

**Posologia**

Sirolimo deve ser administrado de forma consistente, com ou sem alimentos, para minimizar a variação da absorção do fármaco.

**Posologia do Sirolimo**

A biodisponibilidade das drágeas não foi determinada após terem sido quebradas, mastigadas ou divididas, e assim, estes procedimentos não são recomendados.

Apenas os médicos com experiência em terapia imunossupressora e no tratamento de pacientes receptores de transplantes de órgãos devem prescrever Sirolimo. O medicamento deve ser administrado aos pacientes em locais equipados com recursos médicos de suporte e laboratoriais adequados. O médico responsável pela terapia de manutenção deve ter todas as informações necessárias para o acompanhamento do paciente.

A monitoração terapêutica é recomendada para todos os pacientes tratados com Sirolimo.

**Pacientes com risco imunológico baixo a moderado****Terapia com Sirolimo combinado à ciclosporina**

Em receptores de transplante de novo, deve-se administrar uma dose de ataque do Sirolimo correspondente a 3 vezes a dose de manutenção. Recomenda-se a dose de manutenção diária de 2 mg para pacientes transplantados renais, com dose de ataque de 6 mg. Apesar da dose diária de manutenção de 5 mg, com dose de ataque de 15 mg, ter sido utilizada nos estudos clínicos da solução oral e ter se mostrado segura e eficaz, não foi possível estabelecer nenhuma vantagem de eficácia em relação à dose de 2 mg em pacientes transplantados renais.

Recomenda-se que Sirolimo drágeas seja utilizado inicialmente em associação a ciclosporina e corticosteroides. A ciclosporina deve ser retirada entre 2 e 4 meses após o transplante renal em pacientes com risco imunológico baixo a moderado e a dose de Sirolimo deve ser aumentada para atingir as concentrações sanguíneas recomendadas. A retirada da ciclosporina ainda não foi estudada em pacientes com rejeição aguda de grau III dos critérios de Banff93 ou rejeição vascular anterior à retirada da ciclosporina, pacientes dependentes de diálise ou com creatinina sérica > 4,5 mg/dL, pacientes negros, retransplantes renais, transplantes de múltiplos órgãos ou os pacientes com alta reatividade no painel de anticorpos.

**Sirolimo após a retirada da ciclosporina (referido como Esquema de Manutenção de Sirolimo, EMR)**

Inicialmente, os pacientes devem receber terapia de Sirolimo em associação a ciclosporina. Entre 2 a 4 meses após o transplante, a ciclosporina deve ser progressivamente descontinuada entre a 4ª e 8ª semana e a dose de Sirolimo deve ser ajustada a fim de obter níveis de concentrações mínimos no sangue total variando de 16 a 24 ng/mL (método cromatográfico) no primeiro ano após o transplante. Após este ano, as concentrações pretendidas do sirolimo devem ser de 12 a 20 ng/mL (método cromatográfico). As observações reais nos Anos 1 e 5 (ver a seguir) ficaram próximas desses intervalos (ver Monitoração do Nível Mínimo do sirolimo no Sangue Total). A monitoração terapêutica da droga não deve ser o único critério para ajuste da terapia

**Indicações do produto**

Sirolimo é indicado para a profilaxia da rejeição de órgãos em pacientes transplantados renais para pacientes adultos e pediátricos acima de 13 anos de idade.

Em pacientes com risco imunológico baixo a moderado, recomenda-se que Sirolimo seja usado inicialmente associado à ciclosporina e corticosteroides.

A ciclosporina deve ser descontinuada 2 a 4 meses após o transplante e a dose de Sirolimo deve ser aumentada para atingir as concentrações sanguíneas recomendadas. A retirada de ciclosporina não foi estudada em pacientes com rejeição aguda Grau III dos critérios de Banff 93 ou rejeição vascular anterior à retirada da ciclosporina, pacientes dependentes de diálise ou com creatinina sérica > 4,5 mg/dL, pacientes da raça negra, retransplantes renais, transplantes de múltiplos órgãos ou os pacientes com alto painel de anticorpos reativos.

