

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rapamune 1 mg/ml solución oral

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml contiene 1 mg de sirolimus.

Cada frasco contiene 60 mg de sirolimus.

Excipientes: cada ml contiene 20 mg de etanol y 20 mg de aceite de soja.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución oral.

Solución de color entre amarillo-pálido y amarillo.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Rapamune está indicado para la profilaxis del rechazo de órganos en pacientes adultos que presentan de bajo a moderado riesgo inmunológico, sometidos a un trasplante renal. Se recomienda que Rapamune se utilice inicialmente en combinación con ciclosporina microemulsión y corticosteroides durante un período de 2 a 3 meses. Rapamune puede mantenerse como terapia de mantenimiento con corticosteroides sólo si la ciclosporina microemulsión puede interrumpirse progresivamente (ver secciones 4.2 y 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe iniciarse y mantenerse bajo la dirección de un especialista apropiadamente cualificado en trasplantes.

Posología

Terapia inicial (2 a 3 meses post-trasplante)

La pauta de dosificación usual de Rapamune es una dosis única de inducción oral de 6 mg, administrada tan pronto como sea posible después del trasplante, seguida de 2 mg una vez al día hasta que estén disponibles los resultados de la monitorización terapéutica del medicamento (ver *Monitorización terapéutica del medicamento y ajuste de la dosis*). La dosis de Rapamune debe individualizarse entonces para obtener niveles valle en sangre total de 4 a 12 ng/ml (ensayo cromatográfico). La terapia con Rapamune debe optimizarse con un régimen de disminución de esteroides y ciclosporina microemulsión. El intervalo sugerido de concentración valle de ciclosporina para los 2-3 primeros meses después del trasplante son de 150-400 ng/ml (ensayo monoclonal o técnica equivalente) (ver sección 4.5).

Para minimizar la variabilidad, Rapamune debe tomarse a la misma hora en relación a la ciclosporina: 4 horas después de tomar la dosis de ciclosporina, y sistemáticamente con, o sin, alimentos (ver sección 5.2).

Terapia de mantenimiento: La ciclosporina debe interrumpirse progresivamente durante un período de 4 a 8 semanas y la dosis de Rapamune debe ajustarse para obtener niveles valle en sangre total de 12 a 20 ng/ml (ensayo cromatográfico ver *Monitorización terapéutica del medicamento y ajuste de la dosis*). Rapamune debe administrarse con corticosteroides. En los pacientes en los que el abandono de ciclosporina o bien no da resultado o no puede intentarse, la combinación de ciclosporina y Rapamune no debe mantenerse durante más de 3 meses después del trasplante. En tales pacientes, cuando resulte apropiado clínicamente, debe interrumpirse Rapamune e iniciarse un régimen inmunosupresivo alternativo.

Monitorización terapéutica del medicamento y ajuste de la dosis

Deben monitorizarse estrechamente los niveles de sirolimus en sangre total en las siguientes poblaciones:

- (1) en pacientes que presentan insuficiencia hepática
- (2) cuando inductores o inhibidores del CYP3A4 se administran conjuntamente y después de su interrupción (ver sección 4.5) y/o
- (3) si la dosis de ciclosporina se reduce notablemente o se elimina, ya que es más probable que estas poblaciones tengan necesidad de una dosificación especial.

La monitorización terapéutica del medicamento no debe ser la única base para ajustar la terapia con sirolimus. Se debe prestar una especial atención a los signos/síntomas clínicos, biopsias tisulares, y parámetros de laboratorio.

La mayoría de los pacientes que recibieron 2 mg de Rapamune 4 horas después de la ciclosporina tuvo concentraciones valle de sirolimus en sangre total dentro del intervalo objetivo de 4 a 12 ng/ml (expresado como valores del análisis cromatográfico).

La terapia óptima requiere la monitorización de la concentración terapéutica del medicamento en todos los pacientes.

De manera óptima, los ajustes en la dosificación de Rapamune deben basarse en más de un único nivel valle obtenido después de más de 5 días de un cambio de dosificación anterior.

Los pacientes pueden ser cambiados de Rapamune solución oral a la formulación de comprimidos sobre una base de mg a mg. Se recomienda tomar una concentración valle 1 ó 2 semanas después del cambio a otras formulaciones o a otras dosificaciones de comprimidos para confirmar que la concentración valle está en el intervalo objetivo recomendado.

Tras la interrupción de la terapia de ciclosporina, se recomienda un intervalo objetivo de valle de 12 a 20 ng/ml (ensayo cromatográfico). La ciclosporina inhibe el metabolismo del sirolimus y por consiguiente los niveles de sirolimus descenderán cuando la ciclosporina se interrumpa, a menos que se incremente la dosis de sirolimus. Por término medio, la dosis de sirolimus necesitará ser 4 veces mayor para responder tanto a la ausencia de interacción farmacocinética (incremento de 2 veces) como al aumento de la necesidad inmunosupresiva en ausencia de ciclosporina (incremento de 2 veces). La velocidad a la que se aumenta la dosis de sirolimus debe corresponder con la velocidad de eliminación de la ciclosporina.

Si durante la terapia de mantenimiento se requieren ajustes adicionales de la dosis (tras la interrupción de la ciclosporina), en la mayoría de los pacientes estos ajustes pueden basarse en una simple proporción: La nueva dosis de Rapamune = dosis actual x (concentración deseada/concentración actual). Además de una nueva dosis de mantenimiento debe considerarse una dosis de carga cuando sea necesario incrementar considerablemente las concentraciones valle de sirolimus: Dosis de carga de Rapamune = 3x (nueva dosis de mantenimiento- dosis de mantenimiento actual). La dosis máxima de Rapamune diaria no debe exceder los 40 mg. Si la dosis diaria estimada excede los 40 mg debido a la adición de la dosis de carga, la dosis de carga deberá administrarse en 2 días. Las concentraciones valle de sirolimus se deben monitorizar al menos 3 o 4 días después de la(s) dosis de carga.

Los intervalos recomendados de la concentración valle de 24 horas del sirolimus se basan en métodos cromatográficos. Se han utilizado varios métodos de ensayo para medir la concentración en sangre total de sirolimus. En la práctica clínica actual, las concentraciones en sangre total se miden tanto por métodos cromatográficos como con inmunoensayos. Los valores de concentración obtenidos mediante estas técnicas no son intercambiables. Cuando se use un método de inmunoensayo registrado, siempre se debe hacer referencia a la información del fabricante que relaciona los valores a un método cromatográfico de referencia. Todas las concentraciones de sirolimus que se indican en esta ficha técnica fueron medidas utilizando métodos cromatográficos o han sido convertidas a equivalentes cromatográficos. Los ajustes al intervalo objetivo deben realizarse de acuerdo con el ensayo que se utilice para determinar las concentraciones valle de sirolimus.

Poblaciones especiales

Población negra

Hay escasa información que indique que los receptores de transplante renal de raza negra (predominantemente afroamericanos) requieran dosis y niveles valle más elevados de sirolimus para conseguir la misma eficacia que se observa en los pacientes que no son de raza negra. Actualmente, los datos de eficacia y seguridad son demasiado limitados para permitir recomendaciones específicas para el uso de sirolimus en los receptores de raza negra.

Población anciana (mayores de 65 años)

Los ensayos clínicos de Rapamune no incluyeron el número suficiente de pacientes mayores de 65 años para determinar si ellos podrían responder de forma diferente a los pacientes jóvenes (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

No se requiere ningún ajuste de la dosis (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

El aclaramiento de sirolimus puede estar reducido en pacientes con alteración de la función hepática (ver sección 5.2). En pacientes con insuficiencia hepática grave, se recomienda reducir la dosis de mantenimiento de Rapamune a la mitad, aproximadamente.

En pacientes con insuficiencia hepática se recomienda monitorizar cuidadosamente los niveles valle de sirolimus en sangre total (ver *Monitorización terapéutica del medicamento y ajuste de la dosis*). No es necesario modificar la dosis de inducción de Rapamune.

En pacientes con insuficiencia hepática grave, tras un ajuste de dosis o tras una dosis de carga deben medirse los niveles de sirolimus cada 5 a 7 días hasta que 3 niveles valle consecutivos muestren una concentración estable, debido al retraso en alcanzar el estado estacionario que se produce por la prolongación de la semivida.

Población pediátrica

No se han establecido la seguridad y la eficacia de Rapamune en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. Los datos disponibles actualmente se describen en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2, pero no pueden efectuarse recomendaciones posológicas.

Forma de administración

Rapamune es exclusivamente para uso oral.

Para minimizar la variabilidad, Rapamune debe tomarse sistemáticamente con, o sin, alimentos.

Debe evitarse el zumo de pomelo (ver sección 4.5).

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Rapamune solución oral contiene aceite de soja. Los pacientes alérgicos al cacahuete o a la soja, no deben tomar este medicamento.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Rapamune no se ha estudiado adecuadamente en pacientes que presentan alto riesgo inmunológico, por tanto su uso no está recomendado en este tipo de pacientes (ver sección 5.1.).

En pacientes que presentan retraso en la función del injerto, sirolimus puede retrasar la recuperación de la función renal.

Reacciones de hipersensibilidad.

Se han asociado con la administración de sirolimus, reacciones de hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas/anafilactoides, angioedema, dermatitis exfoliativa y vasculitis por hipersensibilidad (ver sección 4.8).

Tratamiento concomitante

Agentes inmunosupresores

En ensayos clínicos, sirolimus se ha administrado conjuntamente con los siguientes agentes: tacrolimus, ciclosporina, azatioprina, micofenolato mofetil, corticosteroides y anticuerpos citotóxicos. Sirolimus no se ha estudiado extensamente en combinación con otros agentes inmunosupresores.

Durante la administración concomitante de Rapamune y ciclosporina debe monitorizarse la función renal. En pacientes que presentan niveles elevados de creatinina sérica debe considerarse un ajuste apropiado del régimen de inmunosupresión. Debe tenerse precaución cuando se coadministran otros agentes conocidos por tener un efecto perjudicial para la función renal.

Los pacientes tratados con ciclosporina y Rapamune durante un período de más de 3 meses tuvieron niveles más altos de creatinina sérica y tasas más bajas de filtración glomerular calculada en comparación con los pacientes tratados con ciclosporina y placebo o con controles de azatioprina. Los pacientes a los que se retiró con éxito la ciclosporina tuvieron niveles más bajos de creatinina sérica y tasas más altas de filtración glomerular calculada, así como una reducción en la incidencia de neoplasia, en comparación con los pacientes que seguían con ciclosporina. No se puede recomendar la coadministración continuada de ciclosporina y de Rapamune como terapia de mantenimiento.

En base a la información obtenida en ensayos clínicos posteriores, el uso de Rapamune, micofenolato mofetil, y corticosteroides, en combinación con inducción con anticuerpos frente al receptor de IL-2 (IL-2R Ac), no se recomienda en el marco del trasplante renal *de novo* (ver sección 5.1)

Se recomienda realizar un control cuantitativo periódico de la excreción de proteínas urinarias. En un estudio de evaluación de la conversión de los inhibidores de calcineurina a Rapamune en pacientes en mantenimiento con trasplante renal, se observó como rasgo común un incremento en la excreción de proteínas urinarias entre los 6 y 24 meses posteriores a la conversión a Rapamune (ver sección 5.1). También se notificó una nueva aparición de nefrosis (síndrome nefrótico) en el 2% de los pacientes del estudio (ver sección 4.8.). No se han establecido la seguridad y eficacia de la conversión de inhibidores de calcineurina a Rapamune en pacientes en mantenimiento con trasplante renal.

El uso concomitante de Rapamune con un inhibidor de la calcineurina puede incrementar el riesgo de síndrome hemolítico urémico / púrpura trombocitopénica trombótica / microangiopatía trombótica (SHU/PTT/MAT) inducido por los inhibidores de la calcineurina.

Inhibidores de la HMGCoA reductasa

En los ensayos clínicos, la administración concomitante de Rapamune con inhibidores de la HMG-CoA reductasa y/o fibratos fue bien tolerada. Durante la terapia con Rapamune, con o sin CsA, los pacientes deben ser monitorizados para detectar posibles niveles elevados de lípidos, y los pacientes a los que se les administra un inhibidor de la HMG - CoA reductasa y/o fibrato, deben ser monitorizados por el posible desarrollo de rhabdomiólisis y otros efectos adversos descritos en los respectivos Resúmenes de las Características de Producto de estos agentes.

Isoenzimas Citocromo P450

No se recomienda la co-administración de sirolimus con inhibidores potentes de CYP3A4 (tales como ketoconazol, voriconazol, itraconazol, telitromicina o claritromicina) o inductores de CYP3A4 (tales como rifampicina, rifabutina) (ver sección 4.5).

Inhibidores de la Enzima-convertidora de Angiotensina (IECA)

La administración concomitante de sirolimus e IECA ha desencadenado reacciones del tipo de edema angioneurótico.

Vacunación

Los inmunosupresores pueden variar la respuesta a la vacunación. Durante el tratamiento con inmunosupresores, incluyendo Rapamune, la vacunación puede ser menos efectiva. Se debe evitar el uso de vacunas atenuadas durante el tratamiento con Rapamune.

Neoplasias malignas

El aumento de susceptibilidad a infecciones y el posible desarrollo de linfoma y de otros tumores, particularmente de la piel, pueden ser el resultado de la inmunosupresión (ver sección 4.8). Como es usual para los pacientes que presentan mayor riesgo de padecer cáncer de piel, debe limitarse la exposición a la luz solar y a la luz UV usando prendas protectoras y una pantalla solar con factor de protección elevado.

Infecciones

La supresión excesiva del sistema inmune también puede aumentar la susceptibilidad a la infección, incluyendo las infecciones oportunistas ((bacterianas, fúngicas, virales y protozoarias), las infecciones mortales y la sepsis.

Entre estas enfermedades se encuentran la nefropatía asociada a virus BK y la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociada a virus JC. Estas infecciones se relacionan a menudo con una elevada carga inmunosupresora y pueden conducir a enfermedades graves o potencialmente mortales que los médicos deben tener en cuenta en los diagnósticos diferenciales en pacientes inmunodeprimidos con función renal deteriorada o síntomas neurológicos.

En pacientes que no recibieron profilaxis antimicrobiana, se han notificado casos de neumonía por *Pneumocystis carinii*. Por tanto, debe administrarse una profilaxis antimicrobiana para la neumonía producida por *Pneumocystis carinii* durante los 12 meses siguientes al trasplante.

Se recomienda profilaxis para el citomegalovirus (CMV) durante los 3 meses siguientes al trasplante, especialmente en pacientes con alto riesgo de enfermedad por CMV.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática, se recomienda monitorizar cuidadosamente los niveles valle de sirolimus en sangre total. En los pacientes con insuficiencia hepática grave, se recomienda la reducción de la dosis de mantenimiento a la mitad, en función de la reducción del aclaramiento (ver secciones 4.2 y 5.2). Dado que en estos pacientes se prolonga la semivida, tras una dosis de carga o un cambio de dosis deben monitorizarse los niveles del medicamento durante un periodo prolongado de tiempo, hasta que se alcancen concentraciones estables (ver secciones 4.2 y 5.2).

Poblaciones transplantados de pulmón e hígado

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Rapamune como terapia inmunosupresora en pacientes sometidos a trasplante de hígado o pulmón, y por lo tanto tales usos no están recomendados.

En dos ensayos clínicos de receptores de novo de trasplante de hígado, el uso de sirolimus con ciclosporina o tacrolimus se asoció con un incremento en trombosis de la arteria hepática, desembocando la mayoría en la pérdida del injerto o la muerte.

Un ensayo clínico en pacientes con trasplante de hígado aleatorizados a conversión desde un régimen basado en un inhibidor de la calcineurina CNI a un régimen basado en sirolimus frente a la continuación de un régimen basado en CNI entre 6 y 144 meses tras el trasplante de hígado no demostró superioridad en la tasa de filtración glomerular (TFG) ajustada a la basal a los 12 meses (-4,45 ml/min. y -3,07 ml/min., respectivamente). El ensayo tampoco demostró la no inferioridad de la tasa combinada de pérdida del injerto, pérdida del seguimiento, o muerte para el grupo de conversión con sirolimus en comparación con el grupo de continuación con CNI. La tasa de muerte en el grupo de conversión a sirolimus fue superior que en el grupo de continuación con CNI, aunque las tasas no eran significativamente diferentes. Las tasas de interrupción prematura del ensayo, de acontecimientos adversos globales (e infecciones, específicamente), y rechazo agudo del injerto probado por biopsia a los 12 meses fueron significativamente superiores en el grupo de conversión a sirolimus en comparación con el grupo de continuación con CNI.

Se han notificado casos de dehiscencia de la anastomosis bronquial, resultando algunos de ellos mortales, cuando se ha utilizado Rapamune como parte de un régimen inmunosupresor, en pacientes con trasplante *de novo* de pulmón.

Efectos sistémicos

Se han notificado casos de alteración o retraso en la cicatrización de heridas en pacientes que recibían Rapamune, incluyendo linfocele y dehiscencia de heridas. Basándose en los datos de la bibliografía médica los pacientes con un Índice de Masa Corporal (IMC) superior a 30 kg/m² pueden presentar mayor riesgo de cicatrización anómala de heridas.

También se han notificado casos de acumulación de fluidos, incluso edema periférico, linfedema, derrame pleural y derrame pericárdico (incluyendo derrames hemodinámicamente significativos en niños y adultos), en pacientes que recibieron Rapamune.

El uso de Rapamune en pacientes sometidos a trasplante renal se ha asociado con un incremento de los niveles séricos de colesterol y de triglicéridos que puede requerir tratamiento. Los pacientes que reciban Rapamune deben ser monitorizados en cuanto a hiperlipidemia, utilizando tests de laboratorio y, si se detectase hiperlipidemia, deben adoptarse medidas como dieta, ejercicio o agentes reductores de lípidos. En pacientes con hiperlipidemia establecida, antes de iniciar un tratamiento inmunosupresor, incluyendo Rapamune, debe considerarse el riesgo/beneficio. De la misma manera, en pacientes con hiperlipidemia refractaria grave debe reevaluarse el riesgo/beneficio para continuar el tratamiento con Rapamune.

Etanol

Rapamune solución oral contiene hasta un 2,5% en volumen de etanol (alcohol). Una dosis de inducción de 6 mg contiene hasta 150 mg de alcohol lo que equivale a 3 ml de cerveza o a 1,25 ml de vino. Esta cantidad podría ser perjudicial para personas que padecen alcoholismo y debe tenerse en cuenta en niños y poblaciones de alto riesgo como los pacientes con enfermedades hepáticas o epilepsia.

Las dosis de mantenimiento de 4 mg o menores contienen pequeñas cantidades de etanol (100 mg o menores), cantidades probablemente demasiado bajas para ser dañinas.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Sirolimus es extensamente metabolizado en la pared intestinal y en el hígado por la isoenzima CYP3A4. Sirolimus es también un sustrato de la bomba de flujo multifármaco, glicoproteína P (gp-P) situada en el intestino delgado. Por tanto, la absorción y posterior eliminación de sirolimus pueden estar influenciadas por las sustancias que afectan a estas proteínas. Los inhibidores de CYP3A4 (tales como ketoconazol, voriconazol, itraconazol, telitromicina o claritromicina) disminuyen el metabolismo de sirolimus e incrementan los niveles de sirolimus. Los inductores de CYP3A4 (tales como rifampicina o rifabutina) incrementan el metabolismo de sirolimus y disminuyen los niveles de sirolimus. No se recomienda la co-administración de sirolimus con inhibidores potentes de CYP3A4 o inductores de CYP3A4 (Ver sección 4.4).

Rifampicina (inductor de CYP3A4)

La administración de dosis repetidas de rifampicina redujo las concentraciones de sirolimus en sangre total después de una dosis única de 10 mg de solución oral de Rapamune. La rifampicina aumentó el aclaramiento de sirolimus aproximadamente 5,5 veces y redujo el AUC y la $C_{\text{máx}}$ aproximadamente un 82 % y un 71 %, respectivamente. No se recomienda la co-administración de sirolimus y rifampicina (ver sección 4.4).

Ketoconazol (inhibidor de CYP3A4)

La administración de dosis repetidas de ketoconazol afectó significativamente a la tasa y grado de absorción y de exposición de sirolimus de Rapamune solución oral, tal como se refleja en los aumentos de los valores de $C_{\text{máx}}$, $T_{\text{máx}}$ y AUC de sirolimus de 4,4; 1,4 y 10,9 veces, respectivamente. No se recomienda la co-administración de sirolimus y ketoconazol (Ver sección 4.4).

Voriconazol (inhibidor de CYP3A4)

Se ha notificado que la co-administración de sirolimus (una única dosis de 2 mg) con la administración de múltiples dosis de voriconazol oral (400 mg cada 12 horas durante 1 día, 100 mg cada 12 horas durante 8 días) en sujetos sanos incrementa la C_{max} y el AUC de sirolimus entre 7 y 11 veces, respectivamente. No se recomienda la co-administración de sirolimus y voriconazol (ver sección 4.4).

Diltiazem (inhibidor de CYP3A4)

La administración oral simultánea de 10 mg de solución oral de Rapamune y 120 mg de diltiazem, afectó significativamente la biodisponibilidad de sirolimus. Los valores de $C_{\text{máx}}$, $t_{\text{máx}}$ y AUC aumentaron 1,4; 1,3 y 1,6 veces, respectivamente. Sirolimus no afectó la farmacocinética del diltiazem o de sus metabolitos desacetildiltiazem y desmetildiltiazem. Si se administra diltiazem, deben monitorizarse los niveles de sirolimus en sangre y puede ser necesario un ajuste de dosis.

Verapamilo (inhibidor de CYP3A4)

La administración de múltiples dosis de verapamilo y sirolimus solución oral afectó significativamente la tasa y el grado de absorción de ambos medicamentos. La C_{max} , t_{max} y el AUC de sirolimus en sangre total aumentaron 2,3, 1,1 y 2,2 veces, respectivamente. Tanto la C_{max} como el AUC de verapamilo en plasma S(-) aumentaron 1,5 veces y la t_{max} disminuyó un 24%. Los niveles de sirolimus deben ser monitorizados y deben considerarse reducciones adecuadas de dosis en ambos medicamentos.

Eritromicina (inhibidor de CYP3A4)

La administración de múltiples dosis de eritromicina y sirolimus solución oral aumentó significativamente la tasa y el grado de absorción de ambos medicamentos. La C_{max} , t_{max} y el AUC de sirolimus en sangre total aumentaron 4,4, 1,4 y 4,2 veces, respectivamente. La C_{max} , el t_{max} y el AUC de eritromicina base en plasma aumentaron 1,6, 1,3 y 1,7 veces, respectivamente. Los niveles de sirolimus deben ser monitorizados y deben considerarse reducciones de dosis adecuadas en ambos medicamentos.

Ciclosporina (sustrato de CYP3A4)

La tasa y grado de absorción de sirolimus se incrementaron significativamente por la ciclosporina A (CsA). La administración de 5 mg de sirolimus simultáneamente con ciclosporina (300mg), de 5 mg de sirolimus a las 2 h de la ciclosporina (300mg) y de 10 mg de sirolimus a las 4 h de la ciclosporina (300mg) produjeron un incremento en el AUC de sirolimus de 183%, 141% y 80% respectivamente. El efecto de la ciclosporina también se reflejó en los incrementos de la C_{max} y del t_{max} . Cuando se administró 2 horas antes de la administración de la ciclosporina, la C_{max} y el AUC de sirolimus no se vieron afectadas. Una dosis única de sirolimus administrada, en voluntarios sanos, simultáneamente o con 4 horas de diferencia, no afectó la farmacocinética de la ciclosporina (microemulsión). Se recomienda administrar Rapamune 4 horas después de la ciclosporina (microemulsión).

Anticonceptivos orales

No se observó ninguna interacción farmacocinética clínicamente significativa entre Rapamune solución oral y 0,3 mg de norgestrel/0,03 mg de etinilestradiol. Aunque, los resultados de un estudio de interacción de dosis única del fármaco con un anticonceptivo oral sugieren que no hay interacciones farmacocinéticas, los resultados no pueden excluir la posibilidad de cambios en la farmacocinética que puedan afectar la eficacia del anticonceptivo oral durante un tratamiento a largo plazo con Rapamune.

Otras interacciones posibles

Los inhibidores moderados y débiles de CYP3A4 pueden reducir el metabolismo y aumentar los niveles en sangre de sirolimus (p. ej. **bloqueantes de los canales de calcio**: nifedipina; **agentes antifúngicos**: clotrimazol, fluconazol; **antibióticos**: troleandomicina; **otras sustancias**: bromocriptina, cimetidina, danazol, **inhibidores de proteasa**).

Los inductores de CYP3A4 pueden aumentar el metabolismo y reducir los niveles en sangre de sirolimus (p. ej. Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) **anticonvulsivos**: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína).

Aunque sirolimus inhibe *in vitro* el citocromo hepático microsomal P₄₅₀, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4/5, no se espera que *in vivo* el principio activo inhiba la actividad de estas isoenzimas, ya que las concentraciones de sirolimus, necesarias para producir la inhibición, son mucho más elevadas que las observadas en pacientes que reciben dosis terapéuticas de Rapamune. Los inhibidores de gp-P pueden disminuir el flujo de sirolimus de células intestinales y aumentar los niveles de sirolimus.

El zumo de pomelo afecta al metabolismo mediado por CYP3A4 y por tanto debe ser evitado.

Pueden observarse interacciones farmacocinéticas con agentes procinéticos gastrointestinales como cisaprida y metoclopramida.

No se han observado interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre sirolimus y algunas de las siguientes sustancias: aciclovir, atorvastatina, digoxina, glibenclamida, metilprednisolona, nifedipino, prednisolona, y trimetoprim/sulfametoxazol.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Durante el tratamiento con Rapamune y durante las 12 semanas siguientes a la interrupción del mismo, debe utilizarse un método anticonceptivo eficaz.

Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de sirolimus en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo en seres humanos. Rapamune no debe utilizarse durante el embarazo, a no ser que sea claramente necesario. Durante el tratamiento con Rapamune y durante las 12 semanas siguientes a la interrupción del mismo, debe utilizarse un método anticonceptivo eficaz.

Lactancia

Después de la administración de sirolimus radiomarcado a ratas lactantes, se detectó radioactividad en la leche. No se sabe si sirolimus se excreta en la leche humana. Dado el potencial de sirolimus para provocar reacciones adversas en lactantes, la lactancia debe ser interrumpida durante el tratamiento.

Fertilidad

Se han observado alteraciones de los parámetros del espermatozoides en algunos pacientes tratados con Rapamune. En la mayoría de los casos estos efectos han sido reversibles al interrumpir Rapamune (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se desconoce la influencia de Rapamune en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentes notificadas (ocurren en >10% de los pacientes) son la trombocitopenia, anemia, fiebre, hipertensión, hipocalemia, hipofosfatemia, infecciones del tracto urinario, hipercolesterolemia, hiperglucemia, hipertrigliceridemia, dolor abdominal, linfocitos, edema periférico, artralgia, acné, diarrea, dolor, estreñimiento, náuseas, cefalea, aumento de la creatinina en sangre y aumento de la lactato deshidrogenasa (LDH) en sangre.

La incidencia de algunas reacciones adversas puede incrementarse conforme se incrementan los niveles de sirolimus.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

La siguiente lista de reacciones adversas se basa en la experiencia de los ensayos clínicos y en la experiencia poscomercialización.

En las distintas clases de órganos y sistemas, se enumeran las reacciones adversas por intervalos de frecuencia (número de pacientes que se prevé que presenten la reacción) conforme a las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$);

raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

La mayoría de los pacientes fueron sometidos a regímenes de inmunosupresión administrando Rapamune en combinación con otros agentes inmunosupresores.

Clasificación de órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia No conocida
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto urinario	Sepsis Pneumonía Pielonefritis Herpes simplex Infecciones fúngicas, virales y bacterianas (tales como infecciones por micobacterias, incluyendo tuberculosis, virus Epstein Barr, CMV y Herpes zoster)			Enterocolitis por <i>Clostridium difficile</i>
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)		Cáncer de piel*	Linfoma* / trastorno linfoproliferativo postransplante		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia Anemia	Púrpura trombocitopénica trombótica/síndrome hemolítico urémico Leucopenia Neutropenia	Pancitopenia		
Trastornos del sistema inmunológico				Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas / anafilactoides, angioedema, dermatitis exfoliativa y vasculitis por hipersensibilidad (ver sección 4.4)	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipocalcemia Hipofosfatemia Hipercolesterolemia Hiperglucemia Hipertrigliceridemia	Diabetes mellitus			

	a				
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea				
Trastornos cardiacos		Taquicardia	Derrame pericárdico (incluyendo derrames hemodinámicamente significativos en niños y adultos),		
Trastornos vasculares	Linfocele Hipertensión	Trombosis venosa profunda	Embolia pulmonar	Linfedema	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Neumonía* Derrame pleural Epistaxis	Hemorragia pulmonar	Proteinosis alveolar	
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal Diarrea Estreñimiento Náuseas	Estomatitis Ascitis	Pancreatitis		
Trastornos hepatobiliares		Tests anormales de la función hepática			Fallo hepático*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Acné	Erupción			
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Necrosis ósea			
Trastornos renales y urinarios		Proteinuria	Síndrome nefrótico (ver sección 4.4)		Glomeruloesclerosis focal y segmentaria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Edema periférico Pirexia Dolor	Cicatrización anormal* Edema			
Exploraciones complementarias	Aumento de la lactato deshidrogenasa en sangre. Aumento de la creatinina en sangre.	Aumento de Aspartato-aminotransferasa Aumento de Alanino-aminotransferasa			

* Véase la sección siguiente

Descripción de determinadas reacciones adversas

La inmunosupresión aumenta la susceptibilidad al desarrollo de linfoma y otros tumores, en particular de la piel (ver sección 4.4).

En pacientes tratados con inmunosupresores, incluyendo Rapamune, se han notificado casos de nefropatía asociada a virus BK, así como casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociada a virus JC.

Se han notificado casos de hepatotoxicidad. El riesgo puede incrementarse conforme se incrementa el nivel valle de sirolimus. Se han notificado casos raros de necrosis hepática mortal con niveles valle de sirolimus elevados.

Han aparecido casos de neumopatía intersticial de etiología infecciosa no identificada (incluyendo neumonitis y raramente bronquiolitis obliterante con neumonía organizativa (BONO) y fibrosis pulmonar), algunas de ellas mortales, en pacientes con terapias inmunosupresoras que incluían Rapamune. En algunos casos, la neumopatía intersticial se resolvió con la reducción de la dosis o la suspensión de Rapamune. El riesgo podría incrementarse conforme los niveles valle de sirolimus aumentan.

Se han notificado casos de cicatrización anormal posterior a la cirugía de trasplante, incluyendo dehiscencia fascial, hernia quirúrgica y dehiscencia anastomótica (por ejemplo de heridas, vascular, de los conductos respiratorios, ureteral, biliar).

Se han observado alteraciones de los parámetros del esperma en algunos pacientes tratados con Rapamune. En la mayoría de los casos estos efectos han sido reversibles al interrumpir Rapamune (ver sección 5.3).

En pacientes que presentan retraso en la función del injerto, sirolimus puede retrasar la recuperación de la función renal.

El uso concomitante de sirolimus con un inhibidor de la calcineurina puede incrementar el riesgo de SHU/PTT/MAT asociados a inhibidores de la calcineurina.

Se han notificado casos de glomeruloesclerosis focal y segmentaria.

También hay informes de acumulación de fluidos, incluyendo edema periférico, linfedema, derrame pleural y derrames pericárdicos (incluyendo derrames hemodinámicamente significativos en niños y adultos) en pacientes que recibieron Rapamune.

En un estudio que evalúa la seguridad y eficacia de la conversión de inhibidores de calcineurina a sirolimus (niveles deseados de 12 – 20 ng/ml) en el mantenimiento de pacientes con trasplante renal, se cesó el reclutamiento en un subgrupo de pacientes (n = 90) con una tasa de filtrado glomerular basal de menos de 40 ml/min (ver sección 5.1). Hubo una tasa mayor de efectos adversos serios incluyendo neumonía, rechazo agudo, pérdida del injerto y muerte en **el brazo** de tratamiento con sirolimus (n = 60, mediana de tiempo post-trasplante: 36 meses).

