

Nome comercial: Rapamune®

Nome genérico: sirolimo

## **APRESENTAÇÕES**

Rapamune® 1 mg em embalagem contendo 60 drágeas.

Rapamune® 2 mg em embalagem contendo 30 drágeas.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 13 ANOS

## **COMPOSIÇÃO**

Cada drágea de Rapamune® 1 mg ou 2 mg contém 1 mg ou 2 mg de sirolimo, respectivamente.

Excipientes: lactose monoidratada, macrogol, estearato de magnésio, talco, monooleato de glicerila, goma laca, sulfato de cálcio anidro, celulose microcristalina, sacarose, dióxido de titânio, poloxâmer, povidona, razealfatocoferol (vitamina E), cera de carnaúba, essências minerais inodoras, tinta Opacode vermelha, propilenoglicol, óxido férrico amarelo (para drágeas 2 mg) e óxido férrico marrom (para drágeas 2 mg).

## **Informações ao Paciente**

### **PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?**

Rapamune® (sirolimo) é indicado para prevenção da rejeição de órgãos em pacientes transplantados renais. Recomenda-se que seja utilizado inicialmente em regimes terapêuticos com a ciclosporina e corticosteroides.

### **COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?**

O sirolimo é um imunossupressor (medicamento que inibe o sistema imunológico) que, diferentemente de outros imunossupressores, inibe a proliferação celular e a produção de anticorpos. O sirolimo liga-se a uma proteína chamada mTOR (Mammalian Target of Rapamycin), inibindo sua atividade, e assim suprimindo a proliferação de células.

O tempo para o medicamento atingir a concentração máxima no sangue é de aproximadamente 3 horas.

### **QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**

Rapamune® é contraindicado a pessoas com alergia conhecida ao sirolimo ou a qualquer um de seus componentes.

**Este medicamento é contraindicado para menores de 13 anos de idade.**

### **O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?**

Informe seu médico se você tem ou teve problemas no fígado ou alguma doença que possa ter afetado este órgão, já que isto pode alterar a dose de Rapamune®.

O uso de medicação imunossupressora (que diminui as defesas do corpo) pode causar um aumento na chance de desenvolver infecções e possível risco de linfoma (um tipo de câncer). Apenas os médicos com experiência em terapia imunossupressora e no tratamento de pacientes transplantados renais devem utilizar Rapamune®. O médico responsável pela terapia de manutenção deve ter todas as informações necessárias para o acompanhamento do paciente.

Medicamentos imunossupressores podem diminuir a capacidade de defesa do seu organismo, podendo aumentar o risco de desenvolver câncer dos tecidos linfóides ou de pele.

Os pacientes devem ser avisados que a exposição à luz do sol e aos raios UV somente deve ser feita se estiverem vestindo roupas que os protejam e se estiverem usando protetor solar com um alto fator de proteção devido ao risco aumentado de câncer de pele.

Ainda não foram realizados estudos dos efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas. Portanto, os pacientes em uso de Rapamune® devem ser advertidos para não dirigir veículos ou operar máquinas.

Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informe seu médico se está amamentando.

É necessário usar métodos contraceptivos eficazes antes do início, durante e por 12 semanas após o término do tratamento com Rapamune®. Em caso de dúvida, consulte seu médico.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Atenção: Este medicamento contém Açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de Diabetes.

Atenção: Este medicamento contém corantes que podem, eventualmente, causar reações alérgicas.

Medicamentos imunossupressores podem ativar focos primários de tuberculose. Os médicos que acompanham pacientes sob imunossupressão devem estar alertas quanto à possibilidade de surgimento de doença ativa, tomando, assim, todos os cuidados para o diagnóstico precoce e tratamento.

### **Interações Medicamentosas**

Não se recomenda a administração concomitante (ao mesmo tempo) do Rapamune® com outras medicações que inibam a enzima do fígado CYP3A4 (como cetoconazol, voriconazol, itraconazol, telitromicina ou claritromicina) ou que induzam a enzima do fígado CYP3A4 (como rifampicina ou rifabutina).

Substâncias que inibem a CYP3A4 incluem, mas não se limitam a:

- Bloqueadores do canal de cálcio: diltiazem, nicardipina, verapamil.

- Antifúngicos: clotrimazol, fluconazol, itraconazol, cetoconazol, voriconazol.
- Antibióticos: claritromicina, eritromicina, telitromicina, troleandomicina.
- Agentes procinéticos gastrintestinais: cisaprida, metoclopramida.
- Outros: bromocriptina, cimetidina, ciclosporina, danazol, inibidores da protease (utilizados no tratamento de HIV e hepatite C, que incluem medicamentos como ritonavir, indinavir, boceprevir e telaprevir).
- Suco de pomelo.

Substâncias que induzem a CYP3A4 incluem, mas não se limitam a:

- Anticonvulsivantes: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína.
- Antibióticos: rifabutina, rifampicina, rifapentina.
- Fitoterápicos: erva de São João (*Hypericum perforatum*, hipericina).

A interação farmacocinética de sirolimo com outros medicamentos que sejam administrados concomitantemente está discutida abaixo. Estudos de interações medicamentosas foram conduzidos como segue:

diltiazem

- O diltiazem é um substrato e inibidor da CYP3A4 e P-gp. Os níveis do sirolimo devem ser monitorados e pode ser necessário reduzir a dose se o diltiazem for administrado concomitantemente.

verapamil

- O verapamil é um inibidor da CYP3A4. Os níveis de sirolimo devem ser monitorados e deve-se considerar uma redução adequada da dose dos dois medicamentos.

eritromicina

- A eritromicina é um inibidor da CYP3A4. Os níveis de sirolimo devem ser monitorados e deve-se considerar uma redução adequada da dose dos dois medicamentos.

cetoconazol

- O cetoconazol é um potente inibidor da CYP3A4 e P-gp. A administração concomitante do Rapamune® com cetoconazol não é recomendada. A dose única do Rapamune® não alterou as concentrações plasmáticas do cetoconazol no estado de equilíbrio em 12 horas.

rifampicina

- A rifampicina é um potente indutor da CYP3A4 e da P-gp. A administração concomitante do Rapamune® com rifampicina não é recomendada.

### **Ausência de Interações Medicamentosas**

Não foram observadas nos estudos realizados interações significativas de sirolimo com: aciclovir, atorvastatina, digoxina, glibenclamida (gliburida), nifedipina, 0,3 mg norgestrel/0,03 mg etinilestradiol, metilprednisolona, sulfametoxazol/trimetoprima e tacrolimo.

### **ciclosporina**

A ciclosporina é um substrato e inibidor da CYP3A4 e da P-gp.

Os pacientes que recebem sirolimo e ciclosporina devem ser monitorados quanto ao desenvolvimento de rabdomiólise (quebra das fibras musculares).

ciclosporina em microemulsão [(ciclosporina, USP) MODIFICADA]

- Recomenda-se que o Rapamune® seja administrado 4 horas após a dose da ciclosporina em microemulsão [(ciclosporina, USP) MODIFICADA].

### **Inibidores da HMG-CoA Redutase, Fibratos**

Os pacientes que recebem Rapamune® e inibidores da HMG-CoA redutase e/ou fibratos devem ser monitorados quanto ao desenvolvimento de rabdomiólise (quebra das fibras musculares).

### **Inibidores da calcineurina**

Foi relatada síndrome urêmica hemolítica/púrpura trombocitopênica trombótica/microangiopatia trombótica (SHU/PTT/MAT) induzida pelo inibidor da calcineurina nos pacientes que receberam sirolimo com um inibidor da calcineurina.

Foi observada uma taxa mais elevada de rejeição aguda e diabetes mellitus de início recente após a conversão de tacrolimo para Rapamune® entre 3 e 5 meses após o transplante renal.

### **Vacinação**

Os imunossupressores podem comprometer a resposta à vacinação. Durante o tratamento com imunossupressores, incluindo o Rapamune®, a vacinação pode ser menos eficaz. Deve-se evitar a administração de vacinas com microrganismos vivos atenuados durante o tratamento com Rapamune®.

### **Alimentação**

A ingestão concomitante (ao mesmo tempo) de alimentos altera a biodisponibilidade do sirolimo após a administração de Rapamune® drágeas. Assim, deve-se escolher por administrar o Rapamune® sempre com ou sem alimentos. Desta forma, podemos manter o nível sanguíneo mais estável.

O suco de pomelo (grapefruit) interfere no metabolismo do medicamento. Esse suco não deve ser administrado com Rapamune® drágeas.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento. Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para sua saúde.

## **ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?**

Rapamune® deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

### **Características do produto:**

Rapamune® 1 mg: drágea triangular, branca, com a impressão “RAPAMUNE 1 mg” em tinta vermelha.

Rapamune® 2 mg: drágea triangular, amarela a bege, com a impressão “RAPAMUNE 2 mg” em tinta vermelha.

## **COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**

Rapamune® deve ser usado apenas por via oral. Tome sempre o medicamento exatamente como orientado por seu médico.

O médico responsável pela terapia de manutenção deve ter todas as informações necessárias para o acompanhamento do paciente.

### **Pacientes com Risco Imunológico Baixo a Moderado**

#### **Terapia com Rapamune® combinado à ciclosporina**

Em receptores de um primeiro transplante renal, deve-se administrar uma dose de ataque do Rapamune® de 6 mg, uma única vez, seguida de dose de manutenção de 2 mg por dia, diariamente, juntamente com a ciclosporina e corticosteroides, dois medicamentos que são usados de acordo com o médico do paciente. Nesses pacientes a ciclosporina pode ser retirada entre 2 e 4 meses após o transplante renal em pacientes com risco imunológico baixo a moderado e a dose de Rapamune® deve ser aumentada, de acordo com o médico do paciente.

#### **Rapamune® após a retirada da ciclosporina [Referido como Esquema de Manutenção de Rapamune®]**

Inicialmente, os pacientes devem receber uma terapia de Rapamune® em associação à ciclosporina. Entre 1 a 4 meses após o transplante, a ciclosporina deve progressivamente descontinuada por 4 a 8 semanas e a dose de deve ser ajustada a fim de obter níveis de concentrações mínimos no sangue total. O médico do paciente deve, a seu critério, ajustar essas doses.

### **Pacientes de Alto Risco Imunológico**

#### **Terapia com Rapamune® em associação**

Recomenda-se que Rapamune® seja usado em associação com tacrolimo e corticosteroides no primeiro ano após o transplante em pacientes de alto risco.

Para pacientes que recebem Rapamune® com tacrolimo, a terapia com Rapamune® deve ser iniciada com uma dose de ataque de até 10 mg nos dias 1 e 2 após o transplante. Com início no dia 3, uma dose de manutenção inicial de 5 mg/dia deve ser administrada.

Para pacientes que recebem Rapamune® com ciclosporina, a terapia com Rapamune® deve ser iniciada com uma dose de ataque de até 15 mg no dia 1 após o transplante. Com início no dia 2, uma dose de manutenção inicial de 5mg/dia deve ser administrada.

**Recomenda-se que Rapamune® seja tomado 4 horas após a administração da ciclosporina.**

Caso tenha tomado mais Rapamune® do que deveria, consulte seu médico ou dirija-se a um hospital imediatamente. Leve sempre com você o frasco do medicamento, mesmo que esteja vazio.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

**Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

**O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?**

Caso tenha se esquecido de tomar Rapamune®, tome-o assim que se lembrar, a menos que precise tomar a sua dose de ciclosporina durante as próximas 4 horas. Neste caso, não tome a dose em falta do Rapamune® mas continue a tomar os seus medicamentos como de costume. Não tome uma dose dupla para compensar uma dose esquecida e tome sempre Rapamune® e a ciclosporina com um intervalo de aproximadamente 4 horas.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

**QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?**

Como os demais medicamentos, Rapamune® pode ter efeitos adversos. Porém, uma vez que o Rapamune® é tomado em associação com outros medicamentos, os efeitos adversos não podem ser sempre atribuídos, com absoluta certeza, ao Rapamune®.

**Reação muito comum**(ocorre em 10% ou mais dos pacientes que utilizam este medicamento): pneumonia, infecção fúngica, infecção viral, infecção bacteriana, herpes simples, infecção do trato urinário, trombocitopenia (diminuição das células de coagulação do sangue: plaquetas), anemia (diminuição da quantidade de células vermelhas do sangue: hemácias), leucopenia (redução das células de defesa no

sangue: leucócitos), hipocalcemia (níveis baixos de potássio sanguíneo), hipofosfatemia (níveis baixos de fosfato no sangue), hiperlipidemia [incluindo hipercolesterolemia (nível de colesterol alto)], hiperglicemia (níveis altos de glicose no sangue), hipertrigliceridemia (níveis aumentados de triglicérides no sangue), retenção de líquidos, *diabetes mellitus*, dor de cabeça, taquicardia (aceleração dos batimentos cardíacos), hipertensão (pressão alta), linfocite, dor abdominal, constipação (prisão de ventre), diarreia, náusea, *rash* (erupção cutânea), acne, artralgia (dor nas articulações), proteinúria (aumento de proteína na urina e/ou eliminação de proteínas na urina), distúrbio menstrual [incluindo amenorreia (ausência de menstruação) e menorragia (menstruação longa ou intensa)], cicatrização prejudicada, edema (inchaço), edema periférico (inchaço nas extremidades do corpo), piroxia (febre), dor, teste de função hepática anormal (incluindo enzimas hepáticas: alanina aminotransferase aumentada e aspartato aminotransferase aumentada), creatinina sanguínea aumentada (substância eliminada pela urina cujo aumento no sangue indica que há algum problema no funcionamento dos rins), lactato desidrogenase sanguínea aumentado (DHL – enzima do fígado e dos músculos).

**Reação comum** (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): sepsis (infecção generalizada), pielonefrite (infecção dos rins), infecção por citomegalovírus, herpes zoster, carcinoma de células escamosas da pele (tipo de câncer de pele), carcinoma de células basais (tipo de câncer de pele), síndrome hemolítico-urêmica (doença grave caracterizada por diminuição aguda da função dos rins, anemia e diminuição das plaquetas – responsáveis pela coagulação do sangue), neutropenia (diminuição de um tipo de célula de defesa no sangue: neutrófilos), hipersensibilidade (incluindo angioedema [inchaço das partes mais profundas da pele ou da mucosa, geralmente de origem alérgica], reação anafilática e reação anafilatoide), derrame pericárdico (acúmulo de líquido na membrana que envolve o coração), trombose venosa (incluindo trombose venosa profunda), embolia pulmonar (entupimento de uma veia do pulmão por um coágulo), pneumonite, derrame pleural, epistaxe (sangramento nasal), pancreatite (inflamação do pâncreas), estomatite (inflamação da mucosa da boca), ascite (acúmulo de líquido no abdômen), osteonecrose (morte de células ósseas), cisto ovariano.

**Reação incomum** (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): infecção por micobactérias (incluindo tuberculose), infecção pelo vírus Epstein-Barr, linfoma (câncer que se origina nos linfonodos: gânglios), melanoma maligno (tipo de câncer de pele), distúrbio linfoproliferativo pós-transplante (tipo de câncer do sistema linfoide), pancitopenia (diminuição de todas as células do sangue), púrpura trombocitopênica trombótica, linfedema (inchaço causado por distúrbio no sistema linfoide), hemorragia pulmonar (perda excessiva de sangue nos pulmões), dermatite esfoliativa (descamação da pele), síndrome nefrótica (doença das células renais que gera perda de proteína), glomeruloesclerose segmentar focal (distúrbio que acomete os glomérulos do rim).

**Reação rara** (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento): proteinose alveolar, vasculite (inflamação da parede de um vaso sanguíneo) de hipersensibilidade.

**Frequência não conhecida** (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis): carcinoma neuroendócrino da pele (tipo de câncer de pele), síndrome de encefalopatia posterior reversível\*.

\* Reação Adversa identificada pós-comercialização.

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

### **O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?**

A experiência com superdose é limitada. Em geral, os efeitos adversos de superdose são compatíveis com os mencionados no item 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?. Devem ser seguidas as condutas gerais de suporte em todos os casos de superdosagem. Com base na baixa hidrossolubilidade (capacidade de dissolver na água) e na alta taxa de ligação do sirolimo a eritrócitos (glóbulos vermelhos) e às proteínas plasmáticas (parte líquida do sangue), é de se esperar que o sirolimo não seja dialisável (retirado do sangue pela diálise) em quantidade significativa.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

### **Dizeres Legais**

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS - 1.2110.0117

Farmacêutica Responsável: Edina S. M. Nakamura – CRF-SP nº 9258

Registrado por:

Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.

Rua Alexandre Dumas, 1.860 CEP 04717-904 – São Paulo – SP

CNPJ nº 61.072.393/0001-33

Fabricado por:

Pfizer Ireland Pharmaceuticals Newbridge - Irlanda

Importado e Embalado por:

Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.

Rodovia Castelo Branco, km 32,5 CEP 06696-270 – Itapevi – SP

CNPJ nº 61.072.393/0039-06  
Indústria Brasileira

SAC 0800 7701575