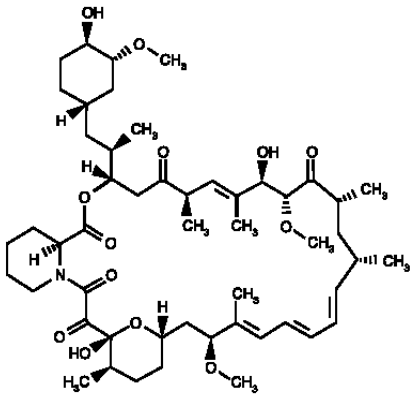
Documento Local de Producto

Título del Documento de Producto:	Sirolimus
Fecha de CDS reemplazado:	12 de Mayo de 2017
Fecha Efectiva:	13 de Marzo de 2019
Versión CDS:	41.0

1. DESCRIPCIÓN

El nombre químico de sirolimus es (3S,6R,7E,9R, 10R,12R,14S,15E,17E,19E,21S,23S,26R,27R,34aS)-9,10,12,13,14, 21,22,23,24,25,26,27,32,33,34,34a – hexadecahidro -9,27-dihidroxi-3- [(1R)- 2 - [(1S,3R,4R) – 4 -hidroxi-3-metoxiciclohexil]-1-metiletil] -10,21–dimetoxi - 6,8,12,14,20,26 – hexametil - 23,27 – epoxi - 3H-pirido [2,1-c] [1,4] oxaazaciclohentriacontina-1,5,11,28,29 (4H,6H, 31H) - pentona. Su fórmula molecular es $C_{51}H_{79}NO_{13}$ y su peso molecular es 914,2.
La fórmula estructural de sirolimus se muestra a continuación:



Sirolimus es un polvo blanco a blancuzco, es insoluble en agua, pero muy soluble en alcohol bencílico, cloroformo, acetona y acetonitrilo.
RAPAMUNE® está disponible para su administración como una gragea blanca que contiene 1 mg de sirolimus.

1.1. Ingrediente activo
Sirolimus (Dispersión de NanoCrystal® de Sirolimus)

1.2. Nombre comercial
RAPAMUNE®

1.3. Clase farmacológica y Clase terapéutica
Agente inmunosupresor

1.4. Forma farmacéutica y vía de administración

Grageas para administración oral.

1.5. Composición

Rapamune® (Dispersión de NanoCrystal® de Sirolimus) está disponible para su administración como una gragea que contiene 1 mg de sirolimus.

Las grageas de Rapamune se fabrican utilizando la tecnología de dispersión Elan NanoCrystal®.

1.6 Naturaleza y Contenido del Envase

Rapamune® 1 mg Grageas:

- Caja con Blister PVC/PE/Aclar/aluminio.

2. INDICACIÓN TERAPÉUTICA

Profilaxis del Rechazo de Órganos en Trasplantes Renales

Profilaxis del rechazo de órganos en pacientes que reciben trasplantes renales, en un esquema con ciclosporina y corticosteroides. El retiro de ciclosporina puede ser considerado 2 a 4 meses después del transplante en pacientes con riesgo inmunológico leve a moderado.

La ciclosporina debe retirarse 2 a 4 meses después del trasplante y la dosis de Rapamune® debe aumentarse para alcanzar las concentraciones en sangre recomendadas (ver DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACIÓN). El retiro de la Ciclosporina no se ha estudiado en pacientes con rechazo agudo (Grado III de Banff 93) o rechazo vascular previos al retiro de la ciclosporina, pacientes dependientes de diálisis o con creatinina sérica > 4,5 mg/dL, pacientes negros, pacientes con re-trasplante renal o con trasplantes multi-órgano, y pacientes con un panel elevado de anticuerpos reactivos (ver SECCIÓN “FARMACODINAMIA/EFICACIA CLÍNICA”).

En pacientes con alto riesgo inmunológico, (definidos como receptores de trasplante en pacientes de raza negra y/o receptores de re-trasplante renal quienes habían perdido previamente el aloinjerto por razones inmunológicas y/o pacientes con un panel elevado de anticuerpos reactivos (PEA; PEA pico > 80 %), se recomienda que Rapamune se utilice en combinación con tacrolimus y corticoesteroides o ciclosporina y corticoesteroides para el primer año después del trasplante (ver las secciones: “DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACIÓN” y “FARMACODINAMIA/EFICACIA CLÍNICA”). La seguridad y eficacia de estas combinaciones en pacientes con trasplante en alto riesgo no se han estudiado durante más de un año. Por lo tanto, después del primer año de trasplante, cualquier ajuste al régimen inmunosupresor se debe considerar teniendo en cuenta el estado clínico del paciente.

Tratamiento de Pacientes con Linfangioleiomiomatosis (LAM)

Rapamune se indica para el tratamiento de pacientes con linfangioleiomiomatosis

3. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

3.1. Dosis

No se ha determinado la biodisponibilidad de las tabletas después triturarlas, masticarlas o partirlas, por lo tanto, no se recomienda hacerlo.

El monitoreo terapéutico del medicamento es recomendado para todos los pacientes que reciban rapamune (ver detalles para el monitoreo del medicamento en diferentes poblaciones de pacientes a continuación y en la sección 3.2).

Profilaxis del rechazo de órganos en transplante renal

Solo médicos con experiencia en terapia inmunosupresora y en el manejo de pacientes con trasplante de órganos deben prescribir Rapamune®. Los pacientes que reciban el medicamento se deben manejar en instalaciones equipadas y donde se cuente con recursos médicos adecuados de laboratorio y soporte. El médico responsable de la terapia de mantenimiento debe contar con la información completa como requisito para el seguimiento del paciente.

Pacientes con riesgo inmunológico bajo a moderado

- ***Terapia de combinación de Rapamune® y ciclosporina***

Para los receptores *de novo* de trasplante, debe suministrarse una dosis de carga de Rapamune® correspondiente a 3 veces la dosis de mantenimiento. Para los pacientes con una dosis de carga de 6 mg, se recomienda una dosis diaria de mantenimiento de 2 mg en trasplante renal. Aunque en ensayos clínicos con la solución oral, una dosis de mantenimiento diaria de 5 mg, con una dosis de carga de 15 mg, demostró ser segura y efectiva, en dosis superiores a 2 mg no se pudo establecer una ventaja de eficacia para los pacientes con trasplante renal. Los pacientes que reciben 2 mg de Rapamune® Solución Oral por día demostraron en general un mejor perfil de seguridad que el de los pacientes que recibieron 5 mg de Rapamune® Solución Oral por día.

Se recomienda utilizar Rapamune® grageas inicialmente en un régimen con ciclosporina y corticoesteroides. La ciclosporina debe retirarse 2 a 4 meses después del trasplante renal en pacientes con riesgo inmunológico bajo a moderado y la dosis de Rapamune debe ser incrementada para alcanzar las concentraciones en sangre recomendadas. El retiro de la ciclosporina no se ha estudiado en pacientes con rechazo agudo de Banff 93 grado III o rechazo vascular previo al retiro de la ciclosporina, pacientes que son dependientes de la diálisis, o con creatinina sérica > 4,5 mg/dL, pacientes de raza negra, re-transplantados, que tienen trasplantes de múltiples órganos, o pacientes con un panel de anticuerpos reactivos elevado (Ver sección “INDICACIÓN TERAPÉUTICA” y sección “FARMACODINAMIA / EFICACIA CLÍNICA”).

Rapamune® después del retiro de ciclosporina (Referido como Régimen de Mantenimiento con Rapamune® RMR)

Inicialmente, los pacientes deben recibir una terapia de combinación de Rapamune® y ciclosporina. Entre los 2 y 4 meses después del trasplante, la ciclosporina debe

interrumpirse de manera progresiva durante un periodo de 4 a 8 semanas y la dosis de Rapamune® se debe ajustar para obtener las concentraciones mínimas en sangre total dentro del rango de 16 a 24 ng/mL (método cromatográfico) durante el primer año después del trasplante. De ahí en adelante, las concentraciones objetivo de sirolimus deben estar entre 12 a 20 ng/mL (método cromatográfico). Las observaciones reales al año 1 y 5 (ver más adelante) estuvieron cerca de esos rangos (ver sección "Control de las Concentraciones Mínimas de Sirolimus en Sangre Total"). El control terapéutico del fármaco no debe ser la única base para ajustar la terapia de Rapamune®. Deben seguirse cuidadosamente los signos y síntomas clínicos, la biopsia de los tejidos y los parámetros del laboratorio. La ciclosporina inhibe el metabolismo y el transporte de sirolimus, y por consiguiente, las concentraciones de sirolimus disminuirán cuando se descontinúa la ciclosporina, a menos que la dosis de Rapamune® sea incrementada. La dosis de Rapamune® deberá ser aproximadamente 4 veces mayor considerando tanto la ausencia de la interacción farmacocinética (aproximadamente un incremento de 2 veces) como el aumento del requerimiento inmunosupresor debido a la ausencia de la ciclosporina (aproximadamente un incremento de 2 veces).

Pacientes con alto riesgo inmunológico

- ***Terapia de combinación con Rapamune***

Se recomienda que Rapamune se utilice en combinación con tacrolimus y corticoesteroides o ciclosporina y corticoesteroides durante el primer año después del trasplante en pacientes con alto riesgo inmunológico (definidos como receptores de trasplante en pacientes de raza negra y/o pacientes con re-transplante renal que perdieron el injerto previo por una causa inmunológica y/o pacientes con un panel elevado de anticuerpos reactivos (PEA; PEA pico > 80%) (ver sección "FARMACODINAMIA/EFICACIA CLÍNICA"). La seguridad y eficacia de estas combinaciones en pacientes con trasplante de alto riesgo no se ha estudiado durante más de un año. Por lo tanto, después del primer año de trasplante, los ajustes al régimen inmunosupresor se deberán considerar con base en el estado clínico del paciente.

Para los pacientes que están recibiendo Rapamune con tacrolimus, la terapia con Rapamune se deberá iniciar con una dosis de carga de hasta 10 mg los días 1 y 2 después del trasplante. A partir del tercer día, se debe administrar una dosis de mantenimiento inicial de 5 mg/día. Se deberá obtener una concentración mínima entre los días 5 y 7 y, de ahí en adelante, la dosis diaria de Rapamune se deberá ajustar para obtener concentraciones mínimas de sirolimus en sangre total de 10 a 15 ng/mL.

Para los pacientes que se encuentren recibiendo Rapamune con ciclosporina, la terapia con Rapamune se debe iniciar con una dosis de carga de hasta 15 mg en el primer día post-trasplante. A partir del segundo día, se debe administrar una dosis inicial de mantenimiento de 5 mg / día. A los 5 a 7 días, se deberá obtener una concentración mínima y, de ahí en adelante, la dosis diaria de Rapamune se deberá ajustar para lograr concentraciones mínimas de sirolimus en sangre total de 10 a 15 ng/mL.

La dosis inicial de tacrolimus debe ser de hasta 0,2 mg/kg/día administrada en dosis divididas y deberá ajustarse hasta lograr concentraciones mínimas en sangre total de 10 a 15 ng/mL durante 14 días, 5 a 10 ng/mL desde el día 15 hasta el final de la semana 26 y 3 a 5 ng/mL desde la semana 27 hasta el final de la semana 52. Prednisona se deberá administrar como mínimo a una dosis de 5 mg/día.

La dosis inicial de ciclosporina debe ser de hasta 7 mg/kg/día administrada en dosis divididas y se deberá ajustar subsecuentemente hasta lograr concentraciones en sangre total de 200 a 300 ng/mL durante 14 días, 150 a 200 ng/mL desde el día 15 hasta el final de la semana 26, y 100 a 150 ng/mL desde la semana 27 hasta el final de la semana 52. Prednisona se deberá administrar como mínimo a una dosis de 5 mg/día.

Se puede utilizar terapia de inducción de anticuerpos. (Ver sección "FARMACODINAMIA/EFICACIA CLÍNICA").

- ***Uso de Rapamune en todos los pacientes receptores de aloinjerto renal:***

Después del trasplante, tan pronto como sea posible, se deberá administrar la dosis inicial de Rapamune.

Ajustes frecuentes de las dosis de Rapamune® basados en concentraciones de sirolimus fuera del estado estable pueden llevar a sobre-dosificación o sub-dosificación porque sirolimus tiene una vida media prolongada. Una vez se ajusta la dosis de mantenimiento de Rapamune®, los pacientes deben continuar con la nueva dosis por 7 a 14 días antes de realizar ajustes adicionales en la dosificación con control de la concentración. En la mayoría de los pacientes, los ajustes de la dosis pueden basarse en una simple proporción:

Nueva Dosis de Rapamune®= dosis actual x (concentración objetivo/concentración actual)

Cuando es necesario aumentar considerablemente las concentraciones mínimas de sirolimus, debe considerarse una dosis de carga adicional a la nueva dosis de mantenimiento:

Dosis de carga de Rapamune®= 3 x (nueva dosis de mantenimiento – dosis actual de mantenimiento)

La dosis máxima de Rapamune® administrada en cualquier día no debe exceder 40 mg. Si una dosis diaria estimada excede 40 mg debido a la adición de la dosis de carga, la dosis de carga debe ser administrada durante 2 días. Las concentraciones de Sirolimus se deben controlar al menos 3 a 4 días después de la dosis de carga.

Para minimizar la variabilidad de la exposición a Rapamune®, este medicamento se debe tomar consistentemente con o sin alimento. El jugo de toronja reduce el metabolismo del fármaco mediado por CYP3A4 y potencialmente aumenta el contra-transporte del fármaco mediado por la glicoproteína P (gp-P) desde los enterocitos del intestino delgado. Por lo tanto, el jugo de toronja no se debe administrar con Rapamune® ni utilizar para la dilución.

Se recomienda tomar Rapamune 4 horas después de la administración de la microemulsión de ciclosporina [(ciclosporina, USP) MODIFICADA]* (Ver sección "INTERACCIONES").

- **Uso en pacientes pediátricos**

La eficacia y seguridad de Rapamune® en pacientes pediátricos menores de 13 años de edad no se han establecido. (Ver USO PEDIÁTRICO)

Un estudio clínico controlado de información de seguridad y eficacia en adolescentes y población pediátrica (menores de 18 años de edad) de alto riesgo inmunológico que recibieron trasplante renal, definidos como con antecedentes de uno o más episodios de rechazo agudo y/o presencia de nefropatía crónica del aloinjerto, no respalda el uso crónico de Rapamune solución oral o tabletas en combinación con inhibidores de la calcineurina y corticoesteroides, debido al aumento del riesgo de anormalidades lipídicas y deterioro de la función renal asociada a los regímenes inmunosupresores, sin aumentar el beneficio en relación al rechazo de trasplante agudo, la supervivencia del injerto, o la supervivencia del paciente (ver FARMACODINAMIA/EFICACIA CLÍNICA).

La seguridad y eficacia de Rapamune solución oral y Rapamune tabletas se ha estudiado en niños de 13 o más años de edad con riesgo inmunológico leve a moderado. El uso de Rapamune solución oral y Rapamune tabletas en esta sub-población de niños de 13 o más años de edad se respalda por la evidencia obtenida de estudios adecuados y bien controlados de Rapamune solución oral en adultos con datos farmacocinéticos adicionales de receptores de trasplantes renales pediátricos. (Ver FARMACOCINÉTICA).