Población pediátrica

No se han realizado en niños o adolescentes (menores de 18 años de edad) ensayos clínicos controlados con posología comparable a la indicada actualmente para el uso de Rapamune en adultos.

Se evaluó la seguridad en un ensayo clínico controlado incluyendo pacientes con trasplante renal menores de 18 años de edad que se consideraba que tenían alto riesgo inmunológico, definido como una historia de uno o más episodios de rechazo de aloinjerto agudos y/o la presencia de nefropatía crónica del aloinjerto en una biopsia renal (ver sección 5.1). El uso de Rapamune en combinación con inhibidores de la calcineurina y corticosteroides se asoció con un aumento del riesgo de deterioro de la función renal, anomalías de lípidos séricos (incluyendo, pero sin limitarse a, aumento de colesterol y triglicéridos séricos) e infecciones del tracto urinario. El régimen de tratamiento estudiado (uso continuo de Rapamune en combinación con inhibidor de la calcineurina) no está indicado para pacientes adultos o pediátricos (ver sección 4.1).

En otro estudio en niños y adolescentes de 20 años de edad y menores que pretendía evaluar la seguridad de la retirada progresiva de corticosteroides (comenzando a los seis meses tras el trasplante) a partir de un régimen inmunosupresor iniciado en el trasplante que incluía una inmunosupresión de dosis completa tanto con Rapamune como con un inhibidor de la calcineurina en combinación con inducción con basiliximab, de los 274 pacientes incluidos, se notificó que 19 (6,9%) habían desarrollado trastorno linfoproliferativo postrasplante (PTLD). De los 89 pacientes que se sabía que eran seronegativos para EBV antes del trasplante, se notificó que 13 (15,6%) habían desarrollado PTLT. Todos los pacientes que desarrollaron PTLT eran menores de 18 años.

No hay experiencia suficiente para recomendar el uso de Rapamune en niños y adolescentes (ver sección 4.2).

4.9 Sobredosis

Actualmente, hay una experiencia limitada en sobredosis. Un paciente experimentó un episodio de fibrilación auricular después de la ingestión de 150 mg de Rapamune. En general, los efectos adversos por sobredosificación, son los listados en la sección 4.8. En todos los casos de sobredosis, deben iniciarse medidas de soporte generales. Basándose en la baja solubilidad acuosa y en la alta unión a los eritrocitos y proteínas plasmáticas del Rapamune, se sospecha que Rapamune no será dializable en una cantidad significativa.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunosupresores, inmunosupresores selectivos. Código ATC: L04A A10.

Sirolimus inhibe la activación de las células T inducida por la mayoría de los estímulos, mediante el bloqueo de la transducción de señales intracelulares dependientes e independientes de calcio. Los estudios demuestran que sus efectos están mediados por un mecanismo diferente del de la ciclosporina, tacrolimus y otros agentes inmunosupresores. La evidencia experimental sugiere que sirolimus se une a la proteína citosólica específica FKBP-12 y que el complejo FKBP 12-sirolimus inhibe la activación de la Molécula Diana de la Rapamicina en mamíferos (mTOR), una quinasa crítica para la progresión del ciclo celular. La inhibición de mTOR resulta en el bloqueo de varias rutas específicas de transducción de señales. El resultado neto es la inhibición de la activación de los linfocitos, que da como resultado la inmunosupresión.

En animales, sirolimus tiene un efecto directo sobre la activación de las células T y B, suprimiendo reacciones mediadas por el sistema inmune tales como el rechazo de aloinjertos.

Ensayos clínicos

Se estudiaron pacientes que presentaron un riesgo inmunológico de bajo a moderado en el ensayo fase 3 de eliminación de ciclosporina-mantenimiento de Rapamune, que incluyó pacientes que recibieron un aloinjerto renal de un donante vivo o muerto. Además, se incluyeron receptores de re-trasplante cuyos injertos anteriores sobrevivieron durante al menos 6 meses tras el trasplante. La ciclosporina no se retiró en los pacientes que experimentaron episodios de rechazo agudos de Grado de Banff 3, que eran dependientes de diálisis, que tenían la creatinina sérica superior a 400 micromoles/l o que tenían una función renal inadecuada para justificar la retirada de ciclosporina. Los pacientes con riesgo inmunológico elevado de pérdida del injerto no se estudiaron en número suficiente en los ensayos de eliminación de ciclosporina-mantenimiento de Rapamune y no se recomiendan para este régimen de tratamiento.

A los 12, 24 y 36 meses, la supervivencia del injerto y del paciente fue similar para ambos grupos. A los 48 meses, hubo una diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia del injerto a favor del grupo de Rapamune seguido de la eliminación de ciclosporina en comparación con el grupo de

tratamiento de Rapamune con ciclosporina (incluyendo y excluyendo la pérdida de seguimiento). Hubo una tasa significativamente más alta del primer episodio de rechazo confirmado por biopsia en el grupo de eliminación de la ciclosporina comparado con el grupo de mantenimiento de la ciclosporina durante el período post-aleatorización a los 12 meses (9,8% vs. 4,2%, respectivamente). Después, la diferencia entre ambos grupos no fue significativa.

La media de la tasa de filtración glomerular (TFG) calculada a los 12, 24, 36, 48 y 60 meses fue significativamente más elevada para los pacientes que recibieron Rapamune seguido de eliminación de ciclosporina que aquellos pacientes del grupo de tratamiento de Rapamune con ciclosporina. En base a los análisis de datos a los 36 meses y siguientes, que mostraron una creciente diferencia en la supervivencia del injerto y en la función renal, así como una presión sanguínea significativamente más baja en el grupo de eliminación de ciclosporina, se decidió quitar a los sujetos del grupo de Rapamune con ciclosporina. A los 60 meses, la incidencia de neoplasias no cutáneas fue significativamente más elevada en la cohorte de pacientes que continuaron con la ciclosporina en comparación con la cohorte de aquellos pacientes a los que les fue retirada la ciclosporina (8,4% vs. 3,8%, respectivamente). Para el carcinoma de piel, la mediana de tiempo al primer suceso se retrasó significativamente.

Mediante un estudio aleatorizado, multicéntrico y controlado, estratificado en base a la TFG calculada al inicio del estudio (20-40 ml/min vs superior a 40 ml/min), se evaluó la seguridad y eficacia de la conversión del tratamiento de inhibidores de calcineurina a Rapamune en pacientes en mantenimiento con trasplante renal (6-120 meses tras el trasplante). El uso concomitante de agentes inmunosupresores incluyó micofenolato mofetil, azatioprina, y corticosteroides.

Se interrumpió el reclutamiento en el estrato de pacientes cuya TFG era menor de 40 mL/min, debido a un desequilibrio en los acontecimientos de seguridad (ver sección 4.8).

En el estrato de pacientes cuya TFG fue superior a 40 ml/min, la función renal no mejoró de forma global. Las tasas de rechazo agudo, pérdida del injerto, y muerte fueron similares a 1 y 2 años. Las reacciones adversas emergentes como consecuencia del tratamiento se dieron con más frecuencia durante los 6 primeros meses después de la conversión del tratamiento a Rapamune.

En el estrato de pacientes cuya TFG fue superior a 40 ml/min, la media y la mediana de los ratios proteína/creatinina en orina fueron significativamente más altos en el grupo de conversión con Rapamune comparados con aquellos que continuaron con inhibidores de calcineurina a los 24 meses (ver sección 4.4). También se notificó una nueva aparición de nefrosis (síndrome nefrótico) (ver sección 4.8).

A los 2 años, la tasa de neoplasias cutáneas no melanóticas fue significativamente más baja en el grupo de conversión a Rapamune comparado con el grupo que continuó con inhibidores de la calcineurina (1,8% y 6,9%). En el subgrupo de pacientes del estudio con una TFG superior a 40 ml/min y una excreción de proteínas urinaria normal, la TFG calculada fue más alta a los 1 y 2 años en pacientes convertidos a Rapamune que en el subgrupo correspondiente de pacientes que continuaron con los inhibidores de la calcineurina. Las tasas de rechazo agudo, pérdida del injerto, y muerte fueron similares, pero la excreción de proteínas urinarias se vio incrementada en el brazo de tratamiento con Rapamune de éste subgrupo.

En 2 estudios clínicos multicéntricos, los pacientes con trasplante renal *de novo* tratados con sirolimus, micofenolato mofetil (MMF), corticosteroides, y un antagonista del receptor de IL-2 tuvieron tasas de rechazo agudo significativamente más altas y tasas de muerte numéricamente más altas en comparación con los pacientes tratados con un inhibidor de calcineurina, MMF, corticosteroides, y un antagonista del receptor de IL-2 (ver sección 4.4). La función renal no fue mejor en el brazo de tratamiento con sirolimus *de novo* sin inhibidor de calcineurina.

En uno de estos estudios se utilizó una pauta de dosificación abreviada de daclizumab.

Población pediátrica

Se evaluó Rapamune en un ensayo clínico controlado de 36 meses incluyendo pacientes con trasplante renal menores de 18 años de edad que se consideraba que tenían alto riesgo inmunológico, definido como tener una historia de uno o más episodios de rechazo de aloinjerto agudos y/o la presencia de

nefropatía crónica del aloinjerto en una biopsia renal. Los sujetos tenían que recibir Rapamune (concentraciones objetivo de sirolimus de 5 a 15 ng/ml) en combinación con un inhibidor de la calcineurina y corticosteroides o recibir inmunosupresión basada en inhibidor de la calcineurina sin Rapamune. El grupo de Rapamune no logró demostrar superioridad frente al grupo control en cuanto a la primera aparición de rechazo agudo confirmado por biopsia, pérdida de injerto o muerte. Se produjo una muerte en cada grupo. El uso de Rapamune en combinación con inhibidores de la calcineurina y corticosteroides se asoció con un aumento del riesgo de deterioro de la función renal, anomalías de lípidos séricos (incluyendo, pero sin limitarse a, aumento de colesterol total y triglicéridos séricos) e infecciones del tracto urinario (ver sección 4.8).

Se observó una frecuencia inaceptablemente elevada de PTLD en un estudio de trasplante clínico pediátrico cuando se administró Rapamune en dosis completa a niños y adolescentes además de inhibidores de la calcineurina en dosis completa con basiliximab y corticosteroides (ver sección 4.8).

En una revisión retrospectiva de la enfermedad venooclusiva (VOD) hepática en pacientes que se sometieron a trasplante mieloablatoivo de células madre usando ciclofosfamida e irradiación corporal total, se observó un aumento de la incidencia de VOD hepática en los pacientes tratados con Rapamune, especialmente con el uso concomitante de metotrexato.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Solución oral

Después de la administración de Rapamune solución oral, sirolimus se absorbe rápidamente, con un tiempo hasta la concentración pico de 1 hora en sujetos sanos que recibieron dosis únicas y de 2 horas en pacientes con aloinjertos renales estables que recibieron dosis repetidas. La disponibilidad sistémica de sirolimus en combinación con administración simultánea de ciclosporina (Sandimmun), es de aproximadamente un 14 %. Tras la administración repetida, la concentración media en sangre de sirolimus aumenta aproximadamente 3 veces. La semivida final en los pacientes con trasplante renal estable tras dosis orales repetidas fue de 62 ± 16 h. Sin embargo, la semivida efectiva es más corta y las concentraciones medias en el estado estable se alcanzaron después de 5 a 7 días. La relación entre sangre y plasma (S/P) de 36 indica que sirolimus se distribuye ampliamente en los elementos celulares de la sangre.

Sirolimus es sustrato del citocromo P₄₅₀ IIIA (CYP3A4) y la glicoproteína P. Sirolimus se metaboliza ampliamente por O-desmetilación y/o hidroxilación. En sangre total se identificaron siete metabolitos principales incluyendo hidroxilo, desmetil e hidroxidesmetil. Sirolimus es el componente mayoritario en sangre total humana y constituye más del 90 % de la actividad inmunosupresora. Después de una dosis única de [¹⁴C]sirolimus en voluntarios sanos, se recuperó la mayor parte (91,1 %) de la radioactividad en heces, y solo se excretó una pequeña cantidad (2,2 %) en orina.

Los ensayos clínicos de Rapamune no incluyeron un número suficiente de pacientes mayores de 65 años para determinar si responderían de diferente forma que los pacientes jóvenes. Los datos de concentraciones valle de sirolimus en 35 pacientes mayores de 65 años con trasplante renal, fueron similares a los obtenidos en población adulta (n = 822) de 18 a 65 años de edad.

En pacientes pediátricos sometidos a diálisis (30 % - 50 % de reducción en la tasa de filtración glomerular) dentro de los intervalos de edad de 5 a 11 años y de 12 a 18 años, el valor medio de CL/F normalizado para el peso era mayor para pacientes pediátricos de menor edad (580 ml/h/kg) que para pacientes pediátricos mayores (450 ml/h/kg) en comparación con adultos (287 ml/h/kg). Hubo una gran variabilidad entre los individuos dentro de cada grupo de edad.

Se midieron las concentraciones de sirolimus en ensayos controlados en pacientes pediátricos con trasplante renal que también estaban recibiendo ciclosporina y corticosteroides. El objetivo para las concentraciones valle fue de 10-20 ng/ml. En el estado estacionario, 8 niños de 6-11 años de edad recibieron dosis medias \pm DE de $1,75 \pm 0,71$ mg/día ($0,064 \pm 0,018$ mg/kg, $1,65 \pm 0,43$ mg/m²) mientras que 14 adolescentes de 12-18 años de edad recibieron dosis medias \pm DE de $2,79 \pm 1,25$

mg/día ($0,053 \pm 0,0150$ mg/kg, $1,86 \pm 0,61$ mg/m²). Los niños más jóvenes tenían un CL/F normalizado para el peso (214 ml/h/kg) en comparación con los adolescentes (136 ml/h/kg). Estos datos indican que los niños más jóvenes pueden requerir dosis superiores ajustadas al peso corporal que los adolescentes y adultos para alcanzar concentraciones objetivo similares. Sin embargo, el desarrollo de tales recomendaciones de dosificación especial para niños requiere más datos para confirmarse definitivamente.

En pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada (Clasificación de Child-Pugh A o B), los valores medios del AUC y el $t_{1/2}$ de sirolimus aumentaron un 61 % y un 43 %, respectivamente, y el valor de CL/F se redujo un 33 %, en comparación con los sujetos sanos normales. En pacientes con insuficiencia hepática grave (Clasificación de Child-Pugh C), los valores medios de AUC y de $t_{1/2}$ para sirolimus aumentaron un 210 % y un 170 %, respectivamente, y el valor de CL/F se redujo un 67 %, en comparación con los valores obtenidos en sujetos sanos normales. La prolongación de la semivida observada en pacientes con insuficiencia hepática produce un retraso en la consecución del estado estacionario.

Los parámetros farmacocinéticos de sirolimus fueron similares en diversas poblaciones con función renal que varía de normal a ausente (pacientes sometidos a diálisis).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Las reacciones adversas no observadas en ensayos clínicos, pero detectadas en animales con niveles de exposición similares a los clínicos y con posible repercusión en el uso clínico fueron las siguientes: vacuolación de islotes de células pancreáticas, degeneración tubular de los testículos, ulceración gastrointestinal, fracturas y callosidades óseas, hematopoyesis hepática y fosfolipidosis pulmonar.

Sirolimus no fue mutagénico en ensayos de mutación inversa de bacterias *in vitro*, en el ensayo de aberración cromosómica en células de ovario de hámster chino, en el ensayo de avance de mutación de células de linfoma de ratón o en el ensayo *in vivo* de micronúcleos de ratón.

Estudios de carcinogenicidad llevados a cabo en ratones y en ratas, mostraron un aumento de incidencias de linfomas (ratones machos y hembras), adenoma hepatocelular y carcinoma (ratones macho) y de leucemia granulocítica (ratones hembra). Es conocido que pueden esperarse tumores (linfomas) secundarios debidos al uso crónico de agentes inmunosupresores y han sido observados, en casos muy raros, en pacientes. En ratones, aumentaron las lesiones cutáneas ulcerosas crónicas. Los cambios pueden estar relacionados con la inmunosupresión crónica. En ratas, los adenomas celulares intersticiales testiculares probablemente fueron indicativos de una respuesta dependiente de la especie para los niveles de la hormona luteinizante y normalmente se consideran de importancia clínica limitada.

En estudios de toxicidad en la reproducción se observó una disminución de la fertilidad en ratas macho. En un estudio sobre ratas de 13 semanas se observaron reducciones parcialmente reversibles en los recuentos de espermatozoides. Se observaron reducciones de los pesos de los testículos y/o lesiones histológicas (por ejemplo, atrofia tubular y células gigantes en los túbulos) en ratas y en un estudio sobre monos. En ratas, sirolimus provocó embrio/fetotoxicidad que se manifestó como mortalidad y reducción del peso de los fetos (con retrasos asociados en la osificación esquelética). (Ver sección 4.6.)

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Polisorbato 80 (E433)

Phosal 50 PG (fosfatidilcolina, propilenglicol, monodi-glicéridos, diglicéridos, etanol, ácidos grasos de soja y palmitato de ascorbilo).

6.2 Incompatibilidades

Rapamune no debe ser diluido en zumo de pomelo o en cualquier otro líquido que no sea agua o zumo de naranja. Ver Precauciones especiales de eliminación, sección 6.6.

Rapamune solución oral contiene polisorbato 80, lo cual aumenta la tasa de extracción de di-(2-Etilhexil) ftalato (DEHP) a partir de policloruro de vinilo (PVC). Por este motivo es importante seguir las instrucciones para tomar Rapamune solución oral, cuando se utilice un envase plástico para su dilución y/o administración (ver sección 6.6.).

6.3 Período de validez

2 años

Frasco abierto: 30 días

En las jeringas dosificadoras 24 horas (a temperatura ambiente, pero sin sobrepasar los 25° C)

Después de la dilución, (ver sección 6.6) la preparación debe usarse inmediatamente.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera entre 2° C y 8° C. Conservar en el frasco original para protegerlo de la luz.

Si es necesario, el paciente puede conservar los frascos a temperatura ambiente, hasta 25° C, por un corto período de tiempo (24 horas).

Para las condiciones de conservación del medicamento diluido, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Cada estuche contiene: un frasco (vidrio topacio) que contiene 60 ml de Rapamune solución, un adaptador de jeringa, 30 jeringas dosificadoras (polipropileno topacio) y una caja para transportar la jeringa.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Instrucciones de uso, manipulación y eliminación:

La jeringa dosificadora debe usarse para extraer la cantidad prescrita de Rapamune del frasco. Vaciar la cantidad correcta de Rapamune desde la jeringa en un vaso de vidrio o plástico, con, al menos, 60 ml de agua o zumo de naranja. Para la dilución, no deben utilizarse otros líquidos, incluido el zumo de pomelo. Agitar vigorosamente y beber de una vez. Rellenar el recipiente con un volumen adicional (mínimo de 120 ml) de agua o zumo de naranja, agitar vigorosamente y beber de una vez.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/01/171/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de primera autorización: 14 de marzo de 2001.

Fecha de la última revalidación: 14 de marzo de 2006.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rapamune 0,5 mg comprimidos recubiertos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene 0,5 mg de sirolimus.

Excipientes: cada comprimido contiene 86,4 mg de lactosa monohidrato y 215,7 mg de sacarosa.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto (comprimido).

Comprimido recubierto triangular de color marrón claro que lleva grabado en una cara "RAPAMUNE 0,5 mg".

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Rapamune está indicado para la profilaxis del rechazo de órganos en pacientes adultos que presentan de bajo a moderado riesgo inmunológico, sometidos a un trasplante renal. Se recomienda que Rapamune se utilice inicialmente en combinación con ciclosporina microemulsión y corticosteroides durante un período de 2 a 3 meses. Rapamune puede mantenerse como terapia de mantenimiento con corticosteroides sólo si la ciclosporina microemulsión puede interrumpirse progresivamente (ver las secciones 4.2 y 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe iniciarse y mantenerse bajo la dirección de un especialista apropiadamente cualificado en trasplantes.

Posología

Terapia inicial (2 a 3 meses post-trasplante)

La pauta de dosis usual de Rapamune es una dosis de inducción oral única de 6 mg, administrada tan pronto como sea posible después del trasplante, seguida de 2 mg una vez al día hasta que se disponga de los resultados de la monitorización terapéutica del medicamento (ver *Monitorización terapéutica del medicamento y ajuste de dosis*). La dosis de Rapamune debe individualizarse entonces para obtener niveles valle en sangre total de 4 a 12 ng/ml (ensayo cromatográfico). La terapia con Rapamune debe optimizarse con un régimen de disminución de esteroides y ciclosporina microemulsión. El intervalo sugerido de concentración valle de ciclosporina para los 2-3 primeros meses después del trasplante es de 150-400 ng/ml (ensayo monoclonal o técnica equivalente) (ver sección 4.5).

Para minimizar la variabilidad, Rapamune debe tomarse a la misma hora en relación a la ciclosporina: 4 horas después de tomar la dosis de ciclosporina, y sistemáticamente con, o sin, alimentos (ver sección 5.2).

Terapia de mantenimiento

La ciclosporina debe interrumpirse progresivamente durante un período de 4 a 8 semanas y la dosis de Rapamune debe ajustarse para obtener niveles valle en sangre total de 12 a 20 ng/ml (ensayo cromatográfico ver *Monitorización terapéutica del medicamento y ajuste de dosis*). Rapamune debe administrarse con corticosteroides. En los pacientes en los que el abandono de ciclosporina o bien no da resultado o no puede intentarse, la combinación de ciclosporina y Rapamune no debe mantenerse durante más de 3 meses después del trasplante. En tales pacientes, cuando resulte apropiado clínicamente, debe interrumpirse Rapamune e iniciarse un régimen inmunosupresor alternativo.

Monitorización terapéutica del medicamento y ajuste de dosis

Deben monitorizarse estrechamente los niveles de sirolimus en sangre total en las siguientes poblaciones:

- (1) en pacientes que presentan insuficiencia hepática
- (2) cuando se administran conjuntamente inductores o inhibidores del CYP3A4 y después de su interrupción (ver sección 4.5) y/o
- (3) si la dosis de ciclosporina se reduce notablemente o se elimina, ya que es más probable que estas poblaciones tengan necesidad de una dosificación especial

La monitorización terapéutica del medicamento no debe ser la única base para ajustar la terapia con sirolimus. Se debe prestar una especial atención a los signos/síntomas clínicos, biopsias tisulares y parámetros de laboratorio.

La mayoría de los pacientes que recibieron 2 mg de Rapamune 4 horas después de la ciclosporina tuvo concentraciones valle de sirolimus en sangre total dentro del intervalo objetivo de 4 a 12 ng/ml (expresado como valores del análisis cromatográfico). La terapia óptima requiere la monitorización de la concentración terapéutica del medicamento en todos los pacientes.

De manera óptima, los ajustes en la dosis de Rapamune deben basarse en más de un único nivel valle obtenido después de más de 5 días de un cambio de dosificación anterior.

Los pacientes pueden ser cambiados de la formulación de Rapamune solución oral a la formulación de comprimidos sobre una base de mg a mg. Se recomienda tomar una concentración valle 1 ó 2 semanas después del cambio a otras formulaciones o a otras dosificaciones de comprimidos para confirmar que la concentración valle está en el intervalo objetivo recomendado.

Tras la interrupción de la terapia de ciclosporina, se recomienda un intervalo objetivo de valle de 12 a 20 ng/ml (ensayo cromatográfico). La ciclosporina inhibe el metabolismo del sirolimus y, por consiguiente, los niveles de sirolimus descenderán cuando la ciclosporina se interrumpa, a menos que se incremente la dosis de sirolimus. Por término medio, la dosis de sirolimus necesitará ser 4 veces mayor para responder tanto a la ausencia de interacción farmacocinética (incremento de 2 veces) como al aumento de la necesidad inmunosupresora en ausencia de ciclosporina (incremento de 2 veces). La velocidad a la que se aumenta la dosis de sirolimus debe corresponderse con la velocidad de eliminación de la ciclosporina.

Si durante la terapia de mantenimiento se requieren ajustes adicionales de la dosis (tras la interrupción de la ciclosporina), en la mayoría de los pacientes estos ajustes pueden basarse en una simple proporción: La nueva dosis de Rapamune = dosis actual x (concentración deseada/concentración actual). Además de una nueva dosis de mantenimiento, debe considerarse una dosis de carga cuando sea necesario incrementar considerablemente las concentraciones valle de sirolimus: Dosis de carga de Rapamune = 3 x (nueva dosis de mantenimiento - dosis de mantenimiento actual). La dosis máxima de Rapamune diaria no debe exceder los 40 mg. Si la dosis diaria estimada excede los 40 mg debido a la adición de la dosis de carga, la dosis de carga debería ser administrada en 2 días. Las concentraciones valle de sirolimus se deben monitorizar al menos 3 ó 4 días después de la(s) dosis de carga.

Los intervalos recomendados de la concentración valle de 24 horas del sirolimus se basan en métodos cromatográficos. Se han utilizado varios métodos de ensayo para medir la concentración en sangre total de sirolimus. En la práctica clínica actual, las concentraciones en sangre total de sirolimus se

miden tanto por métodos cromatográficos como con inmunoensayos. Los valores de concentración obtenidos mediante estas diferentes técnicas no son intercambiables. Todas las concentraciones de sirolimus que se indican en esta Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto fueron medidas utilizando métodos cromatográficos o han sido convertidas a equivalentes cromatográficos. Los ajustes al intervalo objetivo deben realizarse de acuerdo con el ensayo que se utilice para determinar las concentraciones valle de sirolimus. Puesto que los resultados dependen del ensayo y del laboratorio, y dado que los resultados pueden cambiar con el tiempo, los ajustes del intervalo terapéutico objetivo deben realizarse con un detallado conocimiento del ensayo utilizado, específico de cada centro.

En consecuencia, los médicos deben mantenerse informados continuamente por medio de los representantes responsables de su laboratorio local acerca del rendimiento del método utilizado localmente para la determinación de la concentración de sirolimus.

Poblaciones especiales

Población de raza negra

Hay escasa información que indique que los receptores de trasplante renal de raza negra (predominantemente afroamericanos) requieran dosis y niveles valle más elevados de sirolimus para conseguir la misma eficacia que se observa en los pacientes que no son de raza negra. Actualmente, los datos de eficacia y seguridad son demasiado limitados para permitir recomendaciones específicas para el uso de sirolimus en los receptores de raza negra.

Población de edad avanzada (mayores de 65 años)

Los ensayos clínicos con Rapamune solución oral no incluyeron el número suficiente de pacientes mayores de 65 años para determinar si ellos podrían responder de forma diferente a los pacientes jóvenes (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

No se requiere ningún ajuste de la dosis (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

El aclaramiento de sirolimus puede estar reducido en pacientes con alteración de la función hepática (ver sección 5.2). En pacientes con insuficiencia hepática grave, se recomienda reducir la dosis de mantenimiento de Rapamune a la mitad, aproximadamente.

En pacientes con insuficiencia hepática, se recomienda monitorizar cuidadosamente los niveles valle de sirolimus en sangre total (ver *Monitorización terapéutica del medicamento y ajuste de dosis*). No es necesario modificar la dosis de inducción de Rapamune.

En pacientes con insuficiencia hepática grave, tras un ajuste de dosis o tras una dosis de carga deben medirse los niveles de sirolimus cada 5 a 7 días hasta que 3 niveles valle consecutivos muestren una concentración estable, debido al retraso en alcanzar el estado estacionario que se produce por la prolongación de la semivida.

Población pediátrica

No se han establecido la seguridad y la eficacia de Rapamune en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. Los datos disponibles actualmente se describen en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2, pero no pueden efectuarse recomendaciones posológicas.

Forma de administración

Rapamune es exclusivamente para uso oral.

No se ha determinado la biodisponibilidad para los comprimidos tras haberse machacado, masticado o partido y por tanto no puede recomendarse.

Para minimizar la variabilidad, Rapamune comprimidos debe tomarse sistemáticamente, con o sin, alimentos.

Debe evitarse el zumo de pomelo (ver sección 4.5).

No deben tomarse múltiples comprimidos de 0,5 mg para sustituir la dosis de 1 mg u otras dosis (ver sección 5.2)

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Rapamune no se ha estudiado adecuadamente en pacientes que presentan alto riesgo inmunológico, por lo que no se recomienda su uso en este grupo de pacientes (ver sección 5.1).

En pacientes que presentan retraso en la función del injerto, sirolimus puede retrasar la recuperación de la función renal.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han asociado con la administración de sirolimus, reacciones de hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas/anafilactoides, angioedema, dermatitis exfoliativa y vasculitis por hipersensibilidad (ver sección 4.8).

Tratamiento concomitante

Agentes inmunosupresores

En ensayos clínicos, sirolimus se ha administrado conjuntamente con los siguientes agentes: tacrolimus, ciclosporina, azatioprina, micofenolato mofetil, corticosteroides y anticuerpos citotóxicos. Sirolimus no se ha estudiado extensamente en combinación con otros agentes inmunosupresores.

Durante la administración concomitante de Rapamune y ciclosporina debe monitorizarse la función renal. En pacientes que presentan niveles elevados de creatinina sérica debe considerarse un ajuste apropiado del régimen de inmunosupresión. Debe tenerse precaución cuando se coadministran otros agentes conocidos por tener un efecto perjudicial para la función renal.

Los pacientes tratados con ciclosporina y Rapamune durante un período de más de 3 meses tuvieron niveles más altos de creatinina sérica y tasas más bajas de filtración glomerular calculada en comparación con los pacientes tratados con ciclosporina y placebo o con controles de azatioprina. Los pacientes a los que se retiró con éxito la ciclosporina tuvieron niveles más bajos de creatinina sérica y tasas más altas de filtración glomerular calculada, así como una reducción en la incidencia de neoplasia, en comparación con los pacientes que seguían con ciclosporina. No se puede recomendar la coadministración continuada de ciclosporina y de Rapamune como terapia de mantenimiento.

En base a la información obtenida en ensayos clínicos posteriores el uso de Rapamune, micofenolato mofetil, y corticosteroides, en combinación con inducción con anticuerpos frente al receptor de IL-2 (IL-2R Ac), no se recomienda en el marco del trasplante renal *de novo* (ver sección 5.1).

Se recomienda realizar un control cuantitativo periódico de la excreción de proteínas urinarias. En un estudio de evaluación de la conversión de los inhibidores de calcineurina a Rapamune en pacientes en mantenimiento con trasplante renal, se observó como rasgo común un incremento en la excreción de proteínas urinarias entre los 6 y 24 meses posteriores a la conversión a Rapamune (ver sección 5.1). También se notificó una nueva aparición de síndrome nefrótico en el 2% de los pacientes del estudio (ver sección 4.8.). No se han establecido la seguridad y la eficacia de la conversión de inhibidores de calcineurina a Rapamune en pacientes en mantenimiento con trasplante renal.

El uso concomitante de Rapamune con un inhibidor de la calcineurina puede incrementar el riesgo de síndrome hemolítico urémico / púrpura trombocitopénica trombótica / microangiopatía trombótica (SHU/PTT/MAT) inducido por los inhibidores de la calcineurina.

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa

En los ensayos clínicos, la administración concomitante de Rapamune con inhibidores de la HMG-CoA reductasa y/o fibratos fue bien tolerada. Durante la terapia con Rapamune, con o sin CsA, los pacientes deben ser monitorizados para detectar posibles niveles elevados de lípidos, y los pacientes a los que se les administra un inhibidor de la HMG - CoA reductasa y/o fibrato, deben ser monitorizados por el posible desarrollo de rhabdomiólisis y otros efectos adversos descritos en los respectivos Resúmenes de las Características de Producto de estos agentes.

Isoenzimas del citocromo P450

No se recomienda la co-administración de sirolimus con inhibidores potentes de CYP3A4 (tales como ketoconazol, voriconazol, itraconazol, telitromicina o claritromicina) o inductores de CYP3A4 (tales como rifampicina, rifabutina) (ver sección 4.5).

