

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Rapamune 1 mg/ml solução oral

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml contém 1 mg de sirolímus.

Cada frasco de 60 ml contém 60 mg de sirolímus.

### Excipientes com efeito conhecido

Cada ml contém até 25 mg de etanol, aproximadamente 350 mg de propilenoglicol (E1520) e 20 mg de óleo de soja.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução oral.

Solução amarela pálida a amarela.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

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

Rapamune é indicado para o tratamento de doentes com linfangioleiomiomatose esporádica com doença pulmonar moderada ou declínio da função pulmonar (ver secções 4.2 e 5.1).

### 4.2 Posologia e modo de administração

#### Posologia

#### Profilaxia da rejeição de órgãos

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

#### *Terapêutica Inicial (2 a 3 meses após o transplante)*

O regime posológico habitual para o Rapamune é de uma dose de carga única de 6 mg por via oral, logo que possível após o transplante, seguida de 2 mg uma vez por dia, até que estejam disponíveis os resultados da monitorização terapêutica do medicamento (ver *Monitorização terapêutica do medicamento e ajuste de dose*). Em seguida, a dose de Rapamune deve ser individualizada de modo a obter níveis em vale no sangue total entre 4 e 12 ng/ml (doseamento cromatográfico). A terapêutica com Rapamune deve ser otimizada com o regime de esteroides e microemulsão de ciclosporina. Nos primeiros 2-3 meses após o transplante, sugere-se um intervalo de concentrações em vale de ciclosporina entre 150-400 ng/ml (doseamento monoclonal ou técnica equivalente) (ver secção 4.5).

De modo a reduzir a variabilidade, o Rapamune deve ser tomado à mesma hora relativamente à toma da ciclosporina, ou seja, 4 horas após a dose de ciclosporina, e sempre da mesma forma, sempre com ou sempre sem alimentos (ver secção 5.2).

#### *Terapêutica de Manutenção*

A ciclosporina deve ser descontinuada progressivamente, durante 4 a 8 semanas e a dose de Rapamune deve ser ajustada de forma a obter níveis em vale no sangue total de 12 a 20 ng/ml (doseamento cromatográfico; ver *Monitorização terapêutica do medicamento e ajuste de dose*). O Rapamune deve ser administrado com corticosteroides. Nos doentes em que a descontinuação de ciclosporina não é bem sucedida ou não pode ser experimentada, a associação de ciclosporina e Rapamune não pode ser mantida para além de 3 meses após o transplante. Nestes doentes, quando clinicamente adequado, o Rapamune deve ser descontinuado e deve instituir-se um regime imunossupressor alternativo.

#### *Monitorização terapêutica do medicamento e ajuste de dose*

Os níveis de sirolímus no sangue total devem ser monitorizados cuidadosamente nas seguintes populações:

- (1) doentes com compromisso hepático
- (2) em caso de administração simultânea de indutores ou inibidores da CYP3A4 e após a sua interrupção (ver secção 4.5) e/ou
- (3) se a dose de ciclosporina foi consideravelmente reduzida ou descontinuada, uma vez que estas populações terão, provavelmente, necessidades posológicas especiais.

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

A maioria dos doentes tratados com 2 mg de Rapamune 4 horas após a ciclosporina apresentaram concentrações em vale de sirolímus no sangue total no intervalo pretendido de 4 a 12 ng/ml (expressas como valores de doseamento cromatográfico). Para otimizar a terapêutica é necessária a monitorização das concentrações do medicamento em todos os doentes.

Os ajustes posológicos de Rapamune devem basear-se, de preferência, em mais do que uma medição do nível de concentração em vale, obtidas mais de 5 dias após uma alteração posológica prévia.

Os doentes podem mudar de Rapamune solução oral para comprimidos, com base numa conversão de mg por mg. Recomenda-se que a concentração sanguínea em vale seja medida 1 ou 2 semanas após a mudança de formulação ou de dosagem dos comprimidos para confirmar que se encontra dentro do intervalo pretendido.

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

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

adição de uma dose de scarga, a dose de carga deve ser administrada durante 2 dias. As concentrações em vale de sirolímus devem ser monitorizadas pelo menos 3 a 4 dias após a dose(s) de carga.

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

#### Doentes com linfangioleiomiomatose esporádica (S-LAM)

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

Para os doentes com S-LAM, a dose inicial de Rapamune deve ser de 2 mg/dia. As concentrações em vale de sirolímus no sangue total devem ser medidas passados 10 a 20 dias, com ajuste da dose para manter a concentração entre 5 ng/ml e 15 ng/ml.

Na maioria dos doentes, os ajustes da dose podem ser baseados numa simples proporção: nova dose de Rapamune=dose atual x (concentração pretendida/concentração atual). Os ajustes de dose frequentes de Rapamune baseados em concentrações de sirolímus no estado não-estacionário podem resultar em sobredosagem ou subdosagem porque o sirolímus tem uma semivida longa. Assim que a dose de manutenção de Rapamune esteja ajustada, os doentes devem continuar com a nova dose de manutenção durante, pelo menos, 7 a 14 dias antes de outro ajuste da dose com monitorização da concentração. Assim que tenha sido alcançada uma dose estável, deve ser efetuada a monitorização terapêutica do medicamento pelo menos a cada 3 meses.

Atualmente não estão disponíveis dados de estudos controlados para o tratamento da S-LAM com mais de um ano de duração e, por conseguinte, o benefício do tratamento deve ser reavaliado em caso de utilização de longa duração.

#### Populações especiais

##### *População de raça negra*

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

##### *Idosos*

Os estudos clínicos realizados com o Rapamune solução oral não incluíram um número de doentes com mais de 65 anos que permita determinar se estes respondem de forma diferente, comparativamente com os doentes mais jovens (ver secção 5.2).

##### *Compromisso renal*

Não é necessário ajuste posológico (ver secção 5.2).

### *Compromisso hepático*

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

Nos doentes com compromisso hepático, recomenda-se que os níveis em vale do sirolimus no sangue total sejam monitorizados cuidadosamente (ver *Monitorização terapêutica do medicamento e ajuste de dose*). Não é necessário modificar a dose de carga de Rapamune.

Nos doentes com compromisso hepático grave, deve efetuar-se a monitorização a cada 5 a 7 dias, até que 3 valores em vale consecutivos demonstrem concentrações estáveis de sirolimus, após o ajuste da dose ou após a dose de carga, devido ao atraso em atingir o estado estacionário por causa da semivida prolongada.

### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de Rapamune em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas.

Os dados atualmente disponíveis estão descritos nas secções 4.8, 5.1 e 5.2 mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

### Modo de administração

O Rapamune destina-se apenas a administração oral.

De modo a reduzir a variabilidade, o Rapamune deve ser tomado consistentemente da mesma forma, sempre com ou sempre sem alimentos.

Deve ser evitado o consumo de sumo de toranja (ver secção 4.5).

Para instruções acerca da diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

## **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Rapamune solução oral contém óleo de soja. Doentes alérgicos ao amendoim ou à soja não devem tomar este medicamento.

## **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

O Rapamune não foi suficientemente estudado nos doentes transplantados renais com alto risco imunológico e, portanto, não se recomenda a sua utilização neste grupo de doentes (ver secção 5.1).

Nos doentes transplantados renais com atraso da função do excerto, o sirolimus pode retardar a recuperação da função renal.

### Reações de hipersensibilidade

Reações de hipersensibilidade, incluindo reações anafiláticas/anafilactoides, angioedema, dermatite exfoliativa e vasculite de hipersensibilidade foram associadas à administração de sirolimus (ver secção 4.8).

## Terapêutica concomitante

### *Imunossuppressores (apenas para doentes com transplante renal)*

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

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

Os doentes tratados com ciclosporina e Rapamune para além dos 3 meses apresentam níveis superiores de creatinina sérica e valores inferiores da taxa de filtração glomerular comparativamente aos doentes tratados com ciclosporina e placebo ou aos de controlo que tomaram azatioprina. Os doentes em que a ciclosporina foi descontinuada com sucesso apresentaram níveis inferiores de creatinina sérica e valores superiores da taxa de filtração glomerular, bem como uma menor incidência de neoplasia, comparativamente aos doentes que continuaram o tratamento com ciclosporina. A administração concomitante e continuada de ciclosporina e Rapamune como terapêutica de manutenção não pode ser recomendada.

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

Recomenda-se a monitorização quantitativa periódica da excreção proteica urinária. Num estudo de avaliação da conversão de inibidores da calcineurina para Rapamune em doentes transplantados renais em manutenção, observou-se frequentemente o aumento da excreção proteica urinária aos 6 a 24 meses após conversão para Rapamune (ver secção 5.1). Em 2% dos doentes no estudo foi também notificado novo aparecimento de nefrose (síndrome nefrótica) (ver secção 4.8). Com base na informação de um estudo aberto aleatorizado, a conversão precoce do inibidor da calcineurina tacrolímus para Rapamune em doentes transplantados renais em manutenção foi associada a um perfil de segurança desfavorável sem benefício da eficácia e, por conseguinte, não pode ser recomendada (ver secção 5.1).

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

### *Inibidores da HMG-CoA redutase*

Em ensaios clínicos a administração concomitante de Rapamune e inibidores da HMG-CoA redutase e/ou fibratos foi bem tolerada. Durante o tratamento com Rapamune, com ou sem CsA, os doentes devem ser monitorizados relativamente aos níveis elevados de lípidos, e os doentes tratados com inibidores da HMG-CoA redutase e/ou fibratos, devem ser monitorizados relativamente ao possível desenvolvimento de rabdomiólise e outras reações adversas referidas nos respetivos Resumos das Características do Medicamento destes medicamentos.

### *Isoenzimas do citocromo P450*

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

*Angioedema* A administração concomitante de Rapamune e inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) resultou em reações tipo edema angioneurótico. Elevados níveis de sirolímus, por exemplo, devido à interação com inibidores potentes da CYP3A4 (com/sem IECA concomitantes),

podem igualmente potenciar o angioedema (ver secção 4.5). Em alguns casos, o angioedema ficou resolvido com a descontinuação ou a redução da dose de Rapamune.

Foi observada uma maior taxa de rejeição aguda confirmada por biópsia (RACB) com o uso concomitante de sirolimus com IECAs em doentes com transplante renal (ver secção 5.1). Os doentes que recebem sirolimus devem ser monitorizados atentamente quando tomam IECAs em simultâneo.

#### Vacinação

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

#### Neoplasias malignas

O aumento da suscetibilidade à infeção e a possibilidade de se desenvolver linfoma e outras neoplasias malignas, particularmente cutâneas, pode ser uma consequência da imunossupressão (ver secção 4.8). Como é habitual, nos doentes com risco aumentado de cancro de pele, a exposição à luz solar e à luz ultravioleta (UV) deve ser evitada, utilizando vestuário protetor, bem como um protetor solar com um fator de proteção elevado.

#### Infeções

A imunossupressão acentuada pode igualmente aumentar a suscetibilidade às infeções, incluindo infeções oportunistas (bacterianas, fúngicas, virais e por protozoários), infeções fatais e septicemia.

Entre estas, em doentes com transplante renal, incluem-se a nefropatia associada ao vírus BK e a leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) associada ao vírus JC. Estas infeções estão frequentemente relacionadas com uma carga imunossupressora total elevada e podem conduzir a um estado grave ou fatal, que os médicos devem tomar em consideração no diagnóstico diferencial dos doentes com imunossupressão que apresentem sintomas de deterioração da função renal ou neurológica.

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

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

#### Compromisso hepático

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

#### Populações com transplantes hepáticos ou pulmonares

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

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

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

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

#### Efeitos sistémicos

Foram notificados casos de atraso na cicatrização da ferida ou compromisso da mesma em doentes tratados com Rapamune, incluindo linfocelo em doentes com transplante renal e deiscência da ferida. Doentes com um índice de massa corporal (IMC) superior a 30 kg/m<sup>2</sup> podem ter um risco aumentado de cicatrização anómala da ferida de acordo com dados de literatura médica.

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

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

#### Etanol

Rapamune solução oral contém até 3,17 vol % de etanol (álcool). Uma dose de carga de 6 mg contém até 150 mg de álcool, equivalente a 3,80 ml de cerveja ou 1,58 ml de vinho. Esta dose pode ser potencialmente prejudicial para quem sofre de alcoolismo e deve ser tida em consideração em mulheres grávidas ou a amamentar, crianças e grupos de alto risco tais como doentes com doença hepática ou epilepsia.

Doses de manutenção de 4 mg ou inferiores contêm pequenas quantidades de etanol (100 mg ou menos), sendo provável que estas doses sejam demasiado baixas para serem prejudiciais.

#### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

O sirolímus é extensamente metabolizado na parede do intestino e no fígado pela isoenzima CYP3A4. O sirolímus é também um substrato da bomba de efluxo de multifármacos, glicoproteína P (P-gp), localizada no intestino delgado. Portanto, a absorção e subsequente eliminação do sirolímus podem ser afetadas por substâncias que interferem com essas proteínas. Os inibidores da CYP3A4 (tais como cetoconazol, voriconazol, itraconazol, telitromicina ou claritromicina) diminuem o metabolismo do



sirolímus e aumentam os níveis de sirolímus. Os indutores da CYP3A4 (tais como rifampicina ou rifabutin) aumentam o metabolismo do sirolímus e diminuem os níveis de sirolímus. Não se recomenda a administração simultânea de sirolímus com potentes inibidores da CYP3A4 ou indutores da CYP3A4 (ver secção 4.4).

#### Rifampicina (indutor da CYP3A4)

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

#### Cetoconazol (inibidor da CYP3A4)

A administração de doses repetidas de cetoconazol afetou significativamente a taxa de absorção, a extensão da absorção e a exposição ao sirolímus do Rapamune solução oral como se pode demonstrar pelo aumento da  $C_{max}$ ,  $t_{max}$  e AUC em 4,4 vezes, 1,4 vezes e 10,9 vezes, respetivamente. Não se recomenda a administração simultânea de sirolímus e cetoconazol (ver secção 4.4).