- **Uso en ancianos**

No es necesario ajustar la dosis en pacientes ancianos (ver sección “USO GERIÁTRICO”).

- **Pacientes con trastornos hepáticos**

Se recomienda reducir la dosis de mantenimiento de Rapamune® aproximadamente entre un tercio y la mitad. No es necesario modificar la dosis de carga de Rapamune®.

Las concentraciones mínimas en sangre total de sirolimus se deben controlar en pacientes con deterioro hepático.

- **Pacientes con trastornos renales**

Con base en los datos farmacocinéticos clínicos, la dosis de Rapamune® no requiere ajustes debido a deterioro en la función renal.

- <u>Pacientes con LAM</u>

Para los pacientes con LAM, la dosis inicial de Rapamune debe ser de 2 mg/día. Las concentraciones del valor mínimo en sangre completa se deben medir entre los días 10 y 20, con ajustes de dosis para mantener las concentraciones entre 5 ng/mL y 15 ng/mL.

En la mayoría de los pacientes, los ajustes de la dosis se pueden realizar con base en una proporción simple: dosis nueva de Rapamune = dosis actual x (concentración objetivo/concentración actual). Los ajustes frecuentes de la dosis de Rapamune con base en las concentraciones de sirolimus en estado no estable pueden provocar sobredosis o bajas dosis, ya que sirolimus posee una vida media larga. Una vez que se ajuste la dosis de mantenimiento de Rapamune, los pacientes deben continuar con la nueva dosis de mantenimiento durante al menos 7 a 14 días antes de realizar ajustes adicionales a la dosis con controles de la concentración. Una vez que se alcance una dosis estable, se deben realizar controles terapéuticos del medicamento al menos cada tres meses.

3.2. Control de las Concentraciones Mínimas de Sirolimus en Sangre Total

Las concentraciones mínimas de sirolimus en sangre total se deben controlar en las siguientes condiciones: (Ver la sección Metodología del Ensayo)

- En pacientes que estén recibiendo Rapamune® con concentración controlada
- En pacientes pediátricos.
- En pacientes con deterioro hepático.
- Durante la administración concurrente de inductores e inhibidores de CYP3A4 y glicoproteína P (gp-P).
- Si se reduce de manera importante la dosis de ciclosporina o se interrumpe la ciclosporina.

El control terapéutico del medicamento no debe ser el único criterio para ajuste del tratamiento con sirolimus. También se deben considerar cuidadosamente los signos/síntomas clínicos, biopsias de tejido y parámetros de laboratorio.

Se recomienda que a los pacientes que cambien de Rapamune® Solución Oral a Rapamune® Grageas, conservando la misma dosificación, se les realice medición de concentraciones mínimas 1 o 2 semanas después de cambiar la formulación, para confirmar que la concentración mínima está dentro del rango recomendado.

En estudios clínicos controlados con administración concomitante de ciclosporina, las concentraciones medias de sirolimus en sangre total durante los 6 meses después del trasplante, expresadas como el valor del ensayo cromatográfico, fueron aproximadamente 7,2 ng/mL (rango 3,6 – 11 ng/mL) para el grupo de tratamiento con 2 mg/día (n=226) y de 14 ng/mL (rango 8,0-22 ng/mL [percentil 10 a 90]) para el grupo que recibió una dosis diaria de 5 mg (n=219); los valores fueron obtenidos usando el inmunoensayo empleado en la investigación, pero se expresan como valores cromatográficos equivalentes, considerando los sesgos del inmunoensayo.

En el estudio clínico controlado con el retiro de la ciclosporina, la concentración de sirolimus en sangre total, medidos por cromatografía durante los 4 a 12 meses después del trasplante, fueron 8,6 ng/mL (rango 5,0 – 12,7 ng/mL [percentil 10 a 90]) para el grupo de tratamiento que recibía concomitantemente Rapamune® y ciclosporina (n=205), y 18,6 ng/mL (rango de 13,6 – 22,4 ng/mL [percentil 10 a 90]) para el grupo en tratamiento al que le fue retirada la ciclosporina (n=201). En el mes 60, la concentración mínima media de sirolimus en sangre total permaneció estable en el grupo que recibía concomitantemente Rapamune® y ciclosporina (n=71) en 9,1 ng/mL (rango 5,4 a 13,9 ng/mL [percentil 10 a 90]). Para el grupo de retiro de la ciclosporina (n=104) en el mes 60, la concentración promedio en sangre total de sirolimus disminuyó a 16,3 ng/mL (rango 11,2 a 21,9 ng/mL [percentil 10 a 90]).

En un estudio clínico controlado de concentración en pacientes adultos en alto riesgo, la media de las concentraciones mínimas de sirolimus en sangre total, durante los meses 9 a 12 posteriores al trasplante, medida por medio de cromatografía, en el grupo sirolimus/tacrolimus, era de 10,7 ng/mL (rango 5,6-15,1 ng/mL [percentil 10 a 90]) (n=117) y la media de las concentraciones mínimas en sangre total de tacrolimus era de 5,3 ng/mL (rango 3,0 – 8,6 ng/mL [percentil 10 a 90]). Adicionalmente, la media de las concentraciones mínimas en sangre total de sirolimus en el grupo sirolimus/ciclosporina era de 11,2 ng/mL (rango 6,8-

15,9 ng/mL [percentil 10 a 90]) (n=127), y la media de las concentraciones mínimas en sangre total de ciclosporina era de 133 ng/mL (rango 54-215 ng/mL [percentil 10 a 90]).

- **Metodología del Ensayo**

Los rangos recomendados de concentración mínima a las 24 horas para sirolimus se basan en métodos cromatográficos. Varias metodologías de ensayo se han utilizado para medir la concentración de sirolimus en sangre total. Actualmente en la práctica clínica, la concentración de sirolimus en sangre total está siendo medida mediante metodologías cromatográficas y de inmunoensayo. Las concentraciones obtenidas mediante estos métodos no son intercambiables. Los ajustes de los rangos objetivo deben realizarse de acuerdo al método de ensayo que se esté utilizando para determinar la concentración mínima de sirolimus. Debido a que los resultados dependen del ensayo y el laboratorio y éstos pueden cambiar con el tiempo, se deben realizar ajustes al intervalo terapéutico objetivo con el conocimiento detallado del ensayo utilizado en cada sitio. En "*Clinical Therapeutics 2000;22 Suppl B:B1-B132*" se encuentra una discusión acerca de los diferentes métodos de ensayo.

3.3. Modo de Administración

Administración oral únicamente.

Rapamune® debe tomarse consistentemente con o sin alimentos para reducir cualquier variación en la absorción del medicamento.

Es importante que las recomendaciones incluidas en la sección DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACIÓN sean seguidas estrechamente.

4. CONTRAINDICACIONES

RAPAMUNE® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a sirolimus, sus derivados o a cualquier excipiente de la fórmula.

5. ADVERTENCIAS

La inmunosupresión aumenta la susceptibilidad a infecciones y el desarrollo de linfoma u otros procesos malignos, especialmente de la piel (ver secciones "PRECAUCIONES" y "REACCIONES ADVERSAS"). La sobre-inmunosupresión también puede aumentar la susceptibilidad para infecciones oportunistas, sepsis e infecciones fatales.

Se han asociado reacciones de hipersensibilidad, que incluyen reacciones anafilácticas/anafilactoides, angiodema, dermatitis exfoliativa y vasculitis por hipersensiblilidad, con la administración de sirolimus (ver sección "REACCIONES ADVERSAS").

La seguridad y eficacia de Rapamune® como terapia inmunosupresora no se ha establecido en pacientes con trasplante de hígado o pulmón y por lo tanto, no se recomienda su uso en estas condiciones.

Trasplante hepático - Aumento de mortalidad, pérdida del injerto y trombosis de la arteria hepática (TAH): El uso de Rapamune® en combinación con tacrolimus fue asociado con un aumento de mortalidad y pérdida del injerto en un estudio en receptores de trasplante hepático *de novo*. Muchos de estos pacientes tenían evidencia de infección en o cerca al momento de la muerte. En este y otro estudio en receptores de trasplante hepático *de novo*, el uso de Rapamune® en combinación con ciclosporina o tacrolimus estuvo asociado con un aumento de TAH; la mayor parte de los casos de TAH ocurrieron dentro de los 30 días posteriores al trasplante y la mayoría llevaron a la pérdida del injerto o muerte.

En un estudio clínico que asignó aleatoriamente pacientes con trasplante hepático a cambio a un régimen a base de sirolimus versus la continuación del régimen a base de inhibidores de calcineurina, 6-144 meses después del trasplante hepático se observó un aumento en el número de muertes en el grupo de cambio a sirolimus comparado con el grupo de continuación con inhibidores de calcineurina, sin embargo la diferencia no fue estadísticamente significativa (ver FARMACODINAMIA, EFICACIA CLÍNICA).

Trasplante de Pulmón - Dehiscencia de anastomosis bronquial: Se han reportado casos de dehiscencia de la anastomosis bronquial, la mayoría fatales, en pacientes con trasplante pulmonar *de novo*, cuando Rapamune® fue utilizado como parte del régimen inmunosupresor.

No se recomienda la coadministración de Rapamune® con inhibidores fuertes de CYP3A4 y/o gp-P (tales como ketoconazol, voriconazol, itraconazol, telitromicina o claritromicina) o con inductores fuertes de CYP3A4 y/o gp-P (como rifampicina o rifabutina). Sirolimus se metaboliza extensamente por la isoenzima CYP3A4 en la pared intestinal y en el hígado. Los inhibidores de CYP3A4 disminuyen el metabolismo de sirolimus e incrementan sus concentraciones. Los inductores de CYP3A4 incrementan el metabolismo de sirolimus y disminuyen las concentraciones de sirolimus (ver INTERACCIONES).

6. PRECAUCIONES

- ***Cicatrización de heridas y acumulación de fluido***

Existen reportes de deterioro o demora en la cicatrización de las heridas en pacientes que estaban recibiendo Rapamune, incluyendo linfocele y dehiscencia de herida. El linfocele, una complicación quirúrgica conocida del trasplante renal, ocurre de una manera significativamente más frecuente y relacionada con la dosis en pacientes tratados con Rapamune. Se deben tomar medidas apropiadas para minimizar esta complicación. Los pacientes con un grado de IMC mayor a 30 kg/m^2 pueden tener un mayor riesgo de cicatrización anormal de herida de acuerdo con los datos encontrados en la literatura médica (ver sección: “REACCIONES ADVERSAS”).

En pacientes que estaban recibiendo Rapamune, se han presentado también reportes de acumulación de fluidos, incluyendo edema periférico, linfedema, derrame pleural y derrame pericárdico (incluyendo derrames hemodinámicamente significativos en niños y adultos).

- ***Cáncer de piel***

La inmunosupresión aumenta la susceptibilidad para desarrollar linfomas y otros procesos malignos, especialmente en la piel. Por lo tanto, los pacientes que toman Rapamune® deben

reducir la exposición a la luz solar y los rayos UV, usando prendas protectoras y pantalla solar con un alto factor de protección (ver secciones “ADVERTENCIAS” y “REACCIONES ADVERSAS”).

- **Hiperlipidemia**

El uso de Rapamune® puede ocasionar incremento en el colesterol sérico y en los triglicéridos que puede requerir tratamiento. Los pacientes deben ser controlados para detectar hiperlipidemia.

- **Rabdomiólisis**

En estudios clínicos, la administración concomitante de Rapamune® e inhibidores de la HMG-CoA reductasa y/o fibratos fue bien tolerada. Durante la terapia de Rapamune® con o sin ciclosporina, los pacientes se deberán someter a control permanente para detectar posibles elevaciones de los lípidos y los pacientes que reciban un inhibidor de la HMG-CoA reductasa y/o fibratos se deberán controlar para detectar el posible desarrollo de rabdomiólisis y de otros eventos adversos, como se describe en el respectivo etiquetado de estos medicamentos.

- **Función renal**
  - **Rapamune después de la retirada de ciclosporina**

En un estudio que comparó un régimen de Rapamune® y ciclosporina y un régimen en el cual la ciclosporina fue retirada 2 a 4 meses después del trasplante, se observó que en los pacientes en los que la ciclosporina no fue retirada, las concentraciones séricas de creatinina fueron significativamente mayores, las tasas de filtración glomerular entre los 12 a 60 meses fueron significativamente menores, y la supervivencia del injerto fue significativamente menor a los 48 meses, el punto en el que el patrocinador del estudio decidió retirar a los sujetos de la terapia asignada en el grupo de Rapamune® y ciclosporina. Cuando el protocolo fue enmendado todos los sujetos alcanzaron los 48 meses y algunos completaron los 60 meses del estudio.

En pacientes con riesgo inmunológico de bajo a moderado, la continuación de la terapia combinada con ciclosporina más allá de 4 meses después del trasplante, debe solo considerarse cuando los beneficios superan los riesgos de esta combinación para cada paciente (ver PRECAUCIONES).
En pacientes con retraso de la función del injerto, Rapamune puede retrasar la recuperación de la función renal.

- **Proteinuria**

Se recomienda realizar control cuantitativo periódico de la excreción de proteína en orina. En un estudio de evaluación del cambio desde inhibidores de calcineurina (ICN) a Rapamune para el mantenimiento de pacientes con trasplante renal durante un periodo de 6 a 120 meses después del trasplante, se observó incremento en la excreción urinaria de proteína desde el mes 6 hasta el mes 24 después del cambio a Rapamune comparado con la continuación de los ICN (23,6% versus 12,8%, respectivamente) [Ver “REACCIONES ADVERSAS” Y “EFICACIA CLÍNICA”]. Los pacientes en el cuartil mayor de excreción urinaria de proteína antes del cambio a Rapamune (cociente entre proteína urinaria y creatinina ≥ 0,27) fueron los que presentaron mayor aumento en la excreción de proteína después de la conversión. El

síndrome nefrótico de nueva aparición fue también reportado en el 2 % de los pacientes en el estudio. La reducción en el grado de excreción de proteína en la orina fue observada para cada paciente después de la interrupción de Rapamune. No se han establecido la seguridad y eficacia del cambio desde inhibidores de calcineurina a sirolimus en la terapia de mantenimiento de pacientes con trasplante renal.

- **Cambio a Rapamune en pacientes con tasa de filtración glomerular < 40 mL/min.**

En un estudio de evaluación del cambio desde inhibidores de la calcineurina (ICN) a Rapamune en el mantenimiento de pacientes con trasplante renal, 6 a 120 meses después del trasplante (ver FARMACODINAMIA/EFICACIA CLINICA), en un estrato del grupo de tratamiento con Rapamune con una tasa de filtración glomerular calculada menor a 40 mL/min, existió una tasa de eventos adversos serios mayor, incluyendo neumonía, rechazo agudo, pérdida de injerto y muerte. No se han establecido la seguridad y eficacia del cambio desde inhibidores de calcineurina a Rapamune en el mantenimiento de los pacientes con trasplante renal.

- **Uso "*de novo*" sin inhibidor de calcineurina (ICN)**

La seguridad y eficacia del Rapamune para uso "*de novo"* sin el inhibidor de calcineurina (ICN) no se ha establecido en pacientes con trasplante renal. En dos estudios clínicos multicéntricos, pacientes con trasplante renal para uso "*de novo"* con Rapamune, MMF, esteroides, y un antagonista de los receptores IL-2; tuvieron una significativa mayor tasa de rechazo agudo y numéricamente mayores tasas de muerte en comparación con el grupo de pacientes tratados con un inhibidor de calcineurina, MMF, esteroides, y antagonistas de los receptores IL-2, "*de novo*". No fue aparente un beneficio en términos de mejor función renal, en los grupos de tratamiento con uso "*de novo*" de Rapamune sin un ICN. Debe tenerse en cuenta que se utilizó en uno de estos estudios un esquema de administración abreviado de daclizumab.