Inhibidores de la enzima convertora de la angiotensina (ACE)

La administración concomitante de sirolimus e inhibidores de la enzima convertora de la angiotensina ha dado lugar a reacciones del tipo de edema angioneurótico.

Vacunación

Los inmunosupresores pueden variar la respuesta a la vacunación. Durante el tratamiento con inmunosupresores, incluyendo Rapamune, la vacunación puede ser menos efectiva. Se debe evitar el uso de vacunas atenuadas durante el tratamiento con Rapamune.

Neoplasias malignas

El aumento de susceptibilidad a infecciones y el posible desarrollo de linfoma y de otros tumores, particularmente de la piel, pueden ser el resultado de la inmunosupresión (ver sección 4.8). Como es usual para los pacientes que presentan mayor riesgo de padecer cáncer de piel, debe limitarse la exposición a la luz solar y a la luz UV usando prendas protectoras y una pantalla solar con factor de protección elevado.

Infecciones

La supresión excesiva del sistema inmune también puede aumentar la susceptibilidad a la infección, incluyendo las infecciones oportunistas (bacterianas, fúngicas, virales y protozoarias), las infecciones mortales y la sepsis.

Entre estas enfermedades se encuentran la nefropatía asociada al virus BK y la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) al virus JC. Estas infecciones se relacionan a menudo con una elevada carga inmunosupresora total y pueden conducir a enfermedades graves o potencialmente mortales que los médicos deben tener en cuenta en los diagnósticos diferenciales en pacientes inmunodeprimidos con función renal deteriorada o síntomas neurológicos.

En pacientes que no recibieron profilaxis antimicrobiana, se han notificado casos de neumonía por *Pneumocystis carinii*. Por tanto, debe administrarse una profilaxis antimicrobiana para la neumonía producida por *Pneumocystis carinii* durante los 12 meses siguientes al trasplante.

Se recomienda profilaxis para el citomegalovirus (CMV) durante los 3 meses siguientes al trasplante, especialmente en pacientes con alto riesgo de enfermedad por CMV.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática, se recomienda monitorizar cuidadosamente los niveles valle de sirolimus en sangre total. En los pacientes con insuficiencia hepática grave, se recomienda la reducción de la dosis de mantenimiento a la mitad, en función de la reducción del aclaramiento (ver secciones 4.2 y 5.2). Dado que en estos pacientes se prolonga la semivida, tras una dosis de carga o un cambio de dosis deben monitorizarse los niveles del medicamento durante un periodo prolongado de tiempo, hasta que se alcancen concentraciones estables (ver secciones 4.2 y 5.2).

Poblaciones receptoras de trasplante de pulmón e hígado

No se han establecido la seguridad y la eficacia de Rapamune como terapia inmunosupresora en pacientes sometidos a trasplante de hígado o pulmón, y por lo tanto, tales usos no están recomendados.

En dos ensayos clínicos de receptores *de novo* de trasplante de hígado, el uso de sirolimus con ciclosporina o tacrolimus se asoció con un incremento en trombosis de la arteria hepática, desembocando la mayoría en la pérdida del injerto o la muerte.

Un ensayo clínico en pacientes con trasplante de hígado aleatorizados a conversión desde un régimen basado en inhibidores de la calcineurina (CNI) a un régimen basado en sirolimus frente a la continuación de un régimen basado en CNI entre 6 y 144 meses tras el trasplante de hígado no demostró superioridad en la tasa de filtración glomerular (TFG) ajustada a la basal a los 12 meses (-4,45 ml/min y -3,07 ml/min, respectivamente). El ensayo tampoco demostró la no inferioridad de la tasa combinada de pérdida del injerto, pérdida del seguimiento en cuanto a datos de supervivencia o muerte para el grupo de conversión con sirolimus en comparación con el grupo de continuación con CNI. La tasa de muerte en el grupo de conversión a sirolimus fue superior que en el grupo de continuación con CNI, aunque las tasas no eran significativamente diferentes. Las tasas de interrupción prematura del ensayo, de acontecimientos adversos globales (e infecciones, específicamente), y rechazo agudo del injerto confirmado por biopsia a los 12 meses fueron significativamente superiores en el grupo de conversión a sirolimus en comparación con el grupo de continuación con CNI.

Se han notificado casos de dehiscencia de la anastomosis bronquial, la mayoría de ellos mortales, cuando se ha utilizado sirolimus como parte de un régimen inmunosupresor, en pacientes con trasplante *de novo* de pulmón.

Efectos sistémicos

Se han notificado casos de alteración o retraso en la cicatrización de heridas en pacientes que recibían Rapamune, incluyendo linfocele y dehiscencia de heridas. Basándose en los datos de la bibliografía médica los pacientes con un índice de masa corporal (IMC) superior a 30 kg/m² pueden presentar mayor riesgo de cicatrización anómala de heridas.

También se han notificado casos de acumulación de fluidos, incluso edema periférico, linfedema, derrame pleural y derrame pericárdico (incluyendo derrames hemodinámicamente significativos en niños y adultos), en pacientes que recibieron Rapamune.

El uso de Rapamune en pacientes sometidos a trasplante renal se ha asociado con un incremento de los niveles séricos de colesterol y de triglicéridos que puede requerir tratamiento. Los pacientes que reciban Rapamune deben ser monitorizados en cuanto a hiperlipidemia, utilizando tests de laboratorio y, si se detectase hiperlipidemia, deben adoptarse medidas como dieta, ejercicio o agentes reductores de lípidos. En pacientes con hiperlipidemia establecida, antes de iniciar un tratamiento inmunosupresor, incluyendo Rapamune, debe considerarse el riesgo/beneficio. De la misma manera, en pacientes con hiperlipidemia refractaria grave debe reevaluarse el riesgo/beneficio para continuar el tratamiento con Rapamune.

Lactosa y sacarosa

Los comprimidos de sirolimus contienen 215,7 mg de sacarosa y 86,4 mg de lactosa.

Sacarosa

Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa, malabsorción de glucosa-galactosa o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa no deben tomar este medicamento.

Lactosa

Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Sirolimus es extensamente metabolizado en la pared intestinal y en el hígado por la isoenzima CYP3A4. Sirolimus es también un sustrato de la bomba de flujo multifármaco, glicoproteína P (gp-P) situada en el intestino delgado. Por tanto, la absorción y posterior eliminación de sirolimus pueden estar influenciadas por las sustancias que afectan a estas proteínas. Los inhibidores de CYP3A4 (tales como ketoconazol, voriconazol, itraconazol, telitromicina o claritromicina) disminuyen el metabolismo de sirolimus e incrementan los niveles de sirolimus. Los inductores de CYP3A4 (tales como rifampicina o rifabutina) incrementan el metabolismo de sirolimus y disminuyen los niveles de sirolimus. No se recomienda la co-administración de sirolimus con inhibidores potentes de CYP3A4 o inductores de CYP3A4 (ver sección 4.4).

Rifampicina (inductor de CYP3A4)

La administración de dosis repetidas de rifampicina redujo las concentraciones de sirolimus en sangre total después de una dosis única de 10 mg de solución oral de Rapamune. La rifampicina aumentó el aclaramiento de sirolimus aproximadamente 5,5 veces y redujo el AUC y la C_{\max} aproximadamente un 82% y un 71%, respectivamente. No se recomienda la co-administración de sirolimus y rifampicina (ver sección 4.4).

Ketoconazol (inhibidor de CYP3A4)

La administración de dosis repetidas de ketoconazol afectó significativamente a la tasa y grado de absorción y de exposición de sirolimus de la solución oral de Rapamune, tal como se refleja en los aumentos de los valores de C_{\max} , t_{\max} y AUC de sirolimus de 4,4, 1,4 y 10,9 veces, respectivamente. No se recomienda la co-administración de sirolimus y ketoconazol (ver sección 4.4).

Voriconazol (inhibidor de CYP3A4)

Se ha notificado que la co-administración de sirolimus (una única dosis de 2 mg) con la administración de múltiples dosis de voriconazol oral (400 mg cada 12 horas durante 1 día, 100 mg cada 12 horas durante 8 días) en sujetos sanos incrementa la C_{\max} y el AUC de sirolimus en un promedio de 7 y 11 veces, respectivamente. No se recomienda la co-administración de sirolimus y voriconazol (ver sección 4.4).

Diltiazem (inhibidor de CYP3A4)

La administración oral simultánea de 10 mg de solución oral de Rapamune y 120 mg de diltiazem, afectó significativamente la biodisponibilidad de sirolimus. Los valores de C_{\max} , t_{\max} y AUC aumentaron 1,4, 1,3 y 1,6 veces, respectivamente. Sirolimus no afectó la farmacocinética del diltiazem o de sus metabolitos desacetildiltiazem y desmetildiltiazem. Si se administra diltiazem, deben monitorizarse los niveles de sirolimus en sangre y puede ser necesario un ajuste de dosis.

Verapamilo (inhibidor de CYP3A4)

La administración de múltiples dosis de verapamilo y sirolimus solución oral afectó significativamente la tasa y el grado de absorción de ambos fármacos. La C_{max} , el t_{max} y el AUC de sirolimus en sangre total aumentaron 2,3, 1,1 y 2,2 veces, respectivamente. Tanto la C_{max} como el AUC de S(-) verapamilo en plasma aumentaron 1,5 veces y el t_{max} disminuyó un 24%. Los niveles de sirolimus deben ser monitorizados, y deben considerarse reducciones adecuadas de dosis de ambos medicamentos.

Eritromicina (inhibidor de CYP3A4)

La administración de múltiples dosis de eritromicina y sirolimus solución oral aumentó significativamente la tasa y el grado de absorción de ambos fármacos. La C_{max} , el t_{max} y el AUC de sirolimus en sangre total aumentaron 4,4, 1,4 y 4,2 veces, respectivamente. La C_{max} , el t_{max} y el AUC de eritromicina base en plasma aumentaron 1,6, 1,3 y 1,7 veces, respectivamente. Los niveles de sirolimus deben ser monitorizados, y deben considerarse reducciones de dosis adecuadas de ambos medicamentos.

Ciclosporina (sustrato de CYP3A4)

La tasa y grado de absorción de sirolimus se incrementaron significativamente por la ciclosporina A (CsA). La administración de 5 mg de sirolimus simultáneamente con ciclosporina (300 mg), de 5 mg de sirolimus a las 2 h de la ciclosporina (300 mg) y de 10 mg de sirolimus a las 4 h de la ciclosporina (300 mg) produjeron un incremento en el AUC de sirolimus de 183%, 141% y 80%, respectivamente. El efecto de la ciclosporina también se reflejó en los incrementos de la C_{max} y el t_{max} . Cuando se administró 2 horas antes de la administración de la ciclosporina, la C_{max} y el AUC de sirolimus no se vieron afectadas. Una dosis única de sirolimus administrada en voluntarios sanos, simultáneamente o con 4 horas de diferencia, no afectó la farmacocinética de la ciclosporina (microemulsión). Se recomienda administrar Rapamune 4 horas después de la ciclosporina (microemulsión).

Anticonceptivos orales

No se observó ninguna interacción farmacocinética clínicamente significativa entre Rapamune solución oral y 0,3 mg de norgestrel/0,03 mg de etinilestradiol. Aunque los resultados de un estudio de interacción de dosis única con un anticonceptivo oral sugieren que no hay interacciones farmacocinéticas, los resultados no pueden excluir la posibilidad de cambios en la farmacocinética que puedan afectar la eficacia del anticonceptivo oral durante un tratamiento a largo plazo con Rapamune.

Otras interacciones posibles

Los inhibidores moderados y débiles de CYP3A4 pueden reducir el metabolismo y aumentar los niveles en sangre de sirolimus (p. ej. bloqueantes de los canales de calcio: nicardipina; agentes antifúngicos: clotrimazol, fluconazol; antibióticos: troleandomicina; otras sustancias: bromocriptina, cimetidina, danazol, inhibidores de proteasa).

Los inductores de CYP3A4 pueden aumentar el metabolismo y reducir los niveles en sangre de sirolimus (p. ej. Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), anticonvulsivos: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína).

Aunque sirolimus inhibe *in vitro* el citocromo hepático microsomal humano P₄₅₀, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4/5, no se espera que *in vivo* el principio activo inhiba la actividad de estas isoenzimas, ya que las concentraciones de sirolimus necesarias para producir la inhibición son mucho más elevadas que las observadas en pacientes que reciben dosis terapéuticas de Rapamune. Los inhibidores de gp-P pueden disminuir el flujo de sirolimus de células intestinales y aumentar los niveles de sirolimus.

El zumo de pomelo afecta al metabolismo mediado por CYP3A4 y por tanto debe ser evitado.

Pueden observarse interacciones farmacocinéticas con agentes procinéticos gastrointestinales como cisaprida y metoclopramida.

No se han observado interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre sirolimus y ninguna de las siguientes sustancias: aciclovir, atorvastatina, digoxina, glibenclamida, metilprednisolona, nifedipino, prednisolona y trimetoprim/sulfametoxazol.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Durante el tratamiento con Rapamune y durante las 12 semanas siguientes a la interrupción del mismo, debe utilizarse un método anticonceptivo eficaz (ver sección 4.5)

Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de sirolimus en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Rapamune no debe utilizarse durante el embarazo, a no ser que sea claramente necesario. Durante el tratamiento con Rapamune y durante las 12 semanas siguientes a la interrupción del mismo, debe utilizarse un método anticonceptivo eficaz.

Lactancia

Después de la administración de sirolimus radiomarcado a ratas lactantes, se detectó radioactividad en la leche. Se desconoce si sirolimus se excreta en la leche materna humana. Dado el potencial de sirolimus para provocar reacciones adversas en lactantes, debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con sirolimus.

Fertilidad

Se han observado alteraciones de los parámetros del espermatozoides en algunos pacientes tratados con Rapamune. En la mayoría de los casos estos efectos han sido reversibles al interrumpir Rapamune (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se desconoce la influencia de Rapamune en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentes notificadas (ocurren en >10% de los pacientes) son trombocitopenia, anemia, fiebre, hipertensión, hipocalcemia, hipofosfatemia, infecciones del tracto urinario, hipercolesterolemia, hiperglucemia, hipertrigliceridemia, dolor abdominal, linfocitosis, edema periférico, artralgia, acné, diarrea, dolor, estreñimiento, náuseas, cefalea, aumento de la creatinina en sangre y aumento de la lactato deshidrogenasa (LDH) en sangre.

La incidencia de algunas reacciones adversas puede verse aumentada según aumenta el nivel valle de sirolimus.

La siguiente lista de reacciones adversas se basa en la experiencia de los ensayos clínicos y en la experiencia poscomercialización.

En las distintas clases de órganos y sistemas, se enumeran las reacciones adversas por intervalos de frecuencia (número de pacientes que se prevé que presenten la reacción) conforme a las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$);

raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. La mayoría de los pacientes fueron sometidos a regímenes de inmunosupresión, administrando Rapamune en combinación con otros agentes inmunosupresores.

Clasificación de órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto urinario	Sepsis Pneumonía Pielonefritis Herpes simplex Infecciones fúngicas, virales y bacterianas (tales como infecciones por micobacterias, incluyendo tuberculosis, virus Epstein Barr, CMV y herpes zoster)			Enterocolitis por <i>Clostridium difficile</i>
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)		Cáncer de piel*	Linfoma*/trastorno linfoproliferativo postrasplante		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia Anemia	Púrpura trombocitopénica trombótica/síndrome hemolítico urémico Leucopenia Neutropenia	Pancitopenia		
Trastornos del sistema inmunológico				Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas/anafilactoides, angioedema, dermatitis exfoliativa y vasculitis por hipersensibilidad (ver sección 4.4)	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipocalcemia Hipofosfatemia Hipercolesterolemia Hiperglucemia Hipertrigliceridemia	Diabetes mellitus			

Clasificación de órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea				
Trastornos cardiacos		Taquicardia	Derrame pericárdico (incluyendo derrames hemodinámicamente significativos en niños y adultos)		
Trastornos vasculares	Linfocele Hipertensión	Trombosis venosa profunda	Embolia pulmonar	Linfedema	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Neumonitis* Derrame pleural Epistaxis	Hemorragia pulmonar	Proteinosis alveolar	
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal Diarrea Estreñimiento Náuseas	Estomatitis Ascitis	Pancreatitis		
Trastornos hepatobiliares		Test anormales de la función hepática			Fallo hepático*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Acné	Exantema			
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Osteonecrosis			
Trastornos renales y urinarios		Proteinuria	Síndrome nefrótico (ver sección 4.4)		Glomeruloesclerosis focal y segmentaria*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Edema periférico Fiebre Dolor	Cicatrización anormal* Edema			
Exploraciones complementarias	Aumento de la lactato deshidrogenasa en sangre. Aumento de la creatinina en sangre	Aumento de aspartato aminotransferasa Aumento de alanino aminotransferasa			

*Véase la sección siguiente.

Descripción de determinadas reacciones adversas

La inmunosupresión aumenta la susceptibilidad al desarrollo de linfoma y otros tumores, en particular de la piel (ver sección 4.4).

En pacientes tratados con inmunosupresores, incluyendo Rapamune, se han notificado casos de nefropatía asociada a virus BK, así como casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociada a virus JC.

Se han notificado casos de hepatotoxicidad. El riesgo puede incrementarse conforme se incrementa el nivel valle de sirolimus. Se han notificado casos raros de necrosis hepática mortal con niveles valle de sirolimus elevados.

Han aparecido casos de neumopatía intersticial de etiología infecciosa no identificada (incluyendo neumonitis y raramente bronquiolitis obliterante con neumonía organizativa (BONO) y fibrosis pulmonar), algunas de ellas mortales, en pacientes con terapias inmunosupresoras que incluían Rapamune. En algunos casos, la neumopatía intersticial se resolvió con la reducción de la dosis o la suspensión de Rapamune. El riesgo podría incrementarse conforme los niveles valle de sirolimus aumentan.

Se han notificado casos de cicatrización anormal posterior a la cirugía de trasplante, incluyendo dehiscencia fascial, hernia quirúrgica y dehiscencia anastomótica (por ejemplo, de heridas, vascular, de los conductos respiratorios, ureteral, biliar).

Se han observado alteraciones de los parámetros del espermatozoides en algunos pacientes tratados con Rapamune. En la mayoría de los casos estos efectos han sido reversibles al interrumpir Rapamune (ver sección 5.3).

En pacientes con retraso en la función del injerto, sirolimus puede retrasar la recuperación de la función renal.

El uso concomitante de sirolimus con un inhibidor de la calcineurina puede incrementar el riesgo de SHU/PTT/MAT asociados a inhibidores de la calcineurina.

Se han notificado casos de glomeruloesclerosis focal y segmentaria.

También se han notificado casos de acumulación de fluidos, incluso edema periférico, linfedema, derrame pleural y derrame pericárdico (incluyendo derrames hemodinámicamente significativos en niños y adultos), en pacientes que recibieron Rapamune.

En un estudio que evalúa la seguridad y eficacia de la conversión de inhibidores de calcineurina a sirolimus (niveles deseados de 12-20 ng/ml) en el mantenimiento de pacientes con trasplante renal, se cesó el reclutamiento en un subgrupo de pacientes (n = 90) con una tasa de filtración glomerular basal de menos de 40 ml/min (ver sección 5.1). Hubo una tasa mayor de acontecimientos adversos graves, incluyendo neumonía, rechazo agudo, pérdida del injerto y muerte, en el brazo de tratamiento con sirolimus (n = 60, mediana de tiempo post-trasplante: 36 meses).

Población pediátrica

No se han realizado en niños o adolescentes (menores de 18 años de edad) ensayos clínicos controlados con posología comparable a la indicada actualmente para el uso de Rapamune en adultos.

Se evaluó la seguridad en un ensayo clínico controlado en pacientes con trasplante renal menores 18 años de edad que se consideraba que tenían alto riesgo inmunológico, definido como una historia de uno o más episodios de rechazo de aloinjerto agudos y/o la presencia de nefropatía crónica del aloinjerto en una biopsia renal (ver sección 5.1). El uso de Rapamune en combinación con inhibidores de la calcineurina y corticosteroides se asoció con un aumento del riesgo de deterioro de la función renal, anomalías de lípidos séricos (incluyendo, entre otros, aumento de colesterol y triglicéridos séricos) e infecciones del tracto urinario. El régimen de tratamiento estudiado (uso continuo de Rapamune en combinación con inhibidor de la calcineurina) no está indicado para pacientes adultos o pediátricos (ver sección 4.1).

En otro estudio en pacientes con trasplante renal de 20 años de edad y menores que pretendía evaluar la seguridad de la retirada progresiva de corticosteroides (comenzando a los seis meses tras el trasplante) a partir de un régimen inmunosupresor iniciado en el trasplante que incluía una

inmunosupresión de dosis completa tanto con Rapamune como con un inhibidor de la calcineurina en combinación con inducción con basiliximab, de los 274 pacientes incluidos, se notificó que 19 (6,9%) habían desarrollado trastorno linfoproliferativo postrasplante (PTLD). De los 89 pacientes que se sabía que eran seronegativos para EBV antes del trasplante, se notificó que 13 (15,6%) habían desarrollado PTLD. Todos los pacientes que desarrollaron PTLD eran menores de 18 años.

No hay experiencia suficiente para recomendar el uso de Rapamune en niños y adolescentes (ver sección 4.2).

4.9 Sobredosis

Actualmente, hay una experiencia mínima con sobredosis. Un paciente experimentó un episodio de fibrilación auricular después de la ingestión de 150 mg de Rapamune. En general, los efectos adversos por sobredosis se corresponden con los listados en la sección 4.8. En todos los casos de sobredosis, deben iniciarse medidas de soporte generales. Basándose en la baja solubilidad acuosa y en la alta unión a los eritrocitos y proteínas plasmáticas de Rapamune, se sospecha que Rapamune no será dializable en una cantidad significativa.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunosupresores, inmunosupresores selectivos, código ATC: L04A A10.

Sirolimus inhibe la activación de las células T inducida por la mayoría de los estímulos, mediante el bloqueo de la transducción de señales intracelulares dependientes e independientes de calcio. Los estudios demuestran que sus efectos están mediados por un mecanismo diferente del de la ciclosporina, tacrolimus y otros agentes inmunosupresores. La evidencia experimental sugiere que sirolimus se une a la proteína citosólica específica FKPB-12 y que el complejo FKPB 12-sirolimus inhibe la activación de la Molécula Diana de la Rapamicina en mamíferos (mTOR), una quinasa crítica para la progresión del ciclo celular. La inhibición de mTOR resulta en el bloqueo de varias rutas específicas de transducción de señales. El resultado neto es la inhibición de la activación de los linfocitos, que da como resultado la inmunosupresión.

En animales, sirolimus tiene un efecto directo sobre la activación de las células T y B, suprimiendo reacciones mediadas por el sistema inmune tales como el rechazo de aloinjertos.

Ensayos clínicos

Se estudiaron pacientes que presentaron un riesgo inmunológico de bajo a moderado en el ensayo fase 3 de eliminación de ciclosporina-mantenimiento de Rapamune, que incluyó pacientes que recibieron un aloinjerto renal de un donante vivo o muerto. Además, se incluyeron receptores de re-trasplante cuyos injertos anteriores sobrevivieron durante al menos 6 meses tras el trasplante. La ciclosporina no se retiró en los pacientes que experimentaron episodios de rechazo agudos de Grado de Banff 3, que eran dependientes de diálisis, que tenían la creatinina sérica superior a 400 micromoles/l o que tenían una función renal inadecuada para justificar la retirada de ciclosporina. Los pacientes con riesgo inmunológico elevado de pérdida del injerto no se estudiaron en número suficiente en los ensayos de eliminación de ciclosporina-mantenimiento de Rapamune y no se recomiendan para este régimen de tratamiento.

A los 12, 24 y 36 meses, la supervivencia del injerto y del paciente fue similar para ambos grupos. A los 48 meses, hubo una diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia del injerto a favor del grupo de Rapamune seguido de la eliminación de ciclosporina en comparación con el grupo de tratamiento de Rapamune con ciclosporina (incluyendo y excluyendo la pérdida de seguimiento). Hubo una tasa significativamente más alta del primer episodio de rechazo confirmado por biopsia en el grupo de eliminación de la ciclosporina comparado con el grupo de mantenimiento de la ciclosporina

durante el período post-aleatorización a los 12 meses (9,8% vs. 4,2%, respectivamente). Después, la diferencia entre ambos grupos no fue significativa.

La media de la tasa de filtración glomerular (TFG) calculada a los 12, 24, 36, 48 y 60 meses fue significativamente más elevada para los pacientes que recibieron Rapamune seguido de eliminación de ciclosporina que aquellos pacientes del grupo de tratamiento de Rapamune con ciclosporina. En base a los análisis de datos a los 36 meses y siguientes, que mostraron una creciente diferencia en la supervivencia del injerto y en la función renal, así como una presión sanguínea significativamente más baja en el grupo de eliminación de ciclosporina, se decidió quitar a los sujetos del grupo de Rapamune con ciclosporina. A los 60 meses, la incidencia de neoplasias no cutáneas fue significativamente más elevada en la cohorte de pacientes que continuaron con la ciclosporina en comparación con la cohorte de aquellos pacientes a los que les fue retirada la ciclosporina (8,4% vs. 3,8%, respectivamente). Para el carcinoma de piel, la mediana de tiempo al primer suceso se retrasó significativamente.

Mediante un estudio aleatorizado, multicéntrico y controlado, estratificado en base a la TFG calculada al inicio del estudio (20-40 ml/min vs. superior a 40 ml/min), se evaluó la seguridad y eficacia de la conversión del tratamiento de inhibidores de calcineurina a Rapamune en pacientes en mantenimiento con trasplante renal (6-120 meses tras el trasplante). El uso concomitante de agentes inmunosupresores incluyó micofenolato mofetil, azatioprina, y corticosteroides.

Se interrumpió el reclutamiento en el estrato de pacientes cuya TFG era menor de 40 ml/min, debido a un desequilibrio en los acontecimientos de seguridad (ver sección 4.8).

En el estrato de pacientes cuya TFG fue superior a 40 ml/min, la función renal no mejoró de forma global. Las tasas de rechazo agudo, pérdida del injerto, y muerte fueron similares a 1 y 2 años. Las reacciones adversas emergentes como consecuencia del tratamiento se dieron con más frecuencia durante los 6 primeros meses después de la conversión del tratamiento a Rapamune. En el estrato de pacientes cuya TFG calculada fue superior a 40 ml/min, los valores de la media y la mediana de los ratios proteína/creatinina en orina fueron significativamente más altos en el grupo de conversión con Rapamune comparados con aquellos que continuaron con inhibidores de calcineurina a los 24 meses (ver sección 4.4). También se notificó una nueva aparición de nefrosis (síndrome nefrótico) (ver sección 4.8).

A los 2 años, la tasa de neoplasias cutáneas no melanóticas fue significativamente más baja en el grupo de conversión a Rapamune comparado con el grupo que continuó con inhibidores de la calcineurina (1,8% y 6,9%). En el subgrupo de pacientes del estudio con una TFG inicial superior a 40 ml/min y una excreción de proteínas urinaria normal, la TFG calculada fue más alta a los 1 y 2 años en pacientes convertidos a Rapamune que en el subgrupo correspondiente de pacientes que continuaron con los inhibidores de la calcineurina. Las tasas de rechazo agudo, pérdida del injerto, y muerte fueron similares, pero la excreción de proteínas urinarias se vio incrementada en el brazo de tratamiento con Rapamune de este subgrupo.

En dos estudios clínicos multicéntricos, los pacientes con trasplante renal *de novo* tratados con Rapamune, micofenolato mofetil (MMF), corticosteroides, y un antagonista del receptor de IL-2 tuvieron tasas de rechazo agudo significativamente más altas y tasas de muerte numéricamente más altas en comparación con los pacientes tratados con un inhibidor de calcineurina, MMF, corticosteroides, y un antagonista del receptor de IL-2 (ver sección 4.4). La función renal no fue mejor en el brazo de tratamiento con Rapamune *de novo* sin inhibidor de calcineurina. En uno de estos estudios se utilizó una pauta de dosificación abreviada de daclizumab.

Población pediátrica

Se evaluó Rapamune en un ensayo clínico controlado de 36 meses incluyendo pacientes con trasplante renal menores de 18 años de edad que se consideraba que tenían alto riesgo inmunológico, definido como tener una historia de uno o más episodios de rechazo de aloinjerto agudos y/o la presencia de nefropatía crónica del aloinjerto en una biopsia renal. Los sujetos tenían que recibir Rapamune (concentraciones objetivo de sirolimus de 5 a 15 ng/ml) en combinación con un inhibidor de la calcineurina y corticosteroides o recibir inmunosupresión basada en inhibidor de la calcineurina sin

Rapamune. El grupo de Rapamune no logró demostrar superioridad frente al grupo control en cuanto a la primera aparición de rechazo agudo confirmado por biopsia, pérdida de injerto o muerte. Se produjo una muerte en cada grupo. El uso de Rapamune en combinación con inhibidores de la calcineurina y corticosteroides se asoció con un aumento del riesgo de deterioro de la función renal, anomalías de lípidos séricos (incluyendo, entre otros, aumento de colesterol total y triglicéridos séricos) e infecciones del tracto urinario (ver sección 4.8).

Se observó una frecuencia inaceptablemente elevada de PTLD en un estudio de trasplante clínico pediátrico cuando se administró Rapamune en dosis completa a niños y adolescentes además de inhibidores de la calcineurina en dosis completa con basiliximab y corticosteroides (ver sección 4.8).

En una revisión retrospectiva de la enfermedad venooclusiva (VOD) hepática en pacientes que se sometieron a trasplante mieloablativo de células madre usando ciclosfosfamida e irradiación corporal total, se observó un aumento de la incidencia de VOD hepática en los pacientes tratados con Rapamune, especialmente con el uso concomitante de metotrexato.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La mayoría de la información general de farmacocinética se ha obtenido utilizando Rapamune solución oral, la cual se resume en primer lugar. La información relacionada directamente con la formulación de comprimidos se resume específicamente en la sección *Comprimidos Orales*.

Solución oral

Después de la administración de Rapamune solución oral, sirolimus se absorbe rápidamente, con un tiempo hasta la concentración pico de 1 hora en sujetos sanos que recibieron dosis únicas y de 2 horas en pacientes con aloinjertos renales estables que recibieron dosis repetidas. La disponibilidad sistémica de sirolimus en combinación con administración simultánea de ciclosporina (Sandimmun) es de aproximadamente un 14%. Tras la administración repetida, la concentración media en sangre de sirolimus aumenta aproximadamente 3 veces. La semivida final en los pacientes con trasplante renal estable tras dosis orales repetidas fue de 62 ± 16 horas. Sin embargo, la semivida efectiva es más corta y las concentraciones medias en el estado estable se alcanzaron después de 5 a 7 días. La relación entre sangre y plasma (S/P) de 36 indica que sirolimus se distribuye ampliamente en los elementos celulares de la sangre.

Sirolimus es sustrato del citocromo P450 IIIA4 (CYP3A4) y la glicoproteína P. Sirolimus se metaboliza ampliamente por O-desmetilación y/o hidroxilación. En sangre total se identificaron siete metabolitos principales incluyendo hidroxilo, desmetil e hidroxidesmetil. Sirolimus es el componente mayoritario en sangre total humana y constituye más del 90% de la actividad inmunosupresora. Después de una dosis única de [^{14}C]sirolimus en voluntarios sanos, se recuperó la mayor parte (91,1%) de la radioactividad en heces, y solo se excretó una pequeña cantidad (2,2%) en orina.

Los ensayos clínicos de Rapamune no incluyeron un número suficiente de pacientes mayores de 65 años para determinar si responderían de diferente forma que los pacientes jóvenes. Los datos de concentraciones valle de sirolimus en 35 pacientes mayores de 65 años con trasplante renal fueron similares a los obtenidos en población adulta (n = 822) de 18 a 65 años de edad.

En pacientes pediátricos sometidos a diálisis (de 30% a 50% de reducción en la tasa de filtración glomerular) dentro de los intervalos de edad de 5 a 11 años y de 12 a 18 años, el valor medio de CL/F normalizado para el peso era mayor para pacientes pediátricos de menor edad (580 ml/h/kg) que para pacientes pediátricos mayores (450 ml/h/kg) en comparación con adultos (287 ml/h/kg). Hubo una gran variabilidad entre los individuos dentro de cada grupo de edad.

Se midieron las concentraciones de sirolimus en ensayos controlados según la concentración en pacientes pediátricos con trasplante renal que también estaban recibiendo ciclosporina y corticosteroides. El objetivo para las concentraciones valle fue de 10-20 ng/ml. En el estado estacionario, 8 niños de 6-11 años de edad recibieron dosis medias \pm DE de $1,75 \pm 0,71$ mg/día

($0,064 \pm 0,018$ mg/kg, $1,65 \pm 0,43$ mg/m²) mientras que 14 adolescentes de 12-18 años de edad recibieron dosis medias \pm DE de $2,79 \pm 1,25$ mg/día ($0,053 \pm 0,0150$ mg/kg, $1,86 \pm 0,61$ mg/m²). Los niños más jóvenes tenían un mayor CL/F normalizado para el peso (214 ml/h/kg) en comparación con los adolescentes (136 ml/h/kg). Estos datos indican que los niños más jóvenes pueden requerir dosis superiores ajustadas al peso corporal que los adolescentes y adultos para alcanzar concentraciones objetivo similares. Sin embargo, el desarrollo de tales recomendaciones de dosificación especial para niños requiere más datos para confirmarse definitivamente.

En pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada (Clasificación de Child-Pugh A o B), los valores medios del AUC y el $t_{1/2}$ de sirolimus aumentaron un 61% y un 43%, respectivamente, y el valor de CL/F se redujo un 33%, en comparación con los sujetos sanos normales. En pacientes con insuficiencia hepática grave (Clasificación de Child-Pugh C), los valores medios de AUC y de $t_{1/2}$ para sirolimus aumentaron un 210% y un 170%, respectivamente, y el valor de CL/F se redujo un 67%, en comparación con los valores obtenidos en sujetos sanos normales. La prolongación de la semivida observada en pacientes con insuficiencia hepática produce un retraso en la consecución del estado estacionario.

Los parámetros farmacocinéticos de sirolimus fueron similares en diversas poblaciones con función renal que varía de normal a ausente (pacientes sometidos a diálisis).

Comprimidos orales

Los comprimidos de 0,5 mg no son plenamente bioequivalentes con respecto a los de 1 mg, 2 mg y 5 mg al comparar sus C_{max} . Por tanto, no deben tomarse varios comprimidos de 0,5 mg para sustituir las demás dosis de Rapamune comprimidos.

En sujetos sanos, el grado medio de biodisponibilidad de sirolimus después de la administración de una dosis única de la formulación de comprimidos es de aproximadamente un 27% más alta con relación a la solución oral. El valor medio de la C_{max} disminuyó un 35% y el valor medio de t_{max} aumentó un 82%. La diferencia en la biodisponibilidad fue menos acusada en la administración en el estado estable a receptores de un trasplante renal, y se ha demostrado la equivalencia terapéutica en un estudio aleatorizado de 477 pacientes. Cuando se cambiaron pacientes entre las formulaciones de solución oral y de comprimidos, se recomendó administrar la misma dosis y verificar la concentración valle de sirolimus 1 ó 2 semanas después para asegurar que permanecía dentro de los intervalos objetivo recomendados. También cuando se cambie entre distintas concentraciones de comprimidos, se recomienda el control de dichas concentraciones valle.

En 24 voluntarios sanos que recibieron Rapamune comprimidos con una alimentación con alto contenido en grasa, los valores de C_{max} , t_{max} y AUC mostraron incrementos del 65%, 32% y 23%, respectivamente. Para minimizar la variabilidad, Rapamune comprimidos debe ser administrado uniformemente con o sin comida. El zumo de pomelo afecta al metabolismo mediado por CYP3A4 y, por tanto, debe ser evitado.

Las concentraciones de sirolimus tras la administración de Rapamune comprimidos (5 mg) a sujetos sanos como dosis únicas son proporcionales a la dosis entre 5 y 40 mg.

Los ensayos clínicos con Rapamune no incluyeron un número suficiente de pacientes mayores de 65 años para determinar si responderían de forma diferente a los pacientes más jóvenes. Los comprimidos de Rapamune administrados a 12 pacientes con trasplante renal mayores de 65 años mostraron unos resultados similares a los de los pacientes adultos (n = 167) de 18 a 65 años de edad.

Terapia inicial (2 a 3 meses post-trasplante): En la mayoría de los pacientes que recibieron Rapamune comprimidos con una dosis de inducción de 6 mg seguida de una dosis inicial de mantenimiento de 2 mg, las concentraciones valle de sirolimus en sangre total alcanzaron rápidamente concentraciones en el estado estable en el intervalo objetivo recomendado (4 a 12 ng/ml, ensayo cromatográfico). Los parámetros farmacocinéticos de sirolimus tras la administración de dosis diarias de 2 mg de Rapamune comprimidos en combinación con ciclosporina microemulsión (4 horas antes de Rapamune

comprimidos) y corticosteroides en 13 pacientes con trasplante renal, basados en los datos recogidos al mes y a los tres meses después del trasplante, fueron: $C_{\min,ss}$, $7,39 \pm 2,18$ ng/ml; $C_{\max,ss}$, $15,0 \pm 4,9$ ng/ml; $t_{\max,ss}$, $3,46 \pm 2,40$ horas; $AUC_{\tau,ss}$, 230 ± 67 ng•h/ml; $CL/F/WT$, 139 ± 63 ml/h/kg (parámetros calculados a partir de los resultados del ensayo LC-MS/MS). Los resultados correspondientes para la solución oral en el mismo ensayo clínico fueron: $C_{\min,ss}$, $5,40 \pm 2,50$ ng/ml; $C_{\max,ss}$, $14,4 \pm 5,3$ ng/ml; $t_{\max,ss}$, $2,12 \pm 0,84$ horas; $AUC_{\tau,ss}$, 194 ± 78 ng•h/ml; $CL/F/W$, 173 ± 50 ml/h/kg. Las concentraciones valle de sirolimus en sangre total, determinadas por el ensayo LC/MS/MS, fueron significativamente correlacionadas ($r^2 = 0,85$) con $AUC_{\tau,ss}$.

En base a la monitorización de todos los pacientes durante el periodo de terapia concomitante con ciclosporina, la media (percentiles 10, 90) de concentraciones valle (expresado como valores del ensayo cromatográfico) y las dosis diarias fueron $8,6 \pm 3,0$ ng/ml (5,0 a 13 ng/ml) y $2,1 \pm 0,70$ mg (1,5 a 2,7 mg), respectivamente (ver sección 4.2).

Terapia de mantenimiento: Desde el mes 3 al mes 12, tras la discontinuación de la ciclosporina, la media (percentiles 10, 90) de concentraciones valle (expresado como valores del ensayo cromatográfico) y las dosis diarias fueron $19 \pm 4,1$ ng/ml (14 a 24 ng/ml) y $8,2 \pm 4,2$ mg (3,6 a 13,6 mg), respectivamente (ver sección 4.2). Por lo tanto, la dosis de sirolimus fue aproximadamente 4 veces superior teniendo en cuenta tanto la ausencia de interacción farmacocinética con ciclosporina (incremento de 2 veces) como el requerimiento inmunosupresor aumentado en ausencia de ciclosporina (incremento de 2 veces).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Las reacciones adversas no observadas en ensayos clínicos, pero detectadas en animales con niveles de exposición similares a los clínicos y con posible repercusión en el uso clínico fueron las siguientes: vacuolación de islotes de células pancreáticas, degeneración tubular de los testículos, ulceración gastrointestinal, fracturas y callosidades óseas, hematopoyesis hepática y fosfolipidosis pulmonar.

Sirolimus no fue mutagénico en ensayos de mutación inversa de bacterias *in vitro*, en el ensayo de aberración cromosómica en células de ovario de hámster chino, en el ensayo de avance de mutación de células de linfoma de ratón o en el ensayo *in vivo* de micronúcleos de ratón.

Estudios de carcinogenicidad llevados a cabo en ratones y en ratas mostraron un aumento de incidencias de linfomas (ratones machos y hembras), adenoma hepatocelular y carcinoma (ratones macho) y de leucemia granulocítica (ratones hembra). Es conocido que pueden esperarse tumores (linfomas) secundarios debidos al uso crónico de agentes inmunosupresores y han sido observados, en casos muy raros, en pacientes. En ratones, aumentaron las lesiones cutáneas ulcerosas crónicas. Los cambios pueden estar relacionados con la inmunosupresión crónica. En ratas, los adenomas celulares intersticiales testiculares probablemente fueron indicativos de una respuesta dependiente de la especie para los niveles de la hormona luteinizante y normalmente se consideran de importancia clínica limitada.

En estudios de toxicidad en la reproducción se observó una disminución de la fertilidad en ratas macho. En un estudio sobre ratas de 13 semanas se observaron reducciones parcialmente reversibles en los recuentos de espermatozoides. Se observaron reducciones de los pesos de los testículos y/o lesiones histológicas (por ejemplo, atrofia tubular y células gigantes en los túbulos) en ratas y en un estudio sobre monos. En ratas, sirolimus provocó embrio/fetotoxicidad que se manifestó como mortalidad y reducción del peso de los fetos (con retrasos asociados en la osificación esquelética) (ver sección 4.6).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Lactosa monohidrato
Macrogol
Estearato magnésico
Talco

Recubrimiento del comprimido:

Macrogol
Monooleato de glicerol
Barniz farmacéutico (goma laca [Shellac])
Sulfato cálcico
Celulosa microcristalina
Sacarosa
Dióxido de titanio
Óxido de hierro amarillo (E172)
Óxido de hierro marrón (E172)
Poloxamer 188
 α -tocoferol
Povidona
Cera de carnauba

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.
Mantener el blíster en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blisters de policloruro de vinilo transparente (PVC)/polietileno(PE)/policlorotrifluoroetileno (Aclar)/aluminio en formatos de 30 y 100 comprimidos.
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/01/171/013-14

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 14 de marzo de 2001

Fecha de la última renovación: 14 de marzo de 2006

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rapamune 1 mg comprimidos recubiertos.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 1 mg de sirolimus.

Excipientes: cada comprimido contiene 86,4 mg de lactosa monohidrato y 215,8 mg de sacarosa. Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto (comprimido).

Comprimido recubierto triangular de color blanco que lleva grabado en una cara “RAPAMUNE 1 mg”.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Rapamune está indicado para la profilaxis del rechazo de órganos en pacientes adultos que presentan de bajo a moderado riesgo inmunológico, sometidos a un trasplante renal. Se recomienda que Rapamune se utilice inicialmente en combinación con ciclosporina microemulsión y corticosteroides durante un período de 2 a 3 meses. Rapamune puede mantenerse como terapia de mantenimiento con corticosteroides sólo si la ciclosporina microemulsión puede interrumpirse progresivamente (ver las secciones 4.2 y 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe iniciarse y mantenerse bajo la dirección de un especialista apropiadamente cualificado en trasplantes.

Posología

Terapia inicial (2 a 3 meses post-trasplante)

La pauta de dosis usual de Rapamune es una dosis de inducción oral única de 6 mg, administrada tan pronto como sea posible después del trasplante, seguida de 2 mg una vez al día hasta que se disponga de los resultados de la monitorización terapéutica del medicamento (ver *Monitorización terapéutica del medicamento y ajuste de dosis*). La dosis de Rapamune debe individualizarse entonces para obtener niveles valle en sangre total de 4 a 12 ng/ml (ensayo cromatográfico). La terapia con Rapamune debe optimizarse con un régimen de disminución de esteroides y ciclosporina microemulsión. El intervalo sugerido de concentración valle de ciclosporina para los 2-3 primeros meses después del trasplante es de 150-400 ng/ml (ensayo monoclonal o técnica equivalente) (ver sección 4.5).

Para minimizar la variabilidad, Rapamune debe tomarse a la misma hora en relación a la ciclosporina: 4 horas después de tomar la dosis de ciclosporina, y sistemáticamente con, o sin, alimentos (ver sección 5.2).

Terapia de mantenimiento

La ciclosporina debe interrumpirse progresivamente durante un período de 4 a 8 semanas y la dosis de Rapamune debe ajustarse para obtener niveles valle en sangre total de 12 a 20 ng/ml (ensayo cromatográfico ver *Monitorización terapéutica del medicamento y ajuste de dosis*). Rapamune debe

administrarse con corticosteroides. En los pacientes en los que el abandono de ciclosporina o bien no da resultado o no puede intentarse, la combinación de ciclosporina y Rapamune no debe mantenerse durante más de 3 meses después del trasplante. En tales pacientes, cuando resulte apropiado clínicamente, debe interrumpirse Rapamune e iniciarse un régimen inmunosupresor alternativo.

Monitorización terapéutica del medicamento y ajuste de dosis

Deben monitorizarse estrechamente los niveles de sirolimus en sangre total en las siguientes poblaciones:

- (1) en pacientes que presentan insuficiencia hepática
- (2) cuando se administran conjuntamente inductores o inhibidores del CYP3A4 y después de su interrupción (ver sección 4.5) y/o
- (3) si la dosis de ciclosporina se reduce notablemente o se elimina, ya que es más probable que estas poblaciones tengan necesidad de una dosificación especial

La monitorización terapéutica del medicamento no debe ser la única base para ajustar la terapia con sirolimus. Se debe prestar una especial atención a los signos/síntomas clínicos, biopsias tisulares y parámetros de laboratorio.

La mayoría de los pacientes que recibieron 2 mg de Rapamune 4 horas después de la ciclosporina tuvo concentraciones valle de sirolimus en sangre total dentro del intervalo objetivo de 4 a 12 ng/ml (expresado como valores del análisis cromatográfico). La terapia óptima requiere la monitorización de la concentración terapéutica del medicamento en todos los pacientes.

De manera óptima, los ajustes en la dosis de Rapamune deben basarse en más de un único nivel valle obtenido después de más de 5 días de un cambio de dosificación anterior.

Los pacientes pueden ser cambiados de la formulación de Rapamune solución oral a la formulación de comprimidos sobre una base de mg a mg. Se recomienda tomar una concentración valle 1 ó 2 semanas después del cambio a otras formulaciones o a otras dosificaciones de comprimidos para confirmar que la concentración valle está en el intervalo objetivo recomendado.

Tras la interrupción de la terapia de ciclosporina, se recomienda un intervalo objetivo de valle de 12 a 20 ng/ml (ensayo cromatográfico). La ciclosporina inhibe el metabolismo del sirolimus y, por consiguiente, los niveles de sirolimus descenderán cuando la ciclosporina se interrumpa, a menos que se incremente la dosis de sirolimus. Por término medio, la dosis de sirolimus necesitará ser 4 veces mayor para responder tanto a la ausencia de interacción farmacocinética (incremento de 2 veces) como al aumento de la necesidad inmunosupresora en ausencia de ciclosporina (incremento de 2 veces). La velocidad a la que se aumenta la dosis de sirolimus debe corresponderse con la velocidad de eliminación de la ciclosporina.

Si durante la terapia de mantenimiento se requieren ajustes adicionales de la dosis (tras la interrupción de la ciclosporina), en la mayoría de los pacientes estos ajustes pueden basarse en una simple proporción: La nueva dosis de Rapamune = dosis actual x (concentración deseada/concentración actual). Además de una nueva dosis de mantenimiento, debe considerarse una dosis de carga cuando sea necesario incrementar considerablemente las concentraciones valle de sirolimus: Dosis de carga de Rapamune = 3 x (nueva dosis de mantenimiento - dosis de mantenimiento actual). La dosis máxima de Rapamune diaria no debe exceder los 40 mg. Si la dosis diaria estimada excede los 40 mg debido a la adición de la dosis de carga, la dosis de carga debería ser administrada en 2 días. Las concentraciones valle de sirolimus se deben monitorizar al menos 3 ó 4 días después de la(s) dosis de carga.

Los intervalos recomendados de la concentración valle de 24 horas del sirolimus se basan en métodos cromatográficos. Se han utilizado varios métodos de ensayo para medir la concentración en sangre total de sirolimus. En la práctica clínica actual, las concentraciones en sangre total de sirolimus se miden tanto por métodos cromatográficos como con inmunoensayos. Los valores de concentración obtenidos mediante estas diferentes técnicas no son intercambiables. Todas las concentraciones de sirolimus que se indican en esta Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto fueron medidas utilizando métodos cromatográficos o han sido convertidas a equivalentes cromatográficos.

Los ajustes al intervalo objetivo deben realizarse de acuerdo con el ensayo que se utilice para determinar las concentraciones valle de sirolimus. Puesto que los resultados dependen del ensayo y del laboratorio, y dado que los resultados pueden cambiar con el tiempo, los ajustes del intervalo terapéutico objetivo deben realizarse con un detallado conocimiento del ensayo utilizado, específico de cada centro.

En consecuencia, los médicos deben mantenerse informados continuamente por medio de los representantes responsables de su laboratorio local acerca del rendimiento del método utilizado localmente para la determinación de la concentración de sirolimus.

Poblaciones especiales

Población de raza negra

Hay escasa información que indique que los receptores de trasplante renal de raza negra (predominantemente afroamericanos) requieran dosis y niveles valle más elevados de sirolimus para conseguir la misma eficacia que se observa en los pacientes que no son de raza negra. Actualmente, los datos de eficacia y seguridad son demasiado limitados para permitir recomendaciones específicas para el uso de sirolimus en los receptores de raza negra.

Población de edad avanzada (mayores de 65 años)

Los ensayos clínicos con Rapamune solución oral no incluyeron el número suficiente de pacientes mayores de 65 años para determinar si ellos podrían responder de forma diferente a los pacientes jóvenes (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

No se requiere ningún ajuste de la dosis (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

El aclaramiento de sirolimus puede estar reducido en pacientes con alteración de la función hepática (ver sección 5.2). En pacientes con insuficiencia hepática grave, se recomienda reducir la dosis de mantenimiento de Rapamune a la mitad, aproximadamente.

En pacientes con insuficiencia hepática, se recomienda monitorizar cuidadosamente los niveles valle de sirolimus en sangre total (ver *Monitorización terapéutica del medicamento y ajuste de dosis*). No es necesario modificar la dosis de inducción de Rapamune.

En pacientes con insuficiencia hepática grave, tras un ajuste de dosis o tras una dosis de carga deben medirse los niveles de sirolimus cada 5 a 7 días hasta que 3 niveles valle consecutivos muestren una concentración estable, debido al retraso en alcanzar el estado estacionario que se produce por la prolongación de la semivida.

Población pediátrica

No se han establecido la seguridad y la eficacia de Rapamune en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. Los datos disponibles actualmente se describen en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2, pero no pueden efectuarse recomendaciones posológicas.

Forma de administración

Rapamune es exclusivamente para uso oral.

No se ha determinado la biodisponibilidad para los comprimidos tras haberse machacado, masticado o partido y por tanto no puede recomendarse.

Para minimizar la variabilidad, Rapamune comprimidos debe tomarse sistemáticamente con, o sin, alimentos.

Debe evitarse el zumo de pomelo (ver sección 4.5).

No deben tomarse múltiples comprimidos de 0,5 mg para sustituir la dosis de 1 mg u otras dosis (ver sección 5.2).

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Rapamune no se ha estudiado adecuadamente en pacientes que presentan alto riesgo inmunológico, por lo que no se recomienda su uso en este grupo de pacientes (ver sección 5.1).

En pacientes que presentan retraso en la función del injerto, sirolimus puede retrasar la recuperación de la función renal.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han asociado con la administración de sirolimus, reacciones de hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas/anafilactoides, angioedema, dermatitis exfoliativa y vasculitis por hipersensibilidad (ver sección 4.8).

Tratamiento concomitante

Agentes inmunosupresores

En ensayos clínicos, sirolimus se ha administrado conjuntamente con los siguientes agentes: tacrolimus, ciclosporina, azatioprina, micofenolato mofetil, corticosteroides y anticuerpos citotóxicos. Sirolimus no se ha estudiado extensamente en combinación con otros agentes inmunosupresores.

Durante la administración concomitante de Rapamune y ciclosporina debe monitorizarse la función renal. En pacientes que presentan niveles elevados de creatinina sérica debe considerarse un ajuste apropiado del régimen de inmunosupresión. Debe tenerse precaución cuando se coadministren otros agentes conocidos por tener un efecto perjudicial para la función renal.

Los pacientes tratados con ciclosporina y Rapamune durante un período de más de 3 meses tuvieron niveles más altos de creatinina sérica y tasas más bajas de filtración glomerular calculada en comparación con los pacientes tratados con ciclosporina y placebo o con controles de azatioprina. Los pacientes a los que se retiró con éxito la ciclosporina tuvieron niveles más bajos de creatinina sérica y tasas más altas de filtración glomerular calculada, así como una reducción en la incidencia de neoplasia, en comparación con los pacientes que seguían con ciclosporina. No se puede recomendar la coadministración continuada de ciclosporina y de Rapamune como terapia de mantenimiento.

En base a la información obtenida en ensayos clínicos posteriores el uso de Rapamune, micofenolato mofetil, y corticosteroides, en combinación con inducción con anticuerpos frente al receptor de IL-2 (IL-2R Ac), no se recomienda en el marco del trasplante renal *de novo* (ver sección 5.1).

Se recomienda realizar un control cuantitativo periódico de la excreción de proteínas urinarias. En un estudio de evaluación de la conversión de los inhibidores de calcineurina a Rapamune en pacientes en mantenimiento con trasplante renal, se observó como rasgo común un incremento en la excreción de proteínas urinarias entre los 6 y 24 meses posteriores a la conversión a Rapamune (ver sección 5.1). También se notificó una nueva aparición de síndrome nefrótico en el 2% de los pacientes del estudio (ver sección 4.8.). No se han establecido la seguridad y la eficacia de la conversión de inhibidores de calcineurina a Rapamune en pacientes en mantenimiento con trasplante renal.

El uso concomitante de Rapamune con un inhibidor de la calcineurina puede incrementar el riesgo de síndrome hemolítico urémico / púrpura trombocitopénica trombótica / microangiopatía trombótica (SHU/PTT/MAT) inducido por los inhibidores de la calcineurina.

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa

En los ensayos clínicos, la administración concomitante de Rapamune con inhibidores de la HMG-CoA reductasa y/o fibratos fue bien tolerada. Durante la terapia con Rapamune, con o sin CsA, los pacientes deben ser monitorizados para detectar posibles niveles elevados de lípidos, y los pacientes a los que se les administra un inhibidor de la HMG - CoA reductasa y/o fibrato, deben ser monitorizados por el posible desarrollo de rhabdomiólisis y otros efectos adversos descritos en los respectivos Resúmenes de las Características de Producto de estos agentes.

Isoenzimas del citocromo P450

No se recomienda la co-administración de sirolimus con inhibidores potentes de CYP3A4 (tales como ketoconazol, voriconazol, itraconazol, telitromicina o claritromicina) o inductores de CYP3A4 (tales como rifampicina, rifabutina) (ver sección 4.5).

Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ACE)

La administración concomitante de sirolimus e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina ha dado lugar a reacciones del tipo de edema angioneurótico.

Vacunación

Los inmunosupresores pueden variar la respuesta a la vacunación. Durante el tratamiento con inmunosupresores, incluyendo Rapamune, la vacunación puede ser menos efectiva. Se debe evitar el uso de vacunas atenuadas durante el tratamiento con Rapamune.

Neoplasias malignas

El aumento de susceptibilidad a infecciones y el posible desarrollo de linfoma y de otros tumores, particularmente de la piel, pueden ser el resultado de la inmunosupresión (ver sección 4.8). Como es usual para los pacientes que presentan mayor riesgo de padecer cáncer de piel, debe limitarse la exposición a la luz solar y a la luz UV usando prendas protectoras y una pantalla solar con factor de protección elevado.

Infecciones

La supresión excesiva del sistema inmune también puede aumentar la susceptibilidad a la infección, incluyendo las infecciones oportunistas (bacterianas, fúngicas, virales y protozoarias), las infecciones mortales y la sepsis.

Entre estas enfermedades se encuentran la nefropatía asociada al virus BK y la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) al virus JC. Estas infecciones se relacionan a menudo con una elevada carga inmunosupresora total y pueden conducir a enfermedades graves o potencialmente mortales que los médicos deben tener en cuenta en los diagnósticos diferenciales en pacientes inmunodeprimidos con función renal deteriorada o síntomas neurológicos.

En pacientes que no recibieron profilaxis antimicrobiana, se han notificado casos de neumonía por *Pneumocystis carinii*. Por tanto, debe administrarse una profilaxis antimicrobiana para la neumonía producida por *Pneumocystis carinii* durante los 12 meses siguientes al trasplante.

Se recomienda profilaxis para el citomegalovirus (CMV) durante los 3 meses siguientes al trasplante, especialmente en pacientes con alto riesgo de enfermedad por CMV.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática, se recomienda monitorizar cuidadosamente los niveles valle de sirolimus en sangre total. En los pacientes con insuficiencia hepática grave, se recomienda la

reducción de la dosis de mantenimiento a la mitad, en función de la reducción del aclaramiento (ver secciones 4.2 y 5.2). Dado que en estos pacientes se prolonga la semivida, tras una dosis de carga o un cambio de dosis deben monitorizarse los niveles del medicamento durante un periodo prolongado de tiempo, hasta que se alcancen concentraciones estables (ver secciones 4.2 y 5.2).

Poblaciones receptoras de trasplante de pulmón e hígado

No se han establecido la seguridad y la eficacia de Rapamune como terapia inmunosupresora en pacientes sometidos a trasplante de hígado o pulmón, y por lo tanto, tales usos no están recomendados.

En dos ensayos clínicos de receptores *de novo* de trasplante de hígado, el uso de sirolimus con ciclosporina o tacrolimus se asoció con un incremento en trombosis de la arteria hepática, desembocando la mayoría en la pérdida del injerto o la muerte.

Un ensayo clínico en pacientes con trasplante de hígado aleatorizados a conversión desde un régimen basado en inhibidores de la calcineurina (CNI) a un régimen basado en sirolimus frente a la continuación de un régimen basado en CNI entre 6 y 144 meses tras el trasplante de hígado no demostró superioridad en la tasa de filtración glomerular (TFG) ajustada a la basal a los 12 meses (-4,45 ml/min y -3,07 ml/min, respectivamente). El ensayo tampoco demostró la no inferioridad de la tasa combinada de pérdida del injerto, pérdida del seguimiento en cuanto a datos de supervivencia o muerte para el grupo de conversión con sirolimus en comparación con el grupo de continuación con CNI. La tasa de muerte en el grupo de conversión a sirolimus fue superior que en el grupo de continuación con CNI, aunque las tasas no eran significativamente diferentes. Las tasas de interrupción prematura del ensayo, de acontecimientos adversos globales (e infecciones, específicamente), y rechazo agudo del injerto confirmado por biopsia a los 12 meses fueron significativamente superiores en el grupo de conversión a sirolimus en comparación con el grupo de continuación con CNI.

Se han notificado casos de dehiscencia de la anastomosis bronquial, la mayoría de ellos mortales, cuando se ha utilizado sirolimus como parte de un régimen inmunosupresor, en pacientes con trasplante *de novo* de pulmón.

Efectos sistémicos

Se han notificado casos de alteración o retraso en la cicatrización de heridas en pacientes que recibían Rapamune, incluyendo linfocele y dehiscencia de heridas. Basándose en los datos de la bibliografía médica los pacientes con un índice de masa corporal (IMC) superior a 30 kg/m² pueden presentar mayor riesgo de cicatrización anómala de heridas.

También se han notificado casos de acumulación de fluidos, incluso edema periférico, linfedema, derrame pleural y derrame pericárdico (incluyendo derrames hemodinámicamente significativos en niños y adultos), en pacientes que recibieron Rapamune.

El uso de Rapamune en pacientes sometidos a trasplante renal se ha asociado con un incremento de los niveles séricos de colesterol y de triglicéridos que puede requerir tratamiento. Los pacientes que reciban Rapamune deben ser monitorizados en cuanto a hiperlipidemia, utilizando tests de laboratorio y, si se detectase hiperlipidemia, deben adoptarse medidas como dieta, ejercicio o agentes reductores de lípidos. En pacientes con hiperlipidemia establecida, antes de iniciar un tratamiento inmunosupresor, incluyendo Rapamune, debe considerarse el riesgo/beneficio. De la misma manera, en pacientes con hiperlipidemia refractaria grave debe reevaluarse el riesgo/beneficio para continuar el tratamiento con Rapamune.

Lactosa y sacarosa

Los comprimidos de sirolimus contienen 215,8 mg de sacarosa y 86,4 mg de lactosa.

Sacarosa

Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa, malabsorción de glucosa-galactosa o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa no deben tomar este medicamento.

Lactosa

Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Sirolimus es extensamente metabolizado en la pared intestinal y en el hígado por la isoenzima CYP3A4. Sirolimus es también un sustrato de la bomba de flujo multifármaco, glicoproteína P (gp-P) situada en el intestino delgado. Por tanto, la absorción y posterior eliminación de sirolimus pueden estar influenciadas por las sustancias que afectan a estas proteínas. Los inhibidores de CYP3A4 (tales como ketoconazol, voriconazol, itraconazol, telitromicina o claritromicina) disminuyen el metabolismo de sirolimus e incrementan los niveles de sirolimus. Los inductores de CYP3A4 (tales como rifampicina o rifabutina) incrementan el metabolismo de sirolimus y disminuyen los niveles de sirolimus. No se recomienda la co-administración de sirolimus con inhibidores potentes de CYP3A4 o inductores de CYP3A4 (Ver sección 4.4).

Rifampicina (inductor de CYP3A4)

La administración de dosis repetidas de rifampicina redujo las concentraciones de sirolimus en sangre total después de una dosis única de 10 mg de solución oral de Rapamune. La rifampicina aumentó el aclaramiento de sirolimus aproximadamente 5,5 veces y redujo el AUC y la $C_{\text{máx}}$ aproximadamente un 82 % y un 71 %, respectivamente. No se recomienda la co-administración de sirolimus y rifampicina (ver sección 4.4).

Ketoconazol (inhibidor de CYP3A4)

La administración de dosis repetidas de ketoconazol afectó significativamente a la tasa y grado de absorción y de exposición de sirolimus de la solución oral de Rapamune, tal como se refleja en los aumentos de los valores de $C_{\text{máx}}$, $T_{\text{máx}}$ y AUC de sirolimus de 44; 1,4 y 10,9 veces, respectivamente. No se recomienda la co-administración de sirolimus y ketoconazol (ver sección 4.4).

Voriconazol (inhibidor de CYP3A4)

Se ha notificado que la co-administración de sirolimus (una única dosis de 2 mg) con la administración de múltiples dosis de voriconazol oral (400 mg cada 12 horas durante 1 día, 100 mg cada 12 horas durante 8 días) en sujetos sanos incrementa la C_{max} y el AUC de sirolimus entre 7 y 11 veces, respectivamente. No se recomienda la co-administración de sirolimus y voriconazol (ver sección 4.4).

Diltiazem (inhibidor de CYP3A4)

La administración oral simultánea de 10 mg de solución oral de Rapamune y 120 mg de diltiazem, afectó significativamente la biodisponibilidad de sirolimus. Los valores de $C_{\text{máx}}$, $t_{\text{máx}}$ y AUC aumentaron 1,4; 1,3 y 1,6 veces, respectivamente. Sirolimus no afectó la farmacocinética del diltiazem o de sus metabolitos desacetildiltiazem y desmetildiltiazem. Si se administra diltiazem, deben monitorizarse los niveles de sirolimus en sangre y puede ser necesario un ajuste de dosis.

Verapamilo (inhibidor de CYP3A4)

La administración de múltiples dosis de verapamilo y sirolimus solución oral afectó significativamente la tasa y el grado de absorción de ambos fármacos. La C_{max} , t_{max} y el AUC de sirolimus en sangre total aumentaron 2,3, 1,1 y 2,2 veces, respectivamente. Tanto la C_{max} como el AUC de verapamilo en

plasma S-(-) aumentaron 1,5 veces y la t_{max} disminuyó un 24%. Los niveles de sirolimus deben ser monitorizados y deben considerarse reducciones adecuadas de dosis en ambos medicamentos.

Eritromicina (inhibidor de CYP3A4)

La administración de múltiples dosis de eritromicina y sirolimus solución oral aumentó significativamente la tasa y el grado de absorción de ambos fármacos. La C_{max} , t_{max} y el AUC de sirolimus en sangre total aumentaron 4,4, 1,4 y 4,2 veces, respectivamente. La C_{max} , el t_{max} y el AUC de eritromicina base en plasma aumentaron 1,6, 1,3 y 1,7 veces, respectivamente. Los niveles de sirolimus deben ser monitorizados y deben considerarse reducciones de dosis adecuadas en ambos medicamentos.

Ciclosporina (sustrato de CYP3A4)

La tasa y grado de absorción se incrementaron significativamente por la ciclosporina A (CsA). La administración de 5 mg de sirolimus simultáneamente con ciclosporina (300mg), de 5 mg de sirolimus a las 2 h de la ciclosporina (300mg) y de 10 mg de sirolimus a las 4 h de la ciclosporina (300mg) produjeron un incremento en el AUC de sirolimus de 183%, 141% y 80% respectivamente. El efecto de la ciclosporina también se reflejó en los incrementos de la C_{max} y del t_{max} . Cuando se administró 2 horas antes de la administración de la ciclosporina, la C_{max} y el AUC de sirolimus no se vieron afectadas. Una dosis única de sirolimus administrada, en voluntarios sanos, simultáneamente o con 4 horas de diferencia, no afectó la farmacocinética de la ciclosporina (microemulsión). Se recomienda administrar Rapamune 4 horas después de la ciclosporina (microemulsión).

Anticonceptivos orales

No se observó ninguna interacción farmacocinética clínicamente significativa entre Rapamune solución oral y 0,3 mg de norgestrel/0,03 mg de etinilestradiol. Aunque, los resultados de un estudio de interacción de dosis única del fármaco con un anticonceptivo oral sugieren que no hay interacciones farmacocinéticas, los resultados no pueden excluir la posibilidad de cambios en la farmacocinética que puedan afectar la eficacia del anticonceptivo oral durante un tratamiento a largo plazo con Rapamune.

Otras interacciones posibles

Los inhibidores moderados y débiles de CYP3A4 pueden reducir el metabolismo y aumentar los niveles en sangre de sirolimus (p. ej. **bloqueantes de los canales de calcio**: nicardipina; **agentes antifúngicos**: clotrimazol, fluconazol; **antibióticos**: troleandomicina; **otras sustancias**: bromocriptina, cimetidina, danazol, **inhibidores de proteasa**).

Los inductores de CYP3A4 pueden aumentar el metabolismo y reducir los niveles en sangre de sirolimus (p. ej. Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) **anticonvulsivos**: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína).

Aunque sirolimus inhibe *in vitro* el citocromo hepático microsomal P₄₅₀, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4/5, no se espera que *in vivo* el principio activo inhiba la actividad de estas isoenzimas, ya que las concentraciones de sirolimus, necesarias para producir la inhibición, son mucho más elevadas que las observadas en pacientes que reciben dosis terapéuticas de Rapamune. Los inhibidores de gp-P pueden disminuir el flujo de sirolimus de células intestinales y aumentar los niveles de sirolimus.

El zumo de pomelo afecta al metabolismo mediado por CYP3A4 y por tanto debe ser evitado.

Pueden observarse interacciones farmacocinéticas con agentes procinéticos gastrointestinales como cisaprida y metoclopramida.

No se han observado interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre sirolimus y algunas de las siguientes sustancias: aciclovir, atorvastatina, digoxina, glibenclamida, metilprednisolona, nifedipino, prednisolona, y trimetoprim/sulfametoxazol.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Durante el tratamiento con rapamune y durante las 12 semanas siguientes a la interrupción del mismo, debe utilizarse un método anticonceptivo eficaz (ver sección 4.5).

Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de sirolimus en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo en seres humanos. Rapamune no debe utilizarse durante el embarazo, a no ser que sea claramente necesario. Durante el tratamiento con Rapamune y durante las 12 semanas siguientes a la interrupción del mismo, debe utilizarse un método anticonceptivo eficaz.

Lactancia

Después de la administración de sirolimus radiomarcado a ratas lactantes, se detectó radioactividad en la leche. No se sabe si sirolimus se excreta en la leche humana. Dado el potencial de sirolimus para provocar reacciones adversas en lactantes, la lactancia debe ser interrumpida durante el tratamiento.

Fertilidad

Se han observado alteraciones de los parámetros del espermatozoides en algunos pacientes tratados con Rapamune. En la mayoría de los casos estos efectos han sido reversibles al interrumpir Rapamune (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se desconoce la influencia de Rapamune en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentes notificadas (ocurren en >10% de los pacientes) son la trombocitopenia, anemia, fiebre, hipertensión, hipocalemia, hipofosfatemia, infecciones del tracto urinario, hipercolesterolemia, hiperglucemia, hipertrigliceridemia, dolor abdominal, linfocitosis, edema periférico, artralgia, acné, diarrea, dolor, estreñimiento, náuseas, cefalea, incremento de la creatinina en sangre y aumento de la lactato deshidrogenasa (LDH) en sangre.

La incidencia de algunas reacciones adversas puede verse aumentada según aumenta el nivel de sirolimus.

En la siguiente lista se resumen las reacciones adversas de acuerdo a la experiencia de los ensayos clínicos realizados y a la experiencia post-comercialización. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

En las distintas clases de órganos y sistemas, se enumeran las reacciones adversas por intervalos de frecuencia (número de pacientes que se prevé que presenten la reacción) conforme a las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

La mayoría de los pacientes fueron sometidos a regímenes de inmunosupresión administrando Rapamune en combinación con otros agentes inmunosupresores.

Clasificación de órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto urinario	Sepsis Pneumonía Pielonefritis Herpes simplex Infecciones fúngicas, virales y bacterianas (tales como infecciones por micobacterias, incluyendo tuberculosis, virus Epstein Barr, CMV y Herpes zoster)			Enterocolitis por <i>Clostridium difficile</i>
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)		Cáncer de piel*	Linfoma* / trastorno linfoproliferativo postransplante		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia Anemia	Púrpura trombocitopénica trombótica/síndrome hemolítico urémico Leucopenia Neutropenia	Pancitopenia		
Trastornos del sistema inmunológico				Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas/anafilactoides, angioedema, dermatitis exfoliativa y vasculitis por hipersensibilidad (ver sección 4.4)	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipocalcemia Hipofosfatemia Hipercolesterolemia Hiperglucemia Hipertrigliceridemia	Diabetes mellitus			
Alteraciones del sistema nervioso	Cefalea				
Trastornos		Taquicardia	Derrame pericárdico		

cardiacos			(incluyendo derrames hemodinámicamente significativos en niños y adultos		
Trastornos vasculares	Linfocele Hipertensión	Trombosis venosa profunda	Embolia pulmonar	Linfedema	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Neumonía* Derrame pleural Epistaxis	Hemorragia pulmonar	Proteinosis alveolar	
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal Diarrea Estreñimiento Náuseas	Estomatitis Ascitis	Pancreatitis		
Trastornos hepatobiliares		Test anormales de la función hepática			Fallo hepático*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Acné	Erupción			
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Necrosis ósea			
Trastornos renales y urinarios		Proteinuria	Síndrome nefrótico (ver sección 4.4)		Glomeruloesclerosis focal y segmentaria*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Edema periférico Pirexia Dolor	Cicatrización anormal* Edema			
Exploraciones complementarias	Aumento de la lactato deshidrogenasa en sangre. Aumento de la creatinina en sangre	Aumento de Aspartato aminotransferasa Aumento de Alanino aminotransferasa			

* Véase la sección siguiente

Descripción de determinadas reacciones adversas

La inmunosupresión aumenta la susceptibilidad al desarrollo de linfoma y otros tumores, en particular de la piel (ver sección 4.4).

En pacientes tratados con inmunosupresores, incluyendo Rapamune, se han notificado casos de nefropatía asociada a virus BK, así como casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociada a virus JC.

Se han notificado casos de hepatotoxicidad. El riesgo puede incrementarse conforme se incrementa el nivel valle de sirolimus. Se han notificado casos raros de necrosis hepática mortal con niveles valle de sirolimus elevados.

Han aparecido casos de neumopatía intersticial de etiología infecciosa no identificada (incluyendo neumonitis y raramente bronquiolitis obliterante con neumonía organizativa (BONO) y fibrosis pulmonar), algunas de ellas mortales, en pacientes con terapias inmunosupresoras que incluían Rapamune. En algunos casos, la neumopatía intersticial se resolvió con la reducción de la dosis o la suspensión de Rapamune. El riesgo podría incrementarse conforme los niveles valle de sirolimus aumentan.

Se han notificado casos de cicatrización anormal posterior a la cirugía de trasplante, incluyendo dehiscencia fascial, hernia quirúrgica y dehiscencia anastomótica (por ejemplo de heridas, vascular, de los conductos respiratorios, ureteral, biliar).

Se han observado alteraciones de los parámetros del espermatozoides en algunos pacientes tratados con Rapamune. En la mayoría de los casos estos efectos han sido reversibles al interrumpir Rapamune (ver sección 5.3).

En pacientes que presentan retraso en la función del injerto, sirolimus puede retrasar la recuperación de la función renal.

El uso concomitante de sirolimus con un inhibidor de la calcineurina puede incrementar el riesgo de SHU/PTT/MAT asociados a inhibidores de la calcineurina.

Se han notificado casos de glomeruloesclerosis focal y segmentaria.

También hay informes de acumulación de fluidos, incluyendo edema periférico, linfedema, derrame pleural y derrames pericárdicos (incluyendo derrames hemodinámicamente significativos en niños y adultos) en pacientes que recibieron Rapamune.

En un estudio que evalúa la seguridad y eficacia de la conversión de inhibidores de calcineurina a sirolimus (niveles deseados de 12 – 20 ng/ml) en el mantenimiento de pacientes con trasplante renal, se cesó el reclutamiento en un subgrupo de pacientes (n = 90) con una tasa de filtrado glomerular basal de menos de 40 ml/min (ver sección 5.1). Hubo una tasa mayor de efectos adversos serios, incluyendo neumonía, rechazo agudo, pérdida del injerto y muerte en el brazo de tratamiento con sirolimus (n = 60, mediana de tiempo post-trasplante: 36 meses).

Población pediátrica

No se han realizado en niños o adolescentes (menores de 18 años de edad) ensayos clínicos controlados con posología comparable a la indicada actualmente para el uso de Rapamune en adultos.

Se evaluó la seguridad en un ensayo clínico controlado incluyendo pacientes con trasplante renal menores 18 años de edad que se consideraba que tenían alto riesgo inmunológico, definido como una historia de uno o más episodios de rechazo de aloinjerto agudos y/o la presencia de nefropatía crónica del aloinjerto en una biopsia renal (ver sección 5.1). El uso de Rapamune en combinación con inhibidores de la calcineurina y corticosteroides se asoció con un aumento del riesgo de deterioro de la función renal, anomalías de lípidos séricos (incluyendo, pero sin limitarse a, aumento de colesterol y triglicéridos séricos) e infecciones del tracto urinario. El régimen de tratamiento estudiado (uso continuo de Rapamune en combinación con inhibidor de la calcineurina) no está indicado para pacientes adultos o pediátricos (ver sección 4.1).

En otro estudio en niños y adolescentes de 20 años de edad y menores que pretendía evaluar la seguridad de la retirada progresiva de corticosteroides (comenzando a los seis meses tras el trasplante) a partir de un régimen inmunosupresor iniciado en el trasplante que incluía una inmunosupresión de dosis completa tanto con Rapamune como con un inhibidor de la calcineurina en combinación con inducción con basiliximab, de los 274 pacientes incluidos, se notificó que 19 (6,9%) habían desarrollado trastorno linfoproliferativo postrasplante (PTLD). De los 89 pacientes que se sabía que eran seronegativos para EBV antes del trasplante, se notificó que 13 (15,6%) habían desarrollado PTLD. Todos los pacientes que desarrollaron PTLD eran menores de 18 años.

No hay experiencia suficiente para recomendar el uso de Rapamune en niños y adolescentes (ver sección 4.2).

4.9 Sobredosis

Actualmente, hay una experiencia limitada en sobredosis. Un paciente experimentó un episodio de fibrilación auricular después de la ingestión de 150 mg de Rapamune. En general, los efectos adversos por sobredosificación, son los listados en la sección 4.8. En todos los casos de sobredosis, deben iniciarse medidas de soporte generales. Basándose en la baja solubilidad acuosa y en la alta unión a los eritrocitos y proteínas plasmáticas del Rapamune, se sospecha que Rapamune no será dializable en una cantidad significativa.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunosupresores, inmunosupresores selectivos. Código ATC: L04A A10.

Sirolimus inhibe la activación de las células T inducida por la mayoría de los estímulos, mediante el bloqueo de la transducción de señales intracelulares dependientes e independientes de calcio. Los estudios demuestran que sus efectos están mediados por un mecanismo diferente del de la ciclosporina, tacrolimus y otros agentes inmunosupresores. La evidencia experimental sugiere que sirolimus se une a la proteína citosólica específica FKPB-12 y que el complejo FKPB 12-sirolimus inhibe la activación de la Molécula Diana de la Rapamicina en mamíferos (mTOR), una quinasa crítica para la progresión del ciclo celular. La inhibición de mTOR resulta en el bloqueo de varias rutas específicas de transducción de señales. El resultado neto es la inhibición de la activación de los linfocitos, que da como resultado la inmunosupresión.

En animales, sirolimus tiene un efecto directo sobre la activación de las células T y B, suprimiendo reacciones mediadas por el sistema inmune tales como el rechazo de aloinjertos.

Ensayos clínicos

Se estudiaron pacientes que presentaron un riesgo inmunológico de bajo a moderado en el ensayo fase 3 de eliminación de ciclosporina-mantenimiento de Rapamune, que incluyó pacientes que recibieron un aloinjerto renal de un donante vivo o muerto. Además, se incluyeron receptores de re-trasplante cuyos injertos anteriores sobrevivieron durante al menos 6 meses tras el trasplante. La ciclosporina no se retiró en los pacientes que experimentaron episodios de rechazo agudos de Grado de Banff 3, que eran dependientes de diálisis, que tenían la creatinina sérica superior a 400 micromoles/l o que tenían una función renal inadecuada para justificar la retirada de ciclosporina. Los pacientes con riesgo inmunológico elevado de pérdida del injerto no se estudiaron en número suficiente en los ensayos de eliminación de ciclosporina-mantenimiento de Rapamune y no se recomiendan para este régimen de tratamiento.

A los 12, 24 y 36 meses, la supervivencia del injerto y del paciente fue similar para ambos grupos. A los 48 meses, hubo una diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia del injerto a favor del grupo de Rapamune seguido de la eliminación de ciclosporina en comparación con el grupo de tratamiento de Rapamune con ciclosporina (incluyendo y excluyendo la pérdida de seguimiento). Hubo una tasa significativamente más alta del primer episodio de rechazo confirmado por biopsia en el grupo de eliminación de la ciclosporina comparado con el grupo de mantenimiento de la ciclosporina durante el período post-aleatorización a los 12 meses (9,8% vs. 4,2%, respectivamente). Después, la diferencia entre ambos grupos no fue significativa.

La media de la tasa de filtración glomerular (TFG) calculada a los 12, 24, 36, 48 y 60 meses fue significativamente más elevada para los pacientes que recibieron Rapamune seguido de eliminación de

ciclosporina que aquellos pacientes del grupo de tratamiento de Rapamune con ciclosporina. En base a los análisis de datos a los 36 meses y siguientes, que mostraron una creciente diferencia en la supervivencia del injerto y en la función renal, así como una presión sanguínea significativamente más baja en el grupo de eliminación de ciclosporina, se decidió quitar a los sujetos del grupo de Rapamune con ciclosporina. A los 60 meses, la incidencia de neoplasias no cutáneas fue significativamente más elevada en la cohorte de pacientes que continuaron con la ciclosporina en comparación con la cohorte de aquellos pacientes a los que les fue retirada la ciclosporina (8,4% vs. 3,8%, respectivamente). Para el carcinoma de piel, la mediana de tiempo al primer suceso se retrasó significativamente.

Mediante un estudio aleatorizado, multicéntrico y controlado, estratificado en base a la TFG calculada al inicio del estudio (20-40 ml/min vs superior a 40 ml/min), se evaluó la seguridad y eficacia de la conversión del tratamiento de inhibidores de calcineurina a Rapamune en pacientes en mantenimiento con trasplante renal (6-120 meses tras el trasplante). El uso concomitante de agentes inmunosupresores incluyó micofenolato mofetil, azatioprina, y corticosteroides.

Se interrumpió el reclutamiento en el estrato de pacientes cuya TFG era menor de 40 ml/min, debido a un desequilibrio en los acontecimientos de seguridad (ver sección 4.8).

En el estrato de pacientes cuya TFG fue superior a 40 ml/min, la función renal no mejoró de forma global. Las tasas de rechazo agudo, pérdida del injerto, y muerte fueron similares a 1 y 2 años. Las reacciones adversas emergentes como consecuencia del tratamiento se dieron con más frecuencia durante los 6 primeros meses después de la conversión del tratamiento a Rapamune.

En el estrato de pacientes cuya TFG fue superior a 40 ml/min, la media y la mediana de los ratios proteína/creatinina en orina fueron significativamente más altos en el grupo de conversión con Rapamune comparados con aquellos que continuaron con inhibidores de calcineurina a los 24 meses (ver sección 4.4). También se notificó una nueva aparición de nefrosis (síndrome nefrótico) (ver sección 4.8).

A los 2 años, la tasa de neoplasias cutáneas no melanóticas fue significativamente más baja en el grupo de conversión a Rapamune comparado con el grupo que continuó con inhibidores de la calcineurina (1,8% y 6,9%). En el subgrupo de pacientes del estudio con una TFG superior a 40 ml/min y una excreción de proteínas urinaria normal, la TFG calculada fue más alta a los 1 y 2 años en pacientes convertidos a Rapamune que en el subgrupo correspondiente de pacientes que continuaron con los inhibidores de la calcineurina. Las tasas de rechazo agudo, pérdida del injerto, y muerte fueron similares, pero la excreción de proteínas urinarias se vio incrementada en el brazo de tratamiento con Rapamune de éste subgrupo.

En 2 estudios clínicos multicéntricos, los pacientes con trasplante renal *de novo* tratados con sirolimus, micofenolato mofetil (MMF), corticosteroides, y un antagonista del receptor de IL-2 tuvieron tasas de rechazo agudo significativamente más altas y tasas de muerte numéricamente más altas en comparación con los pacientes tratados con un inhibidor de calcineurina, MMF, corticosteroides, y un antagonista del receptor de IL-2 (ver sección 4.4). La función renal no fue mejor en el brazo de tratamiento con sirolimus *de novo* sin inhibidor de calcineurina.

En uno de estos estudios se utilizó una pauta de dosificación abreviada de daclizumab.

Población pediátrica

Se evaluó Rapamune en un ensayo clínico controlado de 36 meses incluyendo pacientes con trasplante renal menores de 18 años de edad que se consideraba que tenían alto riesgo inmunológico, definido como tener una historia de uno o más episodios de rechazo de aloinjerto agudos y/o la presencia de nefropatía crónica del aloinjerto en una biopsia renal. Los sujetos tenían que recibir Rapamune (concentraciones objetivo de sirolimus de 5 a 15 ng/ml) en combinación con un inhibidor de la calcineurina y corticosteroides o recibir inmunosupresión basada en inhibidor de la calcineurina sin Rapamune. El grupo de Rapamune no logró demostrar superioridad frente al grupo control en cuanto a la primera aparición de rechazo agudo confirmado por biopsia, pérdida de injerto o muerte. Se produjo una muerte en cada grupo. El uso de Rapamune en combinación con inhibidores de la calcineurina y corticosteroides se asoció con un aumento del riesgo de deterioro de la función renal, anomalías de

lípidos séricos (incluyendo, pero sin limitarse a, aumento de colesterol total y triglicéridos séricos) e infecciones del tracto urinario (ver sección 4.8).

Se observó una frecuencia inaceptablemente elevada de PTLD en un estudio de trasplante clínico pediátrico cuando se administró Rapamune en dosis completa a niños y adolescentes además de inhibidores de la calcineurina en dosis completa con basiliximab y corticosteroides (ver sección 4.8).

En una revisión retrospectiva de la enfermedad venooclusiva (VOD) hepática en pacientes que se sometieron a trasplante mieloablatoivo de células madre usando ciclosporina e irradiación corporal total, se observó un aumento de la incidencia de VOD hepática en los pacientes tratados con Rapamune, especialmente con el uso concomitante de metotrexato.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La mayoría de la información general de farmacocinética se ha obtenido utilizando Rapamune solución oral, la cual se resume en primer lugar. La información relacionada directamente con la formulación de comprimidos se resume específicamente en la sección *Comprimidos Orales*.

Solución oral

Después de la administración de Rapamune solución oral, sirolimus se absorbe rápidamente, con un tiempo hasta la concentración pico de 1 hora en sujetos sanos que recibieron dosis únicas y de 2 horas en pacientes con aloinjertos renales estables que recibieron dosis repetidas. La disponibilidad sistémica de sirolimus en combinación con administración simultánea de ciclosporina (Sandimmun), es de aproximadamente un 14 %. Tras la administración repetida, la concentración media en sangre de sirolimus aumenta aproximadamente 3 veces. La semivida final en los pacientes con trasplante renal estable tras dosis orales repetidas fue de 62 ± 16 h. Sin embargo, la semivida efectiva es más corta y las concentraciones medias en el estado estable se alcanzaron después de 5 a 7 días. La relación entre sangre y plasma (S/P) de 36 indica que sirolimus se distribuye ampliamente en los elementos celulares de la sangre.

Sirolimus es sustrato del citocromo P₄₅₀ IIIA (CYP3A4) y la glicoproteína P. Sirolimus se metaboliza ampliamente por O-desmetilación y/o hidroxilación. En sangre total se identificaron siete metabolitos principales incluyendo hidroxilo, desmetil e hidroxidesmetil. Sirolimus es el componente mayoritario en sangre total humana y constituye más del 90 % de la actividad inmunosupresora. Después de una dosis única de [¹⁴C]sirolimus en voluntarios sanos, se recuperó la mayor parte (91,1 %) de la radioactividad en heces, y solo se excretó una pequeña cantidad (2,2 %) en orina.

Los ensayos clínicos de Rapamune no incluyeron un número suficiente de pacientes mayores de 65 años para determinar si responderían de diferente forma que los pacientes jóvenes. Los datos de concentraciones valle de sirolimus en 35 pacientes mayores de 65 años con trasplante renal, fueron similares a los obtenidos en población adulta (n = 822) de 18 a 65 años de edad.

En pacientes pediátricos sometidos a diálisis (30 % - 50 % de reducción en la tasa de filtración glomerular) dentro de los intervalos de edad de 5 a 11 años y de 12 a 18 años, el valor medio de CL/F normalizado para el peso era mayor para pacientes pediátricos de menor edad (580 ml/h/kg) que para pacientes pediátricos mayores (450 ml/h/kg) en comparación con adultos (287 ml/h/kg). Hubo una gran variabilidad entre los individuos dentro de cada grupo de edad.

Se midieron las concentraciones de sirolimus en ensayos controlados en pacientes pediátricos con trasplante renal que también estaban recibiendo ciclosporina y corticosteroides. El objetivo para las concentraciones valle fue de 10-20 ng/ml. En el estado estacionario, 8 niños de 6-11 años de edad recibieron dosis medias \pm DE de $1,75 \pm 0,71$ mg/día ($0,064 \pm 0,018$ mg/kg, $1,65 \pm 0,43$ mg/m²) mientras que 14 adolescentes de 12-18 años de edad recibieron dosis medias \pm DE de $2,79 \pm 1,25$ mg/día ($0,053 \pm 0,0150$ mg/kg, $1,86 \pm 0,61$ mg/m²). Los niños más jóvenes tenían un CL/F normalizado para el peso (214 ml/h/kg) en comparación con los adolescentes (136 ml/h/kg). Estos datos indican que los niños más jóvenes pueden requerir dosis superiores ajustadas al peso corporal

que los adolescentes y adultos para alcanzar concentraciones objetivo similares. Sin embargo, el desarrollo de tales recomendaciones de dosificación especial para niños requiere más datos para confirmarse definitivamente.

En pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada (Clasificación de Child-Pugh A o B), los valores medios del AUC y el $t_{1/2}$ de sirolimus aumentaron un 61 % y un 43 %, respectivamente, y el valor de CL/F se redujo un 33 %, en comparación con los sujetos sanos normales. En pacientes con insuficiencia hepática grave (Clasificación de Child-Pugh C), los valores medios de AUC y de $t_{1/2}$ para sirolimus aumentaron un 210 % y un 170 %, respectivamente, y el valor de CL/F se redujo un 67 %, en comparación con los valores obtenidos en sujetos sanos normales. La prolongación de la semivida observada en pacientes con insuficiencia hepática produce un retraso en la consecución del estado estacionario

Los parámetros farmacocinéticos de sirolimus fueron similares en diversas poblaciones con función renal que varía de normal a ausente (pacientes sometidos a diálisis).

Comprimidos orales

Los comprimidos de 0,5 mg no son plenamente bioequivalentes con respecto a los de 1 mg, 2 mg y 5 mg al comparar sus C_{max} . Por tanto, no deben tomarse varios comprimidos de 0,5 mg para sustituir las demás dosis de Rapamune comprimidos.

En sujetos sanos, el grado medio de biodisponibilidad de sirolimus después de la administración de una dosis única de la formulación de comprimidos es de aproximadamente un 27% más alta en relación a la solución oral. El valor de la C_{max} disminuyó un 35% y el valor de t_{max} aumentó un 82%. La diferencia en la biodisponibilidad fue menos acusada en la administración en el estado estable a receptores de un trasplante renal, y se ha demostrado la equivalencia terapéutica en un estudio randomizado de 477 pacientes. Cuando se cambiaron pacientes entre las formulaciones de solución oral y de comprimidos, se recomendó administrar la misma dosis y verificar la concentración valle de sirolimus 1 ó 2 semanas después para asegurar que permanecía dentro de los intervalos objetivo recomendados. También cuando se cambie entre distintas concentraciones de comprimidos, se recomienda el control de dichas concentraciones.

En 24 voluntarios sanos que recibieron Rapamune comprimidos con una alimentación con alto contenido en grasa, La C_{max} , t_{max} y AUC mostró incrementos del 65%, 32% y 23%, respectivamente. Para minimizar la variabilidad, Rapamune comprimidos debe ser administrado consecuentemente con o sin comida. El zumo de pomelo afecta al metabolismo mediado por CYP3A4 y, por tanto, debería ser evitado.

Las concentraciones de sirolimus tras la administración de Rapamune comprimidos (5 mg) a sujetos sanos como dosis únicas son proporcionales a la dosis entre 5 y 40 mg.

Los ensayos clínicos con Rapamune no incluyeron un número suficiente de pacientes mayores de 65 años para determinar si responderían de forma diferente a los pacientes más jóvenes. Los comprimidos de Rapamune administrados a 12 pacientes con trasplante renal mayores de 65 años mostraron unos resultados similares a los de los pacientes adultos (n = 167) de 18 a 65 años de edad.

Terapia inicial (2 a 3 meses post-trasplante): En la mayoría de los pacientes que recibieron Rapamune comprimidos con una dosis de inducción de 6 mg seguida de una dosis inicial de mantenimiento de 2 mg, las concentraciones valle de sirolimus en sangre total alcanzaron rápidamente concentraciones en el estado estable en el intervalo objetivo recomendado (4 a 12 ng/mL, ensayo cromatográfico). Los parámetros farmacocinéticos de sirolimus tras la administración de dosis diarias de 2 mg de Rapamune comprimidos en combinación con ciclosporina microemulsión (4 horas antes de Rapamune comprimidos) y corticoesteroides en 13 pacientes con trasplante renal, basados en los datos recogidos al mes y a los tres meses después del trasplante, fueron: $C_{min,ss}$, $7,39 \pm 2,18$ ng/mL; $C_{max,ss}$, $15,0 \pm 4,9$ ng/mL; $t_{max,ss}$, $3,46 \pm 2,40$ horas; AUC t_{ss} 230 ± 67 ng•h/ml; CL/F/WT, 139 ± 63 ml/h/kg (parámetros calculados a partir de los resultados del ensayo LC-MS/MS). Los resultados

correspondientes para la solución oral en el mismo ensayo clínico fueron $C_{\min,ss}$ $5,40 \pm 2,50$ ng/ml, $C_{\max,ss}$ $14,4 \pm 5,3$ ng/ml, $t_{\max,ss}$ $2,12 \pm 0,84$ horas, $AUC_{\tau,ss}$ 194 ± 78 ng•h/ml, CL/F/W 173 ± 50 ml/h/kg. Las concentraciones valle de sirolimus en sangre total, determinadas por el ensayo LC/MS/MS, fueron significativamente correlacionadas ($r^2 = 0,85$) con $AUC_{t,ss}$.

En base a la monitorización de todos los pacientes durante el periodo de terapia concomitante con ciclosporina, la media (percentiles 10, 90) de concentraciones valle (expresado como valores del ensayo cromatográfico) y las dosis diarias fueron $8,6 \pm 3,0$ ng/ml (5,0 a 13 nmg/ml) y $2,1 \pm 0,70$ mg (1,5 a 2,7 mg), respectivamente (ver sección 4.2).

Terapia de mantenimiento: desde el mes 3 al mes 12, tras la discontinuación de la ciclosporina, la media (percentiles 10, 90) de concentraciones valle (expresado como valores del ensayo cromatográfico) y las dosis diarias fueron $19 \pm 4,1$ ng/ml (14 a 24 nmg/ml) y $8,2 \pm 4,2$ mg (3,6 a 13,6 mg), respectivamente (ver sección 4.2). Por lo tanto, la dosis de sirolimus fue aproximadamente 4 veces superior teniendo en cuenta tanto la ausencia de interacción farmacocinética con ciclosporina (incremento de 2 veces) como el requerimiento inmunosupresor aumentado en ausencia de ciclosporina (incremento de 2 veces).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Las reacciones adversas no observadas en ensayos clínicos, pero detectadas en animales con niveles de exposición similares a los clínicos y con posible repercusión en el uso clínico fueron las siguientes: vacuolación de islotes de células pancreáticas, degeneración tubular de los testículos, ulceración gastrointestinal, fracturas y callosidades óseas, hematopoyesis hepática y fosfolipidosis pulmonar.

Sirolimus no fue mutagénico en ensayos de mutación inversa de bacterias *in vitro*, en el ensayo de aberración cromosómica en células de ovario de hámster chino, en el ensayo de avance de mutación de células de linfoma de ratón o en el ensayo *in vivo* de micronúcleos de ratón.

Estudios de carcinogenicidad llevados a cabo en ratones y en ratas, mostraron un aumento de incidencias de linfomas (ratones machos y hembras), adenoma hepatocelular y carcinoma (ratones macho) y de leucemia granulocítica (ratones hembra). Es conocido que pueden esperarse tumores (linfomas) secundarios debidos al uso crónico de agentes inmunosupresores y han sido observados, en casos muy raros, en pacientes. En ratones, aumentaron las lesiones cutáneas ulcerosas crónicas. Los cambios pueden estar relacionados con la inmunosupresión crónica. En ratas, los adenomas celulares intersticiales testiculares probablemente fueron indicativos de una respuesta dependiente de la especie para los niveles de la hormona luteinizante y normalmente se consideran de importancia clínica limitada.