Em pacientes de alto risco imunológico, definidos como receptores de transplante da raça negra e/ou receptores de retransplante renal que perderam um aloenxerto anterior por razão imunológica e/ou pacientes com alto painel de anticorpos reativos (PRA; nível máximo de PRA > 80%), recomenda-se que Sirolimo seja usado em associação a tacrolimo e corticosteroides ou ciclosporina e corticosteroides no primeiro ano após o transplante. A segurança e a eficácia dessas associações em pacientes transplantados renais de alto risco não foram estudadas além de um ano. Portanto, depois do primeiro ano após o transplante, qualquer ajuste do esquema imunossupressor deve ser considerado com base na condição clínica do paciente.

**Tratamento de pacientes com linfangioleiomiomatose (LAM)**

Sirolimo (sirolimo) está indicado para o tratamento de pacientes com linfangioleiomiomatose em adultos acima de 18 anos de

**Contra Indicações**

Sirolimo é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade ao sirolimo, seus derivados ou a qualquer componente de sua formulação. Este medicamento é contraindicado para menores de 13 anos de idade.

### Efeitos Colaterais

A frequência de reações adversas mostrada na tabela a seguir inclui reações relatadas em pacientes em regime de tratamento com Sirolimo em combinação com ciclosporina e corticosteroides.

Em geral, os eventos adversos relacionados à administração de Sirolimo foram dependentes da dose/concentração.

Reações adversas pelo Sistema de Classe de Órgãos (SOC) e categoria de frequência CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences) listadas em ordem de gravidade médica ou importância clínica decrescente dentro de cada categoria de frequência e SOC:

Sirolimo após a retirada da ciclosporina: A incidência de reações adversas foi determinada durante 60 meses em um estudo randomizado, multicêntrico e controlado, no qual 215 pacientes transplantados renais receberam Sirolimo em esquema de manutenção após a retirada da ciclosporina, e 215 pacientes receberam Sirolimo com a terapia com ciclosporina. Todos os pacientes foram tratados com corticosteroides. O perfil de segurança anterior à randomização (início da retirada da ciclosporina) foi semelhante ao dos grupos de Sirolimo 2 mg nos estudos de Sirolimo em associação a ciclosporina. Após a randomização (aos 3 meses), os pacientes dos quais a ciclosporina foi retirada da terapia apresentaram incidência significativamente maior de AST/TGO elevada e ALT/TGP elevada, dano hepático, hipocalcemia, trombocitopenia, cicatrização anormal, acne, íleo e distúrbio articular. Em contrapartida, a incidência de acidose, hipertensão, toxicidade da ciclosporina, aumento da creatinina, função renal anormal, nefropatia tóxica, edema, hiperuricemia, gota e hiperplasia gengival foi significativamente maior em pacientes que continuaram com a ciclosporina do que nos que retiraram a ciclosporina da terapia. A pressão arterial média sistólica e diastólica melhoraram significativamente após a retirada da ciclosporina.

Após a retirada da ciclosporina (aos 60 meses), a incidência de infecção por Herpes zoster foi significativamente menor em pacientes que receberam Sirolimo após a retirada da ciclosporina em comparação aos pacientes que continuaram a receber Sirolimo e ciclosporina.

A incidência de neoplasias malignas após a retirada da ciclosporina, com base em categorias diferentes, é apresentada na Tabela a seguir. A incidência de linfoma/doença linfoproliferativa foi semelhante em todos os grupos de tratamento. A incidência global de neoplasia maligna, com base no número de pacientes que apresentavam uma ou mais neoplasias malignas, foi menor nos pacientes que retiraram a ciclosporina do que nos pacientes que receberam Sirolimo em associação à ciclosporina (10,7% versus 15,8%, respectivamente).

a: Inclui os pacientes que descontinuaram o tratamento precocemente.

b: Pacientes que receberam Sirolimo, ciclosporina e corticosteroides.

c: Pacientes que receberam Sirolimo e corticosteroides.

d: Os pacientes podem ser contados em mais de uma categoria.

### DCB-Denominação Comum Brasileira

08018.