- **Síndrome Hemolítico Urémico/Púrpura Trombótica Trombocitopénica/ Microangiopatía Trombótica (SHU/PTT/MAT) inducidos por un inhibidor de la calcineurina.**

El uso concomitante de sirolimus con un inhibidor de calcineurina puede incrementar el riesgo de SHU/PTT/MAT inducidos por inhibidores de calcineurina.

- **Angioedema**

La administración concomitante de Rapamune® y los inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (ECA) ha producido reacciones de edema tipo angioneurótico. Niveles elevados de sirolimus (con/sin inhibidores ECA concomitantes) también pueden potenciar el angioedema (ver sección 11.1 Inductores e Inhibidores de Citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y glicoproteína - P (P-gp)). En algunos casos, el angioedema se resolvió con la reducción de la dosis o la suspensión de Rapamune®.

- **Enfermedad intersticial del pulmón**

En pacientes que estaban recibiendo regímenes inmunosupresores, incluido Rapamune®, se han presentado casos de enfermedad intersticial del pulmón (incluidas neumonitis, raramente bronquiolitis obliterante organizada (BOOP) y fibrosis pulmonar), algunos fatales, con una etiología infecciosa no identificada. En algunos casos, la enfermedad intersticial del pulmón se ha resuelto con la interrupción o reducción de la dosis de Rapamune®. El riesgo puede ser mayor con el aumento de las concentraciones mínimas de sirolimus. (Ver REACCIONES ADVERSAS, Enfermedad del Pulmón Intersticial).

- **Infecciones virales latentes**

Los pacientes tratados con inmunosupresores, incluido Rapamune, tienen mayor riesgo de infecciones oportunistas, incluida la activación de infecciones virales latentes. Entre estas condiciones están la nefropatía asociada con el virus BK y la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociada con el virus JC. Estas infecciones a menudo están relacionadas con una carga inmunosupresora total alta y pueden conllevar a desenlaces serios o fatales, incluida la pérdida del injerto. Los médicos deben considerar las infecciones virales latentes en el diagnóstico diferencial en pacientes inmusuprimidos con deterioro de la función renal o síntomas neurológicos (ver REACCIONES ADVERSAS, Infecciones Virales Latentes).

- **Profilaxis antimicrobiana**

Se debe administrar profilaxis antimicrobiana contra neumonía por *Pneumocystis carinii* durante 1 año después del trasplante.

Se recomienda profilaxis contra citomegalovirus (CMV) durante 3 meses después del trasplante, particularmente en pacientes en mayor riesgo de infección por CMV.

- **Anticoncepción**

Se deben iniciar medidas anticonceptivas apropiadas antes de empezar el tratamiento con Rapamune®, durante la terapia y por 12 semanas después de finalizado el tratamiento.

- **Uso en pacientes en alto riesgo**

La seguridad y eficacia del retiro de la ciclosporina en pacientes con trasplante renal de alto riesgo no se han estudiado adecuadamente, por lo tanto éste uso no es recomendado. Esto incluye pacientes con rechazo agudo (Grado III de Banff 93) o rechazo vascular previo al retiro de la ciclosporina, pacientes dependientes de diálisis o con creatinina sérica > 4,5 mg/dL, pacientes negros, pacientes con re-trasplante renal o con trasplantes multi-órgano, y pacientes con un panel elevado de anticuerpos reactivos (VER INDICACIÓN TERAPÉUTICA Y FARMACODINAMIA, EFICACIA CLÍNICA).

7. PRECAUCIONES O RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO

No existen estudios del uso de Rapamune en mujeres embarazadas. La toxicidad embrio/fetal en estudios con animales se manifestó como mortalidad y/o peso fetal reducido (con retrasos asociados en la osificación del esqueleto). (ver “DATOS DE SEGURIDAD PRECLINICA”)

Rapamune se debe utilizar durante el embarazo, solamente si el beneficio sobrepasa el riesgo potencial para el embrión/feto. (Ver "PRECAUCIONES")

8. PRECAUCIONES O RESTRICCIONES DE USO DURANTE LA LACTANCIA

Sirolimus se excreta en cantidades trazas en la leche de ratas lactantes. No se sabe si sirolimus es excretado en la leche materna. Se debe decidir si interrumpir la lactancia o interrumpir la terapia con Rapamune®.

9. USO PEDIÁTRICO

No se han establecido la eficacia y seguridad de Rapamune® en niños menores de 13 años. Se recomienda el control de las concentraciones mínimas en sangre total de sirolimus si se usa en pacientes menores de 13 años.

La dosis inicial de carga debe ser de 3 mg/m^2 en pacientes $\geq$ de 13 años que pesen menos de 40 kg. La dosis de mantenimiento debe ser ajustada de acuerdo al área de superficie corporal del paciente a 1 mg/m^2/día.

10. USO GERIÁTRICO

Los estudios clínicos con Rapamune® no incluyeron un número suficiente de pacientes con edades de 65 años o más para determinar si la seguridad y eficacia difieren en esta población respecto de los pacientes más jóvenes. Las concentraciones mínimas de sirolimus en 35 pacientes con trasplante renal mayores de 65 años fueron similares a las de la población adulta (n=822) entre 18 a 65 años de edad (ver sección "DOSIS").

11. INTERACCIONES

11.1 Inductores e Inhibidores de Citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y glicoproteína - P (gp-P)

No se recomienda la co-administración de Rapamune® con inhibidores fuertes de CYP3A4, (ketoconazol, voriconazol, itraconazol, telitromicina o claritromicina) o con inductores de CYP3A4 (rifampicina o rifabutina). Sirolimus es extensamente metabolizado por la isoenzima CYP3A4 en la pared intestinal y en el hígado y experimenta contra-transporte desde los enterocitos del intestino delgado, mediado por la bomba glicoproteína - P (gp-P) de eflujo de medicamentos. Por lo tanto, la absorción y la subsecuente eliminación de sirolimus absorbido sistémicamente pueden ser influenciados por medicamentos que afectan estas proteínas. Los inhibidores de CYP3A4 y de la gp-P pueden incrementar las concentraciones de sirolimus. Los inductores del CYP3A4 y de la gp-P pueden disminuir las concentraciones de sirolimus. En pacientes en quienes el uso de inhibidores o inductores de CYP3A4 y de gp-P esté indicado, deben considerarse agentes terapéuticos alternativos, con menor potencial para la inhibición o inducción de CYP3A4 y de gp-P.

Fármacos que inhiben el CYP3A4, incluidos pero no limitados a:

- Bloqueadores de los canales de calcio: Diltiazem, nicardipina, verapamilo.
- Agentes antimicóticos: Clotrimazol, fluconazol, itraconazol, ketoconazol, voriconazol

- Antibióticos: Claritromicina, eritromicina, telitromicina, troleandomicina.
- Agentes procinéticos gastrointestinales: Cisaprida, metoclopramida.
- Otros medicamentos: Bromocriptina, cimetidina, ciclosporina, danazol, inhibidores de proteasas (por ejemplo del VIH y la hepatitis C que incluyen medicamentos tales como ritonavir, indinavir, boceprevir y telaprevir).
- Jugo de toronja.

Fármacos que inducen CYP3A4, incluidos pero no limitados a:

- Anticonvulsivantes: Carbamazepina, fenobarbital, fenitoína.
- Antibióticos: Rifabutina, rifampicina, rifapentina.
- Preparaciones herbolarias: Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum,* hipericina).

La interacción farmacocinética entre sirolimus y medicamentos administrados concomitantemente se discute a continuación. Se han realizado estudios de interacción medicamentosa con los siguientes medicamentos:

Diltiazem

Diltiazem es un sustrato e inhibidor de CYP3A4 y de gp-P. Las concentraciones de sirolimus deben ser controladas y puede ser necesaria una reducción de la dosis si se coadministra diltiazem simultáneamente con Rapamune®.
La administración oral simultánea de 10 mg de solución oral de sirolimus y 120 mg de diltiazem a 18 voluntarios sanos incrementó significativamente la biodisponibilidad de sirolimus. Los parámetros farmacocinéticos de sirolimus de C_{max}, t_{max} y ABC se incrementaron 1.4, 1.3 y 1.6 veces, respectivamente. Sirolimus no afectó la farmacocinética ni de diltiazem ni de sus metabolitos des-acetildiltiazem y desmetildiltiazem.

Verapamilo

Verapamilo es un inhibidor de CYP3A4. Las concentraciones de sirolimus se deben controlar y considerar reducciones apropiadas de la dosis de ambos medicamentos.
La administración de dosis múltiples de verapamilo y Rapamune® solución oral, afecta significativamente la tasa y el grado de absorción de ambos medicamentos. En un estudio en 25 pacientes sanos los valores en sangre total de C_{max}, t_{max}, y ABC de sirolimus aumentaron 2,3, 1,1, y 2,2 veces respectivamente. Los valores séricos de C_{max}, y ABC de S-(-) verapamilo aumentaron 1,5 veces y el t_{max} disminuyó 24%.

Eritromicina

La eritromicina es un inhibidor de CYP3A4. Se deben controlar las concentraciones de Rapamune® y considerar una reducción apropiada de las dosis de ambos medicamentos.

La administración de múltiples dosis de eritromicina etilsuccinato y Rapamune® en solución oral incrementaron significativamente la tasa y el grado de absorción de ambos medicamentos. En un estudio de 24 pacientes sanos, el C_{max}, t_{max} y ABC de sirolimus en sangre total fueron incrementados 4,4, 1,4 y 4,2 veces respectivamente. El C_{max}, t_{max} y ABC de la eritromicina plasmática base fueron incrementados 1,6, 1,3 y 1,7 veces respectivamente.

Ketoconazol

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

En un estudio en 24 voluntarios sanos, se descubrió que la administración de dosis múltiples de ketoconazol afectó significativamente la tasa y el grado de absorción y la exposición a sirolimus después de la administración de Rapamune® Solución Oral; esto se reflejó en aumentos de los valores de C_{max}, t_{max}, y ABC de sirolimus de 4,4, 1,4 y 10,9 veces, respectivamente. Sin embargo, el $t_{1/2}$ terminal de sirolimus no cambió. Sirolimus administrado en dosis única, no afectó las concentraciones plasmáticas de ketoconazol en estado estable a las 12 horas.

Rifampicina

La rifampicina es un inductor fuerte de CYP3A4 y gp-P. No se recomienda la co-administración de Rapamune® y Rifampicina.

El pretratamiento de 14 voluntarios sanos con dosis múltiples de rifampicina (600 mg diarios durante 14 días), seguidos por una dosis única de 20 mg de Rapamune® en solución oral, aumentó en 5,5 veces (rango= 2.8 – 10) la depuración de la dosis oral de sirolimus, lo cual representa disminuciones promedio en ABC y en C_{max} de alrededor del 82% y 71%, respectivamente.

11.2 Sin interacciones

No se observaron interacciones farmacocinéticas significativas fármaco - fármaco con los siguientes medicamentos: Aciclovir, atorvastatina, digoxina, glibenclamida (gliburida), nifedipino, norgestrel 0,3 mg/etinil estradiol 0,03 mg, metilprednisolona, trimetoprima/sulfametoxazol y tacrolimus.

11.3 Ciclosporina

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

Los pacientes a los que se les administre sirolimus y ciclosporina simultáneamente se deben controlar con relación a la posibilidad de desarrollar rabdomiólisis (ver sección “PRECAUCIONES”)

- **Ciclosporina microemulsión [(ciclosporina, USP) MODIFICADA]:**

Se recomienda que sirolimus sea tomado 4 horas después de la administración de ciclosporina microemulsión [(ciclosporina, USP) MODIFICADA].

11.4 Inhibidores de la reductasa HMG-CoA, fibratos

Los pacientes a los que se administra Rapamune® con inhibidores de la HMG-CoA reductasa y/o fibratos se deben controlar con relación a la posibilidad de desarrollo de rabdomiólisis (ver sección “PRECAUCIONES”).

11.5 Inhibidores de Calcineurina

Se ha reportado Síndrome Hemolítico Urémico / Púrpura Trombótica Trombocitopénica / Microangiopatía Trombótica (SHU/PTT/MAT) inducidos por Inhibidores de calcineurina, en pacientes que estaban recibiendo sirolimus con inhibidores de calcineurina (ver "PRECAUCIONES").

11.6 Vacunación

Los inmunosupresores pueden afectar la respuesta a la vacunación. Durante el tratamiento con inmunosupresores, incluido RAPAMUNE®, la vacunación puede ser menos efectiva. La utilización de vacunas vivas se debe evitar durante el tratamiento con Rapamune®.

11.7 Interacción con alimentos

La biodisponibilidad de sirolimus se puede afectar por el consumo de alimentos después de la administración de Rapamune® solución oral o grageas. Rapamune® se debe administrar consistentemente con o sin alimentos, para minimizar la variabilidad en las concentraciones sanguíneas.
El jugo de toronja reduce el metabolismo de sirolimus e incrementa el contra-transporte del medicamento desde los enterocitos del intestino delgado mediado por gp-P. Este jugo no se debe tomar con Rapamune® Grageas (ver sección "MODO DE ADMINISTRACIÓN").

12. EFECTO SOBRE LAS ACTIVIDADES QUE REQUIEREN CONCENTRACION

No se han llevado a cabo estudios sobre los efectos en la capacidad de conducir o usar máquinas.

13. ABUSO Y DEPENDENCIA

Rapamune® no tiene potencial de abuso. No existe evidencia de dependencia de Rapamune®.

14. REACCIONES ADVERSAS

14.1 Reacciones Adversas Observadas con Profilaxis del Rechazo de Órganos en Trasplantes Renales

Las reacciones adversas enumeradas en la siguiente tabla incluyen las reacciones reportadas en pacientes tratados con Rapamune® en combinación con ciclosporina y corticoesteroides.

En general, las reacciones adversas relacionadas con la administración de Rapamune® fueron dependientes de la dosis/ concentración.

Las reacciones adversas presentadas en la tabla a continuación, se enumeran dentro de cada clasificación por órganos y sistemas (SOC) en orden decreciente según gravedad médica.

Reacciones Adversas Enumeradas Dentro de Cada Clasificación por Órganos y Sistemas (SOC) en Orden Decreciente Según Gravedad Médica - Profilaxis del Rechazo en Trasplantes Renales (N=1501)

Clasificación por Órganos y Sistemas	**Reacciones Adversas al Medicamento**
Infecciones e Infestaciones	Sepsis; Neumonía; Infección micobacteriana (incluida tuberculosis); Pielonefritis; Infección fúngica; Infección por citomegalovirus; Herpes zóster; Infección por virus de Epstein-Barr; Infección viral; Infección bacteriana; Herpes simple; Infección del tracto urinario
Neoplasias Benignas, Malignas y sin Especificar (incluidos quistes y pólipos)	Linfoma; Melanoma maligno; Trastornos linfoproliferativos posteriores al trasplante; Carcinoma neuroendocrino de la piel Carcinoma de células escamosas de la piel; Carcinoma basocelular
Trastornos de la Sangre y del Sistema Linfático	Pancitopenia; Púrpura trombocitopénica trombótica; Síndrome urémico hemolítico; Neutropenia; Trombocitopenia; Anemia; Leucopenia
Trastornos del Sistema Inmunitario	Hipersensibilidad (incluidas angioedema, reacción anafiláctica y reacción anafilactoide)
Trastornos del Metabolismo y la Nutrición	Hipocalemia; Hipofosfatemia; Hiperlipidemia (incluida hipercolesterolemia); Hiperglicemia; Hipertrigliceridemia; Retención de líquidos; Diabetes mellitus
Trastornos del Sistema Nervioso	Síndrome de encefalopatía posterior reversible; * Dolor de cabeza
Trastornos Cardíacos	Derrame Pericárdico; Taquicardia

Reacciones Adversas Enumeradas Dentro de Cada Clasificación por Órganos y Sistemas (SOC) en Orden Decreciente Según Gravedad Médica - Profilaxis del Rechazo en Trasplantes Renales (N=1501)

Clasificación por Órganos y Sistemas	**Reacciones Adversas al Medicamento**
Trastornos Vasculares	Trombosis venosa (incluida trombosis venosa profunda); Hipertensión; Linfedema; Linfocele
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos	Hemorragia pulmonar; Embolia pulmonar; Proteinosis alveolar; Neumonitis; Derrame pleural; Epistaxis
Trastornos Gastrointestinales	Pancreatitis; Estomatitis; Ascitis; Dolor abdominal; Estreñimiento; Diarrea; Náuseas
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo	Dermatitis exfoliativa; Vasculitis por hipersensibilidad; Erupción; Acné
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conjuntivo	Osteonecrosis; Artralgia
Trastornos Renales y Urinarios	Síndrome nefrótico; Glomeruloesclerosis focal y segmentaria; Proteinuria
Trastornos del Sistema Reproductor y de las Mamas	Trastorno menstrual (incluidas amenorrea y menorragia); Quiste ovárico
Trastornos Generales y Alteraciones en el Lugar de la Administración	Problemas de cicatrización; Edema; Edema periférico; Pirexia; Dolor

Reacciones Adversas Enumeradas Dentro de Cada Clasificación por Órganos y Sistemas (SOC) en Orden Decreciente Según Gravedad Médica - Profilaxis del Rechazo en Trasplantes Renales (N=1501)

Clasificación por Órganos y Sistemas	**Reacciones Adversas al Medicamento**
Pruebas Complementarias	Prueba anormal de la función hepática (incluidos aumento de alanina aminotransferasa y aumento de aspartato aminotransferasa); Aumento de creatinina en sangre; Aumento de lactato deshidrogenasa en sangre

*RAM identificada poscomercialización

Rapamune® después del retiro de ciclosporina:

La incidencia de reacciones adversas se determinó durante 60 meses en un estudio aleatorizado, controlado, multicéntrico con 215 pacientes con trasplante renal que recibieron Rapamune® como régimen de mantenimiento luego del retiro de la ciclosporina, y con 215 pacientes en terapia con Rapamune® y ciclosporina. Todos los pacientes fueron tratados con corticoesteroides. El perfil de seguridad previo a la aleatorización (comienzo del retiro de la ciclosporina) fue similar al de los grupos con Rapamune® 2 mg en los estudios de Rapamune® en combinación con ciclosporina. Luego de la aleatorización (a los 3 meses), los pacientes a los cuales se les había retirado la ciclosporina de su terapia, experimentaron incidencias significativamente mayores de aumentos de AST/SGOT y ALT/SGPT, lesión hepática, hipopotasemia, trombocitopenia, cicatrización anormal, acné, íleo y trastorno articular. Por otra parte, la incidencia de acidosis, hipertensión, toxicidad por ciclosporina, aumento de la creatinina, función renal anormal, nefropatía tóxica, edema, hiperuricemia, gota e hiperplasia gingival, fue significativamente mayor en los pacientes que continuaron con ciclosporina que en los pacientes a los que se les había retirado la ciclosporina de la terapia. La presión arterial sistólica y diastólica promedio mejoró significativamente luego del retiro de la ciclosporina.

Después del retiro de ciclosporina (a los 60 meses), la incidencia de infección por Herpes zoster fue significativamente menor en los pacientes que recibieron Rapamune® luego del retiro de ciclosporina, comparado con los pacientes que continuaron recibiendo Rapamune® y ciclosporina.

En la siguiente tabla se presenta la incidencia de procesos malignos, basados en distintas categorías, que se presentaron luego del retiro de ciclosporina. La incidencia de enfermedades linfoma/ enfermedades linfoproliferativas fue similar en todos los grupos de tratamiento. En conjunto, la incidencia de malignidades, basada en el número de pacientes que habían tenido uno o más procesos malignos, fue menor en los pacientes a los cuales se les había retirado la ciclosporina que en los pacientes que estaban recibiendo Rapamune® más ciclosporina (10,7% versus 15,8% respectivamente).

INCIDENCIA DE PROCESOS MALIGNOS (%) A 60 MESES POST-TRASPLANTE[a]			
Proceso Maligno[d]	**No-Aleatorizado [b] (n=95)**	**Terapia de Rapamune® con Ciclosporina [b]**	**Terapia de Rapamune® Después del Retiro de Ciclosporina[c] (n=215)**

		(n=215)	
Linfoma/Enfermedad linfoproliferativa	1,1	1,4	0,5
Carcinoma de piel			
No Melanocítico	5,3	8,8	7,0
Melanoma	0,0	0,5	0,5
Otros procesos malignos	5,3	7,0	3,3

[a] Incluye pacientes que interrumpieron el tratamiento anticipadamente
[b] Pacientes que recibieron Rapamune®, ciclosporina y corticoesteroides
[c] Pacientes que recibieron Rapamune® y corticoesteroides
[d] Pacientes que podían ser relacionados en más de una categoría

A los 60 meses, la incidencia de procesos malignos no relacionados con la piel (linfoma/ enfermedad linfoproliferativa más otro proceso maligno de la tabla anterior) fue significativamente mayor en la cohorte que continuó con ciclosporina, comparada con la cohorte en la que se retiró la ciclosporina (8,4% versus 3,8%, respectivamente). Para el cáncer de piel, el tiempo mediano de la primera ocurrencia fue significativamente prolongado (491 versus 1126 días) y cuando se tuvo en cuenta que un paciente podía tener múltiples cánceres de piel, el riesgo relativo de desarrollar cáncer de piel (RR=0,346) fue significativamente más bajo en el grupo con el retiro de ciclosporina que en el grupo que continuó la ciclosporina.

La seguridad fue evaluada en un estudio controlado (ver sección "FARMACODINAMIA/ EFICACIA CLINICA") que involucró 448 pacientes quienes habían recibido por lo menos una dosis del fármaco de estudio (seguridad de la población), de los cuales 224 pacientes se encontraban recibiendo por lo menos una dosis de sirolimus con tacrolimus, y 224 pacientes se encontraban recibiendo por lo menos una dosis de sirolimus con ciclosporina. En general, la incidencia y naturaleza de los eventos adversos fue similar a los observados en estudios previos de combinaciones con Rapamune. La diarrea y el herpes simple se presentaron significativamente con mayor frecuencia en los pacientes que estaban con sirolimus y tacrolimus, mientras que, la hipertensión, la cardiomegalia, el linfocele, el incremento de las concentraciones de creatinina, el acné, los trastornos del tracto urinario, quiste de ovario, y la toxicidad de los inhibidores de calcineurina fueron más significativos en los pacientes que se encontraban recibiendo sirolimus y ciclosporina. La incidencia de procesos malignos fue baja (1,3 % en cada grupo).

La seguridad en población pediátrica (<18 años de edad) receptora de trasplante renal se evaluó mediante un estudio clínico controlado, en pacientes considerados con un riesgo inmunológico alto, con antecedentes de uno o más episodios de rechazo agudo del aloinjerto y con presencia en la biopsia renal de nefropatía crónica del aloinjerto (VER FARMACODINAMIA/EFICACIA CLÍNICA). El uso de Rapamune en combinación con inhibidores de calcineurina y corticoesteroides fue asociado con un incremento en el riesgo asociado al deterioro de la función renal, anormalidades lipídicas séricas (incluye pero no se limita al incremento del colesterol y los triglicéridos séricos), e infecciones del tracto urinario.

No se ha establecido la seguridad y eficacia del cambio desde inhibidores de calcineurina a Rapamune® en pacientes con trasplante renal en mantenimiento.

En un estudio que actualmente se lleva a cabo para evaluar la seguridad y eficacia del cambio (de 6 a 120 meses después del trasplante) desde inhibidores de calcineurina a Rapamune®

(niveles blanco de sirolimus de 12-20ng/mL determinados por el ensayo cromatográfico) en pacientes en mantenimiento post trasplante renal, se interrumpió el reclutamiento del subgrupo de pacientes (n=90) con tasa de filtración glomerular basal menor de 40mL/min, debido a que en este grupo de estudio de pacientes tratados con Rapamune® (n=60, tiempo mediano de post-trasplante de 36 meses), presentó una mayor frecuencia de eventos adversos serios, como neumonía, rechazo agudo, pérdida de injerto y muerte.

En un estudio que evaluó la seguridad y la eficacia de la conversión de tacrolimus a Rapamune en los 3 a 5 meses posteriores al trasplante, se observó una mayor tasa de rechazo agudo y nueva aparición de diabetes mellitus después del cambio de tratamiento a Rapamune (ver sección Farmnacodinamia / Eficacia Clínica).

El uso concomitante de sirolimus con un inhibidor de calcineurina puede incrementar el riesgo de SHU/PTT/AMT inducido por el inhibidor de calcineurina (ver PRECAUCIONES).

En pacientes con funcionamiento de injerto demorado, Rapamune puede retardar la recuperación de la función renal (Ver “PRECAUCIONES”, “Función Renal”).

- **Enfermedad Pulmonar Intersticial**

Han ocurrido algunos casos de enfermedad pulmonar intersticial (neumonitis, raramente bronquiolitis obliterante con neumonía en organización [BOOP] y fibrosis pulmonar), algunas veces fatal, sin una etiología infecciosa identificada, en pacientes que recibieron regímenes inmunosupresores con Rapamune®. En algunos casos la enfermedad pulmonar intersticial se resolvió con la suspensión o la reducción de la dosis de Rapamune®. El riesgo puede incrementarse cuando se aumentan las concentraciones de sirolimus. (Ver “PRECAUCIONES”, “Enfermedad Pulmonar Intersticial).

- **Infecciones Virales Latentes**

La nefropatía asociada con el virus BK y la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) se han observado en pacientes que reciben inmunosupresores incluido Rapamune. Estas infecciones pueden estar asociadas con desenlaces serios o fatales, incluida la pérdida del implante renal (ver PRECAUCIONES, Infecciones Virales Latentes)

- **Hepatotoxicidad**

Se ha reportado hepatotoxicidad, incluyendo necrosis hepática fatal en presencia de concentraciones de sirolimus elevadas (es decir, que exceden los niveles terapéuticos).

- **Cicatrización anormal**

Se ha informado cicatrización post quirúrgica anormal, dada por dehiscencia de fascias, hernia incisional y ruptura de anastomosis. (ej. heridas, vascular, vía aérea, ureteral, biliar).

- **Otra experiencia clínica**

La Azoospermia ha sido reportada con el uso de Rapamune y ha sido reversible al descontinuar el medicamento en la mayoria de los casos (ver sección: “DATOS DE SEGURIDAD PRECLINICA”).

Se ha reportado enterocolitis por *Clostridium difficile* en pacientes que reciben sirolimus.

14.2 Reacciones Adversas observados en Pacientes con LAM

Se evaluó la seguridad en un estudio controlado que involucró a 89 pacientes con linfangioleiomiomatosis y donde 46 de ellos recibieron tratamiento con Rapamune (consulte la Sección 17 - Farmacodinamia, Eficacia Clínica). Las reacciones adversas al medicamento observadas en este ensayo fueron coherentes con el perfil de seguridad conocido del producto para la indicación de profilaxis del rechazo del órgano en trasplantes renales con la adición de disminución de peso, que se informó en el estudio con una mayor incidencia con Rapamune en comparación con aquella observada con el placebo.

15. SOBREDOSIFICACIÓN

La experiencia con sobredosis es limitada. En general, los efectos adversos generados por una sobredosis de Rapamune® son consistentes con aquellos listados en la sección de "REACCIONES ADVERSAS". Se deben tomar medidas generales de soporte en todos los casos de sobredosis. Basados en la pobre solubilidad acuosa y en la alta unión a los eritrocitos y a las proteínas plasmáticas por parte del sirolimus, se anticipa que sirolimus no es dializable en un grado significativo. En ratones y ratas, la DL_{50} oral aguda fue mayor de 800 mg/kg.

16. MECANISMO DE ACCIÓN

Sirolimus inhibe la activación de los linfocitos T y la proliferación que ocurre en respuesta a la estimulación antigénica y por citocinas (Interleucina [IL]-2, IL-4 e IL-15), por un mecanismo que es diferente al de otros inmunosupresores. Sirolimus también inhibe la producción de anticuerpos. En las células, el sirolimus se une a la inmunofilina, proteína de unión FK-12 (FK Binding Protein-12, FKBP-12) para generar un complejo inmunosupresor. El complejo sirolimus: FKBP-12 no tiene ningún efecto sobre la actividad de la calcineurina. Este complejo se une e inhibe la activación del blanco de rapamicina en mamíferos (mTOR), una cinasa regulatoria clave. Esta inhibición suprime la proliferación de las células T mediada por citocinas y detiene la progresión del ciclo celular desde la fase G_1 a la fase S.

Estudios en modelos experimentales muestran que sirolimus prolonga la supervivencia del injerto (riñón, corazón, piel, células de islotes de Langerhans, intestino delgado, pancreático-duodenal y de médula ósea) en ratones, ratas, cerdos, perros y/o primates. Sirolimus revierte el rechazo agudo de los injertos de corazón y riñón en ratas y prolonga la supervivencia del injerto en ratas presensibilizadas. En varios estudios, el efecto inmunosupresor de sirolimus continuó hasta 6 meses después de la interrupción del tratamiento. Este efecto de tolerancia es aloantigénico - específico.

En modelos de enfermedad autoinmune en roedores, sirolimus suprime los eventos inmunes asociados con lupus eritematoso sistémico, artritis inducida por colágeno, diabetes autoinmune tipo I, miocarditis autoinmune, encefalomielitis alérgica experimental, enfermedad de injerto contra huésped y uveoretinitis autoinmune.

La LAM involucra la infiltración del tejido pulmonar con células del músculo liso que albergan mutaciones de inactivación del gen (células de LAM) del complejo de esclerosis tuberosa (TSC). La pérdida de la función del gen del TSC activa la vía de señalización del mTOR, lo que provoca una proliferación celular y la liberación de los factores de crecimiento linfangiogénico. Sirolimus inhibe la vía de mTOR y, por lo tanto, la proliferación de las células de LAM.

17. FARMACODINAMIA/ EFICACIA CLÍNICA

Profilaxis del Rechazo de Órganos

La seguridad y eficacia de Rapamune® en la prevención del rechazo del órgano posterior a un trasplante renal, fueron evaluadas en dos estudios controlados, con asignación aleatoria de los tratamientos, doble ciego, multicéntricos. Estos estudios compararon dos dosis de Rapamune® (2 mg y 5 mg una vez al día), con azatioprina o placebo, en coadministración con ciclosporina y corticoides. El estudio de Rapamune® (2 mg y 5 mg una vez al día) comparado con azatioprina fue realizado en 38 centros de Estados Unidos, se reclutaron y aleatorizaron 719 pacientes en el periodo inmediato post trasplante; 284 fueron asignados a recibir Rapamune® 2 mg/día, 274 fueron asignados a recibir Rapamune® 5 mg/día y 161 a recibir azatioprina 2-3 mg/kg/día. El estudio de Rapamune® (2 mg y 5 mg una vez al día), con placebo como control fue realizado en 34 centros de Australia, Canadá, Europa y Estados Unidos. Se reclutaron y aleatorizaron 576 pacientes en el período pretrasplante inmediato; 227 fueron asignados a recibir Rapamune® 2 mg/día, 219 fueron asignados a recibir Rapamune® 5 mg/día y 130 a recibir placebo. Se definió falla de eficacia como la ocurrencia de un primer episodio de rechazo agudo (confirmado por biopsia), pérdida del injerto o muerte.

Los análisis primarios de eficacia en ambos estudios, determinaron que Rapamune® administrado a dosis de 2 mg/día y 5 mg/día reduce significativamente la incidencia del fallo de eficacia 6 meses después del trasplante, en comparación tanto con azatioprina como con placebo. La reducción en la incidencia de los episodios de rechazo agudo confirmado por biopsia (RACB) en los pacientes tratados con Rapamune® comparados con los de los grupos control incluyeron todos los grados de rechazo.

Las tasas de supervivencia de pacientes e injertos a 1 año, los cuales fueron criterios de valoración coprimarios, fueron similares en los pacientes tratados con Rapamune® y con el fármaco de comparación.

Las siguientes tablas resumen los resultados de los análisis de eficacia primaria de estos ensayos. Rapamune solución oral, a dosis de 2 mg/día y 5 mg/día, redujo signficativamente la incidencia de falla de eficacia (estadísticamente significativa al nivel <0,025; nivel de significancia nominal ajustado para comparaciones de dosis múltiples [2]) a los 6 meses después del trasplante en comparación con azatioprina y placebo.

INCIDENCIA (%) DE FALLA DE EFICACIA A LOS 6 Y 24 MESES PARA EL ESTUDIO 1[a,b]

Parámetro	Rapamune Solución Oral 2 mg/día (n = 284)	Rapamune Solución Oral 5 mg/día (n = 274)	Azatioprina 2-3 mg/kg/día (n = 161)

Falla de Eficacia a los 6 meses[c]	18,7	16,8	32,3
Componentes de la falla de eficacia			
Rechazo agudo demostrado con biopsia	16,5	11,3	29,2
Pérdida de injerto	1,1	2,9	2,5
Muerte	0,7	1,8	0
Pérdida del seguimiento	0,4	0,7	0,6
Falla de eficacia a los 24 meses	32,8	25,9	36,0
Componentes de la falla de eficacia			
Rechazo agudo demostrado con biopsia	23,6	17,5	32,3
Pérdida de injerto	3,9	4,7	3,1
Muerte	4,2	3,3	0
Pérdida del seguimiento	1,1	0,4	0,6

a: Pacientes que recibieron ciclosporina y corticoesteroides.
b: Incluye pacientes que interrumpieron anticipadamente el tratamiento.
c: Criterio de valoración principal.

INCIDENCIA (%) DE FALLA DE EFICACIA A LOS 6 Y 36 MESES PARA EL ESTUDIO 2[a,b]

Parámetro	Rapamune Solución Oral 2 mg/día (n = 227)	Rapamune Solución Oral 5 mg/día (n = 219)	Placebo (n = 130)
Falla de Eficacia a los 6 meses[c]	30,0	25,6	47,7
Componentes de la falla de eficacia			
Rechazo agudo demostrado con biopsia	24,7	19,2	41,5
Pérdida de injerto	3,1	3,7	3,9
Muerte	2,2	2,7	2,3
Pérdida del seguimiento	0	0	0
Falla de eficacia a los 36 meses	44,1	41,6	54,6
Componentes de la falla de eficacia			
Rechazo agudo demostrado con biopsia	32,2	27,4	43,9
Pérdida de injerto	6,2	7,3	4,6
Muerte	5,7	5,9	5,4
Pérdida del seguimiento	0	0,9	0,8

a: Pacientes que recibieron ciclosporina y corticoesteroides.
b: Incluye pacientes que interrumpieron anticipadamente el tratamiento.
c: Criterio de valoración principal.

La supervivencia de los pacientes y de los injertos un año después del trasplante fueron los criterios de valoración coprimarios. La siguiente tabla muestra la supervivencia del injerto y de los pacientes a 1 y 2 años en el Estudio 1 y a 1 y 3 años en el Estudio 2. Las tasas de supervivencia del injerto y los pacientes fueron similares en los pacientes tratados con Rapamune y los tratados con el comparador.

SUPERVIVENCIA DEL INJERTO Y LOS PACIENTES (%) PARA EL ESTUDIO 1 (12 Y 24 MESES) Y EL ESTUDIO 2 (12 Y 36 MESES)[a,b]

Parámetro	Rapamune	Rapamune	Azatioprina	Placebo

	Solución Oral 2 mg/día	Solución Oral 5 mg/día	2-3 mg/kg/día	
Estudio 1	(n = 284)	(n = 274)	(n = 161)	
Supervivencia del Injerto				
Mes 12	94,7	92,7	93,8	
Mes 24	85,2	89,1	90,1	
Supervivencia de los Pacientes				
Mes 12	97,2	96,0	98,1	
Mes 24	92,6	94,9	96,3	
Estudio 2	(n = 227)	(n = 219)		(n = 130)
Supervivencia del Injerto				
Mes 12	89,9	90,9		87,7
Mes 36	81,1	79,9		80,8
Supervivencia del Paciente				
Mes 12	96,5	95,0		94,6
Mes 36	90,3	89,5		90,8

a: Pacientes que recibieron ciclosporina y corticoesteroides.
b: Incluye pacientes que interrumpieron anticipadamente el tratamiento.

La reducción en la incidencia de los primeros episodios de rechazo agudo confirmados mediante biopsia en pacientes tratados con Rapamune fue similar a los grupos de control, incluida una reducción en todos los grados de rechazo.

En el estudio de Rapamune (2 mg y 5 mg una vez al día) con azatioprina como comparador, el cual fue estratificado prospectivamente por raza dentro de cada centro, la falla de eficacia fue similar para Rapamune 2 mg/día y menor para Rapamune 5 mg/día comparado con azatioprina en pacientes negros. En el estudio de Rapamune controlado con placebo (2 mg y 5 mg una vez al día), que no se estratificó prospectivamente por raza, la falla de eficacia fue similar para ambas dosis de Rapamune comparadas con placebo en pacientes negros.

PORCENTAJE DE FALLA DE EFICACIA POR RAZA A LOS 6 MESES[a,]

		Rapamune 2 mg/día	Rapamune 5 mg/día	Azatioprina 2-3 mg/kg/día	Placebo
Rapamune (2 mg y 5 mg, una vez al día) versus azatioprina como comparador					
Raza Negra	(n=166)	34,9 (n=63)	18,0 (n=61)	33,3 (n=42)	
Raza no Negra	(n=553)	14,0 (n=221)	16,4 (n=213)	31,9 (n=119)	
Rapamune (2 mg y 5 mg, una vez al día) versus placebo como comparador					
Raza Negra	(n=66)	30,8 (n=26)	33,7 (n=27)		38,5 (n=13)
Raza no Negra	(n=510)	29,9 (n=201)	24,5 (n=192)		48,7 (n=117)

a: Todos los pacientes recibieron ciclosporina y corticoesteroides.

Las tasas promedio de filtración glomerular (TFG), un año después del trasplante fueron calculadas usando la ecuación de Nankivell para todos los sujetos en cada estudio en quienes se midieron las concentraciones séricas de creatinina a los 12 meses. En ambos estudios, las TFG promedio a un año fueron menores en pacientes tratados con ciclosporina y Rapamune®, comparados con los tratados con ciclosporina y el respectivo control con azatioprina o placebo. Dentro de cada grupo de tratamiento en ambos estudios, la TFG media, un año después del trasplante fue menor en pacientes que experimentaron al menos 1 episodio de rechazo agudo probado por biopsia, comparado con los que no lo experimentaron.

La eficacia y seguridad de Rapamune® en régimen de mantenimiento fueron medidas luego del retiro de la ciclosporina, 3 a 4 meses después del trasplante renal. Se incluyeron 525 pacientes en un estudio aleatorizado, multicéntrico, controlado llevado a cabo en 57 centros de Australia, Canadá y Europa. Todos los pacientes del estudio recibieron la formulación en tabletas. Este estudio comparó los pacientes que recibieron Rapamune®, ciclosporina y corticoides en forma continua, con los pacientes que recibieron la misma terapia estandarizada por los primeros 3 meses después del trasplante (periodo pre-aleatorización), seguido por el retiro de la ciclosporina. Durante el retiro de la ciclosporina, la dosificación de Rapamune® fue ajustada para alcanzar los rangos de concentración objetivo de sirolimus en la sangre total (16 a 24 ng/mL hasta el mes 12, seguido por 12 a 20 ng/mL hasta el mes 60). A los 3 meses, fueron igualmente aleatorizados 430 pacientes con la terapia de Rapamune® y ciclosporina, o con Rapamune® como régimen de mantenimiento luego del retiro de ciclosporina. La elección para la aleatorización incluyó, cuatro semanas antes de la asignación de la terapia aleatorizada, a los pacientes que no presentaban episodios de rechazo agudo Grado 3 de Banff o rechazo vascular, con creatinina sérica $\leq$ 4,5mg/dL y una adecuada función renal para soportar el retiro de la ciclosporina (en opinión del investigador). El criterio de valoración principal de eficacia fue la supervivencia del injerto a los 12 meses luego del trasplante. El criterio de valoración secundario de eficacia fue la proporción de rechazo agudo confirmado por biopsia, la supervivencia del paciente, la incidencia de falla de eficacia (definido como la primera ocurrencia de rechazo agudo-probado por biopsia-, pérdida del injerto o muerte) y la falla del tratamiento (definido como la primera ocurrencia de cualquier descontinuación, rechazo agudo, pérdida del injerto o muerte).

El análisis de los datos desde el mes 36 y siguientes, mostró una diferencia aumentada en la supervivencia del injerto y la función renal y una significativa disminución de la presión arterial en el grupo al cual se le retiró la ciclosporina, el investigador decidió descontinuar a los sujetos del grupo de Rapamune® con ciclosporina. Cuando el protocolo fue enmendado todos los sujetos habían alcanzado los 48 meses y algunos habían completado los 60 meses del estudio.[8]

La siguiente tabla resume la supervivencia de pacientes y del injerto resultante a los 12, 24, 36, 48 y 60 meses para este ensayo. A los 48 meses, hubo una diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia del injerto entre los dos grupos para ambos análisis (incluyendo y excluyendo pérdida de seguimiento).

SUPERVIVENCIA DEL INJERTO Y LOS PACIENTES (%): DESPUÉS DEL RETIRO DE CICLOSPORINA[a]		
Parámetro	Terapia de Rapamune® con ciclosporina (n=215)	Terapia de Rapamune® luego del retiro de ciclosporina (n=215)

Supervivencia del injerto		
Mes 12[b]	95,3 [c] [95,3] [d]	97,2 [97,2]
Mes 24	91,6 [91,6]	94,0 [94,0]
Mes 36 [e]	87,0 [88,4]	91,6 [92,6]
Mes 48	75,3 [84,2]	86,0 [91,2]
Mes 60	67,9 [83,3]	80,0 [88,4]
Supervivencia del paciente		
Mes 12	97,2 [97,2]	98,1 [98,1]
Mes 24	94,4 [94,9]	95,8 [96,3]
Mes 36 [e]	91,6 [94,4]	94,0 [96,3]
Mes 48	78,6 [91,6]	86,5 [95,3]
Mes 60	68,8 [90,2]	80,9 [93,0]

[a] Incluye pacientes que descontinuaron tratamiento prematuramente
[b] Criterio de valoración principal de eficacia
[c] Supervivencia incluida pérdida de seguimiento como un evento
[d] Supervivencia excluida pérdida de seguimiento como un evento
[e] Duración inicialmente planeada del estudio

La siguiente tabla resume los resultados del primer rechazo agudo probado por biopsia a los meses 12 y 60. Hubo una diferencia significativa en el rechazo agudo probado por biopsia entre los dos grupos durante la post-aleatorización hasta los 12 meses. Sin embargo, al mes 60, la diferencia entre los dos grupos no fue significativa (6,5% versus 10,2%, respectivamente). La mayoría de los rechazos agudos post- aleatorización ocurrieron en los primeros 3 meses luego de la aleatorización.

INCIDENCIA (%) DEL PRIMER RECHAZO AGUDO PROBADO POR BIOPSIA POR GRUPO DE TRATAMIENTO A LOS 60 MESES: DESPUÉS DEL RETIRO DE CICLOSPORINA[a,b]		
Periodo	**Terapia de Rapamune® con ciclosporina (n=215)**	**Terapia de Rapamune® luego del retiro de ciclosporina (n=215)**
Pre-aleatorización[c]	9,3	10,2
Post-aleatorización hasta 12 meses[c]	4,2	9,8
Post-aleatorización desde 12 a 60 meses	2,3	0,4
Post-aleatorización hasta 60 meses	6,5	10,2
Total a los 60 meses	15,8	20,5

[a] Incluye pacientes que interrumpieron anticipadamente el tratamiento
[b] Todos los pacientes recibieron corticoesteroides
[c] La aleatorización ocurrió al mes 3 ± 2 semanas

La siguiente tabla resume la TFG media calculada después del retiro de la ciclosporina.

TASA DE FILTRACIÓN GLOMERULAR (mL/min) CALCULADA POR LA ECUACIÓN DE NANKIVELL A LOS MESES 12, 24, 36, 48 Y 60 POST-TRASPLANTE: DESPUÉS DEL RETIRO DE CICLOSPORINA[a,b,c]		
Parámetro	**Terapia de Rapamune®**	**Terapia de Rapamune®**

	con ciclosporina	luego del retiro de ciclosporina
Mes 12		
Media ± EEM	53,2 ±1,5 n=208	59,3 ± 1,5 n=203
Mes 24		
Media ± EEM	48,4 ±1,7 n=203	58,4 ±1,6 n=201
Mes 36		
Media ± EEM	47,0 ±1,8 n=196	58,5 ±1,9 n=199
Mes 48		
Media ± EEM	43,5 ±2,0 n=185	58,1 ±2,0 n=187
Mes 60		
Media ± EEM	42,7 ±2,2 n=176	58,0 ± 2,1 n=193

[a] Incluye pacientes que interrumpieron anticipadamente el tratamiento
[b] Los pacientes que tuvieron una pérdida de injerto fueron incluidos en el análisis y tuvieron su TFG ajustada a 0,0
[c] Todos los pacientes recibieron corticoesteroides

La TFG media calculada a los 12, 24, 36, 48 y 60 meses, por la ecuación de Nankivell, fue significativamente mayor para los pacientes que recibieron Rapamune® como régimen de mantenimiento luego del retiro de ciclosporina, que para aquellos pertenecientes al grupo de la terapia de Rapamune® y ciclosporina. Al mes 60, los pacientes con rechazo agudo en cualquier momento después del trasplante tuvieron una TFG media calculada significativamente mayor para los pacientes que recibieron Rapamune® como régimen de mantenimiento luego del retiro de ciclosporina, que para aquellos en el grupo de la terapia de Rapamune® y ciclosporina.

La seguridad y eficacia del cambio desde inhibidores de calcineurina (ICN) a Rapamune fueron evaluadas en la terapia de mantenimiento de los pacientes con trasplante renal. Este estudio aleatorizado, multicéntrico, controlado, fue realizado en 111 centros a nivel global, incluyendo los Estados Unidos y Europa. Ochocientos treinta (830) pacientes fueron incluidos en el estudio y se estratificaron de acuerdo a la tasa de filtración glomerular calculada en la línea base (TFG, 20-40 mL/min versus superior a 40 mL/min). El reclutamiento en el subgrupo de pacientes con una tasa de filtración glomerular basal calculada menor de 40 mL/min fue descontinuado debido a un desequilibrio en eventos de seguridad (Ver Secciones "ADVERTENCIAS", "PRECAUCIONES" y "REACCIONES ADVERSAS").

Este estudio de comparación de pacientes receptores de trasplante renal (6 a 120 meses después del trasplante) quienes se convirtieron de inhibidores de calcineurina a Rapamune, con pacientes que continuaban recibiendo concomitantemente inhibidores de calcineurina y medicamentos inmunosupresores dentro de los que se incluye: mofetil micofenolato (MFM), azatioprina (AZA), y corticoesteroides. El tratamiento con Rapamune se inició con una dosis única de carga de 12 a 20 mg, posteriormente la dosis se ajustó hasta lograr una concentración de sirolimus en sangre total de 8 a 20 ng / mL (método cromatográfico). El criterio de valoración principal de eficacia fue calculado con la tasa de filtración glomerular a

los 12 meses después de la asignación aleatoria. Los criterios de valoración secundarios incluyeron rechazo agudo confirmado por biopsia, pérdida de injerto, y muerte. La inclusión de pacientes estratificados con una tasa de filtración glomerular con línea base inferior a 40 mL / min fue descontinuada debido al desequilibrio en los eventos de seguridad (ver sección “PRECAUCIONES” y sección “REACCIONES ADVERSAS”). Los hallazgos en el subgrupo de pacientes con tasa de filtración glomerular mayor de 40 mL/minuto (cambio a Rapamune, n=497; continuación ICN, n=246) se resumen a continuación: No se presentó una mejoría clínica o estadísticamente significativa en la tasa de filtración glomerular calculada por Nankivell comparada con la base.

FUNCIÓN RENAL EN PACIENTES CON TRASPLANTE RENAL ESTABLE Y CON TASA DE FILTRACIÓN GLOMERULAR EN LA LÍNEA BASE > 40 mL/min ESTUDIO DE CAMBIO A RAPAMUNE (ESTUDIO 5)

Parámetro	Cambio a Rapamune N= 496	Continuación ICN N=245	Diferencia (IC 95%)
TFG mL/min (Nankivell) a 1 año	59,0	57,7	1,3(-1,1,3,7)
TFG mL/min (Nankivell) a 2 años	53,7	52,1	1,6(-1,4,4,6)

En el grupo de pacientes con tasa de filtración glomerular calculada mayor de 40 mL/min (cambio a Rapamune, n=497; continuación ICN, n=246), la función renal y las tasas de rechazo agudo, pérdida del injerto y muerte fueron similares a 1 y 2 años. Los eventos adversos durante el tratamiento ocurrieron más frecuentemente durante los primeros 6 meses luego del cambio a Rapamune. Las tasas de neumonía fueron significativamente más altas en el grupo de cambio a sirolimus.

La media y la mediana para el cociente entre proteína y creatinina urinaria basales fueron similares entre los grupos, pero se observaron medias y medianas mayores para los niveles de excreción de proteína urinaria en el grupo de cambio a Rapamune a los 1 y 2 años, como se muestra en la siguiente tabla. Adicionalmente, al compararlos con los pacientes que continuaron con inhibidores de calcineurina, un mayor porcentaje de pacientes tuvieron cocientes entre proteína y creatitina urinarias >1 a los 1 y 2 años luego del cambio a sirolimus. Esta diferencia se observó tanto en pacientes que tenían un cociente entre proteína y creatinina urinarias <u>≤</u> 1 como en aquellos que tenían un cociente entre proteína y creatinina > 1 basal. <u>Más pacientes en el grupo de cambio a sirolimus desarrollaron proteinuria en el rango nefrótico, definida como un cociente entre proteína y creatinina urinarias > 3,5 (46/482[9,5%] vs. 9/239[3,8%]), incluso cuando se excluyeron pacientes con proteinuria en el rango nefrótico basal. La tasa de proteinuria en rango nefrótico fue significativamente mayor en el grupo de cambio a sirolimus comparada con el grupo que continuó con inhibidores de calcineurina con cociente entre proteína y creatinina urinarias >1 (13/29 versus 1/14), excluyendo pacientes con proteinuria en rango nefrótico basal.</u>

<u>MEDIA Y MEDIANA DEL COCIENTE ENTRE PROTEÍNA Y CREATININA URINARIAS (mg/mg) ENTRE LOS GRUPOS DE TRATAMIENTOS EN EL MOMENTO BASAL, AL AÑO Y A LOS 2 AÑOS EN EL ESTRATO CON TASA DE FILTRACIÓN GLOMERULAR BASAL > 40 mL/min</u>

Período de estudio	Cambio a Sirolimus	Continuación con ICN

	N	Media ± DE	Mediana	N	Media ± DE	Mediana	p
Basal	410	0,35 ± 0,76	0,13	207	0,28 ± 0,61	0,11	0,381
1 año	423	0,88 ± 1,61	0,31	203	0,37 ± 0,88	0,14	<0,001
2 años	373	0,86 ± 1,48	0,32	190	0,47 ± 0,98	0,13	<0,001

La información anterior debe tenerse en cuenta cuando se considere el cambio desde inhibidores de calcineurina a Rapamune en pacientes con trasplante renal estables debido a la ausencia de evidencia que muestre que la función renal mejore luego del cambio, y el hallazgo de un mayor incremento en la excreción urinaria de proteína, y el aumento de incidencia de proteinuria en rango nefrótico durante el tratamiento luego del cambio a Rapamune. Esto es particularmente cierto en pacientes con excreción anormal de proteína urinaria antes del cambio.

En el estrato de pacientes con una tasa de filtración glomerular calculada en la línea base superior a 40 mL/min, la media y la mediana para el cociente entre proteína y creatinina urinarias fueron similares entre los grupos de tratamiento en la línea base (Media: 0,35 y 0,28; mediana: 0,13 y 0,11 para los grupos de cambio a Rapamune y continuación con inhibidores de calcineurina, respectivamente). A los 24 meses, la media y la mediana de los cocientes entre proteína y creatinina urinarias fueron significativamente superiores en el grupo de cambio a Rapamune que en comparación con el grupo de continuación con inhibidores de calcineurina (Media: 0.87 y 0,48, p<0,002; mediana: 0,33 y 0,13, p<0,001, para el grupo de cambio a Rapamune y el grupo de continuación con inhibidores de calcineurina, respectivamente) [Ver sección “PRECAUCIONES”]. Se reportó también la reaparición de nefrosis (síndrome nefrótico) [Ver sección “REACCIONES ADVERSAS”].

A los dos años, la tasa de procesos malignos en piel de tipo no-melanoma fueron significativamente más bajos en el grupo de cambio a Rapamune que en comparación al grupo de continuación con inhibidores de calcineurina (1.8 % y 6.9 %, respectivamente, p<0.001). Esta diferencia en las tasas de procesos malignos de piel persistió después de la exclusión de pacientes con antecedentes previos de procesos malignos en piel (0.7 % y 4.1 % para el grupo de cambio a Rapamune y para el grupo de inhibidores de calcineurina, respectivamente, p<0.002). Nótese que el Estudio 4 no fue diseñado para considerar los factores de riesgo de los procesos malignos o para realizar una investigación sistemática de sujetos con procesos malignos.

El subgrupo de pacientes en el estudio con una tasa de filtración glomerular en la línea base superior a 40 mL / min y excreción de proteína urinaria normal, la tasa de filtración glomerular calculada fue mayor al año (1) y a los dos (2) años, en los pacientes que se convirtieron a Rapamune (n= 197) que en el subgrupo de pacientes que continuaron con inhibidores de calcineurina (n = 102). Las tasas de rechazo agudo, pérdida de injerto y muerte fueron similares, pero la excreción de proteína en orina se incrementó en una parte del subgrupo de pacientes con tratamiento de Rapamune.

En un estudio abierto, aleatorizado, comparativo y multicéntrico en el que los pacientes con trasplante renal cambiaron el tratamiento con tacrolimus por el tratamiento con sirolimus en los 3 a 5 meses posteriores al trasplante o que siguieron recibiendo tratamiento con tacrolimus, no se observaron diferencias significativas en la función renal al cabo de 2 años. Se observaron de forma sinificativa más eventos adversos (99.2% versus 91.1%, p=0.002) y más interrupciones del tratamiento debido a eventos adversos (26.7% versus 4.1%, p <0.001) en el grupo de pacientes que cambiaron al tratamiento con sirolimus en comparación con el grupo de pacientes que siguieron con el tratamiento de tacrolimus. La incidencia de rechazo agudo confirmado por biopsia fue significativamente mayor (p = 0.020) en los pacientes del grupo de sirolimus (11, 8.4%) en comparación con el grupo de tacrolimus (2, 1.6%) a través de 2 años; la mayoría de los rechazos fueron de gravedad leve (8 de 9 [89%] RACB mediado por células T, 2 de 4 [50%] RACB mediados por anticuerpos) en el grupo de sirolimus. Los pacientes que experimentaron rechazo mediado por anticuerpos y rechazo mediado por células T en la misma biopsia se contabilizaron una vez para cada categoría. Se observaron más pacientes del grupo de sirolimus que desarrollaron diabetes mellitus de nueva aparición, definida como 30 días o más de uso continuo, o por lo menos 25 días de uso ininterrumpido, de cualquier tratamiento para la diabetes después de la aleatorización, y una glucosa en ayunas de ≥126 mg/dL o sin ayunar de ≥200 mg/dL después de la aleatorización (18.3% versus 5.6%, p=0.025). Se observó una menor incidencia de carcinoma de células escamosas de piel en el grupo tratado con sirolimus (0% versus 4.9%).

Rapamune se estudió durante un año, en un estudio clínico controlado, aleatorizado, abierto, con pacientes de alto riesgo que se definían como receptores de trasplante de raza negra y/o receptores por segunda vez de trasplante renal que perdieron un aloinjerto previo por razones inmunológicas y/o pacientes con panel de anticuerpos reactivos de panel r (PRA; nivel pico PRA>80%). Los pacientes se seleccionaron de manera aleatoria 1:1 para sirolimus y tacrolimus concentración controlada o sirolimus y ciclosporina (MODIFICADA) concentración controlada, y ambos grupos recibieron corticoesteroides por práctica local. Por protocolo, se permitió inducción con anticuerpos como se define eventualmente en cada centro de trasplante, y se usó en el 85.3% de los pacientes. El estudio se realizó en 35 centros de los Estados Unidos. La demografía de línea base era muy similar en ambos grupos; 77,7% de los que recibieron sirolimus y tacrolimus eran negros y 77.2% de los que recibieron sirolimus y ciclosporina eran negros. La población evaluable con intención de tratamiento (definida como todos los pacientes escogidos de manera aleatoria con trasplante y al menos una dosis del medicamento del estudio) incluyó 224 pacientes que recibieron sirolimus y tacrolimus y 224 pacientes que recibieron sirolimus y ciclosporina. Se midieron los criterios de valoración co-principales durante el estudio, todos medidos durante 12 meses en la población ITT evaluable, encontrando falta de eficacia (definida como la primera ocurrencia de rechazo agudo confirmado por biopsia, pérdida de injerto o muerte), el primer hallazgo de pérdida del injerto o muerte y función renal medida a través del cálculo de TFG haciendo uso de la fórmula de Nankivell. La siguiente tabla resume los criterios de valoración co-principales del estudio. Las tasas generales de fallas de eficacia y la primera ocurrencia de pérdida de injerto o muerte, fueron similares en ambos grupos.

CRITERIOS DE VALORACIÓN CO-PRINCIPALES DE FALLA DE EFICACIA, PÉRDIDA DE INJERTO O MUERTE Y TASAS CALCULADAS DE FUNCIÓN GLOMERULAR (mL/min) USANDO LA ECUACIÓN DE NANKIVELL A LOS 12 MESES POST-TRASPLANTE: ESTUDIO 5

Parámetro	Rapamune con Tacrolimus, Corticoesteroides (n= 224)	Rapamune con Ciclosporina, Corticoesteroides (n=224)
Falla de eficacia (%)	21,9	23,2
Pérdida de injerto o Muerte (%)	10,3	9,8
Función Renal (media ± EEM)[a,b]	54,5 ± 1,7 (n = 224)	52,6 ± 1,6 (n = 222)

a: Se calculó la tasa de filtración glomerular usando la ecuación Nankivell
b: Los pacientes que tuvieron pérdida de injerto se incluyeron en este análisis con TFG puesto en 0.

La supervivencia de los pacientes a los 12 meses fue 95,1% para los pacientes que recibieron sirolimus y tacrolimus versus el 94,6% en los pacientes que recibieron sirolimus y ciclosporina. La incidencia de rechazo agudo confirmado por biopsia fue del 13,8% en los pacientes que recibieron sirolimus y tacrolimus versus el 17,4% de los pacientes que recibieron sirolimus y ciclosporina. Aunque el rechazo agudo era numéricamente menor en pacientes que recibieron sirolimus y tacrolimus, la severidad del rechazo era estadísticamente mayor en comparación con los que recibieron sirolimus y ciclosporina. La función renal bajo terapia era consistentemente más alta en pacientes que recibieron sirolimus y tacrolimus en comparación con los pacientes que recibieron sirolimus y ciclosporina.

En un estudio clínico se asignaron aleatoriamente pacientes con trasplante hepático a cambio desde un régimen a base de ICN a un régimen a base de sirolimus versus la continuación del régimen a base de ICN, 6-144 meses después del trasplante hepático, no se pudo demostrar la superioridad con relación al GFR ajustado al inicio del estudio a los 12 meses (-4,45 mL/min y -3,07 mL/min, respectivamente). El estudio no pudo demostrar la no inferioridad de la tasa de la pérdida combinada de trasplantes, los datos de no supervivencia o la muerte para el grupo de cambio a sirolimus comparados con el grupo de continuación con ICN. El número de muertes en el grupo de cambio a sirolimus fue mayor que en el grupo de continuación con ICN, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa. Las tasas de retiro prematuro del estudio, los eventos adversos totales (y específicamente las infecciones) y el rechazo agudo al injerto hepático demostrado mediante biopsia a los 12 meses fueron todos significativamente mayores en el grupo de cambio a sirolimus comparado con el grupo de continuación con ICN.

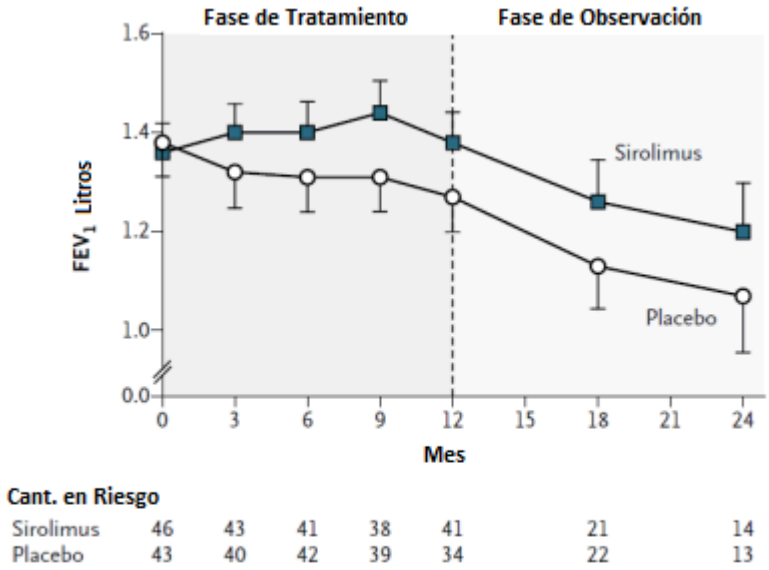
Rapamune fue evaluado, en un estudio clínico controlado abierto, aleatorizado, a 36 meses, en 14 centros norteamericanos en pacientes pediátricos (edades de 3 a < 18 años) receptores de trasplante renal considerados en alto riesgo inmunológico de desarrollar nefropatía crónica del aloinjerto, definida como antecedente de uno más episodios de rechazo agudo de aloinjerto y/o la presencia en la biopsia renal de nefropatía crónica del aloinjerto. Setenta y ocho (78) sujetos fueron aleatorizados en una relación 2:1 a Rapamune (concentraciones blanco de sirolimus de 5 a 15 ng/mL, por ensayo cromatográfico, n=53) en combinación con un inhibidor de la calcineurina y corticoesteroides o a continuación de la terapia inmunosupresora con un inhibidor de calcineurina (n=25). El criterio de valoración principal de este estudio fue la falla de eficacia definida por rechazo agudo confirmado por biopsia, pérdida del injerto o muerte, lo que ocurriera primero, y éste estudio fue diseñado para demostrar la superioridad de un régimen inmunosupresor de Rapamune adicionado a un inhibidor de la calcineurina, en comparación con una terapia con base en los inhibidores de

calcineurina. La incidencia acumulativa de falla en la eficacia a los 36 meses, fue de 45.3% en el grupo de Rapamune en comparación con un 44.0% del grupo de control, y no demostró superioridad. Se reportó una muerte en cada uno de éstos grupos. El uso de Rapamune en combinación con inhibidores de la calcineurina y corticoesteroides se asoció a un incremento del riesgo de deterioro de la función renal, y anormalidades lipídicas séricas (incluye pero no se limita al incremento del colesterol y triglicéridos séricos), e infecciones del tracto urinario. Este estudio no apoya la adición de Rapamune a la terapia inmunosupresora con inhibidores de la calcineurina en ésta subpoblación de pacientes pediátricos receptores de trasplante renal (Ver "DOSIS Y FARMACOCINÉTICA").

Pacientes con Linfangioleiomiomatosis (LAM)

Se evaluaron la seguridad y la eficacia de Rapamune para el tratamiento de la LAM en un ensayo controlado, doble ciego, multicéntrico y aleatorizado. Este estudio comparó Rapamune (dosis ajustada de 5 ng/mL a 15 ng/mL) con el placebo durante un período de tratamiento de 12 meses, seguido por un período de observación de 12 meses. Se inscribieron ochenta y nueve (89) pacientes en 13 centros de estudio en Estados Unidos, Canadá y Japón; se aleatorizó a 43 pacientes para recibir el placebo y a 46 pacientes para recibir Rapamune. El criterio primario de valoración fue la diferencia entre los grupos en la tasa de cambio (pendiente) en el volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV1). Durante el período de tratamiento, la pendiente de FEV1 fue -12±2 mL por mes en el grupo con placebo y 1±2 mL por mes en el grupo con Rapamune ($p<0,0001$). La diferencia absoluta entre grupos en el cambio medio en el FEV1 durante el período de tratamiento fue 153 mL o aproximadamente un 11% del FEV1 media al momento de la inscripción. Después de la suspensión del tratamiento con Rapamune, se reanudó la disminución en la función pulmonar en el grupo con Rapamune y se igualó a aquella del grupo con placebo (consulte la Figura y la Tabla a continuación).

FIGURA 1: CAMBIO EN EL VOLUMEN ESPIRATORIO FORZADO EN 1 SEGUNDO (FEV1) DURANTE LAS FASES DE TRATAMIENTO Y OBSERVACIÓN DEL ESTUDIO EN PACIENTES CON LAM



Cant. en Riesgo							
Sirolimus	46	43	41	38	41	21	14
Placebo	43	40	42	39	34	22	13

En comparación con el grupo con placebo, el grupo con sirolimus presentó una mejora desde del período inicial hasta 12 meses en las medidas de la capacidad vital forzada, la capacidad residual funcional, el factor de crecimiento endotelial vascular D (VEGF-D) y la calidad de vida y el rendimiento funcional. No se observó una diferencia significativa entre grupos en este intervalo en el cambio en la distancia de una caminata de 6 minutos (6MWD), la capacidad de difusión del pulmón para el monóxido de carbono ni en el puntaje de bienestar general (consulte la Tabla a continuación).

EFECTOS DE SIROLIMUS SOBRE LAS VARIABLES DEL RESULTADO PRIMARIO Y SECUNDARIO SELECCIONADO DURANTE EL PERÍODO DE TRATAMIENTO

	Media a los 12 meses		Cambio medio desde el período inicial			Tasa de cambio por mes		
	Placebo (N = 34)	Sirolimus (N = 41)	Placebo (N = 34)	Sirolimus (N = 41)	Valor P[1]	Placebo (N = 43)	Sirolimus (N = 46)	Valor P[2]
Función pulmonar								
FEV1 (mL)	1272±414	1383±394	-134±182†	19±124	<0,0001	-12±2‡	1±2	<0,0001
FVC (mL)	2843±668	2780±735	-129±233†	97±260	0,0005	-11±3‡	8±3‡	<0,0001
TLC (mL)	5464±1217	4944±982	-7±650	94±504	0,648	-2±7	8±7	0,340
RV (mL)	2502±969	2112±617	-16±514	38±538	0,613	-3±7	4±7	0,465
FRC (mL)	3260±968	2912±660	-123±521	53±335	0,426	-11±6	6±6	0,049
DLCO (mL/mm Hg/min.)	9,61±4,06	9,62±3,92	-0,62±2,89†	-0,06±1,50	0,376	-0,06±0,03‡	-0,01±0,02	0,172
6MWD (m)	418±106	431±104	26,1±50,6†	23,7±59,4	0,986	1,46±0,82	1,77±0,76	0,783
Puntaje de VAS-QOL	65,60±18,47§	73,71±18,03	-2,34±15,77	6,10±16,96	0,015	-0,21±0,20	0,39±0,19‡	0,028
Puntaje total de FPI	2,33±0,47	2,35±0,49	-0,05±0,23	0,10±0,38	0,089	-0,009±0,004‡	0,005±0,004	0,031
VEGF-D en suero (pg/mL)	2444±3862§	862±540	-14,8±1113	-1032±1301†	0,0006	-2,42±17,23	-88,01±16,61‡	0,001
Puntaje total de Bienestar general	62,71±5,00	61,88±5,40	0,34±6,02	-0,95±5,22	0,360	0,06±0,07	-0,02±0,07	0,434

Datos expresados como media ± DE.
N representa la cantidad de sujetos con FEV1.
§: Prueba bilateral de la suma de rangos de Wilcoxon, valor p<0,05 para la mediana de la diferencia no observada a los 12 meses entre el placebo y sirolimus.
†: Prueba bilateral de la suma de rangos con signo de Wilcoxon, valor p<0,05 para la mediana 0 en placebo o sirolimus: <0,05 (FVC, 6MWD), <0,01 (DLCO), y <0,0001 (FEV1, VEGF-D).
‡: Modelo lineal de efectos mixtos, valor p<0,05 para la pendiente 0 en placebo o sirolimus: <0,05 (puntaje total de FPI, DLCO, VAS-QOL), <0,01 (FVC en placebo y sirolimus) y <0,0001 (VEGF-D, FEV1).
Valor p[1]: Modelo lineal general, valor p para el placebo frente a sirolimus, después de ajustar el nivel inicial.
Valor p[2]: Modelo lineal de efectos mixtos, valor p para la diferencia de pendiente no observada entre el placebo y sirolimus.

18. FARMACOCINÉTICA

- **Absorción**

Después de la administración de Rapamune® Solución Oral, sirolimus se absorbe rápidamente, con un tiempo medio para alcanzar la concentración máxima (t_{max}) de aproximadamente 1 hora después de una única dosis en sujetos sanos y de aproximadamente 2 horas después de la administración de dosis orales múltiples de Rapamune® en receptores de trasplante renal. Luego de la administración de Rapamune® Grageas en dosis única a voluntarios sanos y en dosis múltiples a pacientes post trasplante renal el t_{max} de sirolimus fue de aproximadamente 3 horas.

Se estimó que la disponibilidad sistémica (F) de sirolimus Solución Oral es de 14%. Después de la administración de Rapamune®Grageas, se calculó que F es de aproximadamente 17%.
La bioequivalencia entre las grageas de 1 mg, 2 mg y 5 mg ha sido generalmente demostrada en voluntarios sanos. Se exceptúa el $t_{máx}$ de las grageas de 5 mg en donde fue mayor en comparación con las otras concentraciones.

Las concentraciones de sirolimus después de la administración de Rapamune® Solución Oral en pacientes estables post trasplante renal son proporcionales a la dosis entre 3 y 12 mg/$m^{2,}$ y entre 5 y 40 mg después de la administración de Rapamune® en grageas a voluntarios sanos.

- **Distribución**

Después de la administración de Rapamune Solución Oral, la media (± DE) del cociente de sirolimus en la sangre/plasma fue de 36 (± 17,9) en receptores estables de aloinjerto renal, indicando que sirolimus es extensamente distribuido dentro de los elementos formadores de la sangre. El volumen medio de distribución (Vee/F) de Rapamune® Solución Oral es de 12 ± 7,52 L/kg. Sirolimus se une extensamente (aproximadamente 92%) a las proteínas plasmáticas humanas.

En sangre humana total, se demostró que sirolimus se une principalmente con la albúmina sérica (97%), la α_1 glucoproteína ácida y las lipoproteínas.

- **Metabolismo**

Sirolimus es un sustrato tanto para el citocromo CYP3A4 como para la glucoproteína-P. Sirolimus es extensamente metabolizado por O-desmetilación y/o hidroxilación.[2] En sangre total se identifican siete (7) metabolitos principales que incluyen derivados hidroxi, desmetil, e hidroxidesmetil. Algunos de estos metabolitos también son detectables en muestras plasmáticas, fecales y urinarias. Los conjugados glucurónido y sulfato no están presentes en ninguna de las matrices biológicas. Sirolimus es el principal componente en sangre humana total, y contribuye con más del 90% de la actividad inmunosupresora.

- **Eliminación**

Después de administrar una dosis única de [^{14}C] Rapamune® Solución Oral a voluntarios sanos, la mayor parte (91%) de la radioactividad fue recuperada de la materia fecal y solamente una cantidad menor (2.2%) fue excretada en la orina. La media ± DE de la vida media ($t_{1/2}$) para la eliminación terminal de sirolimus después de múltiples dosis de Rapamune® Solución Oral en pacientes estables post trasplante renal, fue estimada en aproximadamente 62 ± 16 horas.

- **Efectos de los alimentos**

En 22 voluntarios sanos que recibieron un desayuno con alto contenido de grasa (860 kcal, 55% de las cuales provenían de grasa) se alteraron las características de biodisponibilidad de sirolimus después de la administración en Solución Oral. Comparado con condiciones de ayuno, se observó una disminución de 34% en la concentración sanguínea máxima de sirolimus (C_{max}), un aumento de 3.5 veces en el tiempo para alcanzar la concentración máxima (t_{max}), y un aumento de 35% en la exposición total (ABC). Por otra parte, en un estudio idéntico, sirolimus fue administrado en grageas a 24 sujetos sanos. Los valores de C_{max}, t_{max} y ABC mostraron un incremento de 65%, 32% y 23% respectivamente. Así, los alimentos ricos en grasa produjeron diferencias en las dos formulaciones con relación a la tasa de absorción, pero no en el grado de absorción.[94] Los resultados de un estudio grande, controlado, multicéntrico, aleatorizado efectuado para comparar Rapamune® Solución Oral y Grageas, evidenciaron que las diferencias en la tasa de absorción no afectan la eficacia del medicamento.

Rapamune® deberá ser tomado consistentemente con o sin alimentos, para minimizar la variabilidad de su concentración en sangre. Las pruebas de bioequivalencia basadas en el ABC y C_{max} mostraron que la administración de sirolimus con jugo de naranja, tiene los mismos efectos que si se administrara con agua. Por tal razón, se puede emplear agua o jugo de naranja para diluir el Rapamune® Solución Oral. El jugo de toronja reduce el metabolismo del medicamento mediado por CYP3A4 y aumenta el contra-transporte de drogas de los enterocitos del intestino delgado mediado por gp-P, por lo tanto, no debe ser usado para diluir o para tomar Rapamune® (ver sección Interacciones).

- **Pacientes con trasplante renal.**

El promedio más o menos la desviación estándar de los parámetros farmacocinéticos para sirolimus solución oral, administrado diariamente en combinación con ciclosporina y corticoesteroides en pacientes post trasplante renal fueron determinados en los meses 1, 3 y 6 después del trasplante. No se presentaron diferencias significativas en $C_{max,}$ $t_{max,}$ ABC, o CL/F con respecto al grupo de tratamiento o con respecto al mes. Después de la administración diaria de sirolimus en solución oral y grageas a pacientes post trasplante renal, los estimados de C_{max}, ABC y CF/L no fueron diferentes, sin embargo, t_{max} fue significativamente diferente.

Luego de la administración repetida de Rapamune® Solución Oral dos veces al día, sin una dosis inicial de carga, en un estudio de dosis múltiples, la concentración mínima promedio de sirolimus aumentó aproximadamente 2 a 3 veces durante los primeros 6 días de tratamiento, momento en el que se alcanza el estado de equilibrio. Una dosis de carga de 3 veces la dosis de mantenimiento proporcionó concentraciones cercanas al estado estable en 1 día para la mayoría de los pacientes. El promedio de la concentración sanguínea total de sirolimus en pacientes que recibían sirolimus tanto en solución oral como grageas con una dosis de carga

de tres veces la dosis de mantenimiento, alcanzó las concentraciones en el estado de equilibro dentro de las 24 horas después del inicio de la administración de la dosis.

Pacientes en alto riesgo:

Las dosis promedio de Rapamune y las concentraciones de sirolimus en sangre total para las tabletas administradas diariamente, en combinación con ciclosporina o tacrolimus, y corticoesteroides en pacientes con trasplante renal en alto riesgo (ver sección "FARMACODINAMIA/ EFICACIA CLINICA") se resumen en la siguiente tabla.