En estudios de toxicidad en la reproducción se observó una disminución de la fertilidad en ratas macho. En un estudio sobre ratas de 13 semanas se observaron reducciones parcialmente reversibles en los recuentos de espermatozoides. Se observaron reducciones de los pesos de los testículos y/o lesiones histológicas (por ejemplo, atrofia tubular y células gigantes en los túbulos) en ratas y en un estudio sobre monos. En ratas, sirolimus provocó embrio/fetotoxicidad que se manifestó como mortalidad y reducción del peso de los fetos (con retrasos asociados en la osificación esquelética). Ver sección 4.6.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Lactosa monohidrato
Macrogol
Estearato magnésico

Talco

Recubrimiento del comprimido:

Macrogol
Monooleato de glicerol
Barniz farmacéutico (goma laca [Shellac])
Sulfato cálcico
Celulosa microcristalina
Sacarosa
Dióxido de titanio
Poloxamer 188
 α - tocoferol
Povidona
Cera de carnauba

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Período de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.
Mantener el blister dentro del embalaje exterior para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blisters de policloruro de vinilo transparente (PVC)/polietileno(PE)/policlorotrifluoroetileno (Aclar)/ aluminio en formatos de 30 y 100 comprimidos. Posible comercialización solamente de algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/01/171/007-008

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 14 de marzo de 2001

Fecha de la última revalidación: 14 de marzo de 2006

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rapamune 2 mg comprimidos recubiertos.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene 2 mg de sirolimus.

Excipientes: cada comprimido contiene 86,4 mg de lactosa monohidrato y 214,4 mg de sacarosa.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto (comprimido).

Comprimido recubierto triangular de color entre amarillo y beige que lleva grabado en una cara "RAPAMUNE 2 mg".

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Rapamune está indicado para la profilaxis del rechazo de órganos en pacientes adultos que presentan de bajo a moderado riesgo inmunológico, sometidos a un trasplante renal. Se recomienda que Rapamune se utilice inicialmente en combinación con ciclosporina microemulsión y corticosteroides durante un período de 2 a 3 meses. Rapamune puede mantenerse como terapia de mantenimiento con corticosteroides sólo si la ciclosporina microemulsión puede interrumpirse progresivamente (ver las secciones 4.2 y 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe iniciarse y mantenerse bajo la dirección de un especialista apropiadamente cualificado en trasplantes.

Posología

Terapia inicial (2 a 3 meses post-trasplante): La pauta de dosificación usual de Rapamune es una dosis de inducción oral única de 6 mg, administrada tan pronto como sea posible después del trasplante, seguida de 2 mg una vez al día hasta que estén disponibles los resultados de monitorización terapéutica del medicamento (ver *Monitorización terapéutica del medicamento y ajuste de la dosis*). La dosis de Rapamune debe individualizarse entonces para obtener niveles valle en sangre total de 4 a 12 ng/ml (ensayo cromatográfico). La terapia con Rapamune debe optimizarse con un régimen de disminución de esteroides y ciclosporina microemulsión. El intervalo sugerido de concentración valle de ciclosporina para los 2-3 primeros meses después del trasplante son de 150-400 ng/ml (ensayo monoclonal o técnica equivalente) (ver sección 4.5).

Para minimizar la variabilidad, Rapamune debe tomarse a la misma hora en relación a la ciclosporina: 4 horas después de tomar la dosis de ciclosporina, y sistemáticamente con, o sin, alimentos (ver sección 5.2).

Terapia de mantenimiento

La ciclosporina debe interrumpirse progresivamente durante un período de 4 a 8 semanas y la dosis de Rapamune debe ajustarse para obtener niveles valle en sangre total de 12 a 20 ng/ml (ensayo

cromatográfico ver *Monitorización terapéutica del medicamento y ajuste de dosis*). Rapamune debe administrarse con corticosteroides. En los pacientes en los que el abandono de ciclosporina o bien no da resultado o no puede intentarse, la combinación de ciclosporina y Rapamune no debe mantenerse durante más de 3 meses después del trasplante. En tales pacientes, cuando resulte apropiado clínicamente, debe interrumpirse Rapamune e iniciarse un régimen inmunosupresor alternativo.

Monitorización terapéutica del medicamento y ajuste de dosis

Deben monitorizarse estrechamente los niveles de sirolimus en sangre total en las siguientes poblaciones:

- (1) en pacientes que presentan insuficiencia hepática
- (2) cuando se administran conjuntamente inductores o inhibidores del CYP3A4 y después de su interrupción (ver sección 4.5) y/o
- (3) si la dosis de ciclosporina se reduce notablemente o se elimina, ya que es más probable que estas poblaciones tengan necesidad de una dosificación especial

La monitorización terapéutica del medicamento no debe ser la única base para ajustar la terapia con sirolimus. Se debe prestar una especial atención a los signos/síntomas clínicos, biopsias tisulares y parámetros de laboratorio.

La mayoría de los pacientes que recibieron 2 mg de Rapamune 4 horas después de la ciclosporina tuvo concentraciones valle de sirolimus en sangre total dentro del intervalo objetivo de 4 a 12 ng/ml (expresado como valores del análisis cromatográfico). La terapia óptima requiere la monitorización de la concentración terapéutica del medicamento en todos los pacientes.

De manera óptima, los ajustes en la dosificación de Rapamune deben basarse en más de un único nivel valle obtenido después de más de 5 días de un cambio de dosificación anterior.

Los pacientes pueden ser cambiados de Rapamune solución oral a la formulación de comprimidos sobre una base de mg a mg. Se recomienda tomar una concentración valle 1 ó 2 semanas después del cambio a otras formulaciones o a otras dosificaciones de comprimidos para confirmar que la concentración valle está en el intervalo objetivo recomendado.

Tras la interrupción de la terapia de ciclosporina, se recomienda un intervalo objetivo de valle de 12 a 20 ng/ml (ensayo cromatográfico). La ciclosporina inhibe el metabolismo del sirolimus y por consiguiente, los niveles de sirolimus descenderán cuando la ciclosporina se interrumpa, a menos que se incremente la dosis de sirolimus. Por término medio, la dosis de sirolimus necesitará ser 4 veces mayor para responder tanto a la ausencia de interacción farmacocinética (incremento de 2 veces) como al aumento de la necesidad inmunosupresiva en ausencia de ciclosporina (incremento de 2 veces). La velocidad a la que se aumenta la dosis de sirolimus debe corresponder con la velocidad de eliminación de la ciclosporina.

Si durante la terapia de mantenimiento se requieren ajustes adicionales de la dosis (tras la interrupción de la ciclosporina), en la mayoría de los pacientes estos ajustes pueden basarse en una simple proporción: La nueva dosis de Rapamune = dosis actual x (concentración deseada/concentración actual). Además de una nueva dosis de mantenimiento debe considerarse una dosis de carga cuando sea necesario incrementar considerablemente las concentraciones valle de sirolimus: Dosis de carga de Rapamune = 3x (nueva dosis de mantenimiento- dosis de mantenimiento actual). La dosis máxima de Rapamune diaria no debe exceder los 40 mg. Si la dosis diaria estimada excede los 40 mg debido a la adición de la dosis de carga, la dosis de carga debería ser administrada en 2 días. Las concentraciones valle de sirolimus se deben monitorizar al menos 3 o 4 días después de la(s) dosis de carga.

Los intervalos recomendados de la concentración valle de 24 horas del sirolimus se basan en métodos cromatográficos. Se han utilizado varios métodos de ensayo para medir la concentración en sangre total de sirolimus. En la práctica clínica actual, las concentraciones en sangre total se miden tanto por métodos cromatográficos como con inmunoensayos. Los valores de concentración obtenidos mediante estas técnicas no son intercambiables. Cuando se use un método de inmunoensayo registrado, siempre se debe hacer referencia a la información del fabricante que relaciona los valores a un método

cromatográfico de referencia. Todas las concentraciones de sirolimus que se indican en esta ficha técnica fueron medidas utilizando métodos cromatográficos o han sido convertidas a equivalentes cromatográficos. Los ajustes al intervalo objetivo deben realizarse de acuerdo con el ensayo que se utilice para determinar las concentraciones valle de sirolimus.

Poblaciones especiales

Población negra

Hay escasa información que indique que los receptores de transplante renal de raza negra (predominantemente afroamericanos) requieran dosis y niveles valle más elevados de sirolimus para conseguir la misma eficacia que se observa en los pacientes que no son de raza negra. Actualmente, los datos de eficacia y seguridad son demasiado limitados para permitir recomendaciones específicas para el uso de sirolimus en los receptores de raza negra.

Uso en pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

Los ensayos clínicos con Rapamune solución oral no incluyeron el número suficiente de pacientes > de 65 años para determinar si ellos podrían responder de forma diferente a los pacientes jóvenes. Los datos de concentración de sirolimus en 35 pacientes con transplante renal > de 65 años fueron similares a los de la población adulta de entre 18 y 65 años (n = 822). Los comprimidos de Rapamune administrados a 12 pacientes con transplante renal mayores de 65 años proporcionaron resultados similares a los de los pacientes adultos (n=167) de entre 18 y 65 años.

Uso en pacientes con insuficiencia renal

No se requiere ningún ajuste de la dosis (ver sección 5.2).

Uso en pacientes con insuficiencia hepática

El aclaramiento de sirolimus puede estar reducido en pacientes con alteración de la función hepática (ver sección 5.2). En pacientes con insuficiencia hepática grave, se recomienda reducir la dosis de mantenimiento de Rapamune a la mitad, aproximadamente.

En pacientes con insuficiencia hepática, se recomienda monitorizar cuidadosamente los niveles valle de sirolimus en sangre total (ver *Monitorización terapéutica del medicamento*). No es necesario modificar la dosis de inducción de Rapamune.

Población pediátrica

No se han establecido la seguridad y la eficacia de Rapamune en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. Los datos disponibles actualmente se describen en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2, pero no pueden efectuarse recomendaciones posológicas.

Forma de administración

Rapamune es exclusivamente para uso oral.

No se ha determinado la biodisponibilidad para los comprimidos tras haberse machacado, masticado o partido y por tanto no puede recomendarse.

Para minimizar la variabilidad, Rapamune comprimidos debe tomarse sistemáticamente con, o sin, alimentos.

Debe evitarse el zumo de pomelo (ver sección 4.5).

No deben tomarse múltiples comprimidos de 0,5 mg para sustituir la dosis de 1 mg u otras dosis (ver sección 5.2).

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Rapamune no se ha estudiado adecuadamente en pacientes que presentan alto riesgo inmunológico, por lo que no se recomienda su uso en este grupo de pacientes (ver sección 5.1).

En pacientes que presentan retraso en la función del injerto, sirolimus puede retrasar la recuperación de la función renal.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han asociado con la administración de sirolimus, reacciones de hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas/anafilactoides, angioedema, dermatitis exfoliativa y vasculitis por hipersensibilidad (ver sección 4.8).

Tratamiento concomitante

Agentes inmunosupresores

En ensayos clínicos, sirolimus se ha administrado conjuntamente con los siguientes agentes: tacrolimus, ciclosporina, azatioprina, micofenolato mofetil, corticosteroides y anticuerpos citotóxicos. Sirolimus no se ha estudiado extensamente en combinación con otros agentes inmunosupresores.

Durante la administración concomitante de Rapamune y ciclosporina debe monitorizarse la función renal. En pacientes que presentan niveles elevados de creatinina sérica debe considerarse un ajuste apropiado del régimen de inmunosupresión. Debe tenerse precaución cuando se coadministran otros agentes, conocidos por tener un efecto perjudicial para la función renal.

Los pacientes tratados con ciclosporina y Rapamune durante un período de más de 3 meses tuvieron niveles más altos de creatinina sérica y tasas más bajas de filtración glomerular calculada en comparación con los pacientes tratados con ciclosporina y placebo o con controles de azatioprina. Los pacientes a los que se retiró con éxito la ciclosporina tuvieron niveles más bajos de creatinina sérica y tasas más altas de filtración glomerular calculada, así como una reducción en la incidencia de neoplasia, en comparación con los pacientes que seguían con ciclosporina. No se puede recomendar la coadministración continuada de ciclosporina y de Rapamune como terapia de mantenimiento.

En base a la información obtenida en ensayos clínicos posteriores, el uso de Rapamune, micofenolato mofetil, y corticosteroides, en combinación con inducción con anticuerpos frente al receptor de IL-2 (IL-2R Ac), no se recomienda en el marco del trasplante renal de novo (ver sección 5.1.).

Se recomienda realizar un control cuantitativo periódico de la excreción de proteínas urinarias. En un estudio de evaluación de la conversión de los inhibidores de calcineurina a Rapamune en pacientes en mantenimiento con trasplante renal, se observó como rasgo común un incremento en la excreción de proteínas urinarias entre los 6 y 24 meses posteriores a la conversión a Rapamune (ver sección 5.1). También se notificó una nueva aparición de síndrome nefrótico en el 2% de los pacientes del estudio (ver sección 4.8.). No se han establecido la seguridad y la eficacia de la conversión de inhibidores de calcineurina a Rapamune en pacientes en mantenimiento con trasplante renal.

El uso concomitante de Rapamune con un inhibidor de la calcineurina puede incrementar el riesgo de síndrome hemolítico urémico / púrpura trombocitopénica trombótica / microangiopatía trombótica (SHU/PTT/MAT) inducido por los inhibidores de la calcineurina.

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa

En los ensayos clínicos, la administración concomitante de Rapamune con inhibidores de la HMG-CoA reductasa y/o fibratos fue bien tolerada. Durante la terapia con Rapamune, con o sin CsA, los pacientes deben ser monitorizados para detectar posibles niveles elevados de lípidos, y los pacientes a los que se les administra un inhibidor de la HMG - CoA reductasa y/o fibrato, deben ser monitorizados

por el posible desarrollo de rhabdomiólisis y otros efectos adversos descritos en los respectivos Resúmenes de las Características de Producto de estos agentes.

Isoenzimas del citocromo P450

No se recomienda la co-administración de sirolimus con inhibidores potentes de CYP3A4 (tales como ketoconazol, voriconazol, itraconazol, telitromicina o claritromicina) o inductores de CYP3A4 (tales como rifampicina, rifabutina) (ver sección 4.5).

Inhibidores de la enzima convertora de la angiotensina (ACE)

La administración concomitante de sirolimus e inhibidores de la enzima convertora de la angiotensina ha dado lugar a reacciones del tipo de edema angioneurótico.

Vacunación

Los inmunosupresores pueden variar la respuesta a la vacunación. Durante el tratamiento con inmunosupresores, incluyendo Rapamune, la vacunación puede ser menos efectiva. Se debe evitar el uso de vacunas atenuadas durante el tratamiento con Rapamune.

Neoplasias malignas

El aumento de susceptibilidad a infecciones y el posible desarrollo de linfoma y de otros tumores, particularmente de la piel, pueden ser el resultado de la inmunosupresión (ver sección 4.8). Como es usual para los pacientes que presentan mayor riesgo de padecer cáncer de piel, debe limitarse la exposición a la luz solar y a la luz UV usando prendas protectoras y una pantalla solar con factor de protección elevado.

Infecciones

La supresión excesiva del sistema inmune también puede aumentar la susceptibilidad a la infección, incluyendo las infecciones oportunistas (bacterianas, fúngicas, virales y protozoarias), las infecciones mortales y la sepsis.

Entre estas enfermedades se encuentran la nefropatía asociada al virus BK y la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) al virus JC. Estas infecciones se relacionan a menudo con una elevada carga inmunosupresora total y pueden conducir a enfermedades graves o potencialmente mortales que los médicos deben tener en cuenta en los diagnósticos diferenciales en pacientes inmunodeprimidos con función renal deteriorada o síntomas neurológicos.

En pacientes que no recibieron profilaxis antimicrobiana, se han notificado casos de neumonía por *Pneumocystis carinii*. Por tanto, debe administrarse una profilaxis antimicrobiana para la neumonía producida por *Pneumocystis carinii* durante los 12 meses siguientes al trasplante.

Se recomienda profilaxis para el citomegalovirus (CMV) durante los 3 meses siguientes al trasplante, especialmente en pacientes con alto riesgo de enfermedad por CMV.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática, se recomienda monitorizar cuidadosamente los niveles valle de sirolimus en sangre total. En los pacientes con insuficiencia hepática grave, se recomienda la reducción de la dosis de mantenimiento a la mitad, en función de la reducción del aclaramiento (ver secciones 4.2 y 5.2). Dado que en estos pacientes se prolonga la semivida, tras una dosis de carga o un cambio de dosis deben monitorizarse los niveles del medicamento durante un periodo prolongado de tiempo, hasta que se alcancen concentraciones estables (ver secciones 4.2 y 5.2).

Poblaciones receptoras de trasplante de pulmón e hígado

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Rapamune como terapia inmunosupresora en pacientes sometidos a trasplante de hígado o pulmón, y por lo tanto, tales usos no están recomendados.

En dos ensayos clínicos de receptores de novo de trasplante de hígado, el uso de sirolimus con ciclosporina o tacrolimus se asoció con un incremento en trombosis de la arteria hepática, desembocando la mayoría en la pérdida del injerto o la muerte.

Un ensayo clínico en pacientes con trasplante de hígado aleatorizados a conversión desde un régimen basado en un inhibidor de la calcineurina CNI a un régimen basado en sirolimus frente a la continuación de un régimen basado en CNI entre 6 y 144 meses tras el trasplante de hígado no demostró superioridad en la tasa de filtración glomerular (TFG) ajustada a la basal a los 12 meses (-4,45 ml/min. y -3,07 ml/min., respectivamente). El ensayo tampoco demostró la no inferioridad de la tasa combinada de pérdida del injerto, pérdida del seguimiento, o muerte para el grupo de conversión con sirolimus en comparación con el grupo de continuación con CNI. La tasa de muerte en el grupo de conversión a sirolimus fue superior que en el grupo de continuación con CNI, aunque las tasas no eran significativamente diferentes. Las tasas de interrupción prematura del ensayo, de acontecimientos adversos globales (e infecciones, específicamente), y rechazo agudo del injerto probado por biopsia a los 12 meses fueron significativamente superiores en el grupo de conversión a sirolimus en comparación con el grupo de continuación con CNI.

Se han notificado casos de dehiscencia de la anastomosis bronquial, la mayoría de ellos mortales, cuando se ha utilizado sirolimus como parte de un régimen inmunosupresor, en pacientes con trasplante *de novo* de pulmón.

Efectos sistémicos

Se han notificado casos de alteración o retraso en la cicatrización de heridas en pacientes que recibían Rapamune, incluyendo linfocele y dehiscencia de heridas. Basándose en los datos de la bibliografía médica los pacientes con un Índice de Masa Corporal (IMC) superior a 30 kg/m² pueden presentar mayor riesgo de cicatrización anómala de heridas.

También se han notificado casos de acumulación de fluidos, incluso edema periférico, linfedema, derrame pleural y derrame pericárdico (incluyendo derrames hemodinámicamente significativos en niños y adultos), en pacientes que recibieron Rapamune.

El uso de Rapamune en pacientes sometidos a trasplante renal se ha asociado con un incremento de los niveles séricos de colesterol y de triglicéridos que puede requerir tratamiento. Los pacientes que reciban Rapamune deben ser monitorizados en cuanto a hiperlipidemia, utilizando tests de laboratorio y, si se detectase hiperlipidemia, deben adoptarse medidas como dieta, ejercicio o agentes reductores de lípidos. En pacientes con hiperlipidemia establecida, antes de iniciar un tratamiento inmunosupresor, incluyendo Rapamune, debe considerarse el riesgo/beneficio. De la misma manera, en pacientes con hiperlipidemia refractaria grave debe reevaluarse el riesgo/beneficio para continuar el tratamiento con Rapamune.

Sacarosa y Lactosa

Los comprimidos de sirolimus contienen 214,4 mg de sacarosa y 86,4 mg de lactosa.

Sacarosa

Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa, malabsorción de glucosa-galactosa o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa no deben tomar este medicamento.

Lactosa

Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Sirolimus es extensamente metabolizado en la pared intestinal y en el hígado por la isoenzima CYP3A4. Sirolimus es también un sustrato de la bomba de flujo multifármaco, glicoproteína P (gp-P) situada en el intestino delgado. Por tanto, la absorción y posterior eliminación de sirolimus pueden estar influenciadas por las sustancias que afectan a estas proteínas. Los inhibidores de CYP3A4 (tales como ketoconazol, voriconazol, itraconazol, telitromicina o claritromicina) disminuyen el metabolismo de sirolimus e incrementan los niveles de sirolimus. Los inductores de CYP3A4 (tales como rifampicina o rifabutina) incrementan el metabolismo de sirolimus y disminuyen los niveles de sirolimus. No se recomienda la co-administración de sirolimus con inhibidores potentes de CYP3A4 o inductores de CYP3A4 (Ver sección 4.4).

Rifampicina (inductor de CYP3A4)

La administración de dosis repetidas de rifampicina redujo las concentraciones de sirolimus en sangre total después de una dosis única de 10 mg de solución oral de Rapamune. La rifampicina aumentó el aclaramiento de sirolimus aproximadamente 5,5 veces y redujo el AUC y la $C_{\text{máx}}$ aproximadamente un 82 % y un 71 %, respectivamente. No se recomienda la co-administración de sirolimus y rifampicina (ver sección 4.4).

Ketoconazol (inhibidor de CYP3A4)

La administración de dosis repetidas de ketoconazol afectó significativamente a la tasa y grado de absorción y de exposición de sirolimus de la solución oral de Rapamune, tal como se refleja en los aumentos de los valores de $C_{\text{máx}}$, $T_{\text{máx}}$ y AUC de sirolimus de 4,4; 1,4 y 10,9 veces, respectivamente. No se recomienda la co-administración de sirolimus y ketoconazol (ver sección 4.4).

Voriconazol (inhibidor de CYP3A4)

Se ha notificado que la co-administración de sirolimus (una única dosis de 2 mg) con la administración de múltiples dosis de voriconazol oral (400 mg cada 12 horas durante 1 día, 100 mg cada 12 horas durante 8 días) en sujetos sanos incrementa la C_{max} y el AUC de sirolimus entre 7 y 11 veces, respectivamente. No se recomienda la co-administración de sirolimus y voriconazol (ver sección 4.4).

Diltiazem (inhibidor de CYP3A4)

La administración oral simultánea de 10 mg de solución oral de Rapamune y 120 mg de diltiazem, afectó significativamente la biodisponibilidad de sirolimus. Los valores de $C_{\text{máx}}$, $t_{\text{máx}}$ y AUC aumentaron 1,4; 1,3 y 1,6 veces, respectivamente. Sirolimus no afectó la farmacocinética del diltiazem o de sus metabolitos desacetildiltiazem y desmetildiltiazem. Si se administra diltiazem, deben monitorizarse los niveles de sirolimus en sangre y puede ser necesario un ajuste de dosis.

Verapamilo (inhibidor de CYP3A4)

La administración de múltiples dosis de verapamilo y sirolimus solución oral afectó significativamente la tasa y el grado de absorción de ambos fármacos. La $C_{\text{máx}}$, t_{max} y el AUC de sirolimus en sangre total aumentaron 2,3, 1,1 y 2,2 veces, respectivamente. Tanto la $C_{\text{máx}}$ como el AUC de verapamilo en plasma S(-) aumentaron 1,5 veces y la t_{max} disminuyó un 24%. Los niveles de sirolimus deben ser monitorizados y deben considerarse reducciones adecuadas de dosis en ambos medicamentos.

Eritromicina (inhibidor de CYP3A4)

La administración de múltiples dosis de eritromicina y sirolimus solución oral aumentó significativamente la tasa y el grado de absorción de ambos fármacos. La $C_{\text{máx}}$, t_{max} y el AUC de sirolimus en sangre total aumentaron 4,4, 1,4 y 4,2 veces, respectivamente. La $C_{\text{máx}}$, el t_{max} y el AUC de eritromicina base en plasma aumentaron 1,6, 1,3 y 1,7 veces, respectivamente. Los niveles de sirolimus deben ser monitorizados y deben considerarse reducciones de dosis adecuadas en ambos medicamentos.

Ciclosporina (sustrato de CYP3A4)

La tasa y grado de absorción se incrementaron incrementados por la ciclosporina A (CsA). La administración de 5 mg de sirolimus simultáneamente con ciclosporina (300mg), de 5 mg de sirolimus a las 2 h de la ciclosporina (300mg) y de 10 mg de sirolimus a las 4 h de la ciclosporina (300mg) produjeron un incremento en el AUC de sirolimus de 183%, 141% y 80% respectivamente. El efecto de la ciclosporina también se reflejó en los incrementos de la C_{max} y del t_{max} . Cuando se administró 2 horas antes de la administración de la ciclosporina, la C_{max} y el AUC de sirolimus no se vieron afectadas. Una dosis única de sirolimus administrada, voluntarios sanos, simultáneamente o con 4 horas de diferencia, no afectó la farmacocinética de la ciclosporina (microemulsión). Se recomienda administrar Rapamune 4 horas después de la ciclosporina (microemulsión).

Anticonceptivos orales

No se observó ninguna interacción farmacocinética clínicamente significativa entre Rapamune solución oral y 0,3 mg de norgestrel/0,03 mg de etinilestradiol. Aunque, los resultados de un estudio de interacción de dosis única del fármaco con un anticonceptivo oral sugieren que no hay interacciones farmacocinéticas, los resultados no pueden excluir la posibilidad de cambios en la farmacocinética que puedan afectar la eficacia del anticonceptivo oral durante un tratamiento a largo plazo con Rapamune.

Otras interacciones posibles

Los inhibidores moderados y débiles de CYP3A4 pueden reducir el metabolismo y aumentar los niveles en sangre de sirolimus (p. ej. **bloqueantes de los canales de calcio**: nifedipina; **agentes antifúngicos**: clotrimazol, fluconazol; **antibióticos**: troleandomicina; **otras sustancias**: bromocriptina, cimetidina, danazol, **inhibidores de proteasa**).

Los inductores de CYP3A4 pueden aumentar el metabolismo y reducir los niveles en sangre de sirolimus (p. ej. Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) **anticonvulsivos**: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína).

Aunque sirolimus inhibe *in vitro* el citocromo hepático microsomal P₄₅₀, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4/5, no se espera que *in vivo* el principio activo inhiba la actividad de estas isoenzimas, ya que las concentraciones de sirolimus, necesarias para producir la inhibición, son mucho más elevadas que las observadas en pacientes que reciben dosis terapéuticas de Rapamune. Los inhibidores de gp-P pueden disminuir el flujo de sirolimus de células intestinales y aumentar los niveles de sirolimus.

El zumo de pomelo afecta al metabolismo mediado por CYP3A4 y por tanto debe ser evitado.

Pueden observarse interacciones farmacocinéticas con agentes procinéticos gastrointestinales como cisaprida y metoclopramida.

No se han observado interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre sirolimus y algunas de las siguientes sustancias: aciclovir, atorvastatina, digoxina, glibenclamida, metilprednisolona, nifedipino, prednisolona, y trimetoprim/sulfametoxazol.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Durante el tratamiento con Rapamune y durante las 12 semanas siguientes a la interrupción del mismo, debe utilizarse un método anticonceptivo eficaz (ver sección 4.5).

Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de sirolimus en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo en seres humanos. Rapamune no debe utilizarse durante el embarazo, a no ser que sea claramente necesario. Durante el tratamiento con Rapamune y durante las 12 semanas siguientes a la interrupción del mismo, debe utilizarse un método anticonceptivo eficaz.

Lactancia

Después de la administración de sirolimus radiomarcado a ratas lactantes, se detectó radioactividad en la leche. No se sabe si sirolimus se excreta en la leche humana. Dado el potencial de sirolimus para provocar reacciones adversas en lactantes, la lactancia debe ser interrumpida durante el tratamiento con sirolimus.

Fertilidad

Se han observado alteraciones de los parámetros del espermatozoides en algunos pacientes tratados con Rapamune. En la mayoría de los casos estos efectos han sido reversibles al interrumpir Rapamune (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se desconoce la influencia de Rapamune en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentes notificadas (ocurren en >10% de los pacientes) son la trombocitopenia, anemia, fiebre, hipertensión, hipocalemia, hipofosfatemia, infecciones del tracto urinario, hipercolesterolemia, hiperglucemia, hipertrigliceridemia, dolor abdominal, linfocitopenia, edema periférico, artralgia, acné, diarrea, dolor, estreñimiento, náuseas, cefalea, aumento de la creatinina en sangre y aumento de la lactato deshidrogenasa (LDH) en sangre.

La incidencia de algunas reacciones adversas puede verse aumentada según aumenta el nivel de sirolimus.

La siguiente lista de reacciones adversas se basa en la experiencia de los ensayos clínicos realizados y en la experiencia post-comercialización. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

En las distintas clases de órganos y sistemas, se enumeran las reacciones adversas por intervalos de frecuencia (número de pacientes que se prevé que presenten la reacción) conforme a las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

La mayoría de los pacientes fueron sometidos a regímenes de inmunosupresión administrando Rapamune en combinación con otros agentes inmunosupresores.

Clasificación de órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia No conocida
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto urinario	Sepsis Pneumonía Pielonefritis Herpes simplex Infecciones			Enterocolitis por <i>Clostridium difficile</i>

		fúngicas, virales y bacterianas (tales como infecciones por micobacterias, incluyendo tuberculosis, virus Epstein Barr, CMV y Herpes zoster)			
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)		Cáncer de piel*	Linfoma* / trastorno linfoproliferativo postransplante		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia Anemia	Púrpura trombocitopénica trombótica/síndrome hemolítico urémico Leucopenia Neutropenia	Pancitopenia		
Trastornos del sistema inmunológico				Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas/anafilactoides, angioedema, dermatitis exfoliativa y vasculitis por hipersensibilidad (ver sección 4.4)	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipocalemia Hipofosfatemia Hipercolesterolemia Hiperglucemia Hipertrigliceridemia	Diabetes mellitus			
Alteraciones del sistema nervioso	Cefalea				
Trastornos cardiacos		Taquicardia	Derrame pericárdico (incluyendo derrames hemodinámicamente significativos en niños y adultos),		
Trastornos vasculares	Linfocele Hipertensión	Trombosis venosa profunda	Embolia pulmonar	Linfedema	
Trastornos		Neumonía*	Hemorragia	Proteinosis	

respiratorios, torácicos y mediastínicos		Derrame pleural Epistaxis	pulmonar	alveolar	
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal Diarrea Estreñimiento Náuseas	Estomatitis Ascitis	Pancreatitis		
Trastornos hepatobiliares		Test anormales de la función hepática			Fallo hepático*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Acné	Erupción			
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Necrosis ósea			
Trastornos renales y urinarios		Proteinuria	Síndrome nefrótico (ver sección 4.4)		Glomeruloesclerosis focal y segmentaria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Edema periférico Pirexia Dolor	Cicatrización anormal Edema Fiebre			
Exploraciones complementarias	Aumento de la lactato deshidrogenasa en sangre. Aumento de la creatinina en sangre	Aumento de Aspartato aminotransferasa Aumento de Alanino aminotransferasa			

* Véase la sección siguiente

Descripción de determinadas reacciones adversas

La inmunosupresión aumenta la susceptibilidad al desarrollo de linfoma y otros tumores, en particular de la piel (ver sección 4.4).

En pacientes tratados con inmunosupresores, incluyendo Rapamune, se han notificado casos de nefropatía asociada a virus BK, así como casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociada a virus JC.

Se han notificado casos de hepatotoxicidad, el riesgo puede incrementarse conforme se incrementa el nivel valle de sirolimus. Se han notificado casos raros de necrosis hepática mortal con niveles valle de sirolimus elevados.

Han aparecido casos de neumopatía intersticial de etiología infecciosa no identificada (incluyendo neumonitis y raramente bronquiolitis obliterante con neumonía organizativa (BONO) y fibrosis pulmonar), algunas de ellas mortales, en pacientes con terapias inmunosupresoras que incluían Rapamune. En algunos casos, la neumopatía intersticial se resolvió con la reducción de la dosis o la suspensión de Rapamune. El riesgo podría incrementarse conforme los niveles valle de sirolimus aumentan.

Se han notificado casos de cicatrización anormal posterior a la cirugía de trasplante, incluyendo dehiscencia fascial, hernia quirúrgica y dehiscencia anastomótica (por ejemplo de heridas, vascular, de los conductos respiratorios, ureteral, biliar).

Se han observado alteraciones de los parámetros del espermatozoides en algunos pacientes tratados con Rapamune. En la mayoría de los casos estos efectos han sido reversibles al interrumpir Rapamune (ver sección 5.3).

En pacientes con retraso en la función del injerto, sirolimus puede retrasar la recuperación de la función renal.

El uso concomitante de sirolimus con un inhibidor de la calcineurina puede incrementar el riesgo de SHU/PTT/MAT asociados a inhibidores de la calcineurina.

Se han notificado casos de glomeruloesclerosis focal y segmentaria.

También hay informes de acumulación de fluidos, incluyendo edema periférico, linfedema, derrame pleural y derrames pericárdicos (incluyendo derrames hemodinámicamente significativos en niños y adultos) en pacientes que recibieron Rapamune.

En un estudio que evalúa la seguridad y eficacia de la conversión de inhibidores de calcineurina a sirolimus (niveles deseados de 12 – 20 ng/ml) en el mantenimiento de pacientes con trasplante renal, se cesó el reclutamiento en un subgrupo de pacientes (n = 90) con una tasa de filtrado glomerular basal de menos de 40 ml/min (ver sección 5.1). Hubo una tasa mayor de efectos adversos serios, incluyendo neumonía, rechazo agudo, pérdida del injerto y muerte en el brazo de tratamiento con sirolimus (n = 60, mediana de tiempo post-trasplante: 36 meses).

Población pediátrica

No se han realizado en niños o adolescentes (menores de 18 años de edad) ensayos clínicos controlados con posología comparable a la indicada actualmente para el uso de Rapamune en adultos- es decir, en combinación con ciclosporina y corticosteroides durante 2 a 3 meses después del trasplante, seguido de retirada de ciclosporina-

Se evaluó la seguridad en un ensayo clínico controlado incluyendo pacientes con trasplante renal \leq 18 años de edad que se consideraba que tenían alto riesgo inmunológico, definido como una historia de uno o más episodios de rechazo de aloinjerto agudos y/o la presencia de nefropatía crónica del aloinjerto en una biopsia renal (ver sección 5.1). El uso de Rapamune en combinación con inhibidores de la calcineurina y corticosteroides se asoció con un aumento del riesgo de deterioro de la función renal, anomalías de lípidos séricos (incluyendo, pero sin limitarse a, aumento de colesterol y triglicéridos séricos) e infecciones del tracto urinario. El régimen de tratamiento estudiado (uso continuo de Rapamune en combinación con inhibidor de la calcineurina) no está indicado para pacientes adultos o pediátricos (ver sección 4.1).

En otro estudio en niños y adolescentes de 20 años de edad y menores que pretendía evaluar la seguridad de la retirada progresiva de corticosteroides (comenzando a los seis meses tras el trasplante) a partir de un régimen inmunosupresor iniciado en el trasplante que incluía una inmunosupresión de dosis completa tanto con Rapamune como con un inhibidor de la calcineurina en combinación con inducción con basiliximab, de los 274 pacientes incluidos, se notificó que 19 (6,9%) habían desarrollado trastorno linfoproliferativo postrasplante (PTLD). De los 89 pacientes que se sabía que eran seronegativos para EBV antes del trasplante, se notificó que 13 (15,6%) habían desarrollado PTLT. Todos los pacientes que desarrollaron PTLT eran menores de 18 años.

No hay experiencia suficiente para recomendar el uso de Rapamune en niños y adolescentes (ver sección 4.2).

4.9 Sobredosis

Actualmente, hay una experiencia limitada en sobredosis. Un paciente experimentó un episodio de fibrilación auricular después de la ingestión de 150 mg de Rapamune. En general, los efectos adversos por sobredosificación, son los listados en la sección 4.8. En todos los casos de sobredosis, deben iniciarse medidas de soporte generales. Basándose en la baja solubilidad acuosa y en la alta unión a los eritrocitos y proteínas plasmáticas del Rapamune, se sospecha que Rapamune no será dializable en una cantidad significativa.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunosupresores, inmunosupresores selectivos. Código ATC: L04A A10.

Sirolimus inhibe la activación de las células T inducida por la mayoría de los estímulos, mediante el bloqueo de la transducción de señales intracelulares dependientes e independientes de calcio. Los estudios demuestran que sus efectos están mediados por un mecanismo diferente del de la ciclosporina, tacrolimus y otros agentes inmunosupresores. La evidencia experimental sugiere que sirolimus se une a la proteína citosólica específica FKBP-12 y que el complejo FKBP 12-sirolimus inhibe la activación de la Molécula Diana de la Rapamicina en mamíferos (mTOR), una quinasa crítica para la progresión del ciclo celular. La inhibición de mTOR resulta en el bloqueo de varias rutas específicas de transducción de señales. El resultado neto es la inhibición de la activación de los linfocitos, que da como resultado la inmunosupresión.

En animales, sirolimus tiene un efecto directo sobre la activación de las células T y B, suprimiendo reacciones mediadas por el sistema inmune tales como el rechazo de aloinjertos.

Ensayos clínicos

Se estudiaron pacientes que presentaron un riesgo inmunológico de bajo a moderado en el ensayo fase 3 de eliminación de ciclosporina-mantenimiento de Rapamune, que incluyeron pacientes que recibieron un aloinjerto renal de un donante vivo o muerto. Además, se incluyeron receptores de re-trasplante cuyos injertos anteriores sobrevivieron durante al menos 6 meses tras el trasplante. La ciclosporina no se retiró en los pacientes que experimentaron episodios de rechazo agudos de Grado de Banff 3, que eran dependientes de diálisis, que tenían la creatinina sérica superior a 400 micromoles/l o que tenían una función renal inadecuada para justificar la retirada de ciclosporina. Los pacientes con riesgo inmunológico elevado de pérdida del injerto no se estudiaron en número suficiente en los ensayos de eliminación de ciclosporina-mantenimiento de Rapamune y no se recomiendan para este régimen de tratamiento.

A los 12, 24 y 36 meses, la supervivencia del injerto y del paciente fue similar para ambos grupos. A los 48 meses, hubo una diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia del injerto a favor del grupo de Rapamune seguido de la eliminación de ciclosporina en comparación con el grupo de tratamiento de Rapamune con ciclosporina (incluyendo y excluyendo la pérdida de seguimiento). Hubo una tasa significativamente más alta del primer episodio de rechazo confirmado por biopsia en el grupo de eliminación de la ciclosporina comparado con el grupo de mantenimiento de la ciclosporina durante el período post-aleatorización a los 12 meses (9,8% vs. 4,2%, respectivamente). Después, la diferencia entre ambos grupos no fue significativa.

La media de la tasa de filtración glomerular (TFG) calculada a los 12, 24, 36, 48 y 60 meses fue significativamente más elevada para los pacientes que recibieron Rapamune seguido de eliminación de ciclosporina que aquellos pacientes del grupo de tratamiento de Rapamune con ciclosporina. En base a los análisis de datos a los 36 meses y siguientes, que mostraron una creciente diferencia en la supervivencia del injerto y en la función renal, así como una presión sanguínea significativamente más baja en el grupo de eliminación de ciclosporina, se decidió quitar a los sujetos del grupo de Rapamune con ciclosporina. A los 60 meses, la incidencia de neoplasias no cutáneas fue significativamente más

elevada en la cohorte de pacientes que continuaron con la ciclosporina en comparación con la cohorte de aquellos pacientes a los que les fue retirada la ciclosporina (8,4% vs. 3,8%, respectivamente). Para el carcinoma de piel, la mediana de tiempo al primer suceso se retrasó significativamente.

Mediante un estudio aleatorizado, multicéntrico y controlado, estratificado en base a la TFG calculada al inicio del estudio (20-40 ml/min vs >40 ml/min), se evaluó la seguridad y eficacia de la conversión del tratamiento de inhibidores de calcineurina a Rapamune en pacientes en mantenimiento con trasplante renal (6-120 meses tras el trasplante). El uso concomitante de agentes inmunosupresores incluyó micofenolato mofetil, azatioprina, y corticosteroides.

Se interrumpió el reclutamiento en el estrato de pacientes cuya TFG era menor de 40 ml/min, debido a un desequilibrio en los acontecimientos de seguridad (ver sección 4.8).

En el estrato de pacientes cuya TFG fue superior a 40 ml/min, la función renal del grupo global no mejoró. Las tasas de rechazo agudo, pérdida del injerto, y muerte fueron similares a 1 y 2 años. Las reacciones adversas emergentes como consecuencia del tratamiento se dieron con más frecuencia durante los 6 primeros meses después de la conversión del tratamiento a Rapamune.

En el estrato de pacientes cuya TFG fue superior a 40 ml/min, la media y la mediana de los ratios proteína/creatinina en orina fueron significativamente más altos en el grupo de conversión con Rapamune comparados con aquellos que continuaron con inhibidores de calcineurina a los 24 meses (ver sección 4.4). También se notificó una nueva aparición de nefrosis (síndrome nefrótico) (ver sección 4.8.).

A los 2 años, la tasa de neoplasias cutáneas no melanóticas fue significativamente más baja en el grupo de conversión a Rapamune comparado con el grupo que continuó con inhibidores de la calcineurina (1,8% y 6,9%). En el subgrupo de pacientes del estudio con una FG superior a 40 ml/min y una excreción de proteínas urinaria normal, la FG calculada fue más alta a los 1 y 2 años en pacientes convertidos a Rapamune que en el subgrupo correspondiente de pacientes que continuaron con los inhibidores de la calcineurina. Las tasas de rechazo agudo, pérdida del injerto, y muerte fueron similares, pero la excreción de proteínas urinarias se vio incrementada en el brazo de tratamiento con Rapamune de éste subgrupo.

En 2 estudios clínicos multicéntricos, los pacientes con trasplante renal *de novo* tratados con Rapamune, micofenolato mofetil (MMF), corticosteroides, y un antagonista del receptor de IL-2 tuvieron tasas de rechazo agudo significativamente más altas y tasas de muerte numéricamente más altas en comparación con los pacientes tratados con un inhibidor de calcineurina, MMF, corticosteroides, y un antagonista del receptor de IL-2 (ver sección 4.4). La función renal no fue mejor en el brazo de tratamiento con Rapamune *de novo* sin inhibidor de calcineurina.

En uno de estos estudios se utilizó una pauta de dosificación abreviada de daclizumab.

Población pediátrica

Se evaluó Rapamune en un ensayo clínico controlado de 36 meses incluyendo pacientes con trasplante renal menores de 18 años de edad que se consideraba que tenían alto riesgo inmunológico, definido como tener una historia de uno o más episodios de rechazo de aloinjerto agudos y/o la presencia de nefropatía crónica del aloinjerto en una biopsia renal. Los sujetos tenían que recibir Rapamune (concentraciones objetivo de sirolimus de 5 a 15 ng/ml) en combinación con un inhibidor de la calcineurina y corticosteroides o recibir inmunosupresión basada en inhibidor de la calcineurina sin Rapamune. El grupo de Rapamune no logró demostrar superioridad frente al grupo control en cuanto a la primera aparición de rechazo agudo confirmado por biopsia, pérdida de injerto o muerte. Se produjo una muerte en cada grupo. El uso de Rapamune en combinación con inhibidores de la calcineurina y corticosteroides se asoció con un aumento del riesgo de deterioro de la función renal, anomalías de lípidos séricos (incluyendo, pero sin limitarse a, aumento de colesterol total y triglicéridos séricos) e infecciones del tracto urinario (ver sección 4.8).

Se observó una frecuencia inaceptablemente elevada de PTLD en un estudio de trasplante clínico pediátrico cuando se administró Rapamune en dosis completa a niños y adolescentes además de inhibidores de la calcineurina en dosis completa con basiliximab y corticosteroides (ver sección 4.8).

En una revisión retrospectiva de la enfermedad venooclusiva (VOD) hepática en pacientes que se sometieron a trasplante mieloablatoivo de células madre usando ciclosfosfamida e irradiación corporal total, se observó un aumento de la incidencia de VOD hepática en los pacientes tratados con Rapamune, especialmente con el uso concomitante de metotrexato.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La mayoría de la información general de farmacocinética se ha obtenido utilizando Rapamune solución oral, la cual se resume en primer lugar. La información relacionada directamente con la formulación de comprimidos se resume específicamente en la sección *Comprimidos Orales*.

Solución oral

Después de la administración de Rapamune solución oral, sirolimus se absorbe rápidamente, con un tiempo hasta la concentración pico de 1 hora en sujetos sanos que recibieron dosis únicas y de 2 horas en pacientes con aloinjertos renales estables que recibieron dosis repetidas. La disponibilidad sistémica de sirolimus en combinación con administración simultánea de ciclosporina (Sandimmun), es de aproximadamente un 14 %. Tras la administración repetida, la concentración media en sangre de sirolimus aumenta aproximadamente 3 veces. La semivida final en los pacientes con trasplante renal estable tras dosis orales repetidas fue de 62 ± 16 horas. Sin embargo, la semivida efectiva es más corta y las concentraciones medias en el estado estable se alcanzaron después de 5 a 7 días. La relación entre sangre y plasma (S/P) de 36 indica que sirolimus se distribuye ampliamente en los elementos celulares de la sangre.

Sirolimus es sustrato del citocromo P₄₅₀ IIIA (CYP3A4) y la glicoproteína P. Sirolimus se metaboliza ampliamente por O-desmetilación y/o hidroxilación. En sangre total se identificaron siete metabolitos principales incluyendo hidroxilo, desmetil e hidroxidesmetil. Sirolimus es el componente mayoritario en sangre total humana y constituye más del 90 % de la actividad inmunosupresora. Después de una dosis única de [¹⁴C]sirolimus en voluntarios sanos, se recuperó la mayor parte (91,1 %) de la radioactividad en heces, y solo se excretó una pequeña cantidad (2,2 %) en orina.

Los ensayos clínicos de Rapamune no incluyeron un número suficiente de pacientes mayores de 65 años para determinar si responderían de diferente forma que los pacientes jóvenes. Los datos de concentraciones valle de sirolimus en 35 pacientes mayores de 65 años con trasplante renal, fueron similares a los obtenidos en población adulta (n = 822) de 18 a 65 años de edad.

En pacientes pediátricos sometidos a diálisis (30 % - 50 % de reducción en la tasa de filtración glomerular) dentro de los intervalos de edad de 5 a 11 años y de 12 a 18 años, el valor medio de CL/F normalizado para el peso era mayor para pacientes pediátricos de menor edad (580 ml/h/kg) que para pacientes pediátricos mayores (450 ml/h/kg) en comparación con adultos (287 ml/h/kg). Hubo una gran variabilidad entre los individuos dentro de cada grupo de edad.

Se midieron las concentraciones de sirolimus en ensayos controlados en pacientes pediátricos con trasplante renal que también estaban recibiendo ciclosporina y corticosteroides. El objetivo para las concentraciones valle fue de 10-20 ng/ml. En el estado estacionario, 8 niños de 6-11 años de edad recibieron dosis medias \pm DE de $1,75 \pm 0,71$ mg/día ($0,064 \pm 0,018$ mg/kg, $1,65 \pm 0,43$ mg/m²) mientras que 14 adolescentes de 12-18 años de edad recibieron dosis medias \pm DE de $2,79 \pm 1,25$ mg/día ($0,053 \pm 0,0150$ mg/kg, $1,86 \pm 0,61$ mg/m²). Los niños más jóvenes tenían un CL/F normalizado para el peso (214 ml/h/kg) en comparación con los adolescentes (136 ml/h/kg). Estos datos indican que los niños más jóvenes pueden requerir dosis superiores ajustadas al peso corporal que los adolescentes y adultos para alcanzar concentraciones objetivo similares. Sin embargo, el desarrollo de tales recomendaciones de dosificación especial para niños requiere más datos para confirmarse definitivamente.

En pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada (Clasificación de Child-Pugh A o B), los valores medios del AUC y el t_{1/2} de sirolimus aumentaron un 61 % y un 43 %, respectivamente, y el

valor de CL/F se redujo un 33 %, en comparación con los sujetos sanos normales. En pacientes con insuficiencia hepática grave (Clasificación de Child-Pugh C), los valores medios de AUC y de $t_{1/2}$ para sirolimus aumentaron un 210 % y un 170 %, respectivamente, y el valor de CL/F se redujo un 67 %, en comparación con los valores obtenidos en sujetos sanos normales. La prolongación de la semivida observada en pacientes con insuficiencia hepática produce un retraso en la consecución del estado estacionario.

Los parámetros farmacocinéticos de sirolimus fueron similares en diversas poblaciones con función renal que varía de normal a ausente (pacientes sometidos a diálisis).

Comprimidos orales

Los comprimidos de 0,5 mg no son plenamente bioequivalentes con respecto a los de 1 mg, 2 mg y 5 mg al comparar sus C_{max} . Por tanto, no deben tomarse varios comprimidos de 0,5 mg para sustituir las demás dosis de Rapamune comprimidos.

En sujetos sanos, el grado medio de biodisponibilidad de sirolimus después de la administración de una dosis única de la formulación de comprimidos es de aproximadamente un 27% más alta en relación a la solución oral. El valor de la C_{max} disminuyó un 35% y el valor de t_{max} aumentó un 82%. La diferencia en la biodisponibilidad fue menos acusada en la administración en el estado estable a receptores de un trasplante renal, y se ha demostrado la equivalencia terapéutica en un estudio randomizado de 477 pacientes. Cuando se cambiaron pacientes entre las formulaciones de solución oral y de comprimidos, se recomendó administrar la misma dosis y verificar la concentración valle de sirolimus 1 ó 2 semanas después para asegurar que permanecía dentro de los intervalos objetivo recomendados. También cuando se cambie entre distintas concentraciones de comprimidos, se recomienda el control de dichas concentraciones.

En 24 voluntarios sanos que recibieron Rapamune comprimidos con una alimentación con alto contenido en grasa, La C_{max} , t_{max} y el AUC mostró incrementos del 65%, 32% y 23%, respectivamente. Para minimizar la variabilidad, Rapamune comprimidos debe ser administrado consecuentemente con o sin comida. El zumo de pomelo afecta al metabolismo mediado por CYP3A4 y, por tanto, debería ser evitado.

Las concentraciones de sirolimus tras la administración de Rapamune comprimidos (5 mg) a sujetos sanos como dosis únicas son proporcionales a la dosis entre 5 y 40 mg.

Los ensayos clínicos con Rapamune no incluyeron un número suficiente de pacientes mayores de 65 años para determinar si responderían de forma diferente a los pacientes más jóvenes. Los comprimidos de Rapamune administrados a 12 pacientes con trasplante renal mayores de 65 años mostraron unos resultados similares a los de los pacientes adultos (n = 167) de 18 a 65 años de edad.

Terapia inicial (2 a 3 meses post-trasplante): En la mayoría de los pacientes que recibieron Rapamune comprimidos con una dosis de inducción de 6 mg seguida de una dosis inicial de mantenimiento de 2 mg, las concentraciones valle de sirolimus en sangre total alcanzaron rápidamente concentraciones en el estado estable en el intervalo objetivo recomendado (4 a 12 ng/ml, ensayo cromatográfico). Los parámetros farmacocinéticos de sirolimus tras la administración de dosis diarias de 2 mg de Rapamune comprimidos en combinación con ciclosporina microemulsión (4 horas antes de Rapamune comprimidos) y corticoesteroides en 13 pacientes con trasplante renal, basados en los datos recogidos al mes y a los tres meses después del trasplante, fueron: $C_{min,ss}$, $7,39 \pm 2,18$ ng/ml; $C_{max,ss}$, $15,0 \pm 4,9$ ng/ml; $t_{max,ss}$, $3,46 \pm 2,40$ horas; $AUC_{t,ss}$ 230 ± 67 ng•h/ml; CL/F/WT, 139 ± 63 ml/h/kg (parámetros calculados a partir de los resultados del ensayo LC-MS/MS). Los resultados correspondientes para la solución oral en el mismo ensayo clínico fueron $C_{min,ss}$ $5,40 \pm 2,50$ ng/ml, $C_{max,ss}$ $14,4 \pm 5,3$ ng/ml, $t_{max,ss}$ $2,12 \pm 0,84$ horas, $AUC_{\tau,ss}$ 194 ± 78 ng•h/ml, CL/F/W 173 ± 50 ml/h/kg. Las concentraciones valle de sirolimus en sangre total, determinadas por el ensayo LC/MS/MS, fueron significativamente correlacionadas ($r^2 = 0,85$) con $AUC_{t,ss}$.

En base a la monitorización de todos los pacientes durante el periodo de terapia concomitante con ciclosporina, la media (percentiles 10, 90) de concentraciones valle (expresado como valores del ensayo cromatográfico) y las dosis diarias fueron $8,6 \pm 3,0$ ng/ml (5,0 a 13 nmg/ml) y $2,1 \pm 0,70$ mg (1,5 a 2,7 mg), respectivamente (ver sección 4.2).

Terapia de mantenimiento: desde el mes 3 al mes 12, tras la discontinuación de la ciclosporina, la media (percentiles 10, 90) de concentraciones valle (expresado como valores del ensayo cromatográfico) y las dosis diarias fueron $19 \pm 4,1$ ng/ml (14 a 24 nmg/ml) y $8,2 \pm 4,2$ mg (3,6 a 13,6 mg), respectivamente (ver sección 4.2). Por lo tanto, la dosis de sirolimus fue aproximadamente 4 veces superior teniendo en cuenta tanto la ausencia de interacción farmacocinética con ciclosporina (incremento de 2 veces) como el requerimiento inmunosupresor aumentado en ausencia de ciclosporina (incremento de 2 veces).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Las reacciones adversas no observadas en ensayos clínicos, pero detectadas en animales con niveles de exposición similares a los clínicos y con posible repercusión en el uso clínico fueron las siguientes: vacuolación de islotes de células pancreáticas, degeneración tubular de los testículos, ulceración gastrointestinal, fracturas y callosidades óseas, hematopoyesis hepática y fosfolipidosis pulmonar.

Sirolimus no fue mutagénico en ensayos de mutación inversa de bacterias *in vitro*, en el ensayo de aberración cromosómica en células de ovario de hámster chino, en el ensayo de avance de mutación de células de linfoma de ratón o en el ensayo *in vivo* de micronúcleos de ratón.

Estudios de carcinogenicidad llevados a cabo en ratones y en ratas, mostraron un aumento de incidencias de linfomas (ratones machos y hembras), adenoma hepatocelular y carcinoma (ratones macho) y de leucemia granulocítica (ratones hembra). Es conocido que pueden esperarse tumores (linfomas) secundarios debidos al uso crónico de agentes inmunosupresores y han sido observados, en casos muy raros, en pacientes. En ratones, aumentaron las lesiones cutáneas ulcerosas crónicas. Los cambios pueden estar relacionados con la inmunosupresión crónica. En ratas, los adenomas celulares intersticiales testiculares probablemente fueron indicativos de una respuesta dependiente de la especie para los niveles de la hormona luteinizante y normalmente se consideran de importancia clínica limitada.

En estudios de toxicidad en la reproducción se observó una disminución de la fertilidad en ratas macho. En un estudio sobre ratas de 13 semanas se observaron reducciones parcialmente reversibles en los recuentos de espermatozoides. Se observaron reducciones de los pesos de los testículos y/o lesiones histológicas (por ejemplo, atrofia tubular y células gigantes en los túbulos) en ratas y en un estudio sobre monos. En ratas, sirolimus provocó embrio/fetotoxicidad que se manifestó como mortalidad y reducción del peso de los fetos (con retrasos asociados en la osificación esquelética). Ver sección 4.6.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Lactosa monohidrato
Macrogol
Estearato magnésico
Talco

Recubrimiento del comprimido:

Macrogol

Monooleato de glicerol
Barniz farmacéutico (goma laca [Shellac])
Sulfato cálcico
Celulosa microcristalina
Sacarosa
Dióxido de titanio
Óxido de hierro amarillo (E172)
Óxido de hierro marrón (E172)
Poloxamer 188
 α -tocoferol
Povidona
Cera de carnauba

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Período de validez

23 meses.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No almacenar a temperatura superior a 25°C.
Mantener el blister dentro del embalaje exterior para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blisters de policloruro de vinilo transparente (PVC)/polietileno(PE)/policlorotrifluoroetileno (Aclar)/aluminio en formatos de 30 y 100 comprimidos. Posible comercialización solamente de algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/01/171/009-010

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 14 de marzo de 2001

Fecha de la última revalidación: 14 de marzo de 2006

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. TITULARES DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN
RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

- B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE
COMERCIALIZACIÓN**

A. TITULARES DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes

Wyeth Medica Ireland
Little Connell
Newbridge,
Co. Kildare
Irlanda

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane, Havant, Hampshire, P09 2NG
Reino Unido

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **CONDICIONES O RESTRICCIONES DE DISPENSACIÓN Y USO IMPUESTAS AL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (Ver anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

- **CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

No procede.

- **OTRAS CONDICIONES**

Sistema de Farmacovigilancia

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) debe asegurar que el Sistema de Farmacovigilancia, tal como se describe en la versión 3.0 presentada en el módulo 1.8.1 de la solicitud de autorización de comercialización, esté implantado y en funcionamiento antes de que el medicamento se comercialice y durante el tiempo que permanezca en el mercado.

Plan de Gestión de Riesgos

El Titular de la Autorización de Comercialización se compromete a relizar los estudios y actividades adicionales de farmacovigilancia detalladas en el Plan de Farmacovigilancia, de acuerdo con la versión 1.0 del Plan de Gestión de Riesgos (PGR) incluido en el módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y cualquier actualización posterior del PGR acordada por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP).

De acuerdo con la Directriz del CHMP sobre Sistemas de Gestión de Riesgo para medicamentos de uso humano, el PGR actualizado debe presentarse a la vez que el Informe Periódico de Seguridad (IPS).

Además, se debe presentar un PGR actualizado:

- Cuando se reciba información nueva que pueda tener impacto sobre la Especificación de Seguridad actual, Plan de Farmacovigilancia o las actividades de minimización de riesgos.

- Dentro de los 60 días de que se alcance un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos)
- A petición de la Agencia Europea del Medicamento (EMA)

IPSEI Laboratorio Titular de la Autorización de Comercialización seguirá presentando un IPS cada año.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ESTUCHE EXTERIOR PARA RAPAMUNE CONTENIENDO JERINGAS Y ESTUCHE CON FRASCO DE 60 ml

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rapamune 1 mg/ml solución oral
Sirolimus

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada ml de Rapamune contiene 1 mg de sirolimus.
Cada frasco de 60 ml de Rapamune contiene 60 mg de sirolimus.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Además contiene: etanol, ácidos grasos de soja. Para mayor información consultar el prospecto

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución oral
1 frasco
30 jeringas dosificadoras
1 adaptador de jeringa
1 estuche de viaje.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. Conservar en el frasco original para protegerlo de la luz.

Una vez abierto, utilizar antes de 30 días.

Después del llenado de la jeringa, utilizar en las siguientes 24 horas.

Tras la dilución, la preparación debe ser utilizada inmediatamente.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/01/171/001.

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Rapamune 1 mg/ ml

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ESTUCHE INTERNO PARA RAPAMUNE: FRASCO DE 60 ml

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rapamune 1 mg/ml solución oral
Sirolimus

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada ml de Rapamune contiene 1 mg de sirolimus.
Cada frasco de 60 ml de Rapamune contiene 60 mg de sirolimus.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Además contiene: etanol y ácidos grasos de soja. Para mayor información consultar el prospecto

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución oral
1 frasco

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. Conservar en el frasco original para protegerlo de la luz.
Una vez abierto, utilizar antes de 30 días.
Después del llenado de la jeringa, utilizar en las siguientes 24 horas.
Tras la dilución, la preparación debe ser utilizada inmediatamente.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/01/171/001.

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

FRASCO DE RAPAMUNE DE 60 ml

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rapamune 1 mg/ml solución oral
Sirolimus

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada ml de Rapamune contiene 1 mg de sirolimus.
Cada frasco de 60 ml de Rapamune contiene 60 mg de sirolimus.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Además contiene: etanol y ácidos grasos de soja. Para mayor información consultar el prospecto

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

60 ml de solución oral.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD
Fecha de apertura

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. Conservar en el frasco original para protegerlo de la luz.
Una vez abierto, utilizar antes de 30 días.
Después del llenado de la jeringa, utilizar en las siguientes 24 horas.
Tras la dilución, la preparación debe ser utilizada inmediatamente.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/01/171/001.

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

CAJAS DE CARTÓN – ENVASES DE 30 Y 100 COMPRIMIDOS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rapamune 0,5 mg comprimidos recubiertos
Sirolimus

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto de Rapamune contiene 0,5 mg de sirolimus

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Además contiene: lactosa monohidrato, sacarosa.
Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 comprimidos recubiertos
100 comprimidos recubiertos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
No machacar, masticar ni partir
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25 ° C
Mantener el blister en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/01/171/013 30 comprimidos
EU/1/01/171/014 100 comprimidos

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Rapamune 0,5 mg

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLISTERS O TIRAS
BLÍSTER**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rapamune 0,5 mg comprimidos
Sirolimus

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Wyeth

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

CAJAS DE CARTÓN – ENVASES DE 30 Y 100 COMPRIMIDOS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rapamune 1 mg comprimidos recubiertos
Sirolimus

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto de Rapamune contiene 1 mg de sirolimus

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Además contiene: lactosa monohidrato, sacarosa. Para mayor información consultar el prospecto

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 comprimidos recubiertos

100 comprimidos recubiertos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
No machacar, masticar ni partir.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25°C.
Mantener el blister en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/01/171/007 30 comprimidos
EU/1/01/171/008 100 comprimidos

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Rapamune 1 mg

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLISTERS O TIRAS
BLISTER**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rapamune 1 mg comprimidos
Sirolimus

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Wyeth

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

CAJAS DE CARTÓN – ENVASES DE 30 Y 100 COMPRIMIDOS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rapamune 2 mg comprimidos recubiertos
Sirolimus

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto de Rapamune contiene 2 mg de sirolimus

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Además contiene: lactosa monohidrato, sacarosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 comprimidos recubiertos
100 comprimidos recubiertos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
No machacar, masticar ni partir
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25°C.
Mantener el blister en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/01/171/009 30 comprimidos
EU/1/01/171/010 100 comprimidos

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Rapamune 2 mg

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLISTERS O TIRAS
BLISTER**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rapamune 2 mg comprimidos
Sirolimus

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Wyeth

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

B. PROSPECTO

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

Rapamune 1 mg/ml solución oral Sirolimus

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

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

Contenido del prospecto:

1. Qué es Rapamune y para qué se utiliza
2. Antes de tomar Rapamune
3. Cómo tomar Rapamune
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Rapamune
6. Información adicional

1. QUÉ ES RAPAMUNE Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Rapamune contiene el principio activo sirolimus, pertenece al grupo de medicamentos denominados inmunosupresores. Le ayuda a controlar su sistema inmune corporal después de haber recibido un trasplante de riñón.

Se usa para impedir el rechazo de los riñones trasplantados y normalmente se usa con medicamentos inmunosupresores denominados corticosteroides, e inicialmente (los primeros 2 a 3 meses) con ciclosporina.

2. ANTES DE TOMAR RAPAMUNE

No tome Rapamune

- si es alérgico (hipersensible) al sirolimus o a cualquiera de los demás componentes de Rapamune (la sección 6 contiene una lista de estos componentes)
- si es alérgico al cacahuete o a la soja

Tenga especial cuidado con Rapamune

- si tiene algún problema hepático o ha tenido alguna enfermedad que pueda haber afectado a su hígado, informe a su médico ya que esto puede determinar la dosis de Rapamune que recibe y puede ser motivo de que se le realicen otros análisis de sangre.
- Rapamune, como otros medicamentos inmunosupresores, puede reducir su capacidad para combatir las infecciones y puede aumentar el riesgo de desarrollar cáncer en los tejidos linfoides y en la piel.
- si tiene un índice de masa corporal (IMC) por encima de 30 kg/m², puede presentar un mayor riesgo de cicatrización anormal de las heridas.
- si usted está considerado como paciente con alto riesgo de sufrir un rechazo, por ejemplo si se sometió a un trasplante previo que rechazó.

