

טקסט שחור על רקע צהוב – טקסט שאומץ מעלון UK מאושר מתאריך מרץ 2015 המהווה

החמרה לעומת העלון לרופא המאושר בישראל

**הודעה על החמרה (מידע בטיחות) בעלון לרופא**

**(מעודכן 05.2013)**

**תאריך: 15.12.2015**

**שם תכשיר באנגלית ומספר הרישום:**

**Certican tablets 0.25mg, 0.5mg, 0.75mg**

**[132 60 31066] , [132 58 31064], [132 59 31065]**

**Novartis Israel Ltd. שם בעל הרישום:**

**ההחמרות המבוקשות**

ההחמרות המבוקשות		
טקסט חדש	טקסט נוכחי	פרק בעלון

.....

*Patients with impaired hepatic function*  
Everolimus whole blood trough concentrations should be closely monitored in patients with impaired hepatic function. The dose should be reduced to approximately two thirds of the normal dose for patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh Class A), to approximately one half of the normal dose for patients with moderate hepatic impairment (Child Pugh Class B), and to approximately one third of the normal dose for patients with severe hepatic impairment (Child Pugh Class C). Further dose titration should be based on therapeutic drug monitoring (see section 5.2). Reduced doses rounded to the nearest tablet strength are tabulated below:

Table 1 Certican dose reduction in patients with hepatic impairment

	Normal hepatic function	Mild hepatic impairment (Child-Pugh A)	Moderate hepatic impairment (Child-Pugh B)	Severe hepatic impairment (Child-Pugh C)
Renal and cardiac transplantation	0.75 mg <i>b.i.d.</i>	0.5 mg <i>b.i.d.</i>	0.5 mg <i>b.i.d.</i>	0.25 mg <i>b.i.d.</i>
Hepatic transplantation	1 mg <i>b.i.d.</i>	0.75 mg <i>b.i.d.</i>	0.5 mg <i>b.i.d.</i>	0.5 mg <i>b.i.d.</i>

.....

Patients with hepatic impairment should preferably have trough concentrations in the upper part of the 3-8 ng/ml exposure range.

After starting treatment or after a dose adjustment, monitoring should be performed every 4 to 5 days until 2 consecutive trough concentrations show stable everolimus concentrations, as the prolonged half-lives in hepatically impaired patients delay the time to reach steady state (see sections 4.4 and 5.2). Dose adjustments should be based on stable everolimus trough concentrations.

.....

.....

*Patients with impaired hepatic function*  
Whole blood trough levels (C<sub>0</sub>) of everolimus 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 to approximately two-thirds of the normal dose.

For patients with moderate or severe hepatic impairment (Child-Pugh B or C) the dose should be reduced to approximately one half of the normal dose.

Further dose titration should be based on therapeutic drug monitoring (see section 5.2 Pharmacokinetic properties).

.....

---

## 4.2 Posology and method of administration

<p>.....</p> <p><u>Interaction with oral CYP3A4 substrates</u>  Caution should be exercised when Certican is taken in combination with orally administered CYP3A4 substrates with a narrow therapeutic index due to the potential for drug interactions. If Certican is taken with orally administered CYP3A4 substrates with a narrow therapeutic index (e.g. pimozone, 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 (see section 4.5).</p> <p><u>Interaction with strong inhibitors or inducers of CYP3A4</u>  Co-administration with strong CYP3A4-inhibitors (e.g. ketoconazole, itraconazole, voriconazole, clarithromycin, telithromycin, ritonavir) and inducers (e.g. rifampicin, rifabutin, carbamazepine, phenytoin) is not recommended unless the benefit outweighs the risk. It is recommended that everolimus whole blood trough concentrations be monitored whenever inducers or inhibitors of CYP3A4 are concurrently administered and after their discontinuation (see section 4.5).</p> <p>.....</p> <p><u>Vaccinations</u>  Immunosuppressants may affect the response to vaccination. During treatment with immunosuppressants, including everolimus, vaccination may be less effective. The use of live vaccines should be avoided.</p> <p>.....</p>	<p>.....</p> <p><u>Interaction with strong inhibitors , inducers of CYP3A4</u>  Co-administration with strong CYP3A4-inhibitors (e.g. ketoconazole, itraconazole, voriconazole, clarithromycin, telithromycin, ritonavir) and inducers (e.g. rifampicin, rifabutin) is not recommended unless the benefit outweighs the risk.</p> <p>Monitoring of whole blood trough levels (C<sub>0</sub>) of everolimus is recommended whenever inducers or inhibitors of CYP3A4 are co-administered or discontinued (see section 4.5 Interactions with other medicinal products and other forms of interactions).</p> <p>.....</p>	<p><b>4.4 Special warnings and precautions for use</b></p>
--	--	--

Table 3 Effects of other active substances on everolimus

Active substance by interaction	Interaction – Change in Everolimus AUC/C <sub>max</sub> Geometric mean ratio (observed range)	Recommendations concerning co-administration
<b>Strong CYP3A4/PgP inhibitors</b>		
Ketoconazole	AUC ↑15.3-fold (range 11.2-22.5) C <sub>max</sub> ↑4.1-fold (range 2.6-7.0)	Co-administration with strong CYP3A4/PgP-inhibitors is not recommended unless the benefit outweighs the risk.
Itraconazole, posaconazole, voriconazole	Not studied. Large increase in everolimus concentration is expected.	
Telithromycin, clarithromycin		
Nefazodone		
Ritonavir, atazanavir, saquinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir		
<b>Moderate CYP3A4/PgP inhibitors</b>		
Erythromycin	AUC ↑4.4-fold (range 2.0-12.6) C <sub>max</sub> ↑2.0-fold (range 0.9-3.5)	Everolimus whole blood trough concentrations should be monitored whenever inhibitors of CYP3A4/PgP are concurrently administered and after their discontinuation.
Imatinib	AUC ↑3.7-fold C <sub>max</sub> ↑2.2-fold	

Verapamil	AUC ↑3.5-fold (range 2.2-6.3) C <sub>max</sub> ↑2.3-fold (range 1.3-3.8)	Use caution when co-administration of moderate CYP3A4 inhibitors or PgP inhibitors cannot be avoided.
Ciclosporin oral	AUC ↑2.7-fold (range 1.5-4.7) C <sub>max</sub> ↑1.8-fold (range 1.3-2.6)	
Fluconazole	Not studied. Increased exposure expected.	
Diltiazem, nicardipine		
Dronedarone	Not studied. Increased exposure expected.	
Amprenavir, fosamprenavir	Not studied. Increased exposure expected.	

.....

Everolimus is mainly metabolised in the liver and, to some extent, in the intestinal wall by CYP3A4. It is also a substrate for the multidrug efflux pump, P-glycoprotein (PgP).

Therefore, absorption and subsequent elimination of systemically absorbed everolimus may be influenced by medicinal products that affect CYP3A4 and/or PgP. Concurrent treatment with strong CYP3A4-inhibitors and/or inducers is not recommended.

Inhibitors of PgP may decrease the efflux of everolimus from intestinal cells and increase everolimus blood concentration. *In vitro*, everolimus was a competitive inhibitor of CYP3A4 and of CYP2D6, potentially increasing the concentrations of medicinal products eliminated by these enzymes. Thus, caution should be exercised when co-administering everolimus with CYP3A4- and CYP2D6-substrates having a narrow therapeutic index. All *in vivo* interaction studies were conducted without concomitant use of ciclosporin.

#### Ciclosporin (CYP3A4/PgP inhibitor)

The bioavailability of everolimus was significantly increased by co-administration of ciclosporin. In a single-dose study in healthy subjects, ciclosporin for microemulsion (Neoral) increased the AUC of everolimus by 168% (range, 46% to 365%), and C<sub>max</sub> by 82% (range, 25% to 158%), as compared with everolimus alone.

Dose adjustment of everolimus may be needed if the ciclosporin dose is altered (see section 4.2 Posology and method of administration). Certican had only a minor clinical influence on ciclosporin pharmacokinetics in renal and heart transplant patients receiving ciclosporin for microemulsion.

#### Rifampicin (CYP3A4 inducer)

Pre-treatment of healthy subjects with multiple-doses of rifampicin followed by a single dose of Certican increased everolimus clearance nearly 3-fold, decreasing C<sub>max</sub> by 58% and AUC by 63%. Combination with rifampicin is not recommended (see section 4.4

## 4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

**Agents whose plasma concentrations may be altered by everolimus:**

**Octreotide**

Co-administration of everolimus (10 mg daily) with depot octreotide increased octreotide  $C_{min}$  with a geometric mean ratio (everolimus/placebo) of 1.47-fold.

.....

**Paediatric population**

Interaction studies have only been performed in adults.

.....

Special warnings and precautions for use).

**Atorvastatin (CYP3A4-substrate) and pravastatin (PgP-substrate)**

Single-dose administration of Certican with either atorvastatin or pravastatin to healthy subjects did not influence the pharmacokinetics of atorvastatin, pravastatin and everolimus, as well as total HMG-CoA reductase bioreactivity in plasma to a clinically relevant extent. However, these results cannot be extrapolated to other HMG-CoA reductase inhibitors.

Patients should be monitored for the development of rhabdomyolysis and

other adverse events as described in the Prescribing Information of HMG-CoA reductase inhibitors.

**Midazolam (CYP3A4 substrate)**

In a two-period, fixed-sequence, crossover drug interaction study,

25 healthy subjects received a single oral dose of midazolam in period 1.

In period 2, they received everolimus

10 mg once-daily for 5 days and a single dose of midazolam with the last dose of everolimus. The  $C_{max}$  of midazolam increased 1.25-fold

(90% CI, 1.14 – 1.37) and the  $AUC_{inf}$  increased 1.30-fold (1.22 – 1.39).

The half-life of midazolam was unaltered

This study indicated that everolimus is

a weak inhibitor of CYP3A4.

	<p><b>Other possible interactions</b></p> <p>Moderate inhibitors of CYP3A4 and PgP may increase everolimus blood levels (e.g. <b>antifungal substances:</b> fluconazole, <b>macrolide antibiotics:</b> erythromycin, <b>calcium channel blockers:</b> verapamil, nicardipin, diltiazem; <b>protease inhibitors:</b> nelfinavir, indinavir, amprenavir. Inducers of CYP3A4 may increase the metabolism of everolimus and decrease everolimus blood levels (e.g. St. John's wort (<i>Hypericum perforatum</i>, <b>anticonvulsants:</b> carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, <b>anti HIV drugs:</b> efavirenz, nevirapine).</p> <p>Grapefruit and grapefruit juice affect cytochrome P450 and PgP activity and should therefore be avoided.</p> <p><b>Vaccination</b></p> <p>Immunosuppressants may affect the response to vaccination and vaccination during treatment with Certican may therefore be less effective. The use of live vaccines should be avoided.</p>	
--	---	--

**4.8 Undesirable effects**

The most common events are: infections, anaemia, hyperlipidaemia, new onset of diabetes mellitus, insomnia, headache, hypertension, cough, constipation, nausea, peripheral oedema, impaired healing (including pleural and pericardial effusion).

**Table 4 Adverse drug reactions possibly or probably related to Certican**

Body system	Incidence	Adverse reaction
Infections and infestations	Very common	Infections (viral, bacterial, fungal), upper respiratory tract infection, lower respiratory tract and lung infections (including pneumonia) <sup>1</sup> , urinary tract infections <sup>2</sup>
	Common	Sepsis, wound infection
Neoplasms benign, malignant and unspecified	Common	Malignant or unspecified tumours, malignant and unspecified skin neoplasms
	Uncommon	Lymphomas/post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD)
Blood and lymphatic system disorders	Very common	Leukopaenia, anaemia erythropenia, thrombocytopenia <sup>1</sup>
	Common	Pancytopenia, thrombotic microangiopathies (including thrombotic thrombocytopenic purpura/haemolytic uraemic syndrome)
Metabolism and nutrition disorders	Very common	Hyperlipidaemia (cholesterol and triglycerides), new onset diabetes mellitus, hypokalaemia

**Table 1**

**Infections and infestations**

*Very common:*

Infections (viral, bacterial, fungal), upper respiratory tract infection

*Common:*

Sepsis, urinary tract infections, lower respiratory tract infection, wound infection.

**Blood and lymphatic system disorders**

*Very common:*

Leucopenia<sup>1</sup>.

*Common:*

Thrombocytopenia<sup>1</sup>, pancytopenia<sup>6,8</sup>, anaemia<sup>1</sup>, coagulopathy, thrombotic thrombocytopenic purpura/haemolytic uraemic syndrome.

*Uncommon:*

Haemolysis.

**Cardiac disorder**

*Very common:*

Pericardial effusion<sup>2</sup>.

Nervous system disorders	Very common	Headache
Cardiac disorders	Very common	Pericardial effusion <sup>3</sup>
	Common	Tachycardia
Vascular disorders	Very common	Hypertension, venous thromboembolic events
	Common	Lymphocele <sup>4</sup> , epistaxis, renal graft thrombosis
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Very common	Pleural effusion <sup>1</sup> , cough <sup>1</sup> , dyspnoea <sup>1</sup>
	Uncommon	Interstitial lung disease <sup>5</sup>
Gastrointestinal disorders	Very common	Abdominal pain, diarrhoea, nausea, vomiting
	Common	Pancreatitis, stomatitis/mouth ulceration, oropharyngeal pain
Hepatobiliary disorders	Uncommon	Non-infectious hepatitis, jaundice
Skin and subcutaneous tissue disorders	Common	Angioedema <sup>6</sup> , acne, rash
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Common	Myalgia, arthralgia

## Endocrine disorders

*Uncommon:*

Male hypogonadism (decreased testosterone, increased FSH and LH).

## Metabolism and nutrition disorders

*Very common:*

Hyperlipidaemia (cholesterol and triglycerides), new onset diabetes mellitus<sup>9</sup>.

## Vascular disorders

*Very common*

Hypertension

*Common:*

Lymphocele<sup>3</sup>, venous thromboembolism, graft thrombosis<sup>3</sup>.

*Rare:* Leukocytoclastic vasculitis<sup>6</sup>.

## Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

*Very common:* Pleural effusion<sup>2</sup>.

*Uncommon:* Interstitial lung disease.

*Rare:* Pulmonary alveolar proteinosis.

## Gastrointestinal disorders

*Very common:* Abdominal pain<sup>9</sup>

*Common:* Diarrhoea, nausea, pancreatitis vomiting, stomatitis/mouth ulceration,



Renal and urinary disorders	Common	Proteinuria <sup>2</sup> , renal tubular necrosis <sup>7</sup>
Reproductive system and breast disorders	Common	Erectile dysfunction
General disorders and administration site conditions	Very common	Peripheral oedema, pain, healing impaired, pyrexia
	Common	Incisional hernia <sup>6</sup>
Investigations	Common	Hepatic enzyme abnormal <sup>8</sup>

<sup>1</sup>common in renal and liver transplantation

<sup>2</sup>common in cardiac and liver transplantation

<sup>3</sup>in cardiac transplantation

<sup>4</sup>in renal and cardiac transplantation

<sup>5</sup>the SMQ-based search for ILD showed the frequency of ILD in the clinical trials. This broad search also included cases caused by related events, e.g. by infections. The frequency category given here is derived from the medical review of the known cases.

<sup>6</sup>predominantly in patients receiving concomitant ACE inhibitors

<sup>7</sup>in renal transplantation

<sup>8</sup>γ-GT, AST, ALT elevated

.....

oropharyngeal pain.

### Hepato-biliary disorders

*Uncommon:* Hepatitis, hepatic disorders, jaundice.

### Skin and subcutaneous tissue disorders

*Common:* Angioneurotic oedema<sup>5</sup> acne, surgical wound complication.

*Uncommon:* Rash.

### Musculoskeletal and connective tissue disorders

*Uncommon:* Myalgia.

### Renal and urinary disorders

*Common:* Proteinuria.

*Uncommon:* Renal tubular necrosis<sup>3</sup>, pyelonephritis.

### Reproductive system and breast disorders

*Common:* Erectile dysfunction

### General disorders and administration site conditions

*Very common:* Peripheral oedema, incisional hernia<sup>6</sup>

*Common:* Pain, impaired healing.

### Investigations

*Common:* hepatic enzyme abnormal<sup>4,8</sup>

<sup>1</sup>A dose-dependent effect was established or a significantly higher incidence seen, in patients receiving 3 mg/day

<sup>2</sup>In cardiac transplantation

<sup>3</sup>In renal transplantation

<sup>4</sup> $\gamma$ -GT, AST, ALT elevated

<sup>5</sup> predominantly in patients receiving concomitant ACE inhibitors

<sup>6</sup>Post marketing finding

<sup>7</sup> In liver transplantation

<sup>8</sup> In renal and cardiac transplantation uncommon

<sup>9</sup> In renal and cardiac transplantation common

.....

**Table 5 Adverse drug reactions from spontaneous reports and literature (frequency not known)**

Body system	Incidence	Adverse reaction
Vascular disorders	Not known	<u>Leukocytoclastic vasculitis</u>
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Not known	Pulmonary alveolar proteinosis
Skin and subcutaneous tissue disorders	Not known	Erythroderma

....

.....

טקסט שחור על רקע צהוב – טקסט שאומץ מעלון UK מאושר מתאריך מרץ 2015

המהווה החמרה לעומת העלון לצרכן המאושר בישראל

**הודעה על החמרה (מידע בטיחות) בעלון לצרכן**

**(מעודכן 05.2013)**

**תאריך: 15.12.2015**

**שם תכשיר באנגלית ומספר הרישום:**

**Certican tablets 0.25mg, 0.5mg, 0.75mg**

**[132 60 31066] , [132 58 31064], [132 59 31065]**

**שם בעל הרישום: Novartis Israel Ltd**

**טופס זה מיועד לפרוט ההחמרות בלבד !**

ההחמרות המבוקשות		
טקסט חדש	טקסט נוכחי	פרק בעלון

<p><b>לפני השימוש בסרטיקן ספר לרופא אם:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• תרופות אשר מדכאות את מערכת החיסון, כמו סרטיקן, מפחיתות את יכולת הגוף להלחם בזיהומים.</li> <li>• מומלץ להיוועץ ברופא או במרכז ההשתלות אם יש לך חום או הרגשה כללית לא טובה או שאתה חש בסימפטומים כשיעול או תחושת צריבה בזמן מתן שתן שהינם חמורים או נמשכים לאורך מספר ימים.</li> <li>• היוועץ באופן מיידי ברופא או במרכז ההשתלות אם אתה חווה תחושת בלבול, בעיות בדיבור, אובדן זכרון,</li> <li>• כאב ראש, ראייה לא תקינה או התקפים, שכן אלו יכולים להיות סמפטומים של מצב נדיר אך חמור הנקרא progressive multiple leukoencephalopathy (PML).</li> <li>• אם עברת לאחרונה ניתוח גדול, או אם עדיין יש לך פצע שטרם החלים בעקבות ניתוח, <b>סרטיקן עלול להגדיל את הסכון לבעיות בהחלמת הפצע.</b></li> <li>• תרופות המדכאות את מערכת החיסון כסרטיקן מעלות את הסיכון להתפתחות גידולים סרטניים, במיוחד בעור ובמערכת הלימפטית. לכן, עליך להגביל את חשיפתך לאור שמש וקרנת UV על-ידי ביגוד מתאים ומריחת מסנני קרינה בעלי מקדם הגנה גבוה בתכיפות.</li> <li>• הרופא ינטר את תפקוד הכליה, כמות השומנים והסוכר שלך בדם, כמו גם את כמות החלבונים בשתן.</li> <li>• אם יש לך בעיות כבד או אם סבלת בעבר ממחלה שעשויה הייתה להשפיע על הכבד אנא ידע את הרופא. ייתכן ותדרש התאמת מינון של סרטיקן על-ידי הרופא.</li> <li>• אם אתה חש בסימפטומים הקשורים במערכת הנשימה (כגון: שיעול, קשיי נשימה וצפצופים), אנא ידע את הרופא. הרופא יחליט האם וכיצד עליך להמשיך את הטיפול בסרטיקן, ו/או האם עליך לטול תרופות אחרות לטיפול במצב.</li> <li>• סרטיקן עשוי להפחית את יצירת הזרע בגברים, ולפיכך את היכולת להביא ילדים לעולם. ההשפעה הינה בדרך כלל הפיכה. על מטופלים גברים המעוניינים להביא ילדים לעולם לדון עם הרופא בנוגע לטיפול שלהם.</li> </ul>	<p>אם יש לך סימפטומים הקשורים במערכת הנשימה, כגון: שיעול, קשיי נשימה, צפצופים בזמן הנשימה, פנה לרופא. הרופא יחליט האם וכיצד עליך להמשיך את הטיפול בסרטיקן, ו/או האם עליך לקבל תרופות אחרות לטיפול במצב.</p> <p>תרופות אשר מדכאות את מערכת החיסון, כמו סרטיקן, מגדילות את הסיכון להתפתחות גידולים סרטניים, בעיקר של העור ושל מערכת הלימפה. על כן יש להימנע מחשיפה לשמש וקרנת UV ולדאוג להגנה מתאימה (בגדים ארוכים, כובע, מסנני קרינה בעלי מקדם הגנה גבוה וכו').</p> <p>אם הנך מפתח כל אחת מהתופעות הבאות, אמור לרופא מיד:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• נפיחות של הפנים, השפתיים, הגרון או הלשון, או קושי פתאומי בבליעה או בנשימה;</li> <li>• סימפטומים הקשורים בריאות/נשימה המתמשכים או מוחמרים כגון שיעול, קשיי נשימה או צפצופים;</li> <li>• חבורות בעור ללא סיבה ברורה;</li> <li>• כאב, בקע (הרניה), תחושת חום לא רגילה, נפיחות או דליפה מאזור הניתוח;</li> <li>• ירידה פתאומית בתפוקת השתן, בייחוד אם מלווה בכאב באזור שבו הושתלה הכליה.</li> </ul> <p>תרופות אשר מדכאות את מערכת החיסון, כמו סרטיקן, מורידות את יכולת הגוף להילחם נגד זיהומים. מומלץ להיוועץ ברופא או במרכז ההשתלות במקרה של חום, תחושת חולי כללית, או סימפטומים מקומיים כגון שיעול, תחושת צריבה בזמן מתן שתן שהנם חמורים או נמשכים מספר ימים.</p> <p>סרטיקן עשוי להפחית את איכות הזרע בגברים, ולהפחית את יכולתם להביא ילדים לעולם. השפעה זו היא בדרך-כלל הפיכה. על מטופלים גברים המעוניינים להביא ילדים לעולם לדון עם הרופא על הטיפול שלהם.</p> <p><b>לפני הטיפול בסרטיקן, יש ליידע את הרופא</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• במידה שעליך לקבל חיסון.</li> <li>• אם הינך בהריון או חושבת שהינך בהריון.</li> <li>• אם יש לך בעיות בכבד או אם סבלת בעבר ממחלה שעשויה להשפיע על הכבד, ייתכן ותידרש התאמת מינון.</li> <li>• במידה ויש לך אי-סבילות לסוכרים מסוימים (גלוקוז, גלקטוז, לקטוז), שכן סרטיקן מכיל לקטוז.</li> <li>• אם הנך סובל מרמה גבוהה של שומנים בדם.</li> <li>• במידה והנך נוטל תרופות אחרות (פירוט התרופות מופיע בהמשך סעיף זה)</li> <li>• אם הנך רגיש למזון כלשהו או לתרופה כלשהי, עליך להודיע על כך לרופא לפני נטילת התרופה.</li> </ul>	<p><b>לפני שימוש בתרופה:</b></p> <p><b>אזהרות מיוחדות הנוגעות</b></p> <p><b>בשימוש בתרופה:</b></p>
---	---	--

<p><b>אם אתה לוקח , או אם לקחת לאחרונה, תרופות אחרות כולל תרופות ללא מרשם ותוספי תזונה ספר על כך לרופא או לרוקח. במיוחד אם אתה לוקח:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• תרופות המדכאות את מערכת החיסון, פרט לציקלוספורין במיקרומולסיה, טקרולימוס או קורטיקוסטרואידים.</li> <li>• אנטיביוטיקות כריפאמפיצין, ריפאבוטין, קלריטרומיצין, אריתרומיצין או טליטרומיצין.</li> <li>• תרופות אנטי ויראליות כריטונאביר, אפאזירנו, נביראפין, נלפינאביר, אינדינאביר, אמפרנאביר, המשמשות לטיפול בזיהום HIV.</li> <li>• תרופות לטיפול בזיהומים פטרייתיים, כגון ווריקונאזול, פלוקונאזול, קטוקונאזול, איטראקונאזול.</li> <li>• תרופות המשמשות לטיפול באפילפסיה כפניטואין, פנוברביטאל או קרבמזפין.</li> <li>• תרופות המשמשות לטיפול ביתר לחץ דם או בעיות לב כגון ורפמיל, ניקארדיפין או דילטיאזם.</li> <li>• <b>דרונדארון, תרופה המשמשת לויסות קצב הלב.</b></li> <li>• תרופות המשמשות להורדת רמת הכולסטרול בדם <b>כאטורבסטטין, פרבסטטין או פיברטים.</b></li> <li>• תרופות המשמשות לטיפול בפירכוסים חריפים, או משמשות להרגעה לפני ובמהלך ניתוח או הליכים רפואיים אחרים, כגון מידאזולם.</li> <li>• <b>אוקטראוטיד, תרופה המשמשת לטיפול באקרומגליה, הפרעה הורמונלית נדירה המופיעה בדרך כלל באוכלוסייה בגיל העמידה.</b></li> <li>• <b>אימאטיניב, תרופה המשמשת לעיכוב גדילת תאים לא תקינים.</b></li> <li>• היפריקום פרפוראטום (St. John's wort) - תרופה ממקור צמחי המשמשת לטיפול בדיכאון.</li> <li>• במידה ועליך לקבל חיסון, פנה לרופא טרם קבלתו.</li> </ul>	<p><b>אם אתה לוקח תרופות אחרות או אם לקחת לאחרונה תרופות אחרות כולל תרופות ללא מרשם ותוספי תזונה עליך לדווח לרופא או לרוקח כדי למנוע סיכונים או אי-יעילות הנובעים מתגובות בין-תרופתיות. במיוחד יש ליידע את הרופא או הרוקח אם אתה לוקח:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• תרופות להורדת רמת שומנים בדם ותרופות נוספות המכילות ריפאבוטין או קטוקונאזול, איטראקונאזול, ווריקונאזול, קלאריתרומיצין, טליתרומיצין או ריטונאביר. ייתכן כי יהיה צורך לשנות את מינון הסרטיקן.</li> <li>• תרופות המדכאות את מערכת החיסון, פרט לציקלוספורין במיקרומולסיה, טקרולימוס או קורטיקוסטרואידים.</li> <li>• אנטיביוטיקות או תרופות נגד פטריות לטיפול בזיהומים, כגון: ריפאמפיצין, אריתרומיצין ופלוקונאזול.</li> <li>• היפריקום פרפוראטום (St. John's wort) - מוצר צמחי המשמש לטיפול בדיכאון ובמצבים אחרים.</li> <li>• תרופות נגד עוