



אוגוסט 2019

פיזר פרמצבטיקה ישראל בע"מ
רח' שנקר 9, ת.ד. 12133
הרצליה פיתוח, ישראל 46725
טל: 972-9-9700500 פקס: 972-9-9700501

רופא/ה, רוקח/ת נכבד/ה,

ברצוננו להודיעך על עדכון בעלון לרופא ולצרכן של **RAPAMUNE SOLUTION** :

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.

העדכונים העיקריים בעלון לרופא:

2. Qualitative And Quantitative Composition

Excipients with known effect:

Each mL contains **up to 25** mg of ethanol, approximately 350 mg of propylene glycol (E1520) and 20 mg of soya oil.

4.4 Special warnings and precautions for use

Rapamune has not been adequately studied in renal transplant patients at high immunological risk, therefore use is not recommended in this group of patients (see section 5.1).

In renal transplant patients with delayed graft function, sirolimus may delay recovery of renal function.

....

Concomitant therapy

Immunosuppressive agents (**Renal transplant patients only**)

Sirolimus has been administered concurrently with the following agents in clinical studies: tacrolimus, ciclosporin, azathioprine, mycophenolate mofetil, corticosteroids and cytotoxic antibodies. Sirolimus in combination with other immunosuppressive agents has not been extensively investigated.

....

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.

Increased rates of biopsy confirmed acute rejection (BCAR) in renal transplant patients have been observed with concomitant use of sirolimus with ACE inhibitors (see section 5.1).

.....

Ethanol

Rapamune oral solution contains up to 3.17 2.5 vol % ethanol (alcohol). A 6 mg loading dose contains up to 150 mg of alcohol which is equivalent to 3.80 3 mL beer or 1.58 1.25 mL wine. This dose could potentially be harmful for those suffering from alcoholism and should be taken into account in pregnant or breast-feeding women, children and high-risk groups such as patients with liver disease or epilepsy.

Maintenance doses of 4 mg or less contain small amounts of ethanol (100 mg or less) that are likely to be too low to be harmful

4.8 Undesirable effects

Undesirable effects observed with prophylaxis of organ rejection in renal transplantation

System organ class	Very common (≥1/10)	Common (≥1/100 to <1/10)	Uncommon (≥1/1,000 to <1/100)	Rare (≥1/10,000 to <1/1,000)	Frequency not known (cannot be estimated from available data)
Infections and infestations	Pneumonia, Fungal infection, Viral infection, Bacterial infection, Herpes simplex infection, Urinary tract infection	Sepsis, Pyelonephritis, Cytomegalovirus infection, Herpes zoster infection caused by the varicella zoster virus	<i>Clostridium difficile</i> colitis, Mycobacterial infection (including tuberculosis), Epstein-Barr virus infection		
Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps)		Non-melanoma skin cancer*	Lymphoma*, Malignant melanoma*; Post-transplant lymphoproliferative disorder		Neuroendocrine carcinoma of the skin*
Hepatic failure*		Liver function test abnormal (including alanine aminotransferase increased and aspartate aminotransferase increased)	Hepatobiliary disorders		
Investigations	Blood lactate dehydrogenase				

	increased, Blood creatinine increased, Liver function test abnormal (including alanine aminotransferase increased and aspartate amino transferase increased)				
--	--	--	--	--	--

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 ≥ 126 mg/dL or a non-fasting glucose ≥ 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 העדכונים העיקריים בעלון לצרכן:

הריון, הנקה ופוריות

אם הנך בהריון או מניקה יש להימנע ברופא או ברוקח לפני השימוש בתרופות.

לא מומלץ **אין** להשתמש בתרופה זו במהלך הריון, למעט כאשר הרופא החליט כי הטיפול הכרחי. זלכן על הרופא לשקול את הכרחיות הטיפול בהריון.

על נשים בגיל הפוריות להשתמש באמצעי מניעת הריון יעילים במהלך הטיפול ובמשך 12 שבועות לאחר הפסקת הטיפול ברפמיין®. **אם הנך בהריון או מניקה, חושדת שהנך בהריון או מתכננת הריון התייעצי עם הרופא או הרוקח לפני נטילת התרופה.**

אם אינך בטוחה או שאת חושדת שהנך בהריון, פני לרופא.