Su médico le realizará pruebas para controlar sus niveles de Rapamune en sangre y también para controlar las funciones del hígado y riñón, así como para medir sus niveles de lípidos (colesterol y triglicéridos) en sangre durante el tratamiento con Rapamune.

La exposición a la luz solar y a la luz UV debe limitarse cubriéndose la piel con ropa y usando un protector solar con elevado factor de protección, debido al incremento del riesgo de padecer cáncer de piel.

Uso en niños

La experiencia sobre el uso de Rapamune en niños y adolescentes menores de 18 años de edad es limitada. No se recomienda el uso de Rapamune en esta población.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta. Algunos medicamentos pueden interferir con la acción de Rapamune, y por tanto, podría necesitar un ajuste de dosis. En particular, debe informar a su médico o farmacéutico si está usando cualquiera de los siguientes medicamentos:

- cualquier otro agente inmunosupresor
- antibióticos o medicamentos antifúngicos usados para tratar infecciones, por ejemplo, claritromicina, eritromicina, telitromicina, troleandomicina, rifabutina, clotrimazol, fluconazol e itraconazol. No se recomienda tomar Rapamune junto con rifampicina, ketoconazol o voriconazol.
- cualquier medicamento usado para la tensión alta o para problemas del corazón, incluyendo nicardipina, verapamilo y diltiazem.
- medicamentos anti-epilépticos, incluyendo carbamazepina, fenobarbital y fenitoína.
- medicamentos utilizados para el tratamiento de úlceras u otros problemas gastrointestinales tales como cisaprida, cimetidina, metoclopramida.
- bromocriptina (utilizada en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y varios trastornos hormonales), danazol (utilizado en el tratamiento de trastornos ginecológicos) o inhibidores de proteasas (utilizados en el tratamiento de SIDA).
- Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

Se debe evitar el uso de vacunas vivas durante el tratamiento con Rapamune. Antes de la vacunación, informe a su médico o farmacéutico de que está recibiendo Rapamune.

El uso de Rapamune puede conducir a un incremento de los niveles de de colesterol y triglicéridos (grasas sanguíneas) que puede requerir tratamiento. Los medicamentos conocidos como “estatinas” y “fibratos” utilizados para tratar el colesterol y los triglicéridos elevados se han asociado con un riesgo incrementado de rotura de fibra muscular (rabdomiólisis). Informe a su médico si está usando medicamentos para reducir la grasa en la sangre.

El uso combinado de Rapamune e inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina (ECA) (un tipo de medicamentos utilizados para bajar la tensión arterial) puede provocar reacciones alérgicas. Informe a su médico si está usando estos medicamentos.

Toma de Rapamune con los alimentos y bebidas

Tome Rapamune siempre de la misma manera, con o sin comida. Si prefiere tomar Rapamune con alimentos, debe tomarlo siempre con ellos. Si prefiere tomar Rapamune sin alimentos, debe tomarlo siempre sin ellos. La comida puede alterar la cantidad de medicamento que entra en la sangre; por tanto, al tomar su medicamento siempre de la misma manera, los niveles de Rapamune en sangre se mantienen más estables.

No tome Rapamune con zumo de pomelo.

Embarazo y lactancia

No debe utilizarse Rapamune durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. Debe usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Rapamune y durante las 12 semanas siguientes a la interrupción del tratamiento. Si no está segura o cree que puede estar embarazada, dígaselo a su médico o farmacéutico.

No se sabe si Rapamune pasa a la leche materna. Las pacientes que tomen Rapamune deben dejar la lactancia.

Se ha asociado una reducción del recuento de espermatozoides con el uso de Rapamune y normalmente se resuelve tras su interrupción.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas

Aunque no se espera que el tratamiento con Rapamune pueda afectar a su capacidad para conducir, si tiene alguna duda, consulte a su médico.

Información importante sobre algunos de los componentes de Rapamune

Rapamune contiene hasta un 2,5% en volumen de etanol (alcohol). Una dosis de inducción de 6 mg contiene hasta 150 mg de alcohol lo que equivale a 3 ml de cerveza o a 1,25 ml de vino. Esta cantidad de alcohol puede ser perjudicial para las personas que padecen alcoholismo, así como para niños y poblaciones de alto riesgo como los pacientes con enfermedades hepáticas o epilepsia. El alcohol puede modificar o aumentar el efecto de otros medicamentos.

Las dosis de mantenimiento de 4 mg o menores contienen pequeñas cantidades de etanol (100 mg o menores), cantidades probablemente demasiado bajas para ser dañinas.

3. CÓMO TOMAR RAPAMUNE

Siga exactamente las instrucciones de administración de Rapamune indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

Su médico decidirá la dosis exacta de Rapamune que debe tomar y la frecuencia con la que debe hacerlo. Siga exactamente las instrucciones de su médico y nunca cambie la dosis por su cuenta.

Su médico le dará una dosis inicial de 6 mg tan pronto como sea posible después de la operación de trasplante renal. Después necesitará tomar 2 mg de Rapamune todos los días hasta que su médico le indique otra cosa. Su dosis será ajustada dependiendo del nivel de Rapamune en sangre. Su médico necesitará realizar pruebas sanguíneas para medir las concentraciones de Rapamune.

Si también está tomando ciclosporina, tiene que espaciar la toma de los dos medicamentos aproximadamente 4 horas.

Se recomienda utilizar primero Rapamune en combinación con ciclosporina y corticosteroides. Al cabo de 3 meses, su médico puede suspender Rapamune o la ciclosporina, ya que no se recomienda tomar juntos estos medicamentos pasado este tiempo.

Rapamune es únicamente para uso oral. Informe a su médico si tiene dificultades al tomar la solución oral.

Hay que tomar Rapamune con comida, o sin ella, pero siempre de la misma manera.

Instrucciones sobre cómo diluir Rapamune

1. Retire la tapa de seguridad del frasco presionando las lengüetas de la tapa y girando. Inserte el adaptador de jeringa en el frasco hasta que esté al nivel de la parte superior del frasco. No intente sacar el adaptador de la jeringa del frasco una vez insertado.



2. Con el émbolo totalmente presionado, inserte una de las jeringas de dosificación en la abertura del adaptador.



3. Extraiga la cantidad exacta de solución oral de Rapamune que le haya recetado su médico tirando suavemente del émbolo de la jeringa de dosificación hasta que la parte inferior de la línea negra del émbolo esté a nivel con la marca apropiada de la jeringa de dosificación. El frasco debe permanecer en posición vertical mientras que se está extrayendo la solución. Si se forman burbujas en la jeringa de dosificación durante la extracción, vuelva a introducir la solución de Rapamune en el frasco y repita el procedimiento de extracción.



4. Puede que su médico le haya indicado que tome la solución oral de Rapamune en un momento concreto del día. Si necesita llevar consigo el medicamento, llene la jeringa de dosificación hasta la marca apropiada y coloque la tapa de forma segura – la tapa debe quedar fija en su sitio. Después ponga la jeringa de dosificación tapada en la caja que se proporciona para el transporte. Una vez en la jeringa, el medicamento puede mantenerse a temperatura ambiente (sin exceder los 25°C) o refrigerarse y debe usarse dentro de un periodo de 24 horas.



5. Vacíe el contenido de la jeringa dosificadora en un vaso de vidrio o plástico, (no usar vasos de ningún otro material), con, al menos, 60 ml de agua o de zumo de naranja. Agite bien durante un minuto y bébaselo inmediatamente de una vez. Vuelva a llenar el vaso con, al menos, 120 ml de agua o de zumo de naranja, agite bien y bébaselo inmediatamente. No debe utilizar ningún otro líquido para la dilución, incluyendo zumo de pomelo. La jeringa dosificadora y su tapa deben usarse una sola vez y después desecharse.



Cuando se refrigera, la solución del frasco puede enturbiarse ligeramente. Si ocurre esto, simplemente ponga Rapamune solución oral a temperatura ambiente y agite suavemente. La presencia de esta turbidez no afecta a la calidad de Rapamune.

Si toma más Rapamune del que debiera

Si ha tomado más medicamento del que se le dijo, contacte con su médico o acuda a urgencias del hospital más cercano. Lleve siempre con usted el frasco del medicamento con la etiqueta, aunque esté vacío.

Si olvidó tomar Rapamune

Si olvidó tomar Rapamune, tómese en cuanto se acuerde pero no dentro de las 4 horas de la siguiente dosis de ciclosporina. Después de esto, continúe tomando el medicamento de la manera habitual. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas, y siempre tome Rapamune y ciclosporina con una diferencia de aproximadamente 4 horas. Si olvida por completo tomar una dosis de Rapamune, debe informar a su médico.

Si interrumpe el tratamiento con Rapamune

No deje de tomar Rapamune a menos que su médico le diga que lo haga, ya que se arriesgaría a perder el trasplante.

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

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Rapamune puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

Reacciones alérgicas

Deberá **acudir a su médico inmediatamente** si presenta síntomas como hinchazón de cara, lengua y/o fondo de la boca (faringe) y/o dificultad para respirar (angioedema), o descamación de la piel (dermatitis exfoliativa). Podría tratarse de síntomas de una reacción alérgica grave.

Daño renal con bajos recuentos sanguíneos de células (púrpura trombocitopénica/síndrome hemolítico urémico)

Cuando se toma con medicamentos denominados inhibidores de la calcineurina (ciclosporina o tacrolimus) Rapamune puede incrementar el riesgo de un cuadro que combina daño renal con bajos recuentos sanguíneos de plaquetas y glóbulos rojos, con o sin irritación de la piel (púrpura trombocitopénica/síndrome hemolítico urémico). Si experimenta síntomas como moratones, erupciones de la piel, cambios en la orina, cambios de humor o cualquier otro síntoma que considere serio, inusual o prolongado en el tiempo, póngase en contacto con su médico.

Infecciones

Los inmunosupresores, incluyendo Rapamune, disminuyen los mecanismos de defensa de su cuerpo para evitar que rechace el órgano que se le ha trasplantado. Como consecuencia, su cuerpo no será tan bueno como solía luchando contra las infecciones. Por lo tanto, si está tomando Rapamune, puede adquirir más infecciones de lo habitual, como infecciones de la piel, boca, estómago e intestino, pulmones y tracto urinario (ver listado más abajo). Debe contactar con su médico si experimenta síntomas que considera serios, inusuales o prolongados en el tiempo.

Frecuencia de efectos adversos

La frecuencia de los efectos adversos que se enumeran a continuación se ha definido utilizando la siguiente convención:

muy frecuentes (afectan a más de 1 de cada 10 usuarios)
frecuentes (afectan a entre 1 y 10 de cada 100 usuarios)
poco frecuentes (afectan a entre 1 y 10 de cada 1.000 usuarios)
raros (afectan a entre 1 y 10 de cada 10.000 usuarios)
frecuencia no conocida (no puede estimarse su frecuencia a partir de los datos disponibles)

Muy frecuentes:

- Acumulación de líquidos alrededor del riñón
- Hinchazón de las extremidades (por ejemplo, manos, pies)
- Dolor
- Fiebre
- Dolor de cabeza
- Aumento de la tensión arterial
- Dolor de estómago, diarrea, estreñimiento, náuseas
- Disminución de los glóbulos rojos, disminución de las plaquetas
- Aumento de las grasas en sangre (colesterol y/o triglicéridos), aumento del azúcar en sangre, disminución del potasio en sangre, disminución del fósforo en sangre, aumento de la lactato-deshidrogenasa en sangre, aumento de la creatinina en sangre
- Dolor de articulaciones
- Acné
- Infección del tracto urinario.

Frecuentes:

- Cicatrización lenta (esto puede incluir la separación de las capas de una herida quirúrgica o línea de sutura)
- Hinchazón
- Infecciones (incluyendo infecciones potencialmente mortales)
- Aumento de la frecuencia cardíaca
- Coágulos de sangre en piernas
- Llagas en la boca
- Acumulación de líquido en el abdomen
- Lesión renal con disminución de plaquetas y de glóbulos rojos de la sangre, con o sin erupción cutánea (púrpura trombocitopénica/síndrome hemolítico urémico)
- Disminución de las células de la sangre que luchan contra las infecciones (glóbulos blancos), disminución de un tipo de glóbulos blancos llamados neutrófilos
- Diabetes
- Anomalías de las pruebas que miden la función del hígado, elevación de las enzimas hepáticas AST y/o ALT
- Deterioro del hueso
- Neumonía y otras causas de inflamación que pueden dar lugar a una lesión pulmonar, acumulación de líquido en torno a los pulmones
- Hemorragias nasales
- Cáncer de piel
- Erupción cutánea
- Infección renal; proteínas en orina.

Poco frecuentes:

- Acumulación de fluidos en la membrana que rodea el corazón que, en algunos casos, puede disminuir la capacidad del corazón para bombear sangre
- Inflamación del páncreas
- Coágulos de sangre en los pulmones
- Cáncer del tejido linfático (linfoma/trastorno linfoproliferativo postrasplante), disminución conjunta de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas

- Hemorragia pulmonar
- Proteínas en orina, en ocasiones muy importante y asociada a efectos adversos, como hinchazón

Raros:

- Depósito de proteínas en los saquitos aéreos de los pulmones que puede interferir con la respiración
- Exceso de fluidos en los tejidos debido a función linfática irregular
- Reacciones alérgicas graves (ver apartado de reacciones alérgicas)

Frecuencia no conocida:

- Lesión hepática grave y proceso cicatricial del riñón que puede reducir la función renal.
- Hay una tendencia general a que los fluidos se acumulen en diversos tejidos

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE RAPAMUNE

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No utilice Rapamune después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C)

Conserve Rapamune solución oral en su frasco original para protegerlo de la luz. Una vez abierto el frasco, el contenido debe mantenerse refrigerado y usarse antes de 30 días. Si es necesario, puede conservar el frasco a temperatura ambiente hasta 25°C por un periodo de tiempo cortopero no más de 24 horas.

Una vez que la jeringa de dosificación haya sido llenada con Rapamune solución oral, debe ser conservada a temperatura ambiente, pero no por encima de 25°C, por un periodo máximo de 24 horas. Una vez que el contenido de la jeringa de dosificación haya sido diluido con agua o con zumo de naranja, la preparación debe ser bebida inmediatamente.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Rapamune

El principio activo es sirolimus. Cada ml de Rapamune solución oral contiene 1 mg de sirolimus.

Los demás componentes son:

Polisorbato 80 (E433) y phosal 50 PG (fosfatidilcolina, propilenglicol, monodiglicéridos, etanol, ácidos grasos de soja y palmitato de ascorbilo).

Aspecto del producto y contenido del envase

Rapamune solución oral es una solución oral entre amarillo pálido y amarillo que se presenta en frascos de 60 ml.

Cada estuche contiene: 1 frasco (vidrio topacio) que contiene 60 ml de Rapamune solución, una adaptador de jeringa, 30 jeringas dosificadoras (plástico topacio) y una caja para transportar la jeringa.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación:

Titular de la Autorización de Comercialización:

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

Responsable de la fabricación:

Wyeth Medica Ireland
Little Connell
Newbridge
Co. Kildare
Irlanda. O

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire PO9 2NG
Reino Unido

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A. / N.V.

Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
България/Еesti/Latvija/Lietuva/ Slovenija
Wyeth Whitehall Export GmbH
Тел/Tel/Tālr:+43 1 89 1140

Česká Republika
Pfizer s.r.o.
Tel: +420-283-004-111

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Ελλάδα
Pfizer Hellas A.E.
Τηλ.: +30 210 6785 800

España
Pfizer, S.A.
Télf:+34914909900

France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 3440

Ireland
Wyeth Pharmaceuticals
Tel: +353 1 449 3500

Ísland
Icepharma hf
Tel: +354 540 8000

Italia
Wyeth Lederle S.p.A.
Tel: +39 06 927151

Κύπρος
Wyeth Hellas (Cyprus Branch) AEBE
Τηλ: +357 22 817690

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Nederland
Wyeth Pharmaceuticals B.V.
Tel: +31 23 567 2567

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 526 100

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.,
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: (+351) 21 423 55 00

România
Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenská Republika
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: + 421 2 3355 5500

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige
Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom
Wyeth Pharmaceuticals
Tel: +44 1628 415330

Este prospecto ha sido aprobado en

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA): <http://www.ema.europa.eu>

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

Rapamune 0,5 mg comprimidos recubiertos

Rapamune 1 mg comprimidos recubiertos

Rapamune 2 mg comprimidos recubiertos

Sirolimus

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

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

Contenido del prospecto:

1. Qué es Rapamune y para qué se utiliza
2. Antes de tomar Rapamune
3. Cómo tomar Rapamune
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Rapamune comprimidos
6. Información adicional

1. QUÉ ES RAPAMUNE Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Rapamune contiene el principio activo sirolimus, que pertenece al grupo de medicamentos denominados inmunosupresores. Le ayuda a controlar su sistema inmune corporal después de haber recibido un trasplante de riñón. Se usa para impedir el rechazo de los riñones trasplantados y normalmente se usa con otros medicamentos inmunosupresores denominados corticosteroides, e inicialmente (los primeros 2 a 3 meses) con ciclosporina.

2. ANTES DE TOMAR RAPAMUNE

No tome Rapamune

- si es alérgico (hipersensible) al sirolimus o a cualquiera de los demás componentes de Rapamune (la sección 6 contiene una lista de estos componentes).

Tenga especial cuidado con Rapamune

- si tiene algún problema hepático o ha tenido alguna enfermedad que pueda haber afectado a su hígado, informe a su médico ya que esto puede determinar la dosis de Rapamune que recibe y puede ser motivo de que se le realicen otros análisis de sangre.
- Rapamune, como otros medicamentos inmunosupresores, puede reducir su capacidad para combatir las infecciones y puede aumentar el riesgo de desarrollar cáncer en los tejidos linfoides y en la piel.
- si tiene un índice de masa corporal (IMC) por encima de 30 kg/m², puede presentar un mayor riesgo de cicatrización anormal de las heridas.
- si usted está considerado como paciente con alto riesgo de sufrir un rechazo por ejemplo si se sometió a un trasplante previo que rechazó.

Su médico le realizará pruebas para controlar sus niveles de Rapamune en sangre y también para controlar las funciones del hígado y riñón, así como para medir sus niveles de lípidos (colesterol y triglicéridos) en sangre durante el tratamiento con Rapamune.

La exposición a la luz solar y a la luz UV debe limitarse cubriéndose la piel con ropa y usando un protector solar con elevado factor de protección, debido al incremento del riesgo de padecer cáncer de piel.

Uso en niños

La experiencia sobre el uso de Rapamune en niños y adolescentes menores de 18 años de edad es limitada. No se recomienda el uso de Rapamune en esta población.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta. Algunos medicamentos pueden interferir con la acción de Rapamune y por tanto, podría necesitar un ajuste de dosis. En particular, debe informar a su médico o farmacéutico si está usando cualquiera de los siguientes medicamentos:

- cualquier otro medicamento inmunosupresor
- antibióticos o medicamentos antifúngicos usados para tratar infecciones, por ejemplo, claritromicina, eritromicina, telitromicina, troleandomicina, rifabutina, clotrimazol, fluconazol e itraconazol. No se recomienda tomar Rapamune junto con rifampicina, ketoconazol o voriconazol
- cualquier medicamento usado para la tensión alta o para problemas del corazón, incluyendo nicardipina, verapamilo y diltiazem
- medicamentos anti-epilépticos, incluyendo carbamazepina, fenobarbital y fenitoína
- medicamentos utilizados para el tratamiento de úlceras u otros problemas gastrointestinales tales como cisaprida, cimetidina o metoclopramida
- bromocriptina (utilizada en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y varios trastornos hormonales), danazol (utilizado en el tratamiento de trastornos ginecológicos), o inhibidores de proteasas (utilizados en el tratamiento del VIH)
- Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)

Se debe evitar el uso de vacunas vivas durante el tratamiento con Rapamune. Antes de la vacunación, informe a su médico o farmacéutico de que está recibiendo Rapamune.

El uso de Rapamune puede conducir a un incremento de los niveles de colesterol y triglicéridos (grasas sanguíneas) en la sangre que puede requerir tratamiento. Los medicamentos conocidos como “estatinas” y “fibratos” utilizados para tratar el colesterol y los triglicéridos elevados se han asociado con un riesgo incrementado de rotura de fibra muscular (rabdomiólisis). Informe a su médico si está usando medicamentos para reducir la grasa en la sangre.

El uso combinado de Rapamune e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) (un tipo de medicamentos utilizados para bajar la tensión arterial) puede provocar reacciones alérgicas. Informe a su médico si está usando estos medicamentos.

Toma de Rapamune con los alimentos y bebidas

Rapamune debe ser tomado siempre de la misma manera, con o sin comida. Si prefiere tomar Rapamune con alimentos, debe tomarlo siempre con ellos. Si prefiere tomar Rapamune sin alimentos, debe tomarlo siempre sin ellos. La comida puede alterar la cantidad de medicamento que entra en la sangre; por tanto, al tomar su medicamento siempre de la misma manera, los niveles de Rapamune en sangre se mantienen más estables.

Rapamune no debe ser tomado con zumo de pomelo.

Embarazo y lactancia

No debe utilizarse Rapamune durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. Debe usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Rapamune y durante las 12 semanas siguientes a la interrupción del tratamiento. Si no está segura o cree que puede estar embarazada, dígaselo a su médico o farmacéutico.

No se sabe si el Rapamune pasa a la leche materna. Las pacientes que tomen Rapamune deben dejar la lactancia.

Se ha asociado una reducción del recuento de espermatozoides con el uso de Rapamune y habitualmente vuelve a la normalidad después de suspender el tratamiento.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas

Aunque no es de esperar que el tratamiento con Rapamune afecte a su capacidad de conducir, si tiene alguna duda, consulte a su médico.

Información importante sobre algunos de los componentes de Rapamune

Rapamune contiene 86,4 mg de lactosa y hasta 215,8 mg de sacarosa. Si su médico le ha dicho que presenta intolerancia a algunos azúcares, contacte con su médico antes de tomar este medicamento.

3. CÓMO TOMAR RAPAMUNE

Siga exactamente las instrucciones de administración de Rapamune indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

Su médico decidirá la dosis exacta de Rapamune que debe tomar y la frecuencia con la que debe hacerlo. Siga exactamente las instrucciones de su médico y nunca cambie la dosis por su cuenta.

Su médico le dará una dosis inicial de 6 mg tan pronto como sea posible después de la operación de trasplante renal. Después necesitará tomar 2 mg de Rapamune todos los días hasta que su médico le indique otra cosa. Su dosis será ajustada dependiendo del nivel de Rapamune en su sangre. Su médico necesitará realizar pruebas sanguíneas para medir las concentraciones de Rapamune.

Si también está tomando ciclosporina, tiene que espaciar la toma de los dos medicamentos aproximadamente 4 horas.

Se recomienda utilizar primero Rapamune en combinación con ciclosporina y corticosteroides. Al cabo de 3 meses, su médico puede suspender el Rapamune o la ciclosporina, ya que no se recomienda tomar juntos estos medicamentos pasado este tiempo.

Rapamune es únicamente para uso oral. No machaque, mastique ni parta los comprimidos. Informe a su médico si tiene dificultades al tomar el comprimido.

No debe tomar varios comprimidos de Rapamune 0,5 mg como sustitución de los comprimidos de 1 mg y 2 mg ya que no son directamente intercambiables.

Hay que tomar Rapamune con comida, o sin ella, pero siempre de la misma manera.

Si toma más Rapamune del que debiera

Si ha tomado más medicamento del que se le dijo, contacte lo antes posible con su médico o acuda a urgencias del hospital más cercano. Lleve siempre con usted el blister etiquetado del medicamento, aunque esté vacío.

Si olvidó tomar Rapamune

Si olvidó tomar Rapamune, tómese lo tan pronto como lo recuerde pero no dentro de las 4 horas de la siguiente dosis de ciclosporina. Después de esto, continúe tomando el medicamento de la manera habitual. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas, y siempre tome Rapamune y

ciclosporina con una diferencia de aproximadamente 4 horas. Si olvida tomar una dosis de Rapamune completamente, debe informar a su médico.

Si interrumpe el tratamiento con Rapamune

No deje de tomar Rapamune a menos que su médico le diga que lo haga, ya que se arriesgaría a perder el trasplante.

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

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Rapamune puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Reacciones alérgicas

Deberá acudir a su **médico inmediatamente** si presenta síntomas como hinchazón de cara, lengua y/o fondo de la boca (faringe) y/o dificultad para respirar (angioedema), o descamación de la piel (dermatitis exfoliativa). Podría tratarse de síntomas de una reacción alérgica grave.

Daño renal con bajos recuentos sanguíneos de células (púrpura trombocitopénica/síndrome hemolítico urémico)

Cuando se toma con medicamentos denominados inhibidores de la calcineurina (ciclosporina o tacrolimus) Rapamune puede incrementar el riesgo de un cuadro que combina daño renal con bajos recuentos sanguíneos de plaquetas y glóbulos rojos, con o sin irritación de la piel (púrpura trombocitopénica/síndrome hemolítico urémico). Si experimenta síntomas como moratones, erupciones de la piel, cambios en la orina, cambios de humor o cualquier otro síntoma que considere serio, inusual o prolongado en el tiempo, póngase en contacto con su médico.

Infecciones

Los inmunosupresores, incluyendo Rapamune, disminuyen los mecanismos de defensa de su cuerpo para evitar que rechace el órgano que se le ha trasplantado. Como consecuencia, su cuerpo no será tan bueno como solía luchar contra las infecciones. Por lo tanto, si está tomando Rapamune, puede adquirir más infecciones de lo habitual, como infecciones de la piel, boca, estómago e intestino, pulmones y tracto urinario (ver listado más abajo). Debe contactar con su médico si experimenta síntomas que considera serios, inusuales o prolongados en el tiempo.

Frecuencia de efectos adversos

La frecuencia de los efectos adversos que se enumeran a continuación se ha definido utilizando la siguiente convención:

muy frecuentes (afectan a más de 1 de cada 10 usuarios)

frecuentes (afectan a entre 1 y 10 de cada 100 usuarios)

poco frecuentes (afectan a entre 1 y 10 de cada 1.000 usuarios)

raros (afectan a entre 1 y 10 de cada 10.000 usuarios)

frecuencia no conocida (no puede estimarse su frecuencia a partir de los datos disponibles)

Muy frecuentes:

- Acumulación de líquidos alrededor del riñón
- Hinchazón de las extremidades (por ejemplo, manos, pies)

- Dolor
- Fiebre
- Dolor de cabeza
- Aumento de la tensión arterial
- Dolor de estómago, diarrea, estreñimiento, náuseas
- Disminución de los glóbulos rojos, disminución de las plaquetas
- Aumento de las grasas en sangre (colesterol y/o triglicéridos), aumento del azúcar en sangre, disminución del potasio en sangre, disminución del fósforo en sangre, aumento de la lactato-deshidrogenasa en sangre, aumento de la creatinina en sangre
- Dolor de articulaciones
- Acné
- Infección del tracto urinario

Frecuentes:

- Cicatrización lenta (esto puede incluir la separación de las capas de una herida quirúrgica o línea de sutura)
- Hinchazón
- Infecciones (incluyendo infecciones potencialmente mortales)
- Aumento de la frecuencia cardíaca
- Coágulos de sangre en piernas
- Llagas en la boca
- Acumulación de líquido en el abdomen
- Lesión renal con disminución de plaquetas y de glóbulos rojos de la sangre, con o sin erupción cutánea (púrpura trombocitopénica/síndrome hemolítico urémico)
- Disminución de las células de la sangre que luchan contra las infecciones (glóbulos blancos), disminución de un tipo de glóbulos blancos llamados neutrófilos
- Diabetes
- Anomalías de las pruebas que miden la función del hígado, elevación de las enzimas hepáticas AST y/o ALT
- Deterioro del hueso
- Neumonía y otras causas de inflamación que pueden dar lugar a una lesión pulmonar, acumulación de líquido en torno a los pulmones
- Hemorragias nasales
- Cáncer de piel
- Erupción cutánea
- Infección renal; proteínas en orina

Poco frecuentes:

- Acumulación de fluidos en la membrana que rodea el corazón que, en algunos casos, puede disminuir la capacidad del corazón para bombear sangre
- Inflamación del páncreas
- Coágulos de sangre en los pulmones
- Cáncer del tejido linfático (linfoma/trastorno linfoproliferativo postrasplante), disminución conjunta de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas
- Hemorragia pulmonar
- Proteínas en orina, en ocasiones muy importante y asociada a efectos adversos, como hinchazón

Raros:

- Depósito de proteínas en los saquitos aéreos de los pulmones que puede interferir con la respiración
- Exceso de fluidos en los tejidos debido a función linfática irregular
- Reacciones alérgicas graves (ver apartado de reacciones alérgicas)

Frecuencia no conocida:

- Lesión hepática grave y proceso cicatricial del riñón que puede reducir la función renal
- Hay una tendencia general a que los fluidos se acumulen en diversos tejidos

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE RAPAMUNE

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No utilice Rapamune después de la fecha de caducidad que aparece en el blister y en el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Conservar el blíster en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Rapamune

El principio activo es sirolimus.

Cada comprimido recubierto de Rapamune 0,5 mg contiene 0,5 mg de sirolimus.

Cada comprimido recubierto de Rapamune 1 mg contiene 1 mg de sirolimus.

Cada comprimidos recubierto de Rapamune 2 mg contiene 2 mg de sirolimus.

Los demás componentes son:

Núcleo de los comprimidos: lactosa monohidrato, macrogol, estearato magnésico, talco.

Recubrimiento de los comprimidos: macrogol, monooleato de glicerol, barniz farmacéutico, sulfato cálcico, celulosa microcristalina, sacarosa, dióxido de titanio, poloxamer 188, α -tocoferol, povidona, cera de carnauba. Los comprimidos de 0,5 mg y 2 mg también contienen óxido de hierro amarillo y óxido de hierro marrón.

Aspecto del producto y contenido del envase

Rapamune 0,5 mg se presenta en forma de comprimidos recubiertos triangulares de color marrón claro, que llevan grabado en una cara “RAPAMUNE 0,5 mg”.

Rapamune 1 mg se presenta en forma de comprimidos recubiertos triangulares de color blanco, que llevan grabado en una cara “RAPAMUNE 1 mg”.

Rapamune 2 mg se presenta en forma de comprimidos recubiertos triangulares de color entre amarillo y beige, que llevan grabado en una cara “RAPAMUNE 2 mg”.

Los comprimidos se envasan en blísters de 30 y 100 comprimidos. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la Autorización de Comercialización:	Responsable de la fabricación:
Wyeth Europa Ltd. Huntercombe Lane South Taplow, Maidenhead Bershire, SL6 0PH Reino Unido	Wyeth Medica Ireland Little Connell Newbridge Co. Kildare Irlanda

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

България/Esti/Latvija/Lietuva/ Slovenija

Wyeth Whitehall Export GmbH
Тел/Tel/Tālr:+43 1 89 1140

Česká Republika

Pfizer s.r.o.
Tel: +420-283-004-111

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Ελλάδα

Pfizer Hellas A.E.
Τηλ.: +30 210 6785 800

España

Pfizer, S.A.
Télf:+34914909900

France

Pfizer
Tél: +33 (0) 1 58 07 34 40

Ireland

Wyeth Pharmaceuticals
Tel: +353 1 449 3500

Ísland

Icepharma hf
Tel: +354 540 8000

Italia

Wyeth Lederle S.p.A.
Tel: +39 06 927151

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Nederland

Wyeth Pharmaceuticals B.V.
Tel: +31 23 567 2567

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 526 100

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.,
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: (+351) 21 423 55 00

România

Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenská Republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: + 421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Κύπρος

Wyeth Hellas (Cyprus Branch) AEBE
Τηλ: +357 22 817690

United Kingdom

Wyeth Pharmaceuticals
Tel: +44 1628 415330

Este prospecto ha sido aprobado en:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.