

قرص خوراکی

پیش از شروع مصرف این دارو محتوای
دفترچه راهنما را به دقت مطالعه کنید.

®
رولیما
اورولیموس

پیش از شروع مصرف رولیما® محتوای دفترچه راهنما را به دقت مطالعه کنید. این دفترچه راهنما دربرگیرنده پاسخ شایع‌ترین سوالات در مورد داروی رولیما® است. در صورتی که پاسخ تمامی سوالات شما در این دفترچه راهنما نیامده است، می‌توانید با پزشک یا داروساز خود تماس بگیرید. این دارو برای بیماری فعلی شما تجویز شده است؛ لذا از مصرف آن در موارد مشابه یا توصیه آن به دیگران خودداری نمایید. اطلاعات این دفترچه راهنما در تاریخی که در آخرین صفحه آمده است، به‌روزرسانی شده و ممکن است در برگیرنده آخرین اطلاعات علمی در مورد داروی شما نباشد. برای اطلاع از آخرین داده‌های علمی در مورد داروی خود با پزشک یا داروساز مشورت کنید. همچنین برای دسترسی به آخرین ویرایش این بروشور می‌توانید به وبسایت شرکت داروسازی نانوالوند به آدرس www.nanoalvand.com بخش راهنمای بیماران مراجعه فرمایید.



رولیما® چیست و حاوی چه ترکیباتی است؟

نام اختصاصی داروی شما رولیما® و نام ژنریک آن اورولیموس است. رولیما® به گروهی از داروها به نام "سرکوب‌کننده سیستم ایمنی" تعلق دارد. سیستم ایمنی بدن شما را در برابر عفونت‌ها محافظت می‌کند. سیستم ایمنی همچنین می‌تواند در واکنش به پیوند اعضا مثل کبد، کلیه و ... به دلیل مهاجم شناختن عضو جدید واکنش نشان دهد و باعث رد پیوند شود. از این‌رو مصرف داروی رولیما® همراه با داروهای دیگر می‌تواند از رد پیوند شما پیشگیری کند.

این دارو به شکل قرص خوراکی است که در دوزهای ۰/۲۵ میلی‌گرم، ۰/۵

میلی‌گرم و ۰/۷۵ میلی‌گرم به صورت زیر موجود می‌باشد:

رولیما® ۰/۲۵ میلی‌گرم به صورت ۱۰ قرص داخل یک بلیستر و ۶ بلیستر داخل یک جعبه بسته‌بندی می‌گردد. هر جعبه رولیما® ۰/۲۵ میلی‌گرم حاوی ۶۰ قرص می‌باشد.

رولیما® ۰/۵ میلی‌گرم به صورت ۱۰ قرص داخل یک بلیستر و ۶ بلیستر داخل یک جعبه بسته‌بندی می‌گردد. هر جعبه رولیما® ۰/۵ میلی‌گرم حاوی ۶۰ قرص می‌باشد.

رولیما® ۰/۷۵ میلی‌گرم به صورت ۱۰ قرص داخل یک بلیستر و ۶ بلیستر داخل یک جعبه بسته‌بندی می‌گردد. هر جعبه رولیما® ۰/۷۵ میلی‌گرم حاوی ۶۰ قرص می‌باشد.



چه افرادی نباید رولیما® را دریافت کنند؟

داروی رولیما® در موارد زیر نباید مصرف شود:

- اگر در گذشته سابقه واکنش حساسیتی به اورولیموس، سیرولیموس، سایر مشتقات راپامایسین و یا سابقه حساسیت به سایر مواد جانبی موجود در فرآورده را داشته‌اید.
- در ابتدای بروشور لیست کاملی از مواد جانبی رولیما® آورده شده است.

در ساخت این فرآورده از اورولیموس به عنوان ماده موثره و از هایپرولموز، بوتیلید هیدروکسی تولوئن، لاکتور انهیدروز، کراس پلویدون تایپ A و منیزیم استئارات به عنوان مواد جانبی استفاده شده است.



رولیما® در چه مواردی تجویز می‌شود؟

رولیما® در پیشگیری از رد پیوند کبد و کلیه کاربرد دارد.

رولیما® همچنین ممکن است در مواردی که در این دفترچه راهنما به آن اشاره نشده است نیز کاربرد داشته باشد.



قبل از دریافت داروی رولیما® چه مواردی را حتما باید به پزشک خود اطلاع دهید؟

- اگر سابقه حساسیت به اورولیموس، سیروولیموس، مشتقات راپامایسین و یا هر کدام از اجزاء سازنده‌ی دارو را داشته‌اید؛
- اگر سابقه حساسیت به دارو، مواد غذایی، رنگ و یا هر ماده دیگری را دارید و همچنین علامتی از حساسیت را که تا به حال تجربه کرده‌اید مانند: خارش، کهیر، تحریک پوستی، تنگی نفس، خس خس سینه، سرفه، تورم صورت، لب‌ها و یا گلو و هر علامت دیگری؛

- اگر سابقه حساسیت به لاکتوز و یا گالاکتوز داشته‌اید؛
- اگر سطح کلسترول و یا تری‌گلیسیرید خون شما بالاتر از حد نرمال است؛
- اگر مبتلا به بیماری‌های کبدی یا کلیوی هستید؛
- اگر عمل پیوند قلب برای شما صورت گرفته است؛
- اگر سابقه ابتلا به سرطان پوست داشته‌اید و یا فردی از خانواده شما به این بیماری مبتلا بوده است؛

- اگر باردار هستید و یا قصد بارداری دارید و یا در دوران شیردهی هستید؛

- با توجه به احتمال اثرگذاری این دارو بر قدرت باروری زنان و مردان، در صورتی که تصمیم به بچه‌دار شدن بعد از مصرف دارو را دارید به پزشک خود اطلاع دهید؛

- اگر مبتلا به عفونت هستید و یا اگر علائم ابتلا به عفونت دارید؛

- اگر از داروهای حاوی گیاه هایپریکوم پرفوراتوم (گیاه علف چای) استفاده می‌کنید؛

- در صورتی که اخیراً عمل جراحی انجام داده‌اید و در صورتی که زخم ناشی از جراحی شما هنوز ترمیم نشده است؛

- اگر در حال مصرف هر دارویی اعم از داروهای نسخه‌ای، داروهای بدون نسخه، مکمل‌های گیاهی یا ویتامین‌ها هستید به ویژه اگر داروهای مرتبط با بیماری ایدز، درمان عفونت و یا درمان افسردگی مصرف می‌کنید.



ایمنی مصرف رولیما® در دوران بارداری و شیردهی چگونه است؟

رولیما® در دوران بارداری نباید مصرف شود. این دارو می‌تواند باعث آسیب به جنین شود. استفاده از روش‌های پیشگیری از بارداری می‌بایست در طول درمان و تا حداقل ۸ هفته پس از خاتمه درمان ادامه یابد. در صورتی که علی‌رغم تمام احتیاط‌های لازم بارداری اتفاق بیفتد باید بلافاصله پزشک را مطلع سازید.

ترشح رولیما® در شیر مادر و تاثیر آن بر کودک شیرخوار شناخته شده نیست؛ لذا همزمان با مصرف این دارو نباید شیردهی صورت گیرد.

رولیما® می تواند بر توانایی باروری زن و مرد اثرگذار باشد. در صورت وجود دغدغه در این مورد با پزشک خود مشورت کنید. با این وجود استفاده از روش های مطمئن پیشگیری از بارداری همزمان با مصرف این دارو ضروری است.

نپا آیا رولیما® با سایر داروها تداخل دارد؟

در صورتی که اکنون در حال مصرف هر نوع دارویی اعم از داروهای نسخه ای، بدون

نسخه، فرآورده های طبیعی یا گیاهی و ویتامین ها هستید و یا حتی اخیرا دارویی مصرف کرده اید، با پزشک یا داروساز خود مشورت کنید. زیرا رولیما® با برخی از داروها تداخل داشته و مصرف همزمان آن با این داروها می تواند موجب کاهش اثربخشی و یا تشدید عوارض جانبی شود.