DOSIS PROMEDIO DE RAPAMUNE Y CONCENTRACIONES MÍNIMAS DE SIROLIMUS (MEDIA ± DE) EN PACIENTES CON TRASPLANTE RENAL DE ALTO RIESGO DESPUÉS DE LA ADMINISTRACIÓN DE LA TABLETA MULTIDOSIS.

	Terapia de Rapamune con Tacrolimus	Terapia de Rapamune con Ciclosporina
Dosis de Rapamune (mg/día) Mes 3 a 6[a]	6,5 ± 3,0	5,1 ± 2,4
Mes 9 a 12[b]	6,5 ± 3,0	5,0 ± 2,3
Sirolimus C_{min} (ng/mL)[c] Mes 3 a 6	11,5 ± 6,2	11,8 ± 4,2
Mes 9 a 12	10,7 ± 3,6	11,2 ± 3,8

[a]: n=110 en el grupo Rapamune/Tacrolimus, n=109 en el grupo Rapamune/Ciclosporina
[b]: n=117 en el grupo Rapamune/Tacrolimus, n=127 en el grupo Rapamune/Ciclosporina
[c]: Medido por cromatografía.

Los pacientes tratados con la combinación de Rapamune y tacrolimus requieren dosis más grandes para lograr las concentraciones esperadas de sirolimus que en comparación con los pacientes tratados con la combinación de Rapamune y ciclosporina.

Los parámetros farmacocinéticos de sirolimus en pacientes adultos de trasplante renal luego de dosis múltiples de Rapamune 2 mg/día, en combinación con ciclosporina y corticoesteroides están resumidos en la siguiente tabla.

PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS DE ESTADO ESTABLE DE RAPAMUNE MEDIA ±DESVIACIÓN ESTÁNDAR EN PACIENTES ADULTOS CON TRASPLANTE RENAL DESPUÉS DE RAPAMUNE 2 MG/DIA [a,b]

	Dosis múltiple (dosis diaria)	
	Solución	Tabletas
C_{max}(ng/mL)	14,4±5,3	15,0±4,9
t_{max}(hr)	2,1±0,8	3,5±2,4
ABC(ng. h/mL)	194±78	230±67
C_{min} (ng/mL)[c]	5,2±2,7	7,6±3,1
CL/F (mL/h/kg)	173±50	139±63

a: En presencia de ciclosporina administrada 4 horas antes de la dosis de Rapamune
b: Con base en los datos recolectados a los meses 1 y 3 luego del trasplante
c: C_{min} promedio en 6 meses

Las concentraciones mínimas de sirolimus en sangre total, medidas por LC/MS/MS en pacientes de trasplante renal se correlacionaron significativamente con ABC $_{\tau,SS}$. Una vez repetida, la administración dos veces al día sin una dosis inicial de carga en un estudio de dosis múltiple, las concentraciones mínimas promedio de sirolimus se incrementan 2 a 3 veces hacia los 6 días iniciales de terapia, momento en el cual se alcanza el estado estable. Una dosis de carga de 3 veces la dosis de mantenimiento proporciona concentraciones cercanas al estado estable en 1 día en la mayoría de los pacientes.

Concentraciones de sirolimus (equivalentes cromatográficos) observados en estudios clínicos de fase 3

Las siguientes concentraciones (equivalentes cromatográficos) fueron observadas en estudios clínicos de fase 3 (ver Farmacodinamia, Eficacia Clínica)

CONCENTRACIONES MÍNIMAS DE SIROLIMUS EN SANGRE TOTAL OBSERVADAS EN PACIENTES CON TRASPLANTE RENAL RECLUTADOS EN ESTUDIOS DE FASE 3

Población de pacientes (estudio #)	Tratamiento	Año 1		Año 3	
		Media (ng/mL)	Percentiles 10-90 (ng/mL)	Media (ng/mL)	Percentiles 10-90 (ng/mL)
(Estudio 301	Rapamune (2 mg/día) + ciclosporina	7,2	3,6 a 11 [a]	-	-
	Rapamune (5 mg/día)+ ciclosporina	14	8 a 22 [a]	-	-
Bajo a moderado riesgo Estudio 310	Rapamune + ciclosporina	8,6	5-13[a]	9,1	5,4-14
	Rapamune solo	19	14-22[a]	16	11-22
Pacientes de alto riesgo Estudio 903	Rapamune + ciclosporina	15,7	5,4-27,3[b]		
		11,8	6,2-16,9[c]		
		11,5	6,3-17,3[d]		

a: Mes 6
b: Meses 4 a 12
c: Hasta la semana 2; rango de C_{min} observado de ciclosporina 217 (56-432) ng/mL
d: De la semana 2 a la 26; rango de C_{min} observado de ciclosporina 174 (71-288) ng/mL
e: Semana 26 a Semana 52; rango de C_{min} observado de ciclosporina 136 (54,5-218) ng/mL

El retiro de ciclosporina y los incrementos concurrentes en las concentraciones mínimas de sirolimus a estado estable requiere aproximadamente 6 semanas. Luego del retiro de ciclosporina, se requieren dosis mayores de Rapamune debido a la ausencia de inhibición del

metabolismo de sirolimus y el transporte por ciclosporina y para lograr concentraciones mínimas objetivo de sirolimus mayores durante la administración de concentración controlada.

LAM

En un ensayo clínico de pacientes con LAM, la mediana de la concentración del valor mínimo de sirolimus en sangre completa después de recibir sirolimus tabletas durante 3 semanas a una dosis de 2 mg/día fue de 6,8 ng/mL (rango intercuartil de 4,6 a 9,0 ng/mL; n = 37). Con control de concentración (concentraciones objetivo de 5 ng/mL a 15 ng/mL), la mediana de la concentración de sirolimus al final de los 12 meses de tratamiento fue de 6,8 ng/mL (rango intercuartil de 5,9 a 8,9 ng/mL; n = 37).

- **Pacientes con deterioro renal:**

Existe una excreción renal mínima del fármaco o sus metabolitos. Se podría esperar que la farmacocinética de sirolimus sea muy similar en varias poblaciones con un rango de funcionamiento renal de normal a ausente (pacientes en diálisis).

- **Pacientes con deterioro hepático:**

Rapamune (15 mg) se administró como dosis oral única a sujetos con función hepática normal y a pacientes con daño hepático primario con una clasificación de Child-Pugh grado A (leve), B (moderado) o C (severo). Comparado con los valores del grupo con función hepática normal, los pacientes con deterioro hepático leve, moderado y severo presentaron valores medios un 43%, un 94% y un 189% más altos para el área bajo la curva de sirolimus, valores medios un 22%, un 78% y un 159% más altos para el $t_{1/2}$ de sirolimus y valores medios en disminución de manera constante para CL/F de sirolimus. La tasa de absorción de sirolimus no se afectó por la enfermedad hepática como se evidenció al no presentarse cambios en las concentraciones de C_{max} y t_{max}. La dosis de mantenimiento de Rapamune debe ser reducida aproximadamente a una tercera parte en pacientes con deterioro hepático leve a moderado, y debe ser reducida aproximadamente a la mitad en pacientes con deterioro hepático severo (ver sección “DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACIÓN”). Se recomienda, en los pacientes con deterioro hepático, realizar control de las concentraciones minimas de sirolimus en sangre total. En pacientes con deterioro hepático severo, se debe considerar controlar cada 5 a 7 días durante un período de tiempo más largo después del ajuste de la dosis o luego de una dosis de carga debido al retraso en alcanzar un estado estable a causa de la vida media prolongada.

- **Pediátrica:**

Los datos farmacocinéticos de Sirolimus fueron recolectados en un estudio controlado en el que se evaluaron diferentes concentraciones en pacientes pediátricos receptores de trasplante renal quienes también estaban recibiendo ciclosporina y corticoesteroides. Los rangos blanco para las concentraciones mínimas fueron de 10-20 ng/mL para 21 niños que recibieron grageas, ó de 5-15 ng/mL para 1 niño que recibió solución oral. Los niños de edades entre los 6 –11 años (n=8) recibieron dosis media ± DE de 1,75 ± 0,71 mg/día (0,064 ± 0,018 mg/Kg, 1,65 ± 0,43 mg/m^2). Los niños de edades entre los 12-18 años (n=14) recibieron dosis media ± DE de 2,79 ± 1,25 mg/día (0,053 ± 0,0150 mg/Kg, 1,86 ± 0.61 mg/m^2). En el momento en el que se muestreo el sirolimus en sangre para la evaluación

farmacocinética, la mayoría (80%) de estos pacientes pediátricos recibieron dosis de sirolimus después de 16 horas de haber recibido la única dosis diaria de ciclosporina.

PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS DE SIROLIMUS (MEDIA ± DE) EN PACIENTES PEDIÁTRICOS RECEPTORES DE TRASPLANTE RENAL (CONTROL CONCENTRACIÓN A DOSIS MÚLTIPLE)[a,b.]

Edad (años)	n	Peso corporal (Kg)	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	$T_{max,ss}$ (h)	$C_{min,ss}$ (ng/mL)	$AUC\tau_{,SS}$ (ng•h/mL)	CL/F^c (mL/h/Kg)	CL/F^c (L/h/m^2)
6-11	**8**	**27±10**	**22,1±8,9**	**5,88±4,05**	**10,6±4,3**	**356±127**	**214±129**	**5,4±2,8**
12-18	**14**	**52±15**	**34,5±12,2**	**2,7±1,5**	**14,7±8,6**	**466±236**	**136±57**	**4,7±1,9**

a: Administración concomitante de sirolimus y ciclosporina solución oral (MODIFICADA) (por ejemplo: Neoral Solución oral) y/o ciclosporina en cápsulas (MODIFICADA) (por ejemplo Neoral cápsulas blandas de gelatina).
b: Medida realizada por los métodos en línea de Cromatografía líquida / Espectrometría de masas (LC/MM/MS)
c: Depuración de la dosis oral ajustada por peso corporal (Kg) o por área de superficie corporal (m^2).
La siguiente tabla resume los datos farmacocinéticos obtenidos en pacientes pediátricos en diálisis con función renal crónicamente deteriorada que recibieron Rapamune® Solución Oral.

PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS DE SIROLIMUS (MEDIA ±DESVIACIÓN ESTÁNDAR) EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON FALLA RENAL ESTABLE MANTENIDOS EN HEMODIÁLISIS O DIÁLISIS PERITONEAL (DOSIS ÚNICA DE 1,3,9,15 mg/m^2)*

Grupo de edad (años)	N	t_{max}(h)	$t_{1/2}$(h)	CL/F (mL/h/kg)
5-11	9	1,1±0,5	71±40	580±450
12-18	11	0,79±0,17	55±18	450±232

* Todos los pacientes recibieron Rapamune Solución Oral

- **Geriátrica:**

Los estudios clínicos de RAPAMUNE® no incluyeron un número suficiente de pacientes > 65 años de edad para determinar si responden en forma diferente que los pacientes más jóvenes. Los valores de la concentración mínima de sirolimus después de Rapamune® Solución Oral en 35 pacientes post trasplante renal > 65 años de edad fueron similares a los de la población adulta (n = 822) de 18 a 65 años de edad.

- **Género:**

Después de la administración de Rapamune® Solución Oral, la depuración de la dosis oral de sirolimus en hombres fue 12% más baja que la de las mujeres; los hombres tuvieron un $t_{1/2}$ significativamente más prolongado que las mujeres (72,3 horas versus 61,3 horas). Se observaron efectos similares después de la administración de Rapamune® Grageas en cuanto al género, en la depuración y $t_{1/2}$ de la dosis oral. Estas diferencias farmacocinéticas no requieren ajustes de la dosis.

- **Raza:**

En estudios grandes de fase III en los que se administró sirolimus y ciclosporina microemulsión [(ciclosporina, USP) MODIFICADA], no hubo diferencias significativas en las concentraciones mínimas promedio de sirolimus o en el ABC a lo largo del tiempo entre pacientes de raza negra (n=139) y no negra (n=724), durante los primeros 6 meses después del trasplante, con dosis de 2 mg/día y 5 mg/día de Rapamune® Solución Oral.

19. DATOS DE SEGURIDAD PRECLINICA

PRECAUCIONES Y RELACIÓN CON EFECTOS SOBRE CARCINOGÉNESIS, MUTA GÉNESIS, TERATOGÉNESIS Y FERTILIDAD

- **Carcinogenicidad**

Se realizaron estudios de carcinogenicidad en ratones y ratas. En un estudio de 86 semanas en ratones hembra, efectuado con 4 dosis, que fueron aproximadamente 16 a 135 veces la dosis clínica (ajustadas de acuerdo al área de superficie corporal), hubo un aumento estadísticamente significativo de linfomas con todos los niveles de dosis comparado con los controles. En un segundo estudio con ratones con dosis que fueron aproximadamente 3 a 16 veces la dosis clínica (ajustadas de acuerdo al área de superficie corporal), el adenoma hepatocelular y carcinoma (en machos) fueron relacionados con sirolimus. En un estudio de 104 semanas en ratas, efectuado con dosis que fueron aproximadamente 0,4 a 1 vez la dosis clínica (ajustadas de acuerdo al área de superficie corporal), hubo un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de adenoma testicular en el grupo de dosis más alta.

- **Mutagenicidad**

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

- **Toxicología Reproductiva**

Sirolimus presenta toxicidad embrio / fetal en ratas, en dosis de 0.1 mg/kg y superiores (aproximadamente 0,2 a 0,5 veces las dosis clínicas ajustadas por área de superficie corporal). La toxicidad embrio/fetal se manifestó como mortalidad y pesos fetales reducidos (con retrasos asociados en la osificación del esqueleto). Sin embargo, no hubo evidencia de teratogénesis. En combinación con la ciclosporina, las ratas tuvieron una mortalidad embrio/fetal aumentada, comparada con la de sirolimus como agente único. No hubo efectos sobre el desarrollo de los conejos en la dosificación tóxica materna de 0,05 mg/kg (aproximadamente 0,3 a 0,8 veces las dosis clínicas ajustadas por área de superficie corporal).

No hubo ningún efecto sobre la fertilidad en ratas hembra después de la administración de sirolimus a dosis de hasta 0,5 mg/kg (aproximadamente 1 a 3 veces las dosis clínicas ajustadas por área de superficie corporal). En ratas macho, hubo una leve reducción en la fertilidad, comparada con la de las ratas control, en un estudio con una dosis de 2 mg/kg (aproximadamente 4 a 11 veces las dosis clínicas ajustadas por área de superficie corporal). Un segundo estudio no pudo confirmar estos hallazgos. Se observaron reducción en el peso

testicular y/o lesiones histológicas (por ej: atrofia tubular y células gigantes tubulares) en ratas, después de la administración de dosis de 0,65 mg/kg (aproximadamente 1 a 3 veces las dosis clínicas ajustadas por área de superficie corporal) y superiores y en monos a dosis > 0.1 mg/kg (aproximadamente 0,4 a 1 veces las dosis clínicas ajustadas por área de superficie corporal). En ratas macho, se redujeron los recuentos espermáticos, luego de la administración de sirolimus durante 13 semanas a una dosis de 6 mg/kg (aproximadamente 12 a 32 veces las dosis clínicas ajustadas por área de superficie corporal), pero se demostró mejoría 3 meses después de que se interrumpió el medicamento.