אם הנך מתכננת הריון יש להודיע לרופא, ייתכן וישקול הפסקת הטיפול. במקרה שיוחלט על הפסקת הטיפול – יש להפסיק את הטיפול 12 שבועות לפני כן.

הנקה: לא ידוע אם רפמיין® עובר לחלב אם. נשים הנוטלות רפמיין® צריכות להפסיק להניק.

גברים: ספירת זרע נמוכה קשורה לשימוש ברפמיין® ובדרך כלל חוזרת לנורמה לאחר הפסקת הטיפול.

נהיגה ושימוש במכונית

השימוש ברפמיין® לא צפוי להשפיע על יכולת הנהיגה. אם אינך בטוח, עליך להתייעץ עם הרופא.

מידע חשוב על חלק מהמרכיבים של התרופה

רפמיין® מכיל שמן סויה. אין להשתמש בתרופה אם אתה אלרגי לבוטנים או סויה - ראה סעיף "לפני השימוש בתרופה".

רפמיין® מכיל עד 3.17% נפח אתנול (אלכוהול). מנה התחלתית של 6 מ"ג מהתרופה מכיל עד 150 מ"ג אלכוהול, שווה ערך ל 3.8 מ"ל בירה או 1.58 מ"ל יין. האלכוהול עלול להזיק לחולים הסובלים מהתמכרות לאלכוהול, אפילפסיה, מחלת כבד, וכן נשים בהריון, נשים מניקות וילדים. אלכוהול עלול להעלות או לשנות את השפעתן של תרופות אחרות.

מנה של 4 מ"ג או פחות מהתרופה מכילה כמות מזערית של אתנול (100 מ"ג או פחות) הנחשבת לכמות קטנה מכדי לגרום לנזק

3. כיצד תשתמש בתרופה?

מופיעות לעיתים רחוקות (עלולות להופיע בשכיחות של עד 1 מתוך 100 אנשים ב-10-1 מתוך 1,000 איש)

- סרטן של רקמה לימפתית (לימפומה/הפרעה לימפופרוליפרטיבית שלאחר השתלה), ספירה נמוכה משולבת של תאי דם אדומים, לבנים וטסיות
- דימום ריאתי
- חלבון בשתן, לעיתים חמור ומלווה בהשפעות לוואי כגון נפיחות (סינדרום נפרוטי)
- הצטלקות הכליות העלולה לפגום בתפקוד הכלייתי
- אגירת נוזלים ברקמות עקב פעילות לימפתית לא תקינה
- ספירה נמוכה של טסיות, עם או ללא פריחה
- תגובות אלרגיות חמורות העלולות לגרום להתקלפות של העור
- שחפת
- זיהום מסוג אפשטיין בר וירוס (EBV)
- שלשול זיהומי עם קלוסטרידיום דיפיציל
- נזק כבדי חמור

....

אם הופיעה תופעת לוואי, אם אחת מתופעות הלוואי מחמירה או כאשר אתה סובל מתופעת לוואי שלא צוינה בעלון, עליך להתייעץ עם הרופא.

6. מידע נוסף

כל מ"ל של תמיסה מכיל:

20 עד 25 מ"ג אתנול

כ 350 מ"ג פרופילן גליקול (E1520)

השינויים המודגשים ברקע צהוב מהווים החמרה. כמו כן, בוצעו שינויים נוספים הכוללים תוספת מידע, השמטת מידע ועדכוני נוסח שאינם מהווים החמרה. העלונים המעודכנים זמינים באתר משרד הבריאות.

<https://www.old.health.gov.il/units/pharmacy/trufot/index.asp?safa=h>

לחילופין, לקבלת עלון מלא מודפס ניתן לפנות לחברת פיזר פרמצבטיקה ישראל בע"מ, שנקר 9, ת.ד. 12133 הרצליה פיתוח, 46725.

בברכה,
אורטל עבודי
רוקחת ממונה