در صورتی که داروهای زیر را مصرف می نمایید حتما پیش از آغاز درمان به پزشک خود اطلاع دهید. این داروها با رولیما® تداخل دارند. اگر تحت درمان با این داروها هستید، ممکن است پزشک میزان داروی مصرفی شما را تغییر داده و یا داروهای جایگزین دیگری برای شما تجویز کند. برخی از این داروها شامل:

- داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی مانند سیکلوسپورین، تاکرولیموس یا کورتیکواستروئیدها
- آنتی‌بیوتیک‌ها مانند ریفاپین، ریفابوئین، کلاریترومایسین و اریترومایسین
- داروهای ضد ویروس مانند ریتوناویر، افویرنز، نیراپین یا نلفیناویر که در درمان ایدز مورد مصرف دارند
- داروهایی که در درمان بیماری‌های قارچی مورد مصرف دارند، مانند وریکونازول، فلوکونازول، کتوکونازول یا ایتراکونازول
- داروهایی که در درمان صرع مورد مصرف دارند، مانند فنیتوئین، فنوباربیتال یا کاربامازپین

- داروهای مصرفی در درمان پرفشاری خون یا مشکلات قلبی مانند وراپامیل، نیکاردیپین یا دیلتیازم
- داروهای کاهش‌دهنده کلسترول خون مانند آتورواستاتین یا فیبرات‌ها
- داروهایی که در درمان تشنج مورد مصرف دارند و یا داروهایی که به عنوان خواب‌آور قبل و در طول جراحی استفاده می‌شوند مانند میدازولام
- داروهایی که برای زخم‌های گوارشی و یا رفلاکس مورد مصرف دارند مانند سایمتیدین و سیزاپراید

- داروهای مورد استفاده برای تهوع مانند متوکلوپرامید

- داروهای حاوی گیاه هایپریکوم پرفوراتوم که در درمان افسردگی مورد مصرف دارند

- واکسن‌ها

- داروهای دانازول، بروموکریپتین، ایماتینیب، کونیوپتان، دِفریپرون، دیپیرون، فوزیدیک اسید، ناتالیزومب، پیمکروولیموس، پیموزاید

- از مصرف داروی رولیما® با آب گریپ‌فروت و یا مصرف همزمان با فرآورده‌های حاوی میوه گریپ‌فروت خودداری نمایید.

تداخلات مطرح شده شامل تمامی تداخلات دارویی رولیما® نیست، لذا در خصوص تمامی داروهای مصرفی خود با پزشک معالج مشورت کنید.



قرص رولیما® چگونه تجویز می‌شود؟

- قرص رولیما® را دقیقاً طبق دستور پزشک مورد استفاده قرار دهید. پزشک در مورد تعداد و زمان مصرف قرص اطلاعات کامل را در اختیار شما قرار می‌دهد.

- رولیما® وابسته به شرایط بیمار با مقادیر متفاوت تجویز خواهد شد. از مصرف مقادیر بیشتر و یا کمتر از میزان تجویز شده توسط پزشک معالج خود خودداری

کنید. برای اثربخشی بهتر، دارو را در زمان‌های ثابتی در هر روز مصرف کنید.

- قرص رولیما® را با یک لیوان پر آب میل کنید.

- قرص رولیما® را می‌توانید قبل و یا بعد از غذا مصرف کنید. در این خصوص می‌بایست همواره یک الگوی مصرف (همراه با غذا و یا بدون مصرف غذا) را رعایت کنید.

- در صورتی که همزمان با تجویز رولیما® برای شما داروی سیکلوسپورین یا تاکرولیموس نیز تجویز شده است، این داروها را در یک زمان همراه با رولیما® مصرف کنید.

- قرص را به صورت کامل بلعیده و از جویدن، شکستن و یا خرد کردن آن اجتناب کنید.

- از قطع ناگهانی دارو در طول درمان خود اجتناب کنید و تنها با دستور پزشک نحوه‌ی مصرف داروی خود را تغییر دهید.

- جهت دورانداختن قرص‌های استفاده نشده به صورت ایمن با پزشک یا داروساز خود مشورت نمایید.

چنان‌چه در ارتباط با نحوه مصرف رولیما® سوال دیگری در ذهن دارید، با پزشک، داروساز یا سایر اعضای کادر درمان مشورت کنید.



دوز رولیما[®]، فواصل تجویز و طول دوره درمان چقدر است؟

به صورت معمول این دارو دو بار در روز و با فاصله ۱۲ ساعت از هم و بر اساس نوع پیوند و شرایط زمینه‌ای بیمار با دوزهای متفاوت تجویز می‌گردد. در خصوص مدت زمان درمان مورد نیاز شما وابسته به شرایط و پاسخ درمانی، پزشک اظهار نظر خواهد کرد.



در صورت مصرف بیش از حد رولیما[®] چه باید کرد؟

چنانچه رولیما[®] را بیشتر از دوز درمانی تعیین شده مورد استفاده قرار دادید، بلافاصله به پزشک خود اطلاع داده و یا به مراکز اورژانس مراجعه نمایید.



در صورت فراموشی مصرف یک دوز رولیما[®] چه اقدامی باید انجام دهید؟

- دوز فراموش شده از دارو را به محض یادآوری مصرف کنید.
- در صورت نزدیک بودن به زمان مصرف دوز بعدی، دوز فراموش شده را استفاده نکرده و همانند روند قبل درمان را ادامه دهید.
- از مصرف همزمان داروی فراموش شده و داروی نوبت بعدی خودداری کنید. دارو را بیشتر از میزان تجویز شده توسط پزشک، مورد استفاده قرار ندهید.



طی مصرف رولیما® چه موارد احتیاطی را باید همواره به خاطر داشته باشید؟

- قبل از دریافت هرگونه واکسن با پزشک معالج خود مشورت نمایید. مصرف همزمان این دارو با واکسن‌ها به ویژه واکسن‌های زنده مانند واکسن سه‌گانه یا MMR (سرخک، اوریون، سرخجه)، واکسن خوراکی فلج اطفال، واکسن آبله مرغان و واکسن حصبه ممکن است ریسک ابتلای شما به عفونت را افزایش داده و یا عملکرد واکسن را مختل کند.

- از خوردن میوه گریپ‌فروت و یا نوشیدن آب این میوه همزمان با مصرف رولیما® خودداری نمایید.

- با توجه به اینکه مصرف داروی رولیما® ریسک ابتلا به سرطان پوست را افزایش می‌دهد، همزمان با مصرف این دارو باید احتیاط ویژه در خصوص جلوگیری از تماس مستقیم و طولانی مدت با آفتاب صورت گیرد. در این خصوص استفاده از لباس پوشیده برای محافظت پوست از آفتاب و استفاده از ضدآفتاب با SPF=30 و یا بالاتر و استفاده از عینک آفتابی ضروری است. از گرفتن حمام آفتاب و قرار گرفتن در دستگاه‌های برنزه‌کننده خودداری نمایید. رعایت این نکته برای افرادی که پوست حساس دارند و یا سابقه ابتلا به سرطان پوست در خانواده آنها وجود دارد بیشتر اهمیت دارد. در صورت مشاهده خال‌های جدید پوستی یا تغییر خال‌های قدیمی و یا به وجود آمدن توده در پوست حتماً پزشک خود را مطلع سازید.

- قبل از دریافت هرگونه مداخله پزشکی و جراحی، به پزشک، دندانپزشک و یا داروساز خود مصرف داروی رولیما® را اطلاع دهید.

- با توجه به افزایش احتمال ابتلا به عفونت به دنبال مصرف داروی رولیما®، در طول درمان به صورت مرتب دست‌های خود را بشویید و از نزدیک شدن و تماس با افراد مبتلا به عفونت، سرماخوردگی و یا مبتلا به آنفولانزا خودداری کنید. همچنین از تماس با افرادی که اخیراً واکسن زنده دریافت نموده‌اند نیز خودداری نمایید. عارضه ابتلا به عفونت به دنبال مصرف این دارو می‌تواند بسیار جدی و تهدیدکننده حیات باشد.

- در صورتی که علائمی مانند تب، سرفه و سوزش ادرار شدید داشتید که مرتفع نمی‌شوند و یا شدت می‌یابند حتماً به پزشک خود اطلاع دهید.

- در صورت بروز علائم عارضه نادر ولی جدی لوکوانسفالوپاتی مولتی فوکال پیش‌رونده مانند گیجی، مشکلات تکلم، از دست دادن حافظه، سردرد، اختلال بینایی، تشنج، افسردگی، برهم خوردن تعادل، تفاوت قدرت یک سمت بدن نسبت به سمت دیگر، حتماً پزشک خود را مطلع سازید.

- با توجه به احتمال اثرگذاری مصرف رولیما® بر سطح قند خون، سطح قند خون شما در طول درمان می‌بایست کنترل شود. در بیماران دیابتی ممکن است پزشک

معالجه دوز داروهای دیابت را تغییر دهد.

- در صورتی که علائم افزایش قند خون مانند گیجی، خواب‌آلودگی، تشنگی، احساس گرسنگی زیاد، افزایش سرعت تنفس و یا تنفس با بوی میوه را مشاهده نمودید، حتماً پزشک خود را مطلع سازید.

- با توجه به احتمال افزایش چربی خون به دنبال مصرف رولیما®، پزشک شما ممکن است داروهایی برای کاهش سطح چربی شما تجویز نماید و یا در خصوص احتیاط‌های لازم در رژیم غذایی و فعالیت بدنی شما را راهنمایی نماید.

- در طول درمان از مصرف میوه و آب میوه گریپ‌فروت خودداری کنید.

- این دارو ممکن است بر فرآیند ترمیم زخم اثرگذار باشد. در برخی موارد مشکلات ترمیم زخم بیماران می‌بایست با عمل جراحی مرتفع شود. در صورتی که همزمان با مصرف دارو زخمی داشتید که قرمز، گرم، دردناک و یا متورم شده است به پزشک خود اطلاع دهید. همچنین در صورتی که زخم شما باز شد و یا ترشحات خون، چرک و مایع داشت حتماً پزشک خود را مطلع سازید.

- با توجه به احتمال بروز مشکلات جدی و تهدیدکننده حیات ریوی به دنبال مصرف این دارو، در صورت بروز علائم تنفسی مانند دشواری در تنفس، تنگی نفس

و یا سرفه‌های جدید که وخامت پیدا می‌کند حتما پزشک خود را مطلع سازید.

- در صورتی که سن شما ۶۵ سال یا بالاتر است، امکان حساسیت شما نسبت به عوارض این دارو بالاتر بوده و لذا باید مصرف دارو با احتیاط بیشتری برای شما صورت گیرد.

- این دارو می‌تواند بر باروری در زنان و مردان اثرگذار باشد. در صورت وجود دغدغه در این خصوص با پزشک خود مشورت نمایید.

- آقایان مصرف‌کننده این دارو برای جلوگیری از بارداری شریک جنسی خود می‌بایست

در طول درمان و مدتی بعد از خاتمه درمان از روش‌های مطمئن پیشگیری از بارداری استفاده نمایند. در مورد زمان مورد نیاز برای پیشگیری با پزشک خود مشورت نمایید. در صورتی که علی‌رغم احتیاط‌های لازم تا چندین ماه بعد از قطع دارو نیز شریک جنسی شما باردار شود، باید پزشک خود را مطلع سازید.

- احتمال آسیب به جنین به دنبال مصرف دارو در دوران بارداری وجود دارد، لذا خانم‌های مصرف‌کننده دارو باید در طول درمان و تا حداقل ۸ هفته پس از خاتمه درمان از روش‌های مطمئن پیشگیری از بارداری استفاده کنند. در صورتی که علی‌رغم تمامی احتیاط‌ها، بارداری صورت گرفت حتما پزشک خود را مطلع سازید.

- در بیمارانی که پیوند کبد برای آنها صورت گرفته است، ریسک لخته شدن خون در عروق کبد پیوند شده وجود دارد. این عارضه در بیشتر موارد در ۳۰ روز اول انجام پیوند بروز می‌یابد و می‌تواند عامل رد پیوند و حتی تهدیدکننده حیات باشد. در خصوص احتیاط‌های لازم با پزشک خود مشورت نمایید.

- در بیمارانی که پیوند کلیه برای آنها صورت گرفته است امکان بروز مشکلات حاد کلیوی به دلیل ابتلا به یک عفونت ویروسی (ویروس BK) وجود دارد. این ویروس ممکن است موجب رد پیوند شود. در صورت بروز علائم آسیب کلیوی مانند تغییر حجم ادرار، درد در هنگام دفع ادرار و وجود خون در ادرار حتماً پزشک خود را مطلع سازید.

- در آغاز درمان و در طول درمان پزشک شما برای پایش وضعیت سطح دارو در خون شما، عملکرد کبد و کلیه، وجود پروتئین در ادرار، سطح قند و چربی خون شما، آزمایش‌هایی تجویز خواهد کرد. ضمن انجام مرتب آزمایش‌های تجویز شده، پزشک خود را از نتایج آن مطلع سازید.

- رولیماس[®] می‌تواند به مایعات بدن (ادرار، مدفوع، استفراغ) وارد شود. افرادی که مراقبت از بیمار را بر عهده دارند باید در زمان نظافت بیمار از مایعات بدن، حمل زباله‌ها و یا تعویض لباس و پوشینه بهداشتی بیمار از دست‌کش پلاستیکی استفاده کنند و دست‌های خود را قبل و بعد از پوشیدن دست‌کش بشویند. لباس و ملحفه‌ی بیمار باید به صورت جداگانه شسته شود.

- بدون مشورت با پزشک خود هیچ داروی دیگری را مصرف نکنید و همیشه فهرستی از تمام داروهای مصرفی خود اعم از نسخه‌ای یا بدون نسخه و یا فرآورده‌های گیاهی و ویتامین‌ها را همراه خود داشته و به پزشک معالج خود ارائه دهید.

بروز چه علائمی را باید فوراً به پزشک اطلاع دهید؟

- در صورت بروز هرگونه علائم حساسیتی شامل تحریک پوستی، کهیر، خارش، قرمزی، پوست‌پوست شدن همراه یا بدون تب، تورم دهان، صورت، لب‌ها، زبان و یا گلو، خس‌خس سینه، احساس تنگی در قفسه‌ی سینه و گلو، سختی در تنفس و صحبت کردن و یا خشونت غیرعادی صدا؛

- در صورت بروز هرگونه علائم عفونت شامل تب ۳۸ درجه سانتی‌گراد و یا بالاتر، لرز، تعریق شبانه، سوزش شدید گلو، گوش و یا درد در ناحیه سینوس‌ها، سرفه، افزایش یا تغییر در رنگ خلط، احساس درد در هنگام تخلیه ادرار، زخم‌های دهانی، زخم‌هایی که ترمیم نمی‌شوند، خارش یا درد در ناحیه مقعد؛

- در صورت بروز علائم لخته شدن خون در عروق عضو پیوندی شامل تب، حالت تهوع و استفراغ، وجود خون در ادرار، تیرگی ادرار، کاهش حجم ادرار و یا قطع شدن ادرار، درد شکمی، درد در ناحیه کشاله ران، درد در قسمت پایین کمر و یا پهلوها؛
- سرفه‌های جدید که شدت می‌یابند، خس‌خس سینه، مشکلات تنفسی؛

- قرمزی، گرم شدن، تورم، ترشح در ناحیه زخم و کند شدن روند ترمیم زخم یا محل جراحی؛

- خونریزی غیرطبیعی و کبودی غیرطبیعی؛

- در صورت بروز علائم افزایش قند خون شامل افزایش تشنگی، افزایش دفعات ادرار، خشکی دهان، تنفس با بوی میوه، سردرد، تاری دید؛

- علائم کم خونی شامل رنگ پریدگی، خستگی مفرط، احساس سبکی در سر، تنگی نفس، حس سرما در دست و پا؛

- علائم مشکلات کبدی شامل تیرگی ادرار، احساس خستگی، بی‌اشتهایی، درد معده، مدفوع کم‌رنگ، استفراغ، زرد شدن پوست و چشم‌ها؛

- قرمزی یا تحریک کف دست و کف پا؛

- سوزش، بی‌حسی و یا مور مور شدن پوستی که غیرطبیعی است؛

- درد قفسه سینه؛

- تپش قلب سریع و یا غیرطبیعی؛

- تشنج؛

- سرگیجه شدید و یا غش کردن؛

- درد ماهیچه‌ای و یا ضعف؛

- تغییرات قاعدگی مانند قطع شدن قاعدگی؛

- تغییرات خلق؛

- تغییر در واکنش‌های حرکتی؛

- تورم دست و پا به دلیل تجمع مایعات؛

- تورم صورت، لب‌ها، دهان، زبان و گلو که منجر به مشکلات بلع و تنفس شود؛

- کاهش ناگهانی حجم ادرار به ویژه در صورتی که همراه با درد در محل پیوند کلیه باشد؛

- در صورت مشاهده هرگونه عارضه‌ای که به مرور زمان بهتر نشده و یا بدتر شود، فوراً با پزشک خود تماس بگیرید.

ننجا رولیما® ممکن است چه اثرات نامطلوبی داشته باشد؟

مانند تمامی داروهای دیگر، رولیما® نیز می‌تواند موجب بروز عوارض ناخواسته‌ای شود. قابل ذکر است که این عوارض در همه افراد مصرف‌کننده بروز نخواهد کرد.



آیا می‌دانید منظور از **عوارض نادر** چیست؟

عارضه‌ای نادر است که در کمتر از ۱٪ افراد مصرف‌کننده دارو اتفاق بیافتد.

عوارض **بسیار شایع** رولیما® عبارتند از:

- افزایش فشار خون، ادم محیطی
- دیابت ملیتوس، افزایش کلسترول خون، افزایش قند خون، افزایش یا کاهش پتاسیم خون، کاهش منیزیم خون، کاهش فسفات خون

عوارضی که در اینجا نام برده می‌شوند، همه عوارض احتمالی رولیما® را شامل نمی‌شوند. جهت کسب اطلاعات بیشتر در این زمینه از پزشک یا داروساز خود کمک بگیرید.



آیا می‌دانید منظور از **عوارض بسیار شایع** چیست؟

عارضه‌ای بسیار شایع است که در بیش از ۱۰٪ افراد مصرف‌کننده دارو اتفاق بیافتد یا به عبارتی از هر ۱۰ نفر حداقل یک نفر این عارضه را تجربه کنند.



آیا می‌دانید منظور از **عوارض شایع** چیست؟

عارضه‌ای شایع است که در ۱-۱۰٪ افراد مصرف‌کننده دارو اتفاق بیافتد.

- درد شکمی، یبوست، اسهال، تهوع، استفراغ

- قطع شدن ادرار، وجود خون در ادرار، عفونت مجرای ادراری

- کم‌خونی (آنمی)، لکوپنی

- عفونت باکتریایی، هیپاتیت C، عفونت، عفونت ویروسی

- خستگی، سردرد، بی‌خوابی

- کمردرد، درد اندام

- افزایش کراتینین خون

- عفونت دستگاه تنفسی فوقانی

- تب، اختلال در بهبود زخم

عوارض شایع رولیما® عبارتند از:

- آنژین صدری، فیبریلاسیون دهلیزی، نارسایی قلبی، درد و ناراحتی در ناحیه قفسه

سینه، ترومبوز عروق تحتانی، ادم، افزایش بحرانی فشار خون، افت فشار خون،

تپش قلب، التهاب سیاهرگ، آمبولی ریوی، ترومبوز شریان کلیوی، سنکوپ،

افزایش ضربان قلب، ترومبوآمبولی وریدی

- آکنه، ریزش مو، سلولیت، تعریق، التهاب فولیکول مو، افزایش رشد مو در بدن، تعریق شبانه، عفونت قارچی ناخن، خارش، راش پوستی، عفونت قارچی پا

- اسیدوز، قطع قاعدگی، سندرم کوشینگ، کمبود ویتامین B₁₂، کم‌آبی بدن، احتباس مایعات، نقرس، هیرسوتیسم، افزایش یا کاهش کلسیم خون، پرکاری پاراتیروئید، افزایش تری‌گلیسرید، افزایش اوره، افت قند خون، کاهش سدیم خون، کم‌کاری غده تیروئید، کمبود آهن، کیست تخمدان

- اتساع شکمی، بی‌اشتهایی، انسداد صفاوی، التهاب مجرای صفاوی، کاهش اشتها، سوءهاضمه، مشکلات بلع، درد در قسمت بالای شکم، نفخ شکم، ورم معده، التهاب غشای مخاطی روده، رفلاکس اسید معده، رشد غیر طبیعی بافت لثه، استفراغ خونی، هموروئید، فتق، انسداد روده، برفک دهان، تبخال، زخم مخاط دهان، تجمع مایع در حفره شکمی، التهاب صفاق، التهاب دهان و لب‌ها

- هایپرتروفی خوش‌خیم پروستات، اسپاسم مثانه، ناتوانی جنسی در آقایان، شب‌ادراری، آبسه پرینفریک، هماتوم پرینفریک، تکرر ادرار، دفع پروتئین در ادرار، وجود چرک در ادرار، اِدم کیسه بیضه، التهاب مجاری ادراری، احتباس ادراری، ادرار اورژانسی

- نئوپلاسم، افزایش گلبول‌های سفید خون، لنفادنوپاتی، تغییرات غیرطبیعی جریان لنف، کاهش نوتروفیل‌های خون، کاهش سلول‌های خونی، افزایش یا کاهش غیرطبیعی پلاکت‌های خونی

- تغییرات غیرطبیعی عملکرد کبدی در آزمایش، آسیت، التهاب کبد، افزایش آنزیم‌های کبدی، افزایش آلکالین فسفاتاز سرم، افزایش بیلی‌روبین سرم

- وجود باکتری در خون، ابتلا به ویروس BK، عفونت‌های کاندیدیایی، عفونت قارچی، تبخال، آنفولانزا، سپسیس، عفونت زخم‌ها

- بی‌قراری، اضطراب، لرز، افسردگی، سرگیجه، خواب‌آلودگی، توهم، ضعف یک طرف بدن، کاهش حس لامسه، ضعف و خستگی، میگرن، ضعف ماهیچه‌ای، دردهای عصبی، درد، پارستزیا

- درد مفاصل، ضعف و فقدان انرژی، التهاب مفاصل، اسپاسم عضلانی، درد اسکلتی-عضلانی، عفونت استخوانی، نکروز استخوانی، پوکی استخوان، التهاب ستون فقرات، لرزش

- تاری دید، آب مروارید، ورم ملتحمه

- هیدرونفروز کلیه، افزایش نیتروژن اوره خون، نفریت بینابینی، افزایش ادرار، التهاب

عفونی کلیه، نارسایی کلیوی، نکروز توبول‌های کلیوی

- کلاپس ریوی، برونشیت، سرفه، تنگی نفس، خونریزی بینی، عفونت مجاری تنفسی تحتانی، احتقان بینی، التهاب گوش و حلق و بینی، درد ناحیه دهان و حلق، احتقان سینوس‌ها، تجمع مایع اطراف ریه، پنومونی، ادم ریوی، افزایش ترشحات بینی، سینوزیت، خس‌خس سینه

عوارض نادر رولیما® عبارتند از:

- تجمع مایع اطراف قلب

- التهاب پانکراس

- سندرم همولیتیک اورمیک

- آنژیوادم




رولیما® را در چه شرایطی باید نگهداری کرد؟

رولیما® را در دمای کمتر از ۳۰ درجه سانتی‌گراد و دور از نور و رطوبت نگهداری نمایید.

دارو را دور از دید و دسترس کودکان نگهداری نمایید.

رولیما® نباید بعد از موعد تاریخ انقضا که بر روی آن درج شده است مصرف شود.

 **نکات کلی که ضمن مصرف رولیما® باید همواره به یاد داشته باشید :**

- در صورتی که علائم و مشکلات مربوط به بیماریتان بهبود نیافت و یا بدتر شد، با پزشک خود تماس بگیرید.

- داروهای خود را با دیگران سهیم نشوید و نیز از مصرف داروهای افراد دیگر

خودداری کنید.

- از مصرف رولیما® در شرایطی به جز موارد تجویز شده توسط پزشک خودداری کنید.

- تمام داروهای خود از جمله رولیما® را به دور از دید و دسترس کودکان و نیز حیوانات خانگی قرار دهید.

- هیچ دارویی را از طریق فاضلاب یا زباله‌های خانگی دفع نکنید. از پزشک یا داروساز خود در مورد شیوه صحیح دفع داروهایی که دیگر استفاده نمی‌کنید سوال کنید. این اقدامات به حفاظت محیط زیست کمک می‌کند.

- قبل از شروع مصرف هر داروی جدیدی اعم از داروهای نسخه‌ای، بدون نسخه، فرآورده‌های طبیعی یا گیاهی و ویتامین‌ها، با پزشک یا داروساز خود مشورت کنید.

- چنانچه در مورد رولیما® سوالی در ذهن دارید که در این دفترچه به آن پاسخی داده نشده است، با پزشک، داروساز و یا سایر اعضای کادر درمان تماس بگیرید.

تاریخ آخرین بازنگری:

نوامبر ۲۰۲۰ برابر با آبان ماه ۱۳۹۹



ایران، البرز، کرج، شهرک صنعتی سیمین دشت، خیابان هفتم غربی

تلفن: ۰۲۶-۳۶۶۷۱۱۸۷

فاکس: ۰۲۶-۳۶۶۷۱۱۸۷

پست الکترونیکی: info@nanoalvand.com

وب سایت: www.nanoalvand.com

پاسخگوی ۲۴ ساعته مرکز حمایت از بیماران: ۰۲۱-۴۲۵۹۳

ساخت شرکت نانوفناوران دارویی الوند

کرج - البرز - ایران

Rolima[®]
Everolimus

Oral Tablet

Read all of this leaflet carefully
for complete instruction

WARNING: MALIGNANCIES AND SERIOUS INFECTIONS, KIDNEY GRAFT THROMBOSIS; NEPHROTOXICITY; AND MORTALITY IN HEART TRANSPLANTATION

Malignancies and Serious Infections

- Only physicians experienced in immunosuppressive therapy and management of transplant patients should prescribe ROLIMA[®]. Patients receiving the drug should be managed in facilities equipped and staffed with adequate laboratory and supportive medical resources. The physician responsible for maintenance

therapy should have complete information requisite for the follow-up of the patient.

- Increased susceptibility to infection and the possible development of malignancies such as lymphoma and skin cancer may result from immunosuppression.

Kidney Graft Thrombosis

- An increased risk of kidney arterial and venous thrombosis, resulting in graft loss, was reported, mostly within the first 30 days post transplantation.

Nephrotoxicity

- Increased nephrotoxicity can occur with use of standard doses of cyclosporine in combination with EVEROLIMUS. Therefore, reduced doses of cyclosporine should be used in combination with EVEROLIMUS in order to reduce renal dysfunction. It is important to monitor the cyclosporine and everolimus whole blood trough concentrations.

Mortality in Heart Transplantation

Increased mortality, often associated with serious infections,

within the first three months post transplantation was observed in heart transplant patients receiving immunosuppressive regimens with or without induction therapy. Use in heart transplantation is not recommended.

1. INDICATIONS AND USAGE

1.1. Prophylaxis of Organ Rejection in Kidney Transplantation

EVEROLIMUS is indicated for the prophylaxis of organ rejection in adult patients at low-moderate immunologic risk receiving a kidney

transplant. EVEROLIMUS is to be administered in combination with basiliximab induction and concurrently with reduced doses of cyclosporine and with corticosteroids. Therapeutic drug monitoring (TDM) of everolimus and cyclosporine is recommended for all patients receiving these products.

1.2. Prophylaxis of Organ Rejection in Liver Transplantation

EVEROLIMUS is indicated for the prophylaxis of allograft rejection in adult patients receiving a liver transplant. EVEROLIMUS is to be administered no earlier than 30 days post transplant

concurrently in combination with reduced doses of tacrolimus and with corticosteroids. TDM of everolimus and tacrolimus is recommended for all patients receiving these products.

1.3. Limitations of Use

The safety and efficacy of EVEROLIMUS has not been established in the following populations:

- Kidney transplant patients at high immunologic risk
- Recipients of transplanted organs other than kidney and liver
- Pediatric patients (less than 18 years)

2. DOSAGE AND ADMINISTRATION

Patients receiving EVEROLIMUS may require dose adjustments based on everolimus blood concentrations achieved, tolerability, individual response, change in concomitant medications and the clinical situation.

Optimally, dose adjustments of EVEROLIMUS should be based on trough concentrations obtained 4 or 5 days after a previous dosing change. Dose adjustment is required if the trough concentration is below 3 ng/mL. The total daily dose of EVEROLIMUS should be

doubled using the available tablet strengths (0.25 mg, 0.5 mg, 0.75 mg). Dose adjustment is also required if the trough concentration is greater than 8 ng/mL on 2 consecutive measures; the dose of EVEROLIMUS should be decreased by 0.25 mg twice daily.

2.1. Dosage in Adult Kidney Transplant patients

An initial EVEROLIMUS dose of 0.75 mg orally twice daily (1.5 mg per day) is recommended for adult kidney transplant patients in combination with reduced dose cyclosporine, administered as soon as possible after transplantation.

Oral prednisone or prednisolone should be initiated once oral medication is tolerated. Steroid doses may be further tapered on an individualized basis depending on the clinical status of patient and function of graft.

2.2. Dosage in Adult Liver Transplant Patients

Start EVEROLIMUS at least 30 days post transplant. An initial dose of 1 mg orally twice daily (2 mg per day) is recommended for adult liver transplant patients in combination with reduced dose tacrolimus. Steroid doses may be further tapered on an individualized basis

depending on the clinical status of patient and function of graft.

2.3. Therapeutic Drug-Monitoring (TDM) – Everolimus

Routine everolimus whole blood therapeutic drug concentration monitoring is recommended for all patients. The recommended everolimus therapeutic range is 3 to 8 ng/mL. Careful attention should be made to clinical signs and symptoms, tissue biopsies, and laboratory parameters. It is important to monitor everolimus blood concentrations, in patients with hepatic impairment, during concomitant administration of CYP3A4 inducers or inhibitors, when

switching cyclosporine formulations and/or when cyclosporine dosing is reduced according to recommended target concentrations. There is an interaction of cyclosporine on everolimus, and consequently, everolimus concentrations may decrease if cyclosporine exposure is reduced. There is little to no pharmacokinetic interaction of tacrolimus on everolimus, and thus, everolimus concentrations do not decrease if the tacrolimus exposure is reduced.

The everolimus recommended therapeutic range of 3 to 8 ng/mL is

based on an LC/MS/MS assay method. Currently in clinical practice, everolimus whole blood trough concentrations may be measured by chromatographic or immunoassay methodologies. Because the measured everolimus whole blood trough concentrations depend on the assay used, individual patient sample concentration values from different assays may not be interchangeable. Consideration of assay results must be made with knowledge of the specific assay used. Therefore, communication should be maintained with the laboratory performing the assay.

2.4. Therapeutic Drug-Monitoring (TDM) - Cyclosporine in Kidney Transplant Patients

Both cyclosporine doses and the target range for whole blood trough concentrations should be reduced, when given in a regimen with EVEROLIMUS, in order to minimize the risk of nephrotoxicity. The recommended cyclosporine therapeutic ranges when administered with EVEROLIMUS are 100 to 200 ng/mL through Month 1 posttransplant, 75 to 150 ng/mL at Months 2 and 3 posttransplant, 50 to 100 ng/mL at Month 4 posttransplant, and

25 to 50 ng/mL from Month 6 through Month 12 posttransplant. Cyclosporine Modified is to be administered as oral capsules twice daily unless cyclosporine oral solution or intravenous administration of cyclosporine cannot be avoided. Cyclosporine Modified should be initiated as soon as possible, and no later than 48 hours after reperfusion of the graft and dose adjusted to target concentrations from Day 5 onwards.

If impairment of renal function is progressive, the treatment regimen should be adjusted. In renal transplant patients, the cyclosporine dose

should be based on cyclosporine whole blood trough concentrations. In renal transplantation, there are limited data regarding dosing EVEROLIMUS with reduced cyclosporine trough concentrations of 25 to 50 ng/mL after 12 months. EVEROLIMUS has not been evaluated in clinical trials with other formulations of cyclosporine. Prior to dose reduction of cyclosporine it should be ascertained that steady-state everolimus whole blood trough concentration is at least 3 ng/mL. There is an interaction of cyclosporine on everolimus, and consequently, everolimus concentrations may decrease if cyclosporine exposure is reduced.

2.5. Therapeutic Drug Monitoring (TDM) - Tacrolimus in Liver Transplant Patients

Both tacrolimus doses and the target range for whole blood trough concentrations should be reduced, when given in a regimen with EVEROLIMUS, in order to minimize the potential risk of nephrotoxicity. The recommended tacrolimus therapeutic range when administered with EVEROLIMUS are whole blood trough (C-0h) concentrations of 3 to 5 ng/mL by three weeks after the first dose of EVEROLIMUS (approximately Month 2) and through Month 12 posttransplant.

Tacrolimus is to be administered as oral capsules twice daily unless intravenous administration of tacrolimus cannot be avoided.

In liver transplant patients, the tacrolimus dose should be based on tacrolimus whole blood trough concentrations.

In liver transplantation, there are limited data regarding dosing EVEROLIMUS with reduced tacrolimus trough concentrations of 3 to 5 ng/mL after 12 months. Prior to dose reduction of tacrolimus it should be ascertained that the steady-state everolimus whole blood trough concentration is at least 3 ng/mL.

Unlike the interaction between cyclosporine and everolimus, tacrolimus does not affect everolimus trough concentrations, and consequently, everolimus concentrations do not decrease if the tacrolimus exposure is reduced.

2.6. Administration

EVEROLIMUS tablets should be swallowed whole with a glass of water and not crushed before use.

Administer EVEROLIMUS consistently approximately 12 hours apart with or without food to minimize variability in absorption

and at the same time as cyclosporine or tacrolimus.

2.7. Hepatic Impairment

Whole blood trough concentrations of everolimus should be closely monitored in patients with impaired hepatic function. For patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh Class A), the initial daily dose should be reduced by approximately one-third of the normally recommended daily dose. For patients with moderate or severe hepatic impairment (Child-Pugh B or C), the initial daily dose should be reduced to approximately one-half of

the normally recommended daily dose. Further dose adjustment and/or dose titration should be made if a patient's whole blood trough concentration of everolimus, as measured by an LC/MS/MS assay, is not within the target trough concentration range of 3 to 8 ng/mL.

3. DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

ROLIMA[®] is available as 0.25 mg, 0.5 mg and 0.75 mg tablets.

4. CONTRAINDICATIONS

Hypersensitivity to everolimus, sirolimus, other rapamycin derivatives, or any component of the formulation.

5. WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1. Management of Immunosuppression

Only physicians experienced in management of systemic immunosuppressant therapy in transplantation should prescribe ROLIMA[®]. Patients receiving the drug should be managed in facilities

equipped and staffed with adequate laboratory and supportive medical resources. The physician responsible for the maintenance therapy should have complete information requisite for the follow-up of the patient. In limited data with the complete elimination of calcineurin inhibition (CNI), there was an increased risk of acute rejection.

5.2. Lymphomas and Other Malignancies

Patients receiving immunosuppressants, including EVEROLIMUS, are at increased risk of developing lymphomas and other malignancies, particularly of the skin. The risk appears to be

related to the intensity and duration of immunosuppression rather than to the use of any specific agent.

As usual for patients with increased risk for skin cancer, exposure to sunlight and ultraviolet light should be limited by wearing protective clothing and using a sunscreen with a high protection factor.

5.3. Serious Infections

Patients receiving immunosuppressants, including EVEROLIMUS, are at increased risk of developing bacterial, viral, fungal, and protozoal infections, including opportunistic infections. These

infections may lead to serious, including fatal, outcomes. Because of the danger of over-immunosuppression, which can cause increased susceptibility to infection, combination immunosuppressant therapy should be used with caution.

Antimicrobial prophylaxis for *Pneumocystis jiroveci* (carinii) pneumonia and prophylaxis for cytomegalovirus (CMV) is recommended in transplant recipients.

5.4. Kidney Graft Thrombosis

An increased risk of kidney arterial and venous thrombosis,

resulting in graft loss, has been reported, usually within the first 30 days posttransplantation.

5.5. Hepatic Artery Thrombosis

Mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors are associated with an increase in hepatic artery thrombosis (HAT). Reported cases mostly have occurred within the first 30 days posttransplant and most also lead to graft loss or death. Therefore, EVEROLIMUS should not be administered earlier than 30 days after liver transplant.

5.6. EVEROLIMUS and Calcineurin Inhibitor-Induced Nephrotoxicity

In kidney transplant recipients, EVEROLIMUS with standard dose cyclosporine increases the risk of nephrotoxicity resulting in a lower glomerular filtration rate. Reduced doses of cyclosporine are required for use in combination with EVEROLIMUS in order to reduce renal dysfunction.

In liver transplant recipients, EVEROLIMUS has not been studied with standard dose tacrolimus. Reduced doses of tacrolimus should be used in combination with EVEROLIMUS in order to

minimize the potential risk of nephrotoxicity.

Renal function should be monitored during the administration of EVEROLIMUS. Consider switching to other immunosuppressive therapies if renal function does not improve after dose adjustments or if the dysfunction is thought to be drug related. Caution should be exercised when using other drugs which are known to impair renal function.

5.7. Heart Transplantation

In a clinical trial of heart transplant patients, everolimus in an

immunosuppressive regimen with or without induction therapy, resulted in an increased mortality often associated with serious infections within the first three months posttransplantation compared to the control regimen. Use of EVEROLIMUS in heart transplantation is not recommended.

5.8. Angioedema

EVEROLIMUS has been associated with the development of angioedema. The concomitant use of EVEROLIMUS with other drugs known to cause angioedema, such as angiotensin converting enzyme

(ACE) inhibitors may increase the risk of developing angioedema.

5.9. Wound Healing and Fluid Accumulation

EVEROLIMUS increases the risk of delayed wound healing and increases the occurrence of wound-related complications like wound dehiscence, wound infection, incisional hernia, lymphocele and seroma.

These wound-related complications may require more surgical intervention. Generalized fluid accumulation, including peripheral edema (e.g., lymphoedema) and other types of localized fluid

collection, such as pericardial and pleural effusions and ascites have also been reported.

5.10. Interstitial Lung Disease (ILD)/Non-Infectious Pneumonitis

A diagnosis of interstitial lung disease (ILD) should be considered in patients presenting with symptoms consistent with infectious pneumonia but not responding to antibiotic therapy and in whom infectious, neoplastic and other non-drug causes have been ruled out through appropriate investigations. Cases of ILD, implying lung intraparenchymal inflammation (pneumonitis) and/or

fibrosis of non-infectious etiology, some reported with pulmonary hypertension [including pulmonary arterial hypertension (PAH)] as a secondary event, have occurred in patients receiving rapamycins and their derivatives, including EVEROLIMUS. Most cases generally resolve on drug interruption with or without glucocorticoid therapy. However, fatal cases have also occurred.

5.11. Hyperlipidemia

Increased serum cholesterol and triglycerides, requiring the need for anti-lipid therapy, have been reported to occur following initiation of

EVEROLIMUS and the risk of hyperlipidemia is increased with higher everolimus whole blood trough concentrations. Use of anti-lipid therapy may not normalize lipid levels in patients receiving EVEROLIMUS.

Any patient who is administered EVEROLIMUS should be monitored for hyperlipidemia. If detected, interventions, such as diet, exercise, and lipid-lowering agents should be initiated as outlined by the National Cholesterol Education Program guidelines. The risk/benefit should be considered in patients with established hyperlipidemia before initiating an immunosuppressive regimen containing EVEROLIMUS.

Similarly, the risk/benefit of continued EVEROLIMUS therapy should be reevaluated in patients with severe refractory hyperlipidemia. EVEROLIMUS has not been studied in patients with baseline cholesterol levels greater than 350 mg/dL.

Due to an interaction with cyclosporine, clinical trials of everolimus and cyclosporine in kidney transplant patients strongly discouraged patients from receiving the HMG-CoA reductase inhibitors simvastatin and lovastatin. During EVEROLIMUS therapy with cyclosporine, patients administered an HMG-CoA reductase inhibitor and/or fibrate should be monitored for the possible

development of rhabdomyolysis and other adverse effects, as described in the respective labeling for these agents.

5.12. Proteinuria

The use of EVEROLIMUS in transplant patients has been associated with increased proteinuria. The risk of proteinuria increased with higher everolimus whole blood trough concentrations. Patients receiving EVEROLIMUS should be monitored for proteinuria.

5.13. Polyoma Virus Infections

Patients receiving immunosuppressants, including EVEROLIMUS,

are at increased risk for opportunistic infections; including polyoma virus infections. Polyoma virus infections in transplant patients may have serious, and sometimes fatal, outcomes. These include polyoma virus-associated nephropathy (PVAN), mostly due to BK virus infection, and JC virus associated progressive multiple leukoencephalopathy (PML). PVAN has been observed in patients receiving immunosuppressants, including EVEROLIMUS. PVAN is associated with serious outcomes; including deteriorating renal function and kidney graft loss. Patient monitoring may help detect patients at risk for PVAN. Reductions in immunosuppression should

be considered for patients who develop evidence of PVAN or PML. Physicians should also consider the risk that reduced immunosuppression represents to the functioning allograft.

5.14. Interaction with Strong Inhibitors and Inducers of CYP3A4

Coadministration of EVEROLIMUS with strong CYP3A4-inhibitors (e.g., ketoconazole, itraconazole, voriconazole, clarithromycin, telithromycin, ritonavir, boceprevir, telaprevir) and strong CYP3A4 inducers (e.g., rifampin, rifabutin) is not recommended without close monitoring of everolimus whole blood trough concentrations.

Caution should be exercised when EVEROLIMUS is taken in combination with orally administered CYP3A4 substrates with a narrow therapeutic index due to the potential for drug interactions. If EVEROLIMUS is taken with orally administered CYP3A4 substrates with a narrow therapeutic index (e.g. pimozide, terfenadine, astemizole, cisapride, quinidine or ergot alkaloid derivatives), the patient should be monitored for undesirable effects described in the product information of the orally administered CYP3A4 substrate.

5.15. Thrombotic Microangiopathy/Thrombotic Thrombocytopenic Purpura/Hemolytic Uremic Syndrome (TMA/TTP/HUS)

The concomitant use of EVEROLIMUS with cyclosporine may increase the risk of thrombotic microangiopathy/thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome. Monitor hematologic parameters.

5.16. New Onset Diabetes after Transplant

EVEROLIMUS has been shown to increase the risk of new onset diabetes mellitus after transplant. Blood glucose concentrations

should be monitored closely in patients using EVEROLIMUS.

5.17. Embryo-Fetal Toxicity

Based on animal studies and the mechanism of action, EVEROLIMUS may cause fetal harm when administered to a pregnant woman. In animal studies, everolimus caused embryofetal toxicity when administered during the period of organogenesis at maternal exposures that were equal to or less than human exposures at the recommended lowest starting dose. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus. Advise female patients of

reproductive potential to avoid becoming pregnant and to use effective contraception while using EVEROLIMUS and for 8 weeks after ending treatment.

5.18. Male Infertility

Azospemia or oligospemia may be observed.

EVEROLIMUS is an anti-proliferative drug and affects rapidly dividing cells like the germ cells.

5.19. Immunizations

The use of live vaccines should be avoided during treatment with EVEROLIMUS; examples include (not limited to) the following: intranasal influenza, measles, mumps, rubella, oral polio, BCG, yellow fever, varicella, and TY21a typhoid vaccines.

5.20. Interaction with Grapefruit Juice

Grapefruit and grapefruit juice inhibit cytochrome P450 3A4 and P-gp activity and should therefore be avoided with concomitant use of EVEROLIMUS and cyclosporine or tacrolimus.

5.21. Patients with Hereditary Disorders /Other

Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take EVEROLIMUS as this may result in diarrhea and malabsorption.

5.22. Combination with thymoglobulin induction

Strict caution is advised with the use of thymoglobulin (rabbit anti-thymocyte globulin) induction and the everolimus/ciclosporin/steroid regimen.

5.23. Liver function impairment

Close monitoring of everolimus whole blood trough concentrations (C₀) and EVEROLIMUS dose adjustment is recommended in patients with impaired hepatic function.

Because of longer EVEROLIMUS half-lives in patients with hepatic impairment, EVEROLIMUS therapeutic monitoring after starting treatment or after a dose adjustment should be performed until stable concentrations are reached.

6. ADVERSE REACTIONS

>10%:

Cardiovascular: Hypertension (17% to 30%), peripheral edema (kidney transplant: 45%; liver transplant: 18% to 20%)

Endocrine & metabolic: Diabetes mellitus (new onset: liver transplant: 32%, kidney transplant: 9%), hypercholesterolemia (9% to 17%), hyperglycemia (kidney transplant: 12%), hyperkalemia (renal transplant: 18%), hypokalemia (kidney transplant: 12%), hypomagnesemia (kidney transplant: 14%), hypophosphatemia

(kidney transplant: 13%)

Gastrointestinal: Abdominal pain (13% to 15%), constipation (kidney transplant: 38%), diarrhea (19% to 24%), nausea (kidney transplant: 29%; liver transplant: 14% to 15%), vomiting (kidney transplant: 15%)

Genitourinary: Dysuria (kidney transplant: 11%), hematuria (kidney transplant: 12%), urinary tract infection (kidney transplant: 22%)

Hematologic & oncologic: Anemia (kidney transplant: 26%), leukopenia (3% to 13%)

Infection: Bacterial infection (liver transplant: 16%), hepatitis C (liver transplant: 11% to 14%), infection (kidney transplant: 62% to 64%; liver transplant: 50%), viral infection (liver transplant: 17%; kidney transplant: 10%)

Nervous system: Fatigue (9% to 11%), headache (18% to 22%), insomnia (kidney transplant: 17%; liver transplant: 6% to 7%)

Neuromuscular & skeletal: Back pain (kidney transplant: 11%), limb pain (kidney transplant: 12%)

Renal: Increased serum creatinine (kidney transplant: 18%)

Respiratory: Upper respiratory tract infection (kidney transplant: 16%)

Miscellaneous: Fever (13% to 19%), wound healing impairment (kidney transplant: 35%; liver transplant: 11%; includes dehiscence, incisional hernia, lymphocele, seroma)

1% to 10%:

Cardiovascular: Angina pectoris, atrial fibrillation, cardiac failure, chest discomfort, chest pain, deep vein thrombosis, edema, hypertensive crisis, hypotension, palpitations, phlebitis, pulmonary

embolism, renal artery thrombosis, syncope, tachycardia, venous thromboembolism

Dermatologic: Acne vulgaris, acneiform eruption, alopecia, cellulitis, diaphoresis, ecchymoses, folliculitis, hypertrichosis, night sweats, onychomycosis, pruritus, skin rash, tinea pedis

Endocrine & metabolic: Acidosis, amenorrhea, cushingoid appearance, cyanocobalamin deficiency, dehydration, fluid retention, gout, hirsutism, hypercalcemia, hyperparathyroidism, hypertriglyceridemia, hyperuricemia, hypocalcemia, hypoglycemia,

hyponatremia, hypothyroidism, iron deficiency, ovarian cyst
Gastrointestinal: Abdominal distention, anorexia, biliary obstruction, cholangitis, cholestasis, decreased appetite, dyspepsia (kidney transplant: 4%), dysphagia, epigastric distress, flatulence, gastritis, gastroenteritis, gastroesophageal reflux disease, gingival hyperplasia, hematemesis, hemorrhoids, hernia of abdominal cavity, inguinal hernia, intestinal obstruction, oral candidiasis, oral herpes simplex infection, oral mucosa ulcer, peritoneal effusion, peritonitis, stomatitis (kidney transplant: 8%), upper abdominal pain (kidney transplant: 3%)

Genitourinary: Benign prostatic hypertrophy, bladder spasm, erectile dysfunction (kidney transplant: 5%), nocturia, perinephric abscess, perinephric hematoma, pollakiuria, proteinuria, pyuria, scrotal edema, urethritis, urinary retention, urinary urgency

Hematologic & oncologic: Benign neoplasm ($\leq 4\%$), leukocytosis, lymphadenopathy, lymphorrhea, malignant neoplasm ($\leq 4\%$), neutropenia, pancytopenia, thrombocythemia, thrombocytopenia

Hepatic: Abnormal hepatic function tests (liver transplant: 7% to 8%), ascites (liver transplant: 4%), hepatitis (noninfectious),

increased liver enzymes, increased serum alkaline phosphatase, increased serum bilirubin

Infection: Bacteremia, BK virus (kidney transplant: 1%), candidiasis, cytomegalovirus disease (1%), fungal infection (liver transplant: 2%), herpes virus infection, influenza, sepsis, wound infection

Nervous system: Agitation, anxiety, chills, depression, dizziness, drowsiness, hallucination, hemiparesis, hypoesthesia, lethargy, malaise, migraine, myasthenia, neuralgia, pain, paresthesia

Neuromuscular & skeletal: Arthralgia, asthenia, joint swelling, muscle

spasm, musculoskeletal pain, myalgia, osteoarthritis, osteomyelitis, osteonecrosis, osteoporosis, spondylitis, tremor (8% to 10%)

Ophthalmic: Blurred vision, cataract, conjunctivitis

Renal: Hydronephrosis, increased blood urea nitrogen, interstitial nephritis, polyuria, pyelonephritis, renal failure syndrome (5% to 10%; may be acute), renal insufficiency, renal tubular necrosis

Respiratory: Atelectasis, bronchitis, cough (kidney transplant: 7%), dyspnea, epistaxis, lower respiratory tract infection, nasal congestion, nasopharyngitis, oropharyngeal pain, paranasal sinus

congestion, pleural effusion (liver transplant: 5%), pneumonia, pulmonary edema, rhinorrhea, sinusitis, wheezing

<1%:

Cardiovascular: Pericardial effusion

Gastrointestinal: Pancreatitis

Hematologic & oncologic: Hemolytic-uremic syndrome, hepatocellular neoplasm, lymphoproliferative disorder, thrombotic microangiopathy, thrombotic thrombocytopenic purpura

Hypersensitivity: Angioedema

Respiratory: Interstitial pulmonary disease

Frequency not defined:

Cardiovascular: Venous thrombosis

Endocrine & metabolic: Decreased plasma testosterone, increased follicle-stimulating hormone

Hematologic & oncologic: Malignant lymphoma, malignant neoplasm of skin

Infection: Polyomavirus infection

7. DRUG INTERACTIONS

Risk X (Avoid combination):

Abametapir, Antihepaciviral Combination Products, BCG (Intravesical), Cladribine, Conivaptan, Dipyrrone, Fusidic Acid (Systemic), Grapefruit Juice, Idelalisib, Inhibitors of CYP3A4 (Strong) and P-glycoprotein, Lasmiditan, Natalizumab, Pimecrolimus, Pimozide, St John's Wort, Tacrolimus (Topical), Talimogene Laherparepvec, Upadacitinib, Vaccines (Live)

Risk D (Consider therapy modification):

Baricitinib, Cyclosporine (Systemic), CYP3A4 Inducers (Strong), CYP3A4 Inhibitors (Strong), Dabrafenib, Deferiprone, Echinacea, Enzalutamide, Fingolimod, Inducers of CYP3A4 (Strong) and P-glycoprotein, Inhibitors of CYP3A4 (Moderate) and P-glycoprotein, Leflunomide, Lemborexant, Lomitapide, Mifepristone, Mitotane, Nivolumab, Roflumilast, Sipuleucel-T, Stiripentol, Tofacitinib, Triazolam, Ubrogepant, Vaccines (Inactivated)

Risk C (Monitor therapy):

5-Aminosalicylic Acid Derivatives, Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors, Antidiabetic Agents, Aprepitant, Cannabidiol, Chloramphenicol (Ophthalmic), Clofazimine, Clotrimazole (Oral), Clozapine, Coccidioides immitis Skin Test, CYP3A4 Inducers (Moderate), CYP3A4 Inhibitors (Moderate), Deferasirox, Denosumab, Dofetilide, Duvelisib, Erdafitinib, Erdafitinib, Flibanserin, Fosaprepitant, Fosnetupitant, Inebilizumab, Ivosidenib, Larotrectinib, Netupitant, Nimodipine, Ocrelizumab,

Ozanimod, Palbociclib, P-glycoprotein/ ABCB1 Inhibitors, Pidotimod, Promazine, Sarilumab, Siltuximab, Simeprevir, Siponimod, Smallpox and Monkeypox Vaccine (Live), Tacrolimus (Systemic), Tertomotide, Tocilizumab

Food Interactions:

Grapefruit and grapefruit juice may increase levels of EVEROLIMUS. Absorption with food may be variable. Management: Avoid grapefruit juice. Take with or without food, but be consistent with regard to food

8. USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1. Pregnancy

Based on animal studies and the mechanism of action, EVEROLIMUS can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. There are limited case reports of everolimus use in pregnant women; however, these reports are insufficient to inform a drug associated risk of adverse developmental outcomes. Reproductive studies in animals have demonstrated that everolimus was maternally toxic in rabbits, and caused embryo-fetal toxicities in rats and rabbits,

at exposures near or below those achieved in human transplant patients. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus. The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown.

8.2. Lactation

There is no data regarding the presence of EVEROLIMUS in human milk, the effects on breastfed infants, or the effects on milk production. Advise lactating women not to breastfeed because of the potential for serious adverse reactions in infants exposed to everolimus.

8.3. Females and Males of Reproductive Potential

Contraception

Females should not be pregnant or become pregnant while receiving EVEROLIMUS. Advise females of reproductive potential that animal studies have been performed showing EVEROLIMUS to be harmful to the mother and developing fetus. Females of reproductive potential are recommended to use highly effective contraception methods while receiving EVEROLIMUS and up to 8 weeks after treatment has been stopped.

Infertility

Females

Amenorrhea occurred in female patients taking everolimus. EVEROLIMUS may cause pre-implantation loss in females based on animal data.

Female fertility may be compromised by treatment with EVEROLIMUS.

Males

EVEROLIMUS treatment may impair fertility in males based on human and animal findings.

8.4. Pediatric Use

The safe and effective use of EVEROLIMUS in kidney or liver transplant patients younger than 18 years of age has not been established.

8.5. Geriatric Use

There is limited clinical experience on the use of EVEROLIMUS in patients of age 65 years or older. There is no evidence to suggest that elderly patients will require a different dosage recommendation from younger adult patients.

8.6. Hepatic Impairment

Everolimus whole blood trough concentrations should be closely monitored in patients with impaired hepatic function. For patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh Class A), the dose should be reduced by approximately one-third of the normally recommended daily dose. For patients with moderate or severe hepatic impairment (Child-Pugh B or C), the initial daily dose should be reduced to approximately half of the normally recommended daily dose. Further dose adjustment and/or dose titration should

be made if a patient's whole blood trough concentration of everolimus, as measured by an LC/MS/MS assay, is not within the target trough concentration range of 3 to 8 ng/mL.

8.7. Renal Impairment

No dose adjustment is needed in patients with renal impairment.

9. OVERDOSAGE

Reported experience with overdose in humans is very limited. General supportive measures should be followed in all cases of

overdose. Everolimus is not considered dialyzable to any relevant degree (less than 10% of everolimus removed within 6 hours of hemodialysis). In animal studies, everolimus showed a low acute toxic potential. No lethality or severe toxicity was observed after single oral doses of 2000 mg/kg (limit test) in either mice or rats.

10. DESCRIPTION

ROLIMA[®] is a macrolide immunosuppressant. ROLIMA[®] tablets contain 0.25, 0.5 or 0.75 mg everolimus and the following inactive

ingredients: Hypromellose, Butylated hydroxytoluene, Lactose anhydrous, Crospavidone Type A, and Magnesium stearate.

11. CLINICAL PHARMACOLOGY

11.1. Mechanism of Action

Everolimus inhibits antigenic and interleukin (IL-2 and IL-15) stimulated activation and proliferation of T and B lymphocytes. In cells, everolimus binds to a cytoplasmic protein, the FK506 Binding Protein-12 (FKBP-12), to form an immunosuppressive

complex (everolimus: FKBP-12) that binds to and inhibits the mammalian target of rapamycin (mTOR), a key regulatory kinase. In the presence of everolimus phosphorylation of p70 S6 ribosomal protein kinase (p70S6K), a substrate of mTOR, is inhibited. Consequently, phosphorylation of the ribosomal S6 protein and subsequent protein synthesis and cell proliferation are inhibited. The everolimus: FKBP-12 complex has no effect on calcineurin activity.

In rats and nonhuman primate models, everolimus effectively reduces kidney allograft rejection resulting in prolonged graft survival.

11.2. Pharmacokinetics

Absorption: Rapid

Distribution: Apparent V_d : 128 to 589 L; volume of distribution in pediatric renal transplant patients (3 to 16 years) lower than adults

Protein binding: ~74%

Metabolism: Extensively metabolized in the liver via CYP3A4; forms 6 weak metabolites

Bioavailability: Systemic exposure reduced 16% with a high-fat meal

Half-life elimination: ~30 hours; in pediatric renal transplant

patients (3 to 16 years), half-life similar to adult data

Time to peak, plasma: 1 to 2 hours

Excretion: Feces (80%, based on solid organ transplant studies);
Urine (~5%, based on solid organ transplant studies); clearance in
pediatric renal transplant patients lower than adults possibly due
to distributive differences

12. HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

12.1. How supplied

ROLIMA[®] is available as tablets containing 0.25, 0.5 and 0.75 mg
everolimus

ROLIMA[®] is available as follows:

10 tablets of 0.25 mg ROLIMA[®] are in a blister and 6 blisters are
packaged in one box. Each box contains 60 tablets.

10 tablets of 0.5 mg ROLIMA[®] are in a blister and 6 blisters are
packaged in one box. Each box contains 60 tablets.

10 tablets of 0.75 mg ROLIMA® are in a blister and 6 blisters are packaged in one box. Each box contains 60 tablets.

12.2. Storage Conditions

Store below 30°C (86°F). Keep away from light and moisture.

12.3. Handling and Disposal

Care should be exercised in the handling of EVEROLIMUS. Do not throw any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw any medicines you no longer use. These measures will help to protect the environment. Any

unused product should be disposed of in accordance with local requirements. Several guidelines on the subject have been published. References for some of these guidelines are as below:

NIOSH Alert: Preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings. 2004. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH) Publication No. 2004-165.

OSHA Technical Manual TED 1-0.15A, Section VI: Chapter 2. Controlling Occupational Exposure to Hazardous Drugs. OSHA, 1999.
American Society of Health-System Pharmacists. (2006) ASHP Guidelines on Handling Hazardous Drugs. Am J HealthSyst Pharm. 2006; 63:1172-1193.

Disclaimer: This leaflet was last approved in November 2020. This content should not be considered complete and may not include all the information needed to use EVEROLIMUS safely and effectively.

Last revision: November 2020

W. 7th St., Simin Dasht Industrial Area, Karaj, Alborz, Iran

Tel: +9826-36671187

Fax: +9826-36671187

E-mail: info@nanoalvand.com

URL: www.nanoalvand.com

99.09.01. 05



**Manufacturing Authorization Holder
& Manufacturing Site: Nanoalvand Co.**

Karaj-Alborz-Iran