#### Voriconazol (inibidor da CYP3A4)

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

#### Diltiazem (inibidor da CYP3A4)

A administração oral simultânea de solução oral de Rapamune 10 mg e de 120 mg de diltiazem afetou significativamente a biodisponibilidade do sirolímus. A  $C_{max}$ ,  $t_{max}$  e AUC do sirolímus aumentaram respetivamente 1,4 vezes, 1,3 vezes e 1,6 vezes. O sirolímus não afetou a farmacocinética do diltiazem nem dos seus metabolitos desacetildiltiazem e desmetildiltiazem. No caso de administração concomitante de diltiazem, deve fazer-se a monitorização dos níveis sanguíneos do sirolímus e pode ser necessário ajuste posológico.

#### Verapamilo (inibidor da CYP3A4)

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

#### Eritromicina (inibidor da CYP3A4)

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

### Ciclosporina (substrato da CYP3A4)

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

### Contraceptivos orais

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

### Outras interações possíveis

Os inibidores da CYP3A4 podem diminuir o metabolismo do sirolímus e aumentar os seus níveis sanguíneos. Estes inibidores incluem alguns antifúngicos (por exemplo, clotrimazol, fluconazol, itraconazol, voriconazol), alguns antibióticos (por exemplo, troleandomicina, telitromicina, claritromicina), alguns inibidores da protease (por exemplo, ritonavir, indinavir, boceprevir, telaprevir), nicardipina, bromocriptina, cimetidina, danazol e letermovir.

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

Embora o sirolímus iniba o citocromo microsomal hepático humano P<sub>450</sub> CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 e CYP3A4/5 *in vitro*, não se prevê que a substância ativa iniba estas isoenzimas *in vivo*, dado que as concentrações de sirolímus necessárias para provocar inibição são muito superiores às observadas nos doentes tratados com as doses terapêuticas de Rapamune. Os inibidores da P-gp podem diminuir o efluxo do sirolímus das células da parede intestinal e assim aumentar os níveis circulantes do sirolímus.

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

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

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

### População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

### Mulheres com potencial para engravidar

Deve ser utilizada contraceção eficaz durante a terapêutica com Rapamune e durante 12 semanas após

a descontinuação da terapêutica com Rapamune (ver secção 4.5).

### Gravidez

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

### Amamentação

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

### Fertilidade

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

## **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

O Rapamune não tem influência conhecida na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

## **4.8 Efeitos indesejáveis**

### Efeitos indesejáveis observados com a profilaxia da rejeição de órgãos no transplante renal

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

A incidência de qualquer reação(s) adversa(s) pode aumentar à medida que os níveis mínimos de sirolímus aumentam.

A seguinte lista de reações adversas baseia-se na experiência em ensaios clínicos e na experiência pós-comercialização.

Dentro das classes de sistemas de órgãos, as reações adversas estão listadas por frequência (número de doentes em que se espera que ocorra a reação), usando as seguintes categorias: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

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

<b>Classes de sistemas de órgãos</b>	<b>Muito frequentes (≥1/10)</b>	<b>Frequentes (≥1/100 a &lt;1/10)</b>	<b>Pouco frequentes (≥1/1.000 a &lt;1/100)</b>	<b>Raras (≥1/10.000 a &lt;1/1.000)</b>	<b>Frequência desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)</b>
<b>Infeções e infestações</b>	Pneumonia Infeção fúngica Infeção viral Infeção bacteriana Infeção por <i>Herpes simplex</i> Infeções do trato urinário	Septicemia Pielonefrite Infeção por citomegalovírus <i>Herpes zoster</i> causado pelo vírus da varicela-zoster	Colite por <i>Clostridium difficile</i> Infeção micobacteriana (incluindo tuberculose) Infeção por vírus Epstein-Barr		
<b>Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo quistos e polipos)</b>		Cancro da pele não melanoma*	Linfoma* Melanoma maligno* Doença linfoproliferativa pós-transplantação		Carcinoma neuroendócrino da pele*
<b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b>	Trombocitopenia Anemia Leucopenia	Síndrome hemolítico urémico Neutropenia	Pancitopenia Púrpura trombocitopénica trombótica		
<b>Doenças do sistema imunitário</b>		Hipersensibilização e (incluindo angioedema, reação anafilática e reação anafilactoide)			
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>	Hipocaliemia Hipofosfatemia Hiperlipidemia (incluindo hipercolesterolemia) Hiperglicemia Hipertrigliceridemia Diabetes mellitus				
<b>Doenças do sistema nervoso</b>	Cefaleias				Síndrome de encefalopatia posterior reversível

<b>Classes de sistemas de órgãos</b>	<b>Muito frequentes (≥1/10)</b>	<b>Frequentes (≥1/100 a &lt;1/10)</b>	<b>Pouco frequentes (≥1/1.000 a &lt;1/100)</b>	<b>Raras (≥1/10.000 a &lt;1/1.000)</b>	<b>Frequência desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)</b>
<b>Cardiopatias</b>	Taquicardia	Derrames pericárdicos			
<b>Vasculopatias</b>	Linfocelo Hipertensão	Trombose venosa (incluindo trombose venosa profunda)	Linfedema		
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>		Embolia pulmonar Pneumonite* Derrame pleural Epistaxe	Hemorragia pulmonar	Proteinose alveolar	
<b>Doenças gastrointestinais</b>	Dor abdominal Diarreia Obstipação Náuseas	Pancreatite Estomatite Ascite			
<b>Afeções hepatobiliares</b>	Testes da função hepática com resultados anómalos (incluindo alanina aminotransferase aumentada e aspartato aminotransferase aumentada)		Insuficiência hepática*		
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>	Erupção cutânea Acne		Dermatite exfoliativa	Vasculite por hipersensibilidade	
<b>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>	Artralgia	Osteonecrose			
<b>Doenças renais e urinárias</b>	Proteinúria		Síndrome nefrótica (ver secção 4.4) Glomeruloesclerose focal e segmentar*		
<b>Doenças dos órgãos genitais e da mama</b>	Perturbações menstruais (incluindo amenorreia e menorragia)	Quistos do ovário			
<b>Perturbações gerais e</b>	Edema Edema periférico				

<b>Classes de sistemas de órgãos</b>	<b>Muito frequentes (≥1/10)</b>	<b>Frequentes (≥1/100 a &lt;1/10)</b>	<b>Pouco frequentes (≥1/1.000 a &lt;1/100)</b>	<b>Raras (≥1/10.000 a &lt;1/1.000)</b>	<b>Frequência desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)</b>
<b>alterações no local de administração</b>	Pirexia Dor Cicatrização deficiente*				
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>	Lactato desidrogenase sanguínea aumentada Creatinina sanguínea aumentada				

\* Ver secção abaixo.

#### Descrição das reações adversas assinaladas

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

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

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

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

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

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

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

O uso concomitante de sirolímus com um inibidor da calcineurina pode aumentar o risco de SHU/PTT/MAT induzido pelo inibidor da calcineurina.

Foi notificada glomeruloesclerose segmentar focal.

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

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

Foram notificados quistos do ovário e perturbações menstruais (incluindo amenorreia e menorragia). As doentes com quistos do ovário sintomáticos devem ser encaminhadas para avaliação. A incidência de quistos do ovário pode ser maior em mulheres pré-menopáusicas do que em mulheres pós-menopáusicas. Nalguns casos, os quistos do ovário e estas perturbações menstruais resolveram-se após a interrupção de Rapamune.

### População pediátrica

Não foram realizados em crianças ou adolescentes com menos de 18 anos de idade ensaios clínicos controlados com uma posologia comparável à indicada correntemente para utilização de Rapamune em adultos.

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

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

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

### Efeitos indesejáveis observados em doentes com S-LAM

A segurança foi avaliada num estudo controlado envolvendo 89 doentes com LAM, dos quais 81 doentes tinham S-LAM e 42 dos quais foram tratados com Rapamune (ver secção 5.1). As reações adversas medicamentosas observadas nos doentes com S-LAM foram consistentes com o perfil de segurança conhecido do medicamento para a indicação “profilaxia da rejeição de órgãos no transplante renal” com a adição da diminuição de peso, que foi comunicada no estudo com uma incidência superior com Rapamune comparativamente ao observado com o placebo (frequente, 9,5 % vs. frequente, 2,6%).

## Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

### **4.9 Sobredosagem**

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

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Imunossuppressores, imunossuppressores seletivos. Código ATC: L04AA10

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

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

A LAM envolve infiltração do tecido pulmonar por células com fenótipo de músculo liso com mutações inativadoras do gene do complexo esclerose tuberosa (CET) (células LAM). A perda da função do gene CET ativa a via de sinalização da mTOR, o que resulta na proliferação celular e na libertação de fatores de crescimento linfangiogénicos. O sirolímus inibe a via da mTOR ativada e, por conseguinte, a proliferação das células LAM.

### Ensaio clínico

#### *Profilaxia da rejeição de órgãos*

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



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

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

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

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

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

Num estudo aberto, aleatorizado, comparativo e multicêntrico no qual os doentes transplantados renais foram submetidos a uma conversão de tacrolímus para sirolímus 3 a 5 meses após o transplante ou continuaram a terapêutica com tacrolímus, não foi observada uma diferença significativa na função renal aos 2 anos. Verificou-se uma ocorrência significativamente superior de acontecimentos adversos (99,2% vs. 91,1%,  $p=0,002^*$ ) e mais descontinuações do tratamento devido a acontecimentos adversos (26,7% vs. 4,1%,  $p=0,001^*$ ) no grupo convertido para sirolímus comparativamente ao grupo de tacrolímus. A incidência de rejeição aguda confirmada por biópsia foi significativamente superior ( $p=0,020^*$ ) para os doentes no grupo de sirolímus (11; 8,4%) em comparação com o grupo de tacrolímus (2; 1,6%) durante 2 anos; a maioria das rejeições foi ligeira em termos de gravidade (8 de 9 [89%] RACB de células T, 2 de 4 [50%] RACB mediada por anticorpos) no grupo de sirolímus. Os

doentes que apresentaram rejeição mediada por anticorpos e rejeição mediada por células T na mesma biópsia foram contabilizados uma vez para cada categoria. Mais doentes convertidos para sirolímus desenvolveram diabetes mellitus “de novo”, definido como um período igual ou superior a 30 dias de utilização contínua ou, no mínimo, de 25 dias seguidos (sem interrupção) de qualquer tratamento para a diabetes após a aleatorização, níveis de glucose em jejum  $\geq 126$  mg/dl ou níveis de glucose pós-prandial  $\geq 200$  mg/dl após a aleatorização (18,3% vs. 5,6%,  $p=0,025^*$ ). Foi observada uma menor incidência de carcinoma pavimentocelular da pele no grupo de sirolímus (0% vs. 4,9%). \*Nota: valores de p não controlados para testes múltiplos.

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

Numa avaliação aleatorizada e comparativa de ramipril *versus* placebo para a prevenção de proteinúria em doentes de transplante renal cujo tratamento foi alterado de inibidores da calcineurina para sirolímus, foi observada uma diferença no número de doentes com RACB ao longo de 52 semanas [13 (9,5%) vs. 5 (3,2%), respetivamente;  $p = 0,073$ ]. Os doentes que iniciaram tratamento com ramipril 10 mg apresentaram uma maior taxa de RACB (15%) em comparação com os doentes que iniciaram tratamento com ramipril 5 mg (5%). A maioria das rejeições ocorreu nos primeiros seis meses após a conversão e foram de gravidade ligeira; não foram notificadas perdas do enxerto durante o estudo (ver secção 4.4).

#### Doentes com linfangioleiomiomatose esporádica (S-LAM)

A segurança e a eficácia de Rapamune para o tratamento da S-LAM foram avaliadas num ensaio multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação e controlado. Este estudo comparou Rapamune (dose ajustada para 5-15 ng/ml) com placebo, durante um período de tratamento de 12 meses, seguido de um período de observação de 12 meses em doentes com TSC-LAM ou S-LAM. Foram incluídos oitenta e nove (89) doentes em 13 centros de estudo nos EUA, Canadá e Japão, dos quais 81 doentes tinham S-LAM; destes doentes com S-LAM, 39 doentes foram aleatorizados para receber placebo e 42 doentes para receber Rapamune. O critério de inclusão principal era um volume expiratório forçado no primeiro segundo (FEV1) após broncodilatador  $\leq 70\%$  do previsto durante a consulta de início do estudo. Nos doentes com S-LAM, os doentes incluídos tinham doença pulmonar moderadamente avançada com um FEV1 inicial de  $49,2 \pm 13,6\%$  (média $\pm$ DP) do valor previsto. O parâmetro de avaliação primário era a diferença entre os grupos na taxa de alteração (declive) do FEV1. Durante o período de tratamento em doentes com S-LAM, a média $\pm$ EP do declive do FEV1 foi de  $-12 \pm 2$  ml por mês no grupo do placebo e de  $0,3 \pm 2$  ml por mês no grupo do Rapamune ( $p < 0,001$ ). A diferença absoluta entre grupos na alteração média do FEV1 durante o período de tratamento foi de 152 ml ou de aproximadamente 11% do FEV1 médio no momento da inclusão.

Comparativamente ao grupo em placebo, o grupo em sirolímus apresentava melhorias em relação ao início do estudo aos 12 meses nas medidas da capacidade vital forçada ( $-12 \pm 3$  ml vs  $7 \pm 3$  ml por mês, respetivamente,  $p < 0,001$ ), fator de crescimento endotelial vascular D sérico (VEGF-D;  $-8,6 \pm 15,2$  pg/ml vs.  $-85,3 \pm 14,2$  pg/ml por mês, respetivamente,  $p < 0,001$ ), e qualidade de vida (pontuação na escala visual analógica-qualidade de vida [EVA-QdV]:  $-0,3 \pm 0,2$  vs.  $0,4 \pm 0,2$  por mês, respetivamente,  $p=0,022$ ) e desempenho funcional ( $-0,009 \pm 0,005$  vs.  $0,004 \pm 0,004$  por mês, respetivamente,  $p=0,044$ ) em doentes com S-LAM. Não se verificou uma diferença significativa entre os grupos neste intervalo no que diz respeito à capacidade residual funcional, à alteração na prova de 6 minutos de marcha, na capacidade de difusão pulmonar do monóxido de carbono ou na pontuação de bem-estar geral nos doentes com S-LAM.

