



פיזר פרמצבטיקה ישראל בע"מ  
רחוב שנקה 9, ת.ד. 12133  
הרצליה פיתוח, ישראל 46725  
טל: 972-9-9700501 Fax: 972-9-9700500

מאי 2019

רופא/ה, רוקח/ת נכבד/ה,

ברצוננו להודיעך על עדכון בעלון לרופא (עלון לצרכן במתכונת עליון לרופא) של התכשיר:

## RAPAMUNE 1 MG TABLETS

### המרכיב הפעיל:

SIROLIMUS 1.00 MG

#### Indicated for:

Rapamune is indicated for the prophylaxis of organ rejection in adult patients at low to moderate immunological risk receiving a renal transplant.

It is recommended that Rapamune be used initially in combination with cyclosporine microemulsion and corticosteroids for 2 to 3 months.

Rapamune may be continued as maintenance therapy with corticosteroids only if cyclosporine can be progressively discontinued.

### להלן העדכנים העיקריים בעלון לרופא:

#### 4.4 Special warnings and precautions for use

Periodic quantitative monitoring of urinary protein excretion is recommended. In a study evaluating conversion from calcineurin inhibitors to Rapamune in maintenance renal transplant patients, increased urinary protein excretion was commonly observed at 6 to 24 months after conversion to Rapamune (see section 5.1). New onset nephrosis (nephrotic syndrome) was also reported in 2% of the patients in the study (see section 4.8). ~~The safety and efficacy of conversion from calcineurin inhibitors to Rapamune in maintenance renal transplant patients have not been established.~~ Based on information from an open-label randomised study, conversion from the calcineurin inhibitor tacrolimus to Rapamune in maintenance renal transplant patients was associated with an unfavourable safety profile without efficacy benefit and can therefore not be recommended (see section 5.1).

....

#### *Angioedema Angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE)*

The concomitant administration of Rapamune ~~sirolimus~~ and angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors has resulted in angioneurotic oedema-type reactions. Elevated sirolimus levels, for example due to interaction with strong CYP3A4 inhibitors, (with/without concomitant ACE inhibitors) may also potentiate angioedema (see section 4.5). In some cases, the angioedema has resolved upon discontinuation or dose reduction of Rapamune.

#### 4.8 Undesirable effects

System organ class	Very common ( $\geq 1/10$ )	Common ( $\geq 1/100$ to $<1/10$ )	Uncommon ( $\geq 1/1,000$ to $<1/100$ )	Rare ( $\geq 1/10,000$ to $<1/1,000$ )	Frequency not known (cannot be estimated from available data)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps)		Non-melanoma <del>skin cancer*</del>	Lymphoma*, Malignant melanoma*; post-transplant lymphoproliferative disorder		Neuroendocrine carcinoma of the skin*

## 5.1 Pharmacodynamic properties

In an open-label, randomised, comparative, multi-centre study where renal transplant patients were either converted from tacrolimus to sirolimus 3 to 5 months post-transplant or remained on tacrolimus, there was no significant difference in renal function at 2 years. There were more adverse events (99.2% vs. 91.1%, p=0.002\*) and more discontinuations from the treatment due to adverse events (26.7% vs. 4.1%, p<0.001\*) in the group converted to sirolimus compared to the tacrolimus group. The incidence of biopsy confirmed acute rejection was higher (p=0.020\*) for patients in the sirolimus group (11, 8.4%) compared to the tacrolimus group (2, 1.6%) through 2 years; most rejections were mild in severity (8 of 9 [89%] T-cell BCAR, 2 of 4 [50%] antibody mediated BCAR) in the sirolimus group. Patients who had both antibody-mediated rejection and T-cell-mediated rejection on the same biopsy were counted once for each category. More patients converted to sirolimus developed new onset diabetes mellitus defined as 30 days or longer of continuous or at least 25 days non-stop (without gap) use of any diabetic treatment after randomisation, a fasting glucose  $\geq$ 126 mg/dL or a non-fasting glucose  $\geq$ 200 mg/dL after randomisation (18.3% vs 5.6%, p=0.025\*). A lower incidence of squamous cell carcinoma of the skin was observed in the sirolimus group (0% vs. 4.9%). \*Note: p-values not controlled for multiple testing.

### להלן העדכנים העיקריים בעליון לצרכן:

#### תופעות לוואי

#### מופיעות לעתים רחוקות (עלולות להופיע בשבচিত্ব শেল উদ 1 মতো 100 অন্ধিম)

- סרטן של רקמה לימפומית (לימפומה/הפרעה למופרוליפרטיבית שלאחר השתלה), ספירה נמוכה משולבת של תא דם אדומיים, לבנים וטסיות
- דימום ריאתי
- חלבון בשתן, לעתים חמור ומלווה בהשפעות לוואי כגון נפיחות (סינדרום נפרוטי)
- הצלקלות הכלילות העוללה לפגום בתפקוד הכלילי
- אגררת נזלים ברקמות עקב פעילות למופתית לא תקינה
- ספירה נמוכה של טסיות, עם או ללא פריחה
- תגובות אלרגיות חמורות העולות לגרום להתקלפות של העור
- שחפת
- זיהום מסוג אפשרי בר וירוס (EBV )
- **שלשול זיהומי עם קולוסטרידים דיפיציל**
- נזק כימי חמור

השינויים המודגשים ברקע צהוב מהווים החמרה. כמו כן, בוצעו שינויים נוספים הכוללים תוספת מידע, השמתת מידע ועדכוני נוסח שאינם מהווים החמרה.

העלון המעודכן נשלח לשירות הבריאות לצורכי פרסום במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות:  
<https://www.old.health.gov.il/units/pharmacy/trufot/index.asp?safa=h>

לחילופין, לקבלת עלונים מלאים מודפסים ניתן לפנות לחברת פיזר פרמצטטיקה ישראל בע"מ  
שנקר 9, ת.ד. 12133  
הרצליה פיתוח, 46725.

ברכה,  
אורטל עבדי  
רוקחת ממונה