calcineurina. As taxas de rejeição aguda, perda do transplante e morte foram semelhantes, mas a excreção proteica urinária aumentou no braço de tratamento com Rapamune neste subgrupo.

Em dois estudos clínicos multicêntricos, doentes transplantados renais *de novo* tratados com Rapamune, micofenolato de mofetil (MMF), corticosteróides e um antagonista do receptor IL-2 tiveram taxas de rejeição aguda significativamente mais elevadas e valores numéricos de taxas de mortalidade mais elevados comparativamente com os doentes tratados com um inibidor da calcineurina, MMF, corticosteróides e um antagonista do receptor IL-2 (ver secção 4.4). A função renal não melhorou nos braços de tratamento com Rapamune *de novo* sem um inibidor da calcineurina. Um plano posológico abreviado de daclizumab foi utilizado num dos estudos.

Rapamune foi avaliado num ensaio clínico controlado de 36 meses que incluiu doentes transplantados renais <18 anos de idade considerados de elevado risco imunológico, definido pela história de um ou mais episódios de rejeição aguda do transplante homólogo e/ou por apresentarem nefropatia crónica do transplante homólogo determinada por biópsia renal. Os doentes receberam Rapamune (concentrações pretendidas de sirolimus de 5 a 15 ng/ml) em associação com um inibidor da calcineurina e corticosteróides, ou um regime de imunossupressão com base num inibidor da calcineurina sem Rapamune. O grupo que recebeu Rapamune não demonstrou superioridade comparativamente com o grupo controlo no que se refere à primeira ocorrência de rejeição aguda confirmada por biópsia, perda do transplante, ou morte. Ocorreu uma morte em cada grupo. A utilização de Rapamune concomitantemente com inibidores da calcineurina e corticosteróides esteve associada com um risco aumentado de deterioração da função renal, anomalias dos lípidos séricos (incluindo, mas não limitado a, triglicéridos e colesterol total séricos aumentados) e infecções do tracto urinário (ver secção 4.8).

Num estudo clínico realizado em doentes pediátricos transplantados verificou-se uma frequência elevada inaceitável de DLAT quando a dose total de Rapamune foi administrada a crianças e a adolescentes em adição à dose total de inibidores da calcineurina com basiliximab e corticosteróides (ver secção 4.8).

Numa revisão retrospectiva da doença veno-oclusiva (DVO) hepática em doentes submetidos a transplantação de células estaminais mioeloablativa utilizando a ciclofosfamida e irradiação corporal total, observou-se um aumento da incidência de DVO hepática em doentes tratados com Rapamune, principalmente com a utilização concomitante de metotrexato.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Grande parte da informação geral sobre a farmacocinética foi obtida utilizando a solução oral, a qual se resume em seguida. A informação relativa aos comprimidos resume-se especificamente na secção *Comprimidos orais*.

Solução oral

Após a administração da solução oral, o sirolimus é rapidamente absorvido com um tempo para atingir a concentração máxima de 1 hora em indivíduos saudáveis que tomaram doses únicas e 2 horas em transplantados renais estáveis que tomaram doses múltiplas. A disponibilidade sistémica do sirolimus, quando administrado em simultâneo com a ciclosporina (Sandimmun), é de aproximadamente 14%.

Após administração repetida, a concentração sanguínea média do sirolímus aumenta aproximadamente 3 vezes. A semi-vida terminal em doentes transplantados renais estáveis após doses orais múltiplas foi de 62 ± 16 h. No entanto, a semi-vida efectiva é menor e as concentrações médias no estado estacionário atingem-se após 5 a 7 dias. A razão sangue/plasma (S/P) de 36 indica que o sirolímus é largamente fraccionado para o interior dos componentes sanguíneos diferenciados.

O sirolímus é um substrato do citocromo P450 IIIA4 (CYP3A4) e da glicoproteína P. O sirolímus é extensamente metabolizado por O-desmetilação e/ou hidroxilação. Sete dos seus principais metabolitos incluindo hidroxilo, desmetilo e hidroxidesmetilo, são identificáveis no sangue total. O sirolímus é o maior componente na circulação e contribui para mais de 90% da actividade imunossupressora. Após uma dose única de sirolímus [^{14}C] em voluntários saudáveis, a maioria (91,1%) da radioactividade foi recuperada nas fezes e apenas uma quantidade mínima (2,2%) foi excretada na urina.

O número de doentes com mais de 65 anos incluídos nos estudos clínicos com Rapamune é insuficiente para concluir se nestes doentes a resposta ao sirolímus é diferente da obtida em doentes mais jovens. As concentrações sanguíneas mínimas do sirolímus de 35 doentes transplantados renais com mais de 65 anos foram idênticas às concentrações sanguíneas nos doentes adultos (n=822) com idades entre os 18 e os 65 anos.

Em doentes pediátricos dialisados (redução de 30% a 50% na taxa de filtração glomerular), com idades compreendidas entre os 5 e 11 anos e os 12 e 18 anos, a média da CL/F normalizada com o peso foi maior em doentes pediátricos mais jovens (580 ml/h/kg) do que em doentes pediátricos mais velhos (450 ml/h/kg) comparativamente aos adultos (287 ml/h/kg). Existe uma grande variabilidade individual dentro dos grupos etários.

Determinaram-se as concentrações de sirolímus em ensaios com controlo da concentração realizados em doentes pediátricos transplantados renais medicados também com ciclosporina e corticosteróides. As concentrações mínimas a atingir eram de 10-20 ng/ml. No estado estacionário, 8 crianças com idades entre os 6-11 anos receberam doses médias \pm desvio padrão de $1,75 \pm 0,71$ mg/dia ($0,064 \pm 0,018$ mg/kg, $1,65 \pm 0,43$ mg/m²) enquanto que 14 adolescentes com idades entre os 12-18 anos receberam doses médias \pm desvio padrão de $2,79 \pm 1,25$ mg/dia ($0,053 \pm 0,0150$ mg/kg, $1,86 \pm 0,61$ mg/m²). As crianças mais novas apresentaram um valor de CL/F (214 ml/h/kg) normalizado pelo peso mais elevado comparativamente com os adolescentes (136 ml/h/kg). Estes dados indicam que as crianças mais novas poderão necessitar de doses ajustadas pelo peso mais elevadas do que os adolescentes e os adultos para atingir as concentrações pretendidas semelhantes. Contudo, o desenvolvimento de recomendações posológicas específicas para as crianças requer dados adicionais para que possam ser definitivamente confirmadas.

Em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado (classificação de Child-Pugh A ou B), os valores médios da AUC e do $t_{1/2}$ do sirolímus aumentaram 61% e 43%, respectivamente, e a CL/F diminuiu 33% comparativamente a indivíduos normais e saudáveis. Em doentes com compromisso hepático grave (classificação de Child-Pugh C), os valores médios para a AUC e $t_{1/2}$ do sirolímus aumentaram 210% e 170%, respectivamente, e a CL/F diminuiu 67% comparativamente a indivíduos normais e saudáveis. As semi-vidas mais longas observadas nos doentes hepaticamente comprometidos atrasam o estabelecimento do estado estacionário.

A farmacocinética do sirolímus foi semelhante em várias populações com função renal que varia de normal até ausente (doentes dialisados).

Comprimidos orais

Em indivíduos saudáveis, a biodisponibilidade média do sirolímus após administração de uma dose única de comprimidos é cerca de 27% superior, relativamente à solução oral. A C_{max} média diminuiu 35% e o t_{max} médio aumentou 82%. A diferença na biodisponibilidade foi menor no estado estacionário, após administração a doentes transplantados renais, tendo sido demonstrada equivalência terapêutica num estudo aleatório com 477 doentes. Quando se muda a terapêutica de solução oral para comprimidos, recomenda-se a administração da mesma dose e confirmação do valor da concentração

mínima de sirolímus no sangue após 1 ou 2 semanas, para assegurar que o mesmo se mantém no intervalo pretendido. Quando se altera a dosagem dos comprimidos é igualmente recomendável efectuar-se o controlo da concentração mínima.

Em 24 voluntários saudáveis que tomaram Rapamune comprimidos com uma refeição de alto teor lipídico, a C_{max} , t_{max} e AUC apresentaram aumentos de 65%, 32% e 23%, respectivamente. Recomenda-se tomar o Rapamune sempre da mesma forma com ou sem alimentos. O sumo de toranja afecta o metabolismo mediado pela CYP3A4 e deve por isso ser evitado.

Após administração de dose única de Rapamune comprimidos (5 mg) a voluntários saudáveis, as concentrações de sirolímus são proporcionais à dose entre 5 e 40 mg.

Terapêutica inicial (2-3 meses após transplantação): na maioria dos doentes tratados com Rapamune comprimidos com uma dose de sobrecarga de 6 mg seguida de dose de manutenção inicial de 2 mg, as concentrações de sirolímus no sangue total atingiram rapidamente as concentrações no estado estacionário dentro do intervalo pretendido (4 a 12 ng/ml, doseamento cromatográfico). Os parâmetros farmacocinéticos do sirolímus após a administração de doses diárias de 2 mg de Rapamune comprimidos, em associação com a microemulsão de ciclosporina (4 horas antes do Rapamune comprimidos) e corticosteróides em 13 doentes transplantados renais, com base nos dados obtidos 1 e 3 meses após transplantação foram: $C_{min,ss}$ $7,39 \pm 2,18$ ng/ml; $C_{max,ss}$ $15,0 \pm 4,9$ ng/ml; $t_{max,ss}$ $3,46 \pm 2,40$ h; $AUC_{\tau,ss}$ 230 ± 67 ng•h/ml; CL/F/WT 139 ± 63 ml/h/kg (parâmetros calculados com base nos resultados do doseamento por LC-MS/MS). Os resultados correspondentes para a solução oral no mesmo ensaio clínico foram $C_{min,ss}$ $5,40 \pm 2,50$ ng/ml, $C_{max,ss}$ $14,4 \pm 5,3$ ng/ml, $t_{max,ss}$ $2,12 \pm 0,84$ h, $AUC_{\tau,ss}$ 194 ± 78 ng•h/ml, CL/F/W 173 ± 50 ml/h/kg. As concentrações sanguíneas mínimas do sirolímus, doseadas por LC-MS/MS, estão significativamente correlacionadas ($r^2=0,85$) com a $AUC_{\tau,ss}$.

Baseado na monitorização de todos os doentes durante o período de terapêutica concomitante com a ciclosporina, as médias (percentis 10, 90) das concentrações mínimas (expressas como valores de doseamento cromatográfico) e as doses diárias foram de $8,6 \pm 3,0$ ng/ml (5,0 a 13 ng/ml) e $2,1 \pm 0,70$ mg (1,5 a 2,7 mg), respectivamente (ver secção 4.2).

Terapêutica de manutenção: do 3º ao 12º mês após a interrupção da ciclosporina, as médias (percentis 10, 90) das concentrações mínimas (expressas como valores de doseamento cromatográfico) e as doses diárias foram de $19 \pm 4,1$ ng/ml (14 a 24 ng/ml) e $8,2 \pm 4,2$ mg (3,6 a 13,6 mg), respectivamente (ver secção 4.2). Por consequência, a dose de sirolímus foi cerca de 4 vezes superior para compensar a ausência de interacção com a ciclosporina (aumento para o dobro) e a necessidade de aumentar a imunossupressão na ausência da ciclosporina (aumento para o dobro).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

As reacções adversas não observadas durante os estudos clínicos, mas constatadas nos animais sujeitos a níveis de exposição análogos aos níveis de exposição clínica e com eventual relevância para a utilização clínica, foram os seguintes: vacuolização celular dos ilhéus pancreáticos, degeneração dos túbulos testiculares, ulceração gastrointestinal, fracturas ósseas e calosas, hematopoiese hepática e fosfolipidose pulmonar.

O sirolímus não se revelou mutagénico nos ensaios de mutação reversa bacteriana *in vitro*, no ensaio de aberração cromossómica da célula do Ovário do Hamster Chinês, no ensaio de mutação da célula do linfoma do rato ou no ensaio *in vivo* do micronúcleo no rato.

Estudos de carcinogenicidade efectuados em ratinhos e ratos mostraram aumento na incidência de linfomas (ratinho macho e fêmea), adenoma e carcinoma hepatocelulares (ratinho macho) e leucemia granulocítica (ratinho fêmea). Sabe-se que existe a possibilidade de ocorrerem doenças malignas (linfomas) secundárias ao uso crónico de imunossupressores, tendo sido notificados casos raros em doentes. No ratinho as lesões cutâneas ulcerosas crónicas aumentaram. As alterações podem estar relacionadas com a imunossupressão crónica. No rato os adenomas celulares intersticiais testiculares

foram provavelmente devidos a uma resposta, relacionada com a espécie, aos níveis de hormona luteínica e normalmente são considerados como tendo pouco significado clínico.

Nos estudos toxicológicos sobre a reprodução, observou-se a diminuição da fertilidade de ratos machos. Num estudo de 13 semanas no rato registaram-se reduções parcialmente reversíveis na contagem de espermatozóides. Foram observadas reduções nos pesos testiculares e/ou lesões histológicas (p.e., atrofia tubular e células tubulares gigantes) em ratos e num estudo em macacos. O sirolímus provocou embrio/fetotoxicidade em ratos, que se manifestou sob a forma de mortalidade e diminuição dos pesos fetais (acompanhada de atrasos na ossificação do esqueleto). (ver secção 4.6).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo dos comprimidos:

Lactose mono-hidratada
Macrogol
Estearato de magnésio
Talco.

Revestimento dos comprimidos:

Macrogol
Monoleato de glicerilo
Verniz farmacêutico
Sulfato de cálcio anidro
Celulose microcristalina
Sacarose
Dióxido de titânio
Óxido de ferro castanho (E172)
Óxido de ferro amarelo (E172)
Poloxamero 188
 α -tocoferol
Povidona
Cera de carnaúba
Opacode S-1-15095 vermelho (goma laca ~45% em etanol, óxido de ferro vermelho (E172), álcool isopropílico, álcool n-butílico, propilenoglicol, hidróxido de amónia e simeticone).

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

23 meses.

6.4 Precauções especiais de conservação

Manter o blister dentro da embalagem exterior, para proteger da luz. Não conservar acima de 25°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister de cloreto de polivinilo (PVC) transparente/polietileno (PE)/policlorofluoroetileno (Aclar) e alumínio em embalagens de 30 e de 100 comprimidos. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Wyeth Europa Ltd.
Huntercombe Lane South
Taplow, Maidenhead
Berkshire, SL6 0PH
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/01/171/009-10

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 14 de Março de 2001

Data da última renovação: 15 de Março de 2006

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

01/2010

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.