## População pediátrica

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

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

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

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Solução oral

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

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

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

Em doentes pediátricos dialisados (redução de 30% a 50% na taxa de filtração glomerular), com idades compreendidas entre os 5 e 11 anos e os 12 e 18 anos, a média da CL/F normalizada com o

peso foi maior em doentes pediátricos mais jovens (580 ml/h/kg) do que em doentes pediátricos mais velhos (450 ml/h/kg) comparativamente aos adultos (287 ml/h/kg). Existe uma grande variabilidade individual dentro dos grupos etários.

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

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

#### Relação farmacocinética/farmacodinâmica

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

#### Linfangioleiomiomatose (LAM)

Num ensaio clínico em doentes com LAM, a mediana da concentração em vale de sirolímus no sangue total depois de 3 semanas a receber comprimidos de sirolímus com uma dose de 2 mg/dia era de 6,8 ng/ml (amplitude interquartil de 4,6 ng/ml a 9,0 ng/ml; n=37). Com a concentração-controlo (concentrações alvo de 5 ng/ml a 15 ng/ml), a mediana da concentração de sirolímus no final dos 12 meses de tratamento era de 6,8 ng/ml (amplitude interquartil de 5,9 ng/ml a 8,9 ng/ml; n=37).

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

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

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

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

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

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

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Polissorbato 80 (E433)

Phosal 50 PG (fosfatidilcolina, propilenoglicol [E1520], mono e diglicéridos, etanol, ácidos gordos de soja e palmitato de ascorbilo).

### **6.2 Incompatibilidades**

O Rapamune não deve ser diluído em sumo de toranja ou qualquer outro líquido que não seja água ou sumo de laranja (ver secção 6.6).

Rapamune solução oral contém polissorbato 80, conhecido por aumentar a taxa de extração de di-(2-etilhexil)ftalato (DEHP) a partir do cloreto de polivinilo (PVC). É importante seguir as instruções para beber Rapamune solução oral de imediato quando é utilizado um recipiente de plástico para a diluição e/ou administração (ver secção 6.6).

### **6.3 Prazo de validade**

2 anos

30 dias após abertura do frasco.

24 horas na seringa doseadora (à temperatura ambiente, mas não acima de 25°C).

Após a diluição (ver secção 6.6), a preparação deve ser usada imediatamente.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Conservar no frasco de origem para proteger da luz.

Se necessário, o doente pode conservar os frascos à temperatura ambiente até 25°C durante períodos curtos (24 horas).

Para as condições de conservação após diluição do medicamento, ver secção 6.3.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Cada embalagem contém: um frasco (vidro âmbar) contendo 60 ml de Rapamune solução, um adaptador para a seringa, 30 seringas doseadoras (polipropileno âmbar) e um estojo da seringa.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

### Instruções de utilização e manipulação:

Para retirar a quantidade prescrita de Rapamune do frasco deve ser usada a seringa doseadora. Retire a quantidade correta de Rapamune da seringa apenas para um copo de vidro ou plástico que contenha pelo menos 60 ml de água ou sumo de laranja. Quaisquer outros líquidos, incluindo o sumo de toranja, não devem ser usados para a diluição. Agite vigorosamente e beba de uma só vez. Encha novamente o copo com um volume adicional (mínimo 120 ml) de água ou sumo de laranja, agite vigorosamente e beba de imediato.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Bélgica

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

EU/1/01/171/001

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

Data da primeira autorização: 13 de março de 2001  
Data da última renovação: 13 de março de 2011

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da Internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Rapamune 0,5 mg comprimidos revestidos  
Rapamune 1 mg comprimidos revestidos  
Rapamune 2 mg comprimidos revestidos

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Rapamune 0,5 mg comprimidos revestidos  
Cada comprimido revestido contém 0,5 mg de sirolímus.

Rapamune 1 mg comprimidos revestidos  
Cada comprimido revestido contém 1 mg de sirolímus.

Rapamune 2 mg comprimidos revestidos  
Cada comprimido revestido contém 2 mg de sirolímus.

### Excipientes com efeito conhecido

Rapamune 0,5 mg comprimidos revestidos  
Cada comprimido contém 86,4 mg de lactose mono-hidratada e 215,7 mg de sacarose.

Rapamune 1 mg comprimidos revestidos  
Cada comprimido contém 86,4 mg de lactose mono-hidratada e 215,8 mg de sacarose.

Rapamune 2 mg comprimidos revestidos  
Cada comprimido contém 86,4 mg de lactose mono-hidratada e 214,4 mg de sacarose.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido (comprimido).

Rapamune 0,5 mg comprimidos revestidos  
Comprimido revestido de cor castanho dourado, de forma triangular, marcado com “RAPAMUNE 0,5 mg” num dos lados.

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

Rapamune 2 mg comprimidos revestidos  
Comprimido revestido bege, de forma triangular, marcado com “RAPAMUNE 2 mg” num dos lados.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

O Rapamune é indicado em doentes adultos para a profilaxia da rejeição de órgãos, em transplantados renais com um risco imunológico ligeiro a moderado. Recomenda-se que o Rapamune seja usado inicialmente em associação com uma microemulsão de ciclosporina e corticosteroides, durante 2 a

3 meses. O Rapamune pode manter-se como terapêutica de manutenção com corticosteroides caso a microemulsão de ciclosporina possa ser progressivamente descontinuada (ver secções 4.2 e 5.1).

Rapamune é indicado para o tratamento de doentes com linfangioleiomiomatose esporádica com doença pulmonar moderada ou declínio da função pulmonar (ver secções 4.2 e 5.1).

## 4.2 Posologia e modo de administração

### Posologia

#### Profilaxia da rejeição de órgãos

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

#### *Terapêutica Inicial (2 a 3 meses após o transplante)*

O regime posológico habitual para o Rapamune é de uma dose de carga l única de 6 mg por via oral, logo que possível após o transplante, seguida de 2 mg uma vez por dia, até que estejam disponíveis os resultados da monitorização terapêutica do medicamento (ver *Monitorização terapêutica do medicamento e ajuste de dose*). Em seguida a dose de Rapamune deve ser individualizada de modo a obter níveis em vale no sangue total entre 4 e 12 ng/ml (doseamento cromatográfico). A terapêutica com Rapamune deve ser otimizada com o regime de esteroides e microemulsão de ciclosporina. Nos primeiros 2-3 meses após transplante, sugere-se um intervalo de concentrações em vale de ciclosporina entre 150-400 ng/ml (doseamento monoclonal ou técnica equivalente) (ver secção 4.5).

De modo a reduzir a variabilidade, o Rapamune deve ser tomado à mesma hora relativamente à toma da ciclosporina, ou seja, 4 horas após a dose de ciclosporina, e sempre da mesma forma, sempre, com ou sempre sem alimentos (ver secção 5.2).

#### *Terapêutica de Manutenção*

A ciclosporina deve ser descontinuada progressivamente, durante 4 a 8 semanas e a dose de Rapamune deve ser ajustada de forma a obter níveis em vale no sangue total de 12 a 20 ng/ml (doseamento cromatográfico; ver *Monitorização terapêutica do medicamento e ajuste de dose*). O Rapamune deve ser administrado com corticosteroides. Nos doentes em que a descontinuação de ciclosporina não é bem sucedida ou não pode ser experimentada, a associação de ciclosporina e Rapamune não pode ser mantida para além de 3 meses após o transplante. Nestes doentes, quando clinicamente adequado, o Rapamune deve ser descontinuado e deve instituir-se um regime imunossupressor alternativo.

#### *Monitorização terapêutica do medicamento e ajuste de dose*

Os níveis de sirolímus no sangue total devem ser monitorizados cuidadosamente nas seguintes populações :

- (1) doentes com compromisso hepático
- (2) em caso de administração simultânea de indutores ou inibidores da CYP3A4 e após a sua interrupção (ver secção 4.5) e/ou
- (3) se a dose de ciclosporina foi consideravelmente reduzida ou descontinuada, uma vez que estas populações terão, provavelmente, necessidades posológicas especiais.

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

A maioria dos doentes tratados com 2 mg de Rapamune 4 horas após a ciclosporina apresentaram concentrações em vale de sirolímus no sangue total no intervalo pretendido de 4 a 12 ng/ml (expressas como valores de doseamento cromatográfico). Para otimizar a terapêutica é necessária a monitorização das concentrações do medicamento em todos os doentes.



Os ajustes posológicos de Rapamune devem basear-se, de preferência, em mais do que uma medição do nível de concentração em vale, obtidas mais de 5 dias após uma alteração posológica prévia.

Os doentes podem mudar de Rapamune solução oral para comprimidos, com base numa conversão de mg por mg. Recomenda-se que a concentração sanguínea em vale seja medida 1 ou 2 semanas após a mudança de formulação ou de dosagem dos comprimidos para confirmar que se encontra dentro do intervalo pretendido.

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

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

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

#### Doentes com linfangioleiomiomatose esporádica (S-LAM)

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

Para os doentes com S-LAM, a dose inicial de Rapamune deve ser de 2 mg/dia. As concentrações mínimas de sirolímus no sangue total devem ser medidas passados 10 a 20 dias, com ajuste da dose para manter a concentração entre 5 ng/ml e 15 ng/ml.

Na maioria dos doentes, os ajustes da dose podem ser baseados numa simples proporção: nova dose de Rapamune=dose atual x (concentração pretendida/concentração atual). Os ajustes de dose frequentes de Rapamune baseados em concentrações do sirolímus no estado não-estacionário podem resultar em sobredosagem ou subdosagem porque o sirolímus tem uma semivida longa. Assim que a dose de

manutenção de Rapamune esteja ajustada, os doentes devem continuar com a nova dose de manutenção durante, pelo menos, 7 a 14 dias antes de outro ajuste da dose com monitorização da concentração. Assim que tenha sido alcançada uma dose estável, deve ser efetuada a monitorização terapêutica do medicamento, pelo menos, a cada 3 meses.

Atualmente não estão disponíveis dados de estudos controlados para o tratamento da S-LAM com mais de um ano de duração e, por conseguinte, o benefício do tratamento deve ser reavaliado em caso de utilização de longa duração.

### Populações especiais

#### *População de raça negra*

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

#### *Idosos*

Os estudos clínicos realizados com o Rapamune solução oral não incluíram um número de doentes com mais de 65 anos que permita determinar se estes respondem de forma diferente comparativamente com os doentes mais jovens (ver secção 5.2).

#### *Compromisso renal*

Não é necessário ajuste posológico (ver secção 5.2).

#### *Compromisso hepático*

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

Nos doentes com compromisso hepático, recomenda-se que os níveis em vale do sirolímus no sangue total sejam monitorizados cuidadosamente (ver *Monitorização terapêutica do medicamento e ajuste de dose*). Não é necessário modificar a dose de carga de Rapamune.

Nos doentes com compromisso hepático grave, deve efetuar-se a monitorização a cada 5 a 7 dias até que 3 valores em vale consecutivos demonstrem concentrações estáveis de sirolímus após o ajuste da dose ou após a dose de carga devido ao atraso em atingir o estado estacionário por causa da semivida prolongada.

#### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de Rapamune em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas.

Os dados atualmente disponíveis estão descritos nas secções 4.8, 5.1 e 5.2 mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

### Modo de administração

O Rapamune destina-se apenas a administração oral.

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

De modo a reduzir a variabilidade, o Rapamune deve ser tomado consistentemente da mesma forma, sempre com ou sempre sem alimentos.

Deve ser evitado o consumo de sumo de toranja (ver secção 4.5).

Não devem ser utilizados múltiplos dos comprimidos de 0,5 mg como substitutos dos comprimidos de 1 mg ou de outras dosagens (ver secção 5.2).

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

O Rapamune não foi suficientemente estudado nos doentes transplantados renais com alto risco imunológico e, portanto, não se recomenda a sua utilização neste grupo de doentes (ver secção 5.1).

Nos doentes transplantados renais com atraso da função do excerto, o sirolimus pode retardar a recuperação da função renal.

#### Reações de hipersensibilidade

Reações de hipersensibilidade, incluindo reações anafiláticas/anafilactoides, angioedema, dermatite exfoliativa e vasculite de hipersensibilidade foram associadas à administração de sirolimus (ver secção 4.8).

#### Terapêutica concomitante

##### *Imunossuppressores (apenas para doentes com transplante renal)*

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

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

Os doentes tratados com ciclosporina e Rapamune para além dos 3 meses apresentam níveis superiores de creatinina sérica e valores inferiores da taxa de filtração glomerular comparativamente aos doentes tratados com ciclosporina e placebo ou aos de controlo que tomaram azatioprina. Os doentes em que a ciclosporina foi descontinuada com sucesso apresentaram níveis inferiores de creatinina sérica e valores superiores da taxa de filtração glomerular, bem como uma menor incidência de neoplasia, comparativamente aos doentes que continuaram o tratamento com ciclosporina. A administração concomitante e continuada de ciclosporina e Rapamune como terapêutica de manutenção não pode ser recomendada.

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

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

doentes transplantados renais em manutenção. Com base na informação de um estudo aberto aleatorizado, a conversão precoce do inibidor da calcineurina tacrolímus para Rapamune em doentes transplantados renais em manutenção foi associada a um perfil de segurança desfavorável sem benefício da eficácia e, por conseguinte, não pode ser recomendada (ver secção 5.1).

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

#### *Inibidores da HMG-CoA redutase*

Em ensaios clínicos a administração concomitante de Rapamune e inibidores da HMG-CoA redutase e/ou fibratos foi bem tolerada. Durante o tratamento com Rapamune, com ou sem CsA, os doentes devem ser monitorizados relativamente aos níveis elevados de lípidos, e os doentes tratados com inibidores da HMG-CoA redutase e/ou fibratos, devem ser monitorizados relativamente ao possível desenvolvimento de rabdomiólise e outras reações adversas referidas nos respetivos Resumos das Características do Medicamento destes medicamentos.

#### *Isoenzimas do citocromo P450*

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

#### *Angioedema*

A administração concomitante de Rapamune e inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) resultou em reações tipo edema angioneurótico. Elevados níveis de sirolímus, por exemplo, devido à interação com inibidores potentes da CYP3A4 (com/sem IECA concomitantes), podem igualmente potenciar o angioedema (ver secção 4.5). Em alguns casos, o angioedema ficou resolvido com a descontinuação ou a redução da dose de Rapamune.

Foi observada uma maior taxa de rejeição aguda confirmada por biópsia (RACB) com o uso concomitante de sirolímus com IECAs em doentes com transplante renal (ver secção 5.1). Os doentes que recebem sirolímus devem ser monitorizados atentamente quando tomam IECAs em simultâneo.

#### *Vacinação*

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

#### Neoplasias malignas

O aumento da suscetibilidade à infeção e a possibilidade de se desenvolver linfoma e outras neoplasias malignas, particularmente cutâneas, pode ser uma consequência da imunossupressão (ver secção 4.8). Como é habitual, nos doentes com risco aumentado de cancro de pele, a exposição à luz solar e à luz ultravioleta (UV) deve ser evitada, utilizando vestuário protetor, bem como um protetor solar com um fator de proteção elevado.

#### Infeções

A imunossupressão acentuada pode igualmente aumentar a suscetibilidade às infeções, incluindo infeções oportunistas (bacterianas, fúngicas, virais e por protozoários), infeções fatais e septicemia.

Entre estas, em doentes com transplante renal, incluem-se a nefropatia associada ao vírus BK e a leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) associada ao vírus JC. Estas infeções estão frequentemente relacionadas com uma carga imunossupressora total elevada e podem conduzir a um estado grave ou fatal, que os médicos devem tomar em consideração no diagnóstico diferencial dos doentes com imunossupressão que apresentem sintomas de deterioração da função renal ou neurológica.

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

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

### Compromisso hepático

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

### Populações com transplantes hepáticos ou pulmonares

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

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

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

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

### Efeitos sistémicos

Foram notificados casos de atraso na cicatrização da ferida ou compromisso da mesma em doentes tratados com Rapamune, incluindo linfocelo em doentes com transplante renal e deiscência da ferida. Doentes com um índice de massa corporal (IMC) superior a 30 kg/m<sup>2</sup> podem ter um risco aumentado de cicatrização anómala da ferida de acordo com dados de literatura médica.

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

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

#### Sacarose e lactose

##### *Sacarose*

Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose, malabsorção de glucose-galactose ou insuficiência de sacarase-isomaltase não devem tomar este medicamento.

##### *Lactose*

Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

#### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

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

##### Rifampicina (indutor da CYP3A4)

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

##### Cetoconazol (inibidor da CYP3A4)

A administração de doses repetidas de cetoconazol afetou significativamente a taxa de absorção, a extensão da absorção e a exposição ao sirolímus do Rapamune solução oral como se pode demonstrar pelo aumento da  $C_{max}$ ,  $t_{max}$  e AUC em 4,4 vezes, 1,4 vezes e 10,9 vezes, respetivamente. Não se recomenda a administração simultânea de sirolímus e cetoconazol (ver secção 4.4).

##### Voriconazol (inibidor da CYP3A4)

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

#### Diltiazem (inibidor da CYP3A4)

A administração oral simultânea de solução oral de Rapamune 10 mg e de 120 mg de diltiazem afetou significativamente a biodisponibilidade do sirolímus. A  $C_{max}$ ,  $t_{max}$  e AUC do sirolímus aumentaram respetivamente 1,4 vezes, 1,3 vezes e 1,6 vezes. O sirolímus não afetou a farmacocinética do diltiazem nem dos seus metabolitos desacetildiltiazem e desmetildiltiazem. No caso de administração concomitante de diltiazem, deve fazer-se a monitorização dos níveis sanguíneos do sirolímus e pode ser necessário ajuste posológico.

#### Verapamilo (inibidor da CYP3A4)

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

#### Eritromicina (inibidor da CYP3A4)

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

#### Ciclosporina (substrato da CYP3A4)

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

#### Contracetivos orais

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

#### Outras interações possíveis

Os inibidores da CYP3A4 podem diminuir o metabolismo do sirolímus e aumentar os seus níveis sanguíneos. Estes inibidores incluem alguns antifúngicos (por exemplo, clotrimazol, fluconazol, itraconazol, voriconazol), alguns antibióticos (por exemplo, troleandomicina, telitromicina, claritromicina), alguns inibidores da protease (por exemplo, ritonavir, indinavir, boceprevir, telaprevir), nicardipina, bromocriptina, cimetidina, danazol e letermovir.

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

Embora o sirolímus iniba o citocromo microsomal hepático humano P<sub>450</sub> CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 e CYP3A4/5 *in vitro*, não se prevê que a substância ativa iniba estas isoenzimas *in vivo*, dado que as concentrações de sirolímus necessárias para provocar inibição são muito superiores às observadas nos doentes tratados com as doses terapêuticas de Rapamune. Os inibidores da P-gp podem diminuir o efluxo do sirolímus das células da parede intestinal e assim aumentar os níveis circulantes do sirolímus.

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

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

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

#### População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

#### Mulheres com potencial para engravidar

Deve ser utilizada contraceção eficaz durante a terapêutica com Rapamune e durante 12 semanas após a descontinuação da terapêutica com Rapamune (ver secção 4.5).

#### Gravidez

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

#### Amamentação

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

#### Fertilidade

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

### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

O Rapamune não tem influência conhecida na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.



## 4.8 Efeitos indesejáveis

### Efeitos indesejáveis observados com a profilaxia da rejeição de órgãos no transplante renal

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

A incidência de qualquer reação(s) adversa(s) pode aumentar à medida que os níveis mínimos de sirolimus aumentam.

A seguinte lista de reações adversas baseia-se na experiência em ensaios clínicos e na experiência pós-comercialização.

Dentro das classes de sistemas de órgãos, as reações adversas estão listadas por frequência (número de doentes em que se espera que ocorra a reação), usando as seguintes categorias: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

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

<b>Classes de sistemas de órgãos</b>	<b>Muito frequentes (<math>\geq 1/10</math>)</b>	<b>Frequentes (<math>\geq 1/100</math> a <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Pouco frequentes (<math>\geq 1/1.000</math> a <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Raras (<math>\geq 1/10.000</math> a <math>&lt; 1/1.000</math>)</b>	<b>Frequência desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)</b>
Infeções e infestações	Pneumonia Infeção fúngica Infeção viral Infeção bacteriana Infeção por <i>Herpes simplex</i> Infeções do trato urinário	Septicemia Pielonefrite Infeção por citomegalovírus <i>Herpes zoster</i> causado pelo vírus da varicela-zoster	Colite por <i>Clostridium difficile</i> Infeção micobacteriana (incluindo tuberculose) Infeção por vírus Epstein-Barr		
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo quistos e polipos)		Cancro da pele não melanoma*	Linfoma* Melanoma maligno* Doença linfoproliferativa pós-transplantação		Carcinoma neuroendócrino da pele*
Doenças do sangue e do sistema linfático	Trombocitopenia Anemia Leucopenia	Síndrome hemolítico urémico Neutropenia	Pancitopenia Púrpura trombocitopénica trombótica		

<b>Classes de sistemas de órgãos</b>	<b>Muito frequentes (≥1/10)</b>	<b>Frequentes (≥1/100 a &lt;1/10)</b>	<b>Pouco frequentes (≥1/1.000 a &lt;1/100)</b>	<b>Raras (≥1/10.000 a &lt;1/1.000)</b>	<b>Frequência desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)</b>
Doenças do sistema imunitário		Hipersensibilidade (incluindo angioedema, reação anafilática e reação anafilactoide)			
Doenças do metabolismo e da nutrição	Hipocaliemia Hipofosfatemia Hiperlipidemia (incluindo hipercolesterolemia) Hiperglicemia Hipertrigliceridemia Diabetes mellitus				
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias				Síndrome de encefalopatia posterior reversível
Cardiopatias	Taquicardia	Derrames pericárdicos			
Vasculopatias	Linfocelo Hipertensão	Trombose venosa (incluindo trombose venosa profunda)	Linfedema		
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Embolia pulmonar Pneumonite* Derrame pleural Epistaxe	Hemorragia pulmonar	Proteinose alveolar	
Doenças gastrointestinais	Dor abdominal Diarreia Obstipação Náuseas	Pancreatite Estomatite Ascite			
Afeções hepatobiliares	Testes da função hepática com resultados anormais (incluindo alanina aminotransferase aumentada e aspartato aminotransferase aumentada)		Insuficiência hepática*		
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneas	Erupção cutânea Acne		Dermatite exfoliativa	Vasculite por hipersensibilidade	

<b>Classes de sistemas de órgãos</b>	<b>Muito frequentes (≥1/10)</b>	<b>Frequentes (≥1/100 a &lt;1/10)</b>	<b>Pouco frequentes (≥1/1.000 a &lt;1/100)</b>	<b>Raras (≥1/10.000 a &lt;1/1.000)</b>	<b>Frequência desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)</b>
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Artralgia	Osteonecrose			
Doenças renais e urinárias	Proteinúria		Síndrome nefrótica (ver secção 4.4) Glomeruloscleros e focal e segmentar*		
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Perturbações menstruais (incluindo amenorreia e menorragia)	Quistos do ovário			
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Edema Edema periférico Pirexia Dor Cicatrização deficiente*				
Exames complementares de diagnóstico	Lactato desidrogenase sanguínea aumentada Creatinina sanguínea aumentada				

\* Ver secção abaixo.

#### Descrição das reações adversas assinaladas

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

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

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

Ocorreram casos de doença pulmonar intersticial (incluindo pneumonite e, com pouca frequência, bronquiolite obliterante com pneumonia em organização (BOOP) e fibrose pulmonar), por vezes fatal,

sem identificação da etiologia infecciosa, em doentes tratados com regimes imunossupressores que incluíam Rapamune. Em alguns casos, a doença pulmonar intersticial resolveu-se com a interrupção ou redução da dose de Rapamune. O risco pode aumentar à medida que os níveis mínimos de sirolímus aumentam.

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

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

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

O uso concomitante de sirolímus com um inibidor da calcineurina pode aumentar o risco de SHU/PTT/MAT induzido pelo inibidor da calcineurina.

Foi notificada glomeruloesclerose segmentar focal.

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

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

Foram notificados quistos do ovário e perturbações menstruais (incluindo amenorreia e menorragia). As doentes com quistos do ovário sintomáticos devem ser encaminhadas para avaliação. A incidência de quistos do ovário pode ser maior em mulheres pré-menopáusicas do que em mulheres pós-menopáusicas. Nalguns casos, os quistos do ovário e estas perturbações menstruais resolveram-se após a interrupção de Rapamune.

### População pediátrica

Não foram realizados em crianças ou adolescentes com menos de 18 anos de idade ensaios clínicos controlados com uma posologia comparável à indicada correntemente para utilização de Rapamune em adultos.

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

Num outro ensaio, realizado em doentes transplantados renais com 20 anos ou idade inferior, que teve como objetivo avaliar a segurança da descontinuação progressiva de corticosteroides (a partir dos seis meses após o transplante) de um regime terapêutico imunossupressor iniciado durante o transplante, e que incluiu imunossupressão com dose total de Rapamune e um inibidor da calcineurina associados a

indução com basiliximab, foram notificados, entre os 274 doentes incluídos, 19 (6,9%) casos de desenvolvimento de doença linfoproliferativa após o transplante (DLAT). Entre os 89 doentes que reconhecidamente eram seronegativos relativamente ao vírus Epstein-Barr (VEB) antes do transplante, foram notificados 13 (15,6%) casos de desenvolvimento de DLAT. Todos os doentes que desenvolveram DLAT tinham menos de 18 anos de idade.

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

#### Efeitos indesejáveis observados em doentes com S-LAM

A segurança foi avaliada num estudo controlado envolvendo 89 doentes com LAM, dos quais 81 doentes tinham S-LAM e 42 dos quais foram tratados com Rapamune (ver secção 5.1). As reações adversas medicamentosas observadas nos doentes com S-LAM foram consistentes com o perfil de segurança conhecido do medicamento para a indicação “profilaxia da rejeição de órgãos no transplante renal” com a adição da diminuição de peso, que foi comunicada no estudo com uma incidência superior com Rapamune comparativamente ao observado com o placebo (frequente, 9,5 % vs. frequente, 2,6%).

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

### **4.9 Sobredosagem**

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

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Imunossuppressores, imunossuppressores seletivos. Código ATC: L04AA10

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

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

A LAM envolve infiltração do tecido pulmonar por células com fenótipo de músculo liso com mutações inativadoras do gene do complexo esclerose tuberosa (CET) (células LAM). A perda da função do gene CET ativa a via de sinalização da mTOR, o que resulta na proliferação celular e na

libertação de fatores de crescimento linfangiogénicos. O sirolimus inibe a via da mTOR ativada e, por conseguinte, a proliferação das células LAM.

## Ensaio clínico

### *Profilaxia da rejeição de órgãos*

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

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

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

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

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

Aos 2 anos, a taxa de neoplasias cutâneas não melanoma foi significativamente mais baixa no grupo de conversão para Rapamune quando comparado com o grupo de continuação dos inibidores da calcineurina (1,8% e 6,9%). Num subgrupo de doentes do estudo, com um valor calculado de base da

TFG superior a 40 ml/min e excreção proteica urinária normal, a TFG calculada foi mais elevada ao ano 1 e 2 em doentes cujo tratamento foi alterado para Rapamune do que no subgrupo correspondente de doentes que continuaram com inibidores da calcineurina. As taxas de rejeição aguda, perda do transplante e morte foram semelhantes, mas a excreção proteica urinária aumentou no braço de tratamento com Rapamune neste subgrupo.

Num estudo aberto, aleatorizado, comparativo e multicêntrico no qual os doentes transplantados renais foram submetidos a uma conversão de tacrolímus para sirolímus 3 a 5 meses após o transplante ou continuaram a terapêutica com tacrolímus, não foi observada uma diferença significativa na função renal a 2 anos. Verificou-se uma ocorrência significativamente superior de acontecimentos adversos (99,2% vs. 91,1%,  $p=0,002^*$ ) e mais descontinuações do tratamento devido aos acontecimentos adversos (26,7% vs. 4,1%,  $p=0,001^*$ ) no grupo convertido para sirolímus comparativamente ao grupo de tacrolímus. A incidência de rejeição aguda confirmada por biópsia foi significativamente superior ( $p=0,020^*$ ) para os doentes no grupo de sirolímus (11; 8,4%) em comparação com o grupo de tacrolímus (2, 1,6%) durante 2 anos; a maioria das rejeições foi ligeira em termos de gravidade (8 de 9 [89%] RACB de células T, 2 de 4 [50%] RACB mediada por anticorpos) no grupo de sirolímus. Os doentes que apresentaram rejeição mediada por anticorpos e rejeição mediada por células T na mesma biópsia foram contabilizados uma vez para cada categoria. Mais doentes convertidos para sirolímus desenvolveram um novo aparecimento de diabetes mellitus, definido como um período igual ou superior a 30 dias de utilização contínua ou, no mínimo, de 25 dias seguidos (sem interrupção) de qualquer tratamento para a diabetes após a aleatorização, com níveis de glucose em jejum  $\geq 126$  mg/dl ou níveis de glucose pós-prandial  $\geq 200$  mg/dl após a aleatorização (18,3% vs. 5,6%,  $p=0,025^*$ ). Foi observada uma menor incidência de carcinoma pavimentocelular da pele no grupo de sirolímus (0% vs. 4,9%). \*Nota: valores de p não controlados para testes múltiplos.

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

Numa avaliação aleatorizada e comparativa de ramipril *versus* placebo para a prevenção de proteinúria em doentes de transplante renal cujo tratamento foi alterado de inibidores da calcineurina para sirolímus, foi observada uma diferença no número de doentes com RACB ao longo de 52 semanas [13 (9,5%) vs. 5 (3,2%), respetivamente;  $p = 0,073$ ]. Os doentes que iniciaram tratamento com ramipril 10 mg apresentaram uma maior taxa de RACB (15%) em comparação com os doentes que iniciaram tratamento com ramipril 5 mg (5%). A maioria das rejeições ocorreu nos primeiros seis meses após a conversão e foram de gravidade ligeira; não foram notificadas perdas do enxerto durante o estudo (ver secção 4.4).

#### *Doentes com linfangioleiomiomatose esporádica (S-LAM)*

A segurança e a eficácia de Rapamune para o tratamento da S-LAM foram avaliadas num ensaio multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação e controlado. Este estudo comparou Rapamune (dose ajustada para 5-15 ng/ml) com placebo durante um período de tratamento de 12 meses, seguido de um período de observação de 12 meses em doentes com TSC-LAM ou S-LAM. Foram incluídos oitenta e nove (89) doentes em 13 centros de estudo nos EUA, Canadá e Japão, dos quais 81 doentes tinham S-LAM; destes doentes com S-LAM, 39 doentes foram aleatorizados para receber placebo e 42 doentes para receber Rapamune. O critério de inclusão principal era um volume expiratório forçado no primeiro segundo (FEV1) após broncodilatador  $\leq 70\%$  do previsto durante a consulta de início do estudo. Nos doentes com S-LAM, os doentes incluídos tinham doença pulmonar moderadamente avançada com um FEV1 inicial de  $49,2 \pm 13,6\%$  (média  $\pm$  DP) do valor previsto. O parâmetro de avaliação primário era a diferença entre os grupos na taxa de alteração (declive) do FEV1. Durante o período de tratamento em doentes com S-LAM, a média  $\pm$  EP do declive do FEV1 foi de  $-12 \pm 2$  ml por mês no grupo do placebo e de  $0,3 \pm 2$  ml por mês no grupo do Rapamune ( $p < 0,001$ ). A diferença

absoluta entre grupos na alteração média do FEV1 durante o período de tratamento foi de 152 ml ou de aproximadamente 11% do FEV1 médio no momento da inclusão.

Comparativamente ao grupo em placebo, o grupo em sirolímus apresentava melhorias em relação ao início do estudo, aos 12 meses nas medidas da capacidade vital forçada ( $-12 \pm 3$  ml vs  $7 \pm 3$  ml por mês, respetivamente,  $p < 0,001$ ), fator de crescimento endotelial vascular D sérico (VEGF-D;  $-8,6 \pm 15,2$  pg/ml vs.  $-85,3 \pm 14,2$  pg/ml por mês, respetivamente,  $p < 0,001$ ), e qualidade de vida (pontuação na escala visual analógica-qualidade de vida [EVA-QdV]:  $-0,3 \pm 0,2$  vs.  $0,4 \pm 0,2$  por mês, respetivamente,  $p = 0,022$ ) e desempenho funcional ( $-0,009 \pm 0,005$  vs.  $0,004 \pm 0,004$  por mês, respetivamente,  $p = 0,044$ ) em doentes com S-LAM. Não se verificou uma diferença significativa entre os grupos neste intervalo no que diz respeito à capacidade residual funcional, à alteração na prova de 6 minutos de marcha, na capacidade de difusão pulmonar do monóxido de carbono ou na pontuação de bem-estar geral nos doentes com S-LAM.

### População pediátrica

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

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

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

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

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

### Solução oral

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



de 36 indica que o sirolímus é largamente fracionado para o interior dos componentes sanguíneos diferenciados.

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

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

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

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

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

#### Relação farmacocinética/farmacodinâmica

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

#### Comprimidos orais

Os comprimidos de 0,5 mg não são totalmente bioequivalentes aos de 1 mg, 2 mg e 5 mg comparativamente à  $C_{max}$ . Não devem ser utilizados múltiplos dos comprimidos de 0,5 mg como substituição dos comprimidos de outras dosagens.

Em indivíduos saudáveis, a biodisponibilidade média do sirolímus após administração de uma dose única de comprimidos é cerca de 27% superior à da solução oral. A  $C_{max}$  média diminuiu 35% e o  $t_{max}$

médio aumentou 82%. A diferença na biodisponibilidade foi menor no estado estacionário, após administração a doentes transplantados renais, tendo sido demonstrada equivalência terapêutica num estudo aleatório com 477 doentes. Quando se muda a terapêutica de solução oral para comprimidos, recomenda-se a administração da mesma dose e confirmação do valor da concentração em vale de sirolímus no sangue após 1 ou 2 semanas, para assegurar que o mesmo se mantém no intervalo pretendido. Quando se altera a dosagem dos comprimidos é igualmente recomendável efetuar-se o controlo da concentração em vale.

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

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

Os ensaios clínicos com Rapamune não incluíram um número suficiente de doentes com mais de 65 anos para determinar se respondem de forma diferente em relação a doentes mais novos. Com a administração de Rapamune comprimidos a 12 doentes transplantados renais com mais de 65 anos obtiveram-se resultados semelhantes a doentes adultos (n= 167) com idades entre 18 e 65 anos.

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

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

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

### Linfangioleiomiomatose (LAM)

Num ensaio clínico em doentes com LAM, a mediana da concentração em vale de sirolímus no sangue total, depois de 3 semanas a receber comprimidos de sirolímus com uma dose de 2 mg/dia, era de 6,8 ng/ml (amplitude interquartil de 4,6 ng/ml a 9,0 ng/ml; n=37). Com a concentração-controlo (concentrações alvo de 5 ng/ml a 15 ng/ml), a mediana da concentração de sirolímus no final dos 12 meses de tratamento era de 6,8 ng/ml (amplitude interquartil de 5,9 ng/ml a 8,9 ng/ml; n=37).

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

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

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

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

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

#### Núcleo dos comprimidos:

Lactose mono-hidratada  
Macrogol  
Estearato de magnésio  
Talco

#### Revestimento dos comprimidos:

#### Rapamune 0,5 mg comprimidos revestidos

Macrogol  
Mono-oleato de glicerol  
Verniz farmacêutico (shellac)  
Sulfato de cálcio  
Celulose microcristalina  
Sacarose  
Dióxido de titânio  
Óxido de ferro amarelo (E172)  
Óxido de ferro castanho (E172)  
Poloxamero 188  
 $\alpha$ -tocoferol  
Povidona  
Cera de carnaúba

Tinta de impressão (goma-laca, óxido de ferro vermelho, propilenoglicol [E1520], solução de amónia concentrada , simeticone)

Rapamune 1 mg comprimidos revestidos

Macrogol

Mono-oleato de glicerol

Verniz farmacêutico (shellac)

Sulfato de cálcio

Celulose microcristalina

Sacarose

Dióxido de titânio

Poloxamero 188

$\alpha$ -tocoferol

Povidona

Cera de carnaúba

Tinta de impressão (goma-laca, óxido de ferro vermelho, propilenoglicol [E1520], solução de amónia concentrada , simeticone)

Rapamune 2 mg comprimidos revestidos

Macrogol

Mono-oleato de glicerol

Verniz farmacêutico (shellac)

Sulfato de cálcio

Celulose microcristalina

Sacarose

Dióxido de titânio

Óxido de ferro amarelo (E172)

Óxido de ferro castanho (E172)

Poloxamero 188

$\alpha$ -tocoferol

Povidona

Cera de carnaúba

Tinta de impressão (goma-laca, óxido de ferro vermelho, propilenoglicol [E1520], solução de amónia concentrada , simeticone)

## 6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

## 6.3 Prazo de validade

Rapamune 0,5 mg comprimidos revestidos

2 anos.

Rapamune 1 mg comprimidos revestidos

3 anos.

Rapamune 2 mg comprimidos revestidos

3 anos.

## 6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C.

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

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Blister de cloreto de polivinilo (PVC) transparente/polietileno (PE)/policlorotrifluoroetileno (Aclar) e alumínio em embalagens de 30 e de 100 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Bélgica

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

Rapamune 0,5 mg comprimidos revestidos  
EU/1/01/171/013-14

Rapamune 1 mg comprimidos revestidos  
EU/1/01/171/007-8

Rapamune 2 mg comprimidos revestidos  
EU/1/01/171/009-010

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

Data da primeira autorização: 13 de março de 2001

Data da última renovação: 13 de março de 2011

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da Internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

### **Rapamune 1 mg/ml solução oral:**

Pfizer Service Company bvba  
Hoge Wei 10, B-1930 Zaventem  
Bélgica

### **Rapamune 0,5 mg comprimidos revestidos, Rapamune 1 mg comprimidos revestidos, Rapamune 2 mg comprimidos revestidos**

Pfizer Ireland Pharmaceuticals  
Little Connell, Newbridge, Co. Kildare  
Irlanda

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Alemanha

O folheto informativo que acompanha o medicamento deve mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

### **• Relatórios Periódicos de Segurança Atualizados**

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes no portal europeu de medicamentos.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

### **• Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco

ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).



**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**TEXTO A INCLUIR NA EMBALAGEM EXTERIOR DE 60 ml DE RAPAMUNE (EMBALAGEM QUE CONTÉM SERINGAS/FRASCO EM EMBALAGEM)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Rapamune 1 mg/ml solução oral  
sirolímus

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) Ativa(S)**

Cada ml de Rapamune contém 1 mg de sirolímus.  
Cada frasco de 60 ml de Rapamune contém 60 mg de sirolímus.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém também: etanol, propilenoglicol (E1520), ácidos gordos de soja. Consultar o folheto informativo para mais informações.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução oral

1 frasco  
30 seringas doseadoras  
1 adaptador para seringa  
1 estojo

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.

Conservar no frasco de origem para proteger da luz.

Depois da abertura do frasco, utilizar no prazo de 30 dias.

Depois do enchimento da seringa doseadora, utilizar no prazo de 24 horas.

Após diluição, a preparação deve ser utilizada imediatamente.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Bélgica

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/01/171/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Rapamune 1 mg/ml

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**EMBALAGEM INTERMÊDIA: FRASCO DE 60 ml**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Rapamune 1 mg/ml solução oral  
sirolímus

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) Ativa(S)**

Cada ml de Rapamune contém 1 mg de sirolímus.  
Cada frasco de 60 ml de Rapamune contém 60 mg de sirolímus.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém também: etanol, propilenoglicol (E1520), ácidos gordos de soja. Consultar o folheto informativo para mais informações.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução oral  
frasco de 60 ml

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico. Conservar no frasco de origem para proteger da luz.  
Depois da abertura do frasco, utilizar no prazo de 30 dias.  
Depois do enchimento da seringa doseadora, utilizar no prazo de 24 horas.

Após diluição, a preparação deve ser utilizada imediatamente.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Bélgica

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/01/171/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO: FRASCO DE 60 ml**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Rapamune 1 mg/ml solução oral  
sirolímus

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) Ativa(S)**

Cada ml de Rapamune contém 1 mg de sirolímus.  
Cada frasco de 60 ml de Rapamune contém 60 mg de sirolímus.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém também: etanol, propilenoglicol (E1520), ácidos gordos de soja. Consultar o folheto informativo para mais informações.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

60 ml de solução oral

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

Data de abertura:



**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico. Conservar no frasco de origem para proteger da luz.  
Depois da abertura do frasco, utilizar no prazo de 30 dias.  
Depois do enchimento da seringa doseadora, utilizar no prazo de 24 horas.  
Após diluição, a preparação deve ser utilizada imediatamente.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Bélgica

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/01/171/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NA EMBALAGEM EXTERIOR**

**CARTONAGEM – APRESENTAÇÕES DE 30 E DE 100 COMPRIMIDOS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Rapamune 0,5 mg comprimidos revestidos  
sirolímus

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) Ativa(S)**

Cada comprimido revestido contém 0,5 mg de sirolímus.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém também: lactose mono-hidratada, sacarose. Consultar o folheto informativo para mais informações.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

30 comprimidos revestidos  
100 comprimidos revestidos

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Não esmagar, mastigar ou partir os comprimidos.  
**Via oral.**

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 25°C.

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

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Bélgica

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Rapamune 0,5 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS  
CONTENTORAS**

**“BLISTER”**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Rapamune 0,5 mg comprimidos  
sirolímus

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Pfizer Europe MA EEIG

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTRAS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NA EMBALAGEM EXTERIOR OU NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**CARTONAGEM – EMBALAGENS DE 30 E 100 COMPRIMIDOS REVESTIDOS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Rapamune 1 mg comprimidos revestidos  
sirolímus

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) Ativa(S)**

Cada comprimido revestido contém 1 mg de sirolímus.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém também: lactose mono-hidratada, sacarose. Consultar o folheto informativo para mais informações.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

30 comprimidos revestidos  
100 comprimidos revestidos

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Não esmagar, mastigar ou partir os comprimidos.  
**Via oral.**

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 25°C.

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

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Bélgica

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Rapamune 1 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS  
CONTENTORAS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Rapamune 1 mg comprimidos  
sirolímus

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Pfizer Europe MA EEIG

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTRAS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NA EMBALAGEM EXTERIOR OU NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**CARTONAGEM – APRESENTAÇÕES DE 30 E DE 100 COMPRIMIDOS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Rapamune 2 mg comprimidos revestidos  
sirolímus

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) Ativa(S)**

Cada comprimido revestido contém 2 mg de sirolímus.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém também: lactose mono-hidratada, sacarose. Consultar o folheto informativo para mais informações.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

30 comprimidos revestidos  
100 comprimidos revestidos

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Não esmagar, mastigar ou partir os comprimidos.  
**Via oral.**

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP



**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 25°C.

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

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Bélgica

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Rapamune 2 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS  
CONTENTORAS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Rapamune 2 mg comprimidos  
sirolímus

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Pfizer Europe MA EEIG

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTRAS**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto Informativo: Informação para o utilizador

### Rapamune 1 mg/ml solução oral sirolímus

**Leia atentamente este folheto antes de tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é Rapamune e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Rapamune
3. Como tomar Rapamune
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Rapamune
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Rapamune e para que é utilizado**

O Rapamune contém a substância ativa sirolímus que pertence a um grupo de medicamentos chamados imunossuppressores. Ajuda a controlar o sistema imunitário do seu organismo após ter recebido um transplante de rim.

O Rapamune é utilizado em adultos para prevenir o seu organismo da rejeição de rins transplantados e normalmente é utilizado com outros medicamentos imunossuppressores chamados corticosteroides e, inicialmente (nos primeiros 2 a 3 meses), com ciclosporina.

Rapamune é igualmente utilizado para o tratamento de doentes com linfangioleiomiomatose esporádica (S-LAM) com doença moderada pulmonar ou declínio da função pulmonar. A S-LAM é uma doença dos pulmões progressiva e rara, que afeta predominantemente as mulheres em idade fértil. O sintoma mais frequente da S-LAM é a falta de ar.

#### **2. O que precisa de saber antes de tomar Rapamune**

##### **Não tome Rapamune**

- se tem alergia ao sirolímus ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem alergia ao amendoim ou à soja.

##### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Rapamune

- Se tem algum problema no fígado ou teve uma doença que possa ter afetado o seu fígado, informe o seu médico pois isso pode afetar a dose de Rapamune que irá tomar, e poderá ter que realizar análises adicionais ao sangue.
- O Rapamune, tal como outros medicamentos imunossuppressores, pode diminuir a capacidade do seu organismo para combater as infeções e pode aumentar o risco de cancro dos tecidos linfóides e da pele.

- Se tem um índice de massa corporal (IMC) superior a 30 Kg/m<sup>2</sup>, pode ter um risco aumentado de dificuldade de cicatrização.
- Se for considerado que tem um elevado risco de rejeição do rim, tal como um transplante anterior perdido devido a rejeição.

O seu médico irá realizar exames para avaliar os níveis de Rapamune no seu sangue. O seu médico irá também realizar exames para monitorizar a sua função renal, os níveis de gordura no sangue (colesterol e/ou triglicéridos) e, possivelmente, a sua função hepática, durante o tratamento com Rapamune.

Devido ao aumento do risco de cancro de pele, a exposição à luz solar e UV deve ser evitada protegendo a pele com vestuário e utilizando um protetor solar com um fator de proteção alto.

### **Crianças e adolescentes**

A experiência de utilização de Rapamune em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade é limitada. A utilização de Rapamune não é recomendada nesta população.

### **Outros medicamentos e Rapamune**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Alguns medicamentos podem interferir com a ação do Rapamune, podendo ser necessário um ajuste de dose de Rapamune. Informe o seu médico ou farmacêutico, particularmente se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos:

- qualquer outro medicamento imunossupressor.
- antibióticos ou medicamentos antifúngicos utilizados para tratar as infeções, como por exemplo, claritromicina, eritromicina, telitromicina, troleandomicina, rifabutina, clotrimazol, fluconazol, itraconazol. Não se recomenda que o Rapamune seja tomado com rifampicina, cetoconazol ou voriconazol.
- qualquer medicamento para a tensão arterial alta ou medicamentos para problemas de coração, incluindo nicardipina, verapamilo e diltiazem.
- medicamentos antiepiléticos incluindo carbamazepina, fenobarbital e fenitoína.
- medicamentos utilizados no tratamento das úlceras ou outros problemas gastrointestinais tais como cisapride, cimetidina, metoclopramida.
- bromocriptina (utilizado no tratamento da doença de Parkinson e diversos problemas hormonais), danazol (utilizado no tratamento de problemas ginecológicos) ou inibidores da protease (por exemplo, para o VIH e hepatite C, como o ritonavir, indinavir, boceprevir e telaprevir).
- hipericão (*Hypericum perforatum*).
- letermovir (um medicamento antivírico para prevenir a doença por citomegalovírus).

Deve ser evitada a administração de vacinas vivas durante a utilização de Rapamune. Antes da vacinação informe o seu médico ou farmacêutico que está a receber Rapamune.

A utilização de Rapamune pode causar aumento dos níveis sanguíneos de colesterol e triglicéridos (gorduras do sangue) que pode necessitar de tratamento. Os medicamentos chamados "estatinas" e "fibratos" utilizados para tratar o colesterol e os triglicéridos elevados têm sido associados com o risco aumentado de degradação muscular (rabdomiólise). Informe o seu médico se está a tomar medicamentos para baixar as gorduras no sangue.

A utilização simultânea de Rapamune com inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs) (um tipo de medicamento utilizado para baixar a tensão arterial) pode resultar em reações alérgicas. Informe o seu médico se está a tomar algum destes medicamentos.

## **Rapamune com alimentos e bebidas**

O Rapamune deve ser tomado sempre da mesma forma, sempre com ou sempre sem alimentos. Se prefere tomar Rapamune com alimentos deverá, então, tomar Rapamune sempre com alimentos. Se prefere tomar Rapamune sem alimentos deverá, então, tomar Rapamune sempre sem alimentos. Os alimentos podem afetar a quantidade de medicamento que atinge a sua corrente sanguínea e, ao tomar o seu medicamento da mesma forma, significa que os níveis de Rapamune no sangue se mantêm mais estáveis.

Não tome o Rapamune com sumo de toranja.

## **Gravidez, amamentação e fertilidade**

O Rapamune não deve ser utilizado durante a gravidez a menos que claramente necessário. Durante o tratamento com Rapamune e nas 12 semanas após terminar o tratamento, use um método contraceptivo eficaz. Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Não se sabe se o Rapamune passa para o leite materno. As doentes que tomam Rapamune devem interromper o aleitamento.

Tem sido associado à utilização de Rapamune a diminuição da contagem de espermatozoides que geralmente normaliza com a paragem do tratamento.

## **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Embora não se espere que o tratamento com Rapamune afete a sua capacidade de conduzir, se tem dúvidas, consulte o seu médico.

## **Rapamune contém etanol (álcool)**

Rapamune contém até 3,17 vol % de etanol (álcool). Uma dose inicial de 6 mg contém até 150 mg de álcool, equivalente a 3,80 ml de cerveja ou 1,58 ml de vinho. Esta quantidade de álcool pode ser prejudicial para quem sofre de alcoolismo bem como para mulheres grávidas ou a amamentar, crianças e grupos de alto risco como doentes com doença hepática ou epilepsia. O álcool pode modificar ou aumentar o efeito de outros medicamentos.

Doses de manutenção de 4 mg ou inferiores contêm pequenas quantidades de etanol (100 mg ou menos), sendo provável que estas doses sejam demasiado baixas para serem prejudiciais.

## **3. Como tomar Rapamune**

Tomar este medicamento sempre de acordo com as indicações do seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

O seu médico decidirá exatamente qual a dose de Rapamune que deve tomar e quantas vezes a vai tomar. Siga exatamente as instruções do seu médico e nunca altere a dose por sua iniciativa.

O Rapamune destina-se apenas a ser tomado por via oral. Informe o seu médico se tem dificuldade em tomar a solução oral.

Rapamune deve ser tomado sempre da mesma forma, sempre com ou sempre sem alimentos.

### Transplante renal

O seu médico dar-lhe-á uma dose inicial de 6 mg logo que possível após a operação de transplante do rim. Depois, irá precisar de tomar 2 mg de Rapamune por dia, até nova indicação do seu médico. A dose será ajustada em função dos seus níveis de Rapamune no sangue. O seu médico irá precisar de fazer exames ao seu sangue para medir as concentrações de Rapamune.

Se estiver a tomar também ciclosporina, deve tomar os dois medicamentos com um intervalo de aproximadamente 4 horas.

Recomenda-se que Rapamune seja utilizado primeiro em combinação com ciclosporina e corticosteroides. Após 3 meses, o seu médico poderá parar o Rapamune ou a ciclosporina, uma vez que não se recomenda que estes medicamentos sejam tomados ao mesmo tempo para além deste período.

### Linfangiomiomatose esporádica (S-LAM)

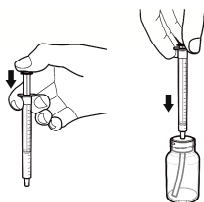
O seu médico vai receitar-lhe 2 mg de Rapamune todos os dias, salvo indicação em contrário. A sua dose será ajustada dependendo do nível de Rapamune no seu sangue. O seu médico vai necessitar de efetuar análises ao sangue para medir as concentrações de Rapamune.

### **Instruções para diluir o Rapamune**

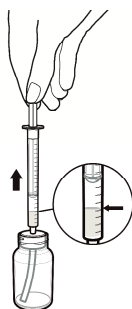
1. Retire a tampa de proteção do frasco. Para tal, aperte as marcas na tampa e rode. Insira o adaptador da seringa no frasco até ficar nivelado com o topo do frasco. Não tente retirar o adaptador da seringa do frasco após ter sido inserido.



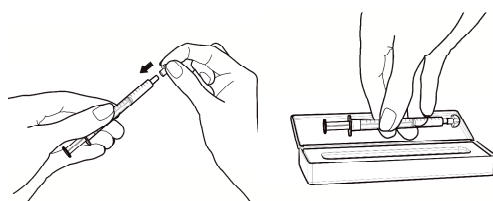
2. Com o êmbolo totalmente premido, insira uma das seringas doseadoras dentro da abertura do adaptador.



3. Retire a quantidade exata de solução oral de Rapamune tal como o seu médico receitou, puxando o êmbolo da seringa doseadora para fora, suavemente, até que o nível da solução oral fique ao mesmo nível da marca apropriada da seringa doseadora. O frasco deve estar na posição vertical enquanto se está a retirar a solução. Se se formarem bolhas na solução oral na seringa doseadora durante a remoção, verta a solução de Rapamune novamente para o frasco e repita o procedimento de remoção. Para administrar a sua dose pode necessitar de repetir o passo 3 mais de uma vez.



4. É possível que tenha recebido instruções para tomar a sua solução oral de Rapamune num determinado momento do dia. Se precisar de levar a medicação consigo encha a seringa doseadora até à marca apropriada e coloque a tampa de modo seguro - a tampa deve dar um estalido quando colocada. Em seguida, coloque a seringa doseadora no estojo fornecido. Uma vez colocada na seringa, a medicação pode ser mantida à temperatura ambiente (não excedendo 25°C) ou no frigorífico e deve ser usada no prazo de 24 horas.



5. Verta o conteúdo da seringa doseadora apenas para um copo de vidro ou plástico com pelo menos 60 ml de água ou sumo de laranja. Mexa bem durante um minuto e beba imediatamente de uma só vez. Encha novamente o copo com pelo menos 120 ml de água ou sumo de laranja, mexa bem e beba imediatamente. Não devem ser usados quaisquer outros líquidos, nomeadamente o sumo de toranja, para a diluição. A seringa doseadora com tampa deve ser usada uma vez e depois rejeitada.



Quando refrigerada, a solução contida no frasco pode apresentar-se ligeiramente turva. Se tal acontecer, basta levar o Rapamune solução oral à temperatura ambiente e agitar lentamente. A presença desta turvação não afeta a qualidade do Rapamune.

### **Se tomar mais Rapamune do que deveria**

Caso tenha tomado mais Rapamune do que o indicado, consulte um médico ou dirija-se a um serviço de urgência hospitalar imediatamente. Leve sempre consigo o frasco do medicamento com o respetivo rótulo, mesmo que esteja vazio.

### **Caso se tenha esquecido de tomar Rapamune**

Caso se tenha esquecido de tomar Rapamune, tome-o assim que se lembrar, mas não nas 4 horas que se seguem à próxima dose de ciclosporina. Depois continue a tomar os seus medicamentos como habitualmente. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar e tome sempre o Rapamune e a ciclosporina com um intervalo de aproximadamente 4 horas. Se falhar completamente uma dose de Rapamune, informe o seu médico.



## **Se parar de tomar Rapamune**

Não pare de tomar Rapamune sem que o seu médico lhe diga para o fazer, pois corre o risco de perder o seu transplante.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

## **4. Efeitos secundários possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

### **Reações alérgicas**

Deve **contactar imediatamente o seu médico** se tiver sintomas como inchaço da cara, língua e/ou parte de trás da boca (faringe) e/ou dificuldade em respirar (angioedema), ou uma afeção da pele em que a pele pode descamar (dermatite exfoliativa). Estes podem ser sintomas de uma reacção alérgica grave.

### **Danos no rim acompanhado de um número baixo de células do sangue (púrpura trombocitopénica/síndrome hemolítico urémico)**

Quando tomado com medicamentos chamados inibidores da calcineurina (ciclosporina ou tacrolímus), o Rapamune pode aumentar o risco de danos no rim, acompanhado de um número baixo de plaquetas e de glóbulos vermelhos no sangue e acompanhado ou não de erupção na pele (púrpura trombocitopénica/síndrome hemolítico urémico). Contacte o seu médico se tiver sintomas como nódos negros ou erupção cutânea, alterações na urina, alterações de comportamento, ou qualquer outra alteração grave, não habitual ou prolongada.

### **Infeções**

O Rapamune reduz os mecanismos próprios de defesa do seu organismo. Como consequência, o seu organismo não estará tão bem como é normal a combater as infeções. Assim, caso esteja a receber Rapamune, poderá sofrer mais infeções do que é habitual, tais como infeções da pele, boca, estômago e intestinos, pulmões e vias urinárias (ver a lista em baixo). Contacte o seu médico se tiver sintomas graves, não habituais ou prolongados.

### **Frequência dos efeitos secundários**

Muito frequentes: podem afetar mais do que 1 em 10 utilizadores

- Acumulação de líquidos à volta do rim
- Inchaço do corpo, incluindo as mãos e os pés
- Dor
- Febre
- Dor de cabeça
- Aumento da tensão arterial
- Dor abdominal, diarreia, prisão de ventre, náuseas
- Redução do número de glóbulos vermelhos, redução do número de plaquetas sanguíneas
- Gorduras no sangue aumentadas (colesterol e/ou triglicéridos), açúcar no sangue aumentado, potássio sanguíneo diminuído, fósforo sanguíneo diminuído, desidrogenase láctica sanguínea aumentada, creatinina sanguínea aumentada
- Dor articular (nas articulações)
- Acne
- Infeção das vias urinárias
- Pneumonia e outras infeções bacterianas, virais e fúngicas

- Número reduzido no sangue das células que combatem as infecções (glóbulos brancos)
- Diabetes
- Testes de função hepática com resultados anômalos, enzimas hepáticas AST e/ou ALT elevadas
- Erupção cutânea
- Nível elevado de proteína na urina
- Perturbações menstruais (incluindo menstruação ausente, infrequente ou abundante)
- Cicatrização lenta (que poderá incluir a separação de camadas de uma ferida cirúrgica ou linha de sutura)
- Ritmo cardíaco rápido
- Existe uma tendência generalizada para a acumulação de fluidos em vários tecidos.

Frequentes: podem afetar até 1 em 10 utilizadores

- Infecções (incluindo infecções que colocam a vida em perigo)
- Coágulos sanguíneos nas pernas
- Coágulos sanguíneos no pulmão
- Feridas na boca
- Acumulação de fluidos no abdómen
- Lesão renal com diminuição do número de plaquetas sanguíneas e de glóbulos vermelhos, com ou sem erupção na pele (síndrome hemolítico urémico)
- Níveis baixos de um tipo de glóbulos brancos chamados neutrófilos
- Deterioração óssea
- Inflamação que pode originar danos nos pulmões, fluidos à volta dos pulmões
- Hemorragia (sangramento) pelo nariz
- Cancro da pele
- Infecção renal
- Quistos do ovário
- Acumulação de líquidos na membrana que envolve o coração que, em alguns casos, poderá diminuir a capacidade do coração para bombear sangue
- Inflamação do pâncreas
- Reações alérgicas
- Zona
- Infecção por citomegalovírus

Pouco frequentes: podem afetar até 1 em 100 utilizadores

- Cancro dos tecidos linfáticos (linfoma/alteração linfoproliferativa pós-transplantação), diminuição conjunta dos glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas sanguíneas
- Hemorragia do pulmão
- Proteínas na urina ocasionalmente grave e associada a efeitos secundários tais como inchaço
- Cicatrização no rim que pode reduzir a função renal
- Excessiva acumulação de líquido nos tecidos devido a alteração da função linfática
- Baixo nível de plaquetas, com ou sem erupção cutânea (púrpura trombocitopénica)
- Reações alérgicas graves que podem causar descamação cutânea
- Tuberculose
- Infecção pelo vírus Epstein-Barr
- Diarreia infecciosa por *Clostridium difficile*
- Graves lesões hepáticas

Raros: podem afetar até 1 em 1.000 utilizadores

- Acumulação de proteínas nos sacos de ar dos pulmões, o que pode interferir com a respiração
- Reações alérgicas graves que podem afetar os vasos sanguíneos (ver parágrafo acima sobre reações alérgicas)

Desconhecido: a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis

- Síndrome de encefalopatia posterior reversível (SEPR), um síndrome grave do sistema nervoso que apresenta os seguintes sintomas: dor de cabeça, náuseas, vômitos, confusão, convulsões e perda de visão. Se tiver estes sintomas em simultâneo, contacte o seu médico.

Os doentes com S-LAM tiveram efeitos secundários semelhantes aos dos doentes com transplante de rim, e também perda de peso, que pode afetar até 1 em 10 utilizadores.

### **Comunicação de efeitos secundários**

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar Rapamune**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior, após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Mantenha o Rapamune solução oral no seu frasco de origem para proteger da luz.

Após a abertura do frasco, o conteúdo deve ser guardado no frigorífico e usado no prazo de 30 dias. Se necessário, pode guardar o frasco à temperatura ambiente até 25°C durante um período curto, mas não superior a 24 horas.

Após enchimento da seringa com Rapamune solução oral, esta deve ser mantida à temperatura ambiente, mas não acima 25°C, por um período máximo de 24 horas.

Após diluição do conteúdo da seringa doseadora em água ou sumo de laranja, a preparação deve ser bebida imediatamente.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Rapamune**

A substância ativa é sirolímus. Cada ml de Rapamune solução oral contém 1 mg de sirolímus.

Os outros componentes são:

Polissorbato 80 (E433) e phosal 50 PG (fosfatidilcolina, propilenoglicol [E1520], monodiglicéridos, etanol, ácidos gordos de soja e palmitato de ascorbilo).

Este medicamento contém aproximadamente 350 mg de propilenoglicol (E1520) por cada ml.

### **Qual o aspeto de Rapamune e conteúdo da embalagem**

Rapamune solução oral é uma solução amarela pálida a amarela, fornecida num frasco de 60 ml. Cada embalagem contém: um frasco (vidro âmbar) contendo 60 ml de Rapamune solução, um adaptador para a seringa, 30 seringas doseadoras (plástico âmbar) e um estojo da seringa.

## Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

### Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Bélgica

### Fabricante:

Pfizer Service Company bvba  
Hoge Wei 10, B-1930 Zaventem  
Bélgica

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

**België/Belgique/Belgien**  
**Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer S.A. / N.V.  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

**Lietuva**  
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. +3705 2514000

**България**  
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България  
Тел: +359 2 970 4333

**Magyarország**  
Pfizer Kft.  
Tel: +36 1 488 3700

**Česká Republika**  
Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420 283 004 111

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +35621 344610

**Danmark**  
Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 201 100

**Nederland**  
Pfizer bv  
Tel: +31 (0)10 406 43 01

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

**Norge**  
Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Eesti**  
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

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

**Ελλάδα**  
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 6785 800

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

**España**  
Pfizer, S.L.  
Télf:+34914909900

**Portugal**  
Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: +351 21 423 5500

**France**  
Pfizer  
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

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

**Hrvatska**  
Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: + 385 1 3908 777

**Slovenija**  
Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica  
za svetovanje s področja farmacevtske  
dejavnosti, Ljubljana  
Tel: +386 (0)1 52 11 400

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: + 1800 633 363 (toll free)  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Ísland**

Icepharma hf  
Tel: +354 540 8000

**Italia**

Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**Κύπρος**

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (Cyprus Branch)  
Τηλ: +357 22 817690

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel. +371 67035775

**Slovenská Republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Este folheto foi revisto pela última vez em MM/AAAA**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da Internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>

## Folheto Informativo: Informação para o utilizador

**Rapamune 0,5 mg comprimidos revestidos**

**Rapamune 1 mg comprimidos revestidos**

**Rapamune 2 mg comprimidos revestidos**

sirolímus

**Leia atentamente este folheto antes de tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

### **O que contém este folheto**

1. O que é Rapamune e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Rapamune
3. Como tomar Rapamune
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Rapamune
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Rapamune e para que é utilizado**

O Rapamune contém a substância ativa sirolímus que pertence a um grupo de medicamentos chamados imunossuppressores. Ajuda a controlar o sistema imunitário do seu organismo após ter recebido um transplante de rim.

O Rapamune é utilizado em adultos para prevenir o seu organismo da rejeição de rins transplantados e normalmente é utilizado com outros medicamentos imunossuppressores chamados corticosteroides e, inicialmente (nos primeiros 2 a 3 meses), com ciclosporina.

Rapamune é igualmente utilizado para o tratamento de doentes com linfangioleiomiomatose esporádica (S-LAM) com doença pulmonar moderada ou declínio da função pulmonar. A S-LAM é uma doença dos pulmões progressiva e rara que afeta predominantemente as mulheres em idade fértil. O sintoma mais frequente da S-LAM é a falta de ar.

#### **2. O que precisa de saber antes de tomar Rapamune**

##### **Não tome Rapamune**

- se tem alergia ao sirolímus ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

##### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Rapamune

- Se tem algum problema no fígado ou teve uma doença que possa ter afetado o seu fígado, informe o seu médico pois isso pode afetar a dose de Rapamune que irá tomar, e poderá ter que realizar análises adicionais ao sangue.

- O Rapamune, tal como outros medicamentos imunossupressores, pode diminuir a capacidade do seu organismo para combater as infeções e pode aumentar o risco de cancro dos tecidos linfóides e da pele.
- Se tem um índice de massa corporal (IMC) superior a 30 kg/m<sup>2</sup>, pode ter um risco aumentado de dificuldade de cicatrização.
- Se for considerado que tem um elevado risco de rejeição do rim, tal como um transplante anterior perdido devido a rejeição.

O seu médico irá realizar exames para avaliar os níveis de Rapamune no seu sangue. O seu médico irá também realizar exames para monitorizar a sua função renal, os níveis de gordura no sangue (colesterol e/ou triglicéridos) e, possivelmente, a sua função hepática, durante o tratamento com Rapamune.

Devido ao aumento do risco de cancro de pele, a exposição à luz solar e UV deve ser evitada protegendo a pele com vestuário e utilizando um protetor solar com um fator de proteção alto.

### **Crianças e adolescentes**

A experiência de utilização de Rapamune em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade é limitada. A utilização de Rapamune não é recomendada nesta população.

### **Outros medicamentos e Rapamune**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou vier a tomar outros medicamentos.

Alguns medicamentos podem interferir com a ação do Rapamune, podendo ser necessário um ajuste da dose de Rapamune. Informe o seu médico ou farmacêutico, particularmente se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos:

- qualquer outro medicamento imunossupressor.
- antibióticos ou medicamentos antifúngicos utilizados para tratar as infeções, como por exemplo, claritromicina, eritromicina, telitromicina, troleandomicina, rifabutina, clotrimazol, fluconazol, itraconazol. Não se recomenda que o Rapamune seja tomado com rifampicina, cetoconazol ou voriconazol.
- qualquer medicamento para a tensão arterial alta ou medicamentos para problemas de coração, incluindo nicardipina, verapamilo e diltiazem.
- medicamentos antiepiléticos incluindo carbamazepina, fenobarbital e fenitoína.
- medicamentos utilizados no tratamento das úlceras ou outros problemas gastrointestinais tais como cisapride, cimetidina, metoclopramida.
- bromocriptina (utilizado no tratamento da doença de Parkinson e diversos problemas hormonais), danazol (utilizado no tratamento de problemas ginecológicos) ou inibidores da protease (por exemplo, para o VIH e hepatite C, como o ritonavir, indinavir, boceprevir e telaprevir).
- hipericão (*Hypericum perforatum*).
- letermovir (um medicamento antivírico para prevenir a doença por citomegalovírus).

Deve ser evitada a administração de vacinas vivas durante a utilização de Rapamune. Antes da vacinação informe o seu médico ou farmacêutico que está a receber Rapamune.

A utilização de Rapamune pode causar aumento dos níveis sanguíneos de colesterol e triglicéridos (gorduras do sangue) que pode necessitar de tratamento. Os medicamentos chamados "estatinas" e "fibratos" utilizados para tratar o colesterol e os triglicéridos elevados têm sido associados com o risco aumentado de degradação muscular (rabdomiólise). Informe o seu médico se está a tomar medicamentos para baixar as gorduras no sangue.

A utilização simultânea de Rapamune com inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs) (um tipo de medicamento utilizado para baixar a tensão arterial) pode resultar em reações alérgicas. Informe o seu médico se está a tomar algum destes medicamentos.

### **Rapamune com alimentos e bebidas**

O Rapamune deve ser tomado sempre da mesma forma, sempre com ou sempre sem alimentos. Se prefere tomar Rapamune com alimentos deverá, então, tomar Rapamune sempre com alimentos. Se prefere tomar Rapamune sem alimentos deverá, então, tomar Rapamune sempre sem alimentos. Os alimentos podem afetar a quantidade de medicamento que atinge a sua corrente sanguínea e, ao tomar o seu medicamento da mesma forma, significa que os níveis de Rapamune no sangue se mantêm mais estáveis.

Não tome o Rapamune com sumo de toranja.

### **Gravidez, amamentação e fertilidade**

O Rapamune não deve ser utilizado durante a gravidez a menos que claramente necessário. Durante o tratamento com Rapamune e nas 12 semanas após terminar o tratamento, use um método contraceptivo eficaz. Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Não se sabe se o Rapamune passa para o leite materno. As doentes que tomam Rapamune devem interromper o aleitamento.

Tem sido associado à utilização de Rapamune a diminuição da contagem de espermatozoides que geralmente normaliza com a paragem do tratamento.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Embora não se espere que o tratamento com Rapamune afete a sua capacidade de conduzir, se tem dúvidas consulte o seu médico.

### **Rapamune contém lactose e sacarose**

Rapamune contém 86,4 mg de lactose e até 215,8 mg de sacarose. Caso o seu médico lhe tenha dito que tem uma intolerância a alguns açúcares, contacte o seu médico antes de tomar este medicamento.

## **3. Como tomar Rapamune**

Tomar este medicamento sempre de acordo com as indicações do seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

O seu médico decidirá exatamente qual a dose de Rapamune que deve tomar e quantas vezes a vai tomar. Siga exatamente as instruções do seu médico e nunca altere a dose por sua iniciativa.

O Rapamune destina-se apenas a ser tomado por via oral. Não esmague, mastigue ou parta os comprimidos. Informe o seu médico se tem dificuldade em tomar o comprimido.

Não devem ser utilizados múltiplos dos comprimidos de 0,5 mg como substituição dos comprimidos de 1 mg ou 2 mg, uma vez que as diferentes dosagens não são diretamente substituíveis.

O Rapamune deve ser tomado sempre da mesma forma, sempre com ou sempre sem alimentos.



## Transplante renal

O seu médico dar-lhe-á uma dose inicial de 6 mg logo que possível após a operação de transplante do rim. Depois irá precisar de tomar 2 mg de Rapamune por dia, até nova indicação do seu médico. A dose será ajustada em função dos seus níveis de Rapamune no sangue. O seu médico irá precisar de fazer exames ao seu sangue para medir as concentrações de Rapamune.

Se estiver a tomar também ciclosporina, deve tomar os dois medicamentos com um intervalo de aproximadamente 4 horas.

Recomenda-se que Rapamune seja utilizado primeiro em combinação com ciclosporina e corticosteroides. Após 3 meses, o seu médico poderá parar o Rapamune ou a ciclosporina, uma vez que não se recomenda que estes medicamentos sejam tomados ao mesmo tempo para além deste período.

## Linfangioleiomiomatose esporádica (S-LAM)

O seu médico vai receitar-lhe 2 mg de Rapamune todos os dias, salvo indicação em contrário. A sua dose será ajustada dependendo do nível de Rapamune no seu sangue. O seu médico vai necessitar de efetuar análises ao sangue para medir as concentrações de Rapamune.

## **Se tomar mais Rapamune do que deveria**

Caso tenha tomado mais Rapamune do que o indicado, consulte um médico ou dirija-se a um serviço de urgência hospitalar o mais depressa possível. Leve sempre consigo o blister rotulado, mesmo que esteja vazio.

## **Caso se tenha esquecido de tomar Rapamune**

Caso se tenha esquecido de tomar Rapamune, tome-o assim que se lembrar, mas não nas 4 horas que se seguem à próxima dose de ciclosporina. Depois continue a tomar os seus medicamentos como habitualmente. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar e tome sempre o Rapamune e a ciclosporina com um intervalo de aproximadamente 4 horas. Se falhar completamente uma dose de Rapamune, informe o seu médico.

## **Se parar de tomar Rapamune**

Não pare de tomar Rapamune sem que o seu médico lhe diga para o fazer, pois corre o risco de perder o seu transplante.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

## **4. Efeitos secundários possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

### **Reações alérgicas**

Deve **contactar imediatamente o seu médico** se tiver sintomas como inchaço da cara, língua e/ou parte de trás da boca (faringe) e/ou dificuldade em respirar (angioedema), ou uma afeção da pele em que a pele pode descamar (dermatite exfoliativa). Estes podem ser sintomas de uma reação alérgica grave.

## **Danos no rim acompanhado de um número baixo de células do sangue (púrpura trombocitopénica/síndrome hemolítico urémico)**

Quando tomado com medicamentos chamados inibidores da calcineurina (ciclosporina ou tacrolímus), o Rapamune pode aumentar o risco de danos no rim, acompanhado de um número baixo de plaquetas e de glóbulos vermelhos no sangue e acompanhado ou não de erupção na pele (púrpura trombocitopénica/síndrome hemolítico urémico). Contacte o seu médico se tiver sintomas como nódoas negras ou erupção cutânea, alterações na urina, alterações de comportamento, ou qualquer outra alteração grave, não habitual ou prolongada.

### **Infeções**

O Rapamune reduz os mecanismos próprios de defesa do seu organismo. Como consequência, o seu organismo não estará tão bem como é normal a combater as infeções. Assim, caso esteja a receber Rapamune, poderá sofrer mais infeções do que é habitual, tais como infeções da pele, boca, estômago e intestinos, pulmões e vias urinárias (ver lista em baixo). Contacte o seu médico se tiver sintomas graves, não habituais ou prolongados.

### **Frequência dos efeitos secundários**

Muito frequentes: podem afetar mais do que 1 em 10 utilizadores

- Acumulação de líquidos à volta do rim
- Inchaço do corpo, incluindo as mãos e os pés
- Dor
- Febre
- Dor de cabeça
- Aumento da tensão arterial
- Dor abdominal, diarreia, prisão de ventre, náuseas
- Redução do número de glóbulos vermelhos, redução do número de plaquetas sanguíneas
- Gorduras no sangue aumentadas (colesterol e/ou triglicéridos), açúcar no sangue aumentado, potássio sanguíneo diminuído, fósforo sanguíneo diminuído, desidrogenase láctica sanguínea aumentada, creatinina sanguínea aumentada
- Dor articular (nas articulações)
- Acne
- Infeção das vias urinárias
- Pneumonia e outras infeções bacterianas, virais e fúngicas
- Número reduzido no sangue das células que combatem as infeções (glóbulos brancos)
- Diabetes
- Testes de função hepática com resultados anómalos, enzimas hepáticas AST e/ou ALT elevadas
- Erupção cutânea
- Nível elevado de proteína na urina
- Perturbações menstruais (incluindo menstruação ausente, infrequente ou abundante)
- Cicatrização lenta (que poderá incluir a separação de camadas de uma ferida cirúrgica ou linha de sutura)
- Ritmo cardíaco rápido
- Existe uma tendência generalizada para a acumulação de fluidos em vários tecidos.

Frequentes: podem afetar até 1 em 10 utilizadores

- Infeções (incluindo infeções que colocam a vida em perigo)
- Coágulos sanguíneos nas pernas
- Coágulos sanguíneos no pulmão
- Feridas na boca
- Acumulação de fluidos no abdómen
- Lesão renal com diminuição do número de plaquetas sanguíneas e de glóbulos vermelhos, com ou sem erupção na pele (síndrome hemolítico urémico)
- Níveis baixos de um tipo de glóbulos brancos chamados neutrófilos

- Deterioração óssea
- Inflamação que pode originar danos nos pulmões, fluidos à volta dos pulmões
- Hemorragia (sangramento) pelo nariz
- Cancro da pele
- Infeção renal
- Quistos do ovário
- Acumulação de líquidos na membrana que envolve o coração que, em alguns casos, poderá diminuir a capacidade do coração para bombear sangue
- Inflamação do pâncreas
- Reações alérgicas
- Zona
- Infeção por citomegalovírus

Pouco frequentes: podem afetar até 1 em 100 utilizadores

- Cancro dos tecidos linfáticos (linfoma/alteração linfoproliferativa pós-transplantação), diminuição conjunta dos glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas sanguíneas
- Hemorragia do pulmão
- Proteínas na urina ocasionalmente grave e associada a efeitos secundários tais como inchaço
- Cicatrização no rim que pode reduzir a função renal
- Excessiva acumulação de líquido nos tecidos devido a alteração da função linfática
- Baixo nível de plaquetas, com ou sem erupção cutânea (púrpura trombocitopénica)
- Reações alérgicas graves que podem causar descamação cutânea
- Tuberculose
- Infeção pelo vírus Epstein-Barr
- Diarreia infecciosa com *Clostridium difficile*
- Graves lesões hepáticas

Raros: podem afetar até 1 em 1.000 utilizadores

- Acumulação de proteínas nos sacos de ar dos pulmões, o que pode interferir com a respiração
- Reações alérgicas graves que podem afetar os vasos sanguíneos (ver parágrafo acima sobre reações alérgicas)

Desconhecido: a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis

- Síndrome de encefalopatia posterior reversível (SEPR), um síndrome grave do sistema nervoso que apresenta os seguintes sintomas: dor de cabeça, náuseas, vômitos, confusão, convulsões e perda de visão. Se tiver estes sintomas em simultâneo, contacte o seu médico.

Os doentes com S-LAM tiveram efeitos secundários semelhantes aos dos doentes com transplante de rim, e também perda de peso, que pode afetar até 1 em 10 utilizadores.

### **Comunicação de efeitos secundários**

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar Rapamune**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no blister e na embalagem exterior, após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 25°C.

Mantenha o blister dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## 6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### Qual a composição de Rapamune

A substância ativa é sirolímus.

Cada comprimido revestido de Rapamune 0,5 mg contém 0,5 mg de sirolímus.

Cada comprimido revestido de Rapamune 1 mg contém 1 mg de sirolímus.

Cada comprimido revestido de Rapamune 2 mg contém 2 mg de sirolímus.

Os outros componentes são:

Núcleo dos comprimidos: lactose mono-hidratada, macrogol, estearato de magnésio, talco.

Revestimento dos comprimidos: macrogol, mono-oleato de glicerol, verniz farmacêutico, sulfato de cálcio, celulose microcristalina, sacarose, dióxido de titânio, poloxamero 188,  $\alpha$ -tocoferol, povidona, cera de carnaúba, tinta de impressão (goma-laca, óxido de ferro vermelho, propilenoglicol [E1520], solução de amónia concentrada, simeticone). Os comprimidos de 0,5 mg e 2 mg contêm também óxido de ferro amarelo (E172) e óxido de ferro castanho (E172).

### Qual o aspeto de Rapamune e conteúdo da embalagem

Rapamune 0,5 mg apresenta-se em comprimidos revestidos de cor castanho dourado, triangulares, marcados num dos lados com “RAPAMUNE 0,5 mg”.

Rapamune 1 mg apresenta-se em comprimidos revestidos brancos, triangulares, marcados num dos lados com “RAPAMUNE 1 mg”.

Rapamune 2 mg apresenta-se em comprimidos revestidos bege-amarelados, triangulares, marcados num dos lados com “RAPAMUNE 2 mg”.

Os comprimidos apresentam-se em embalagens de blisters de 30 e de 100 comprimidos. As embalagens podem não estar todas comercializadas.

### Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

#### Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Bélgica

#### Fabricante:

Pfizer Ireland Pharmaceuticals  
Little Connell  
Newbridge  
Co. Kildare  
Irlanda

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

**België/Belgique/Belgien**  
**Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer S.A. / N.V.  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

**България**  
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България  
Тел: +359 2 970 4333

**Česká Republika**  
Pfizer, spol s r.o.  
Tel: +420 283 004 111

**Danmark**  
Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 201 100

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

**Eesti**  
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Ελλάδα**  
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 6785 800

**España**  
Pfizer, S.L.  
Télf:+34914909900

**France**  
Pfizer  
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**  
Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: + 385 1 3908 777

**Ireland**  
Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: +1800 633 363 (toll free)  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Lietuva**  
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. +3705 2514000

**Magyarország**  
Pfizer Kft.  
Tel: +36 1 488 3700

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +35621 344610

**Nederland**  
Pfizer bv  
Tel: +31 (0)10 406 43 01

**Norge**  
Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

**Portugal**  
Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: +351 21 423 5500

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

**Slovenija**  
Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica  
za svetovanje s področja farmacevtske  
dejavnosti, Ljubljana  
Tel: +386 (0)1 52 11 400

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

**Ísland**

Icepharma hf  
Tel: +354 540 8000

**Italia**

Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**Κύπρος**

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (Cyprus Branch)  
Τηλ: +357 22 817690

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel. +371 67035775

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Este folheto foi revisto pela última vez em MM/AAAA**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da Internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

**ANEXO IV**

**CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DOS TERMOS  
DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

## **Conclusões científicas**

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre o(s) RPS para o sirolímus, as conclusões científicas do CHMP são as seguintes:

Considerando os dados disponíveis sobre a interação fármaco/fármaco da revisão cumulativa, incluindo dois casos notificados na base de dados de segurança global do titular de AIM, e considerando um estudo farmacocinético humano, o PRAC concluiu que “Outras interações possíveis” da secção 4.5 do RCM devem ser atualizadas para a inclusão da interação entre sirolímus e letermovir. O folheio informativo é atualizado em conformidade.

O CHMP concorda com as conclusões científicas do PRAC.

## **Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado**

Com base nas conclusões científicas relativas a sirolímus, o CHMP considera que o perfil de benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) sirolímus se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CHMP recomenda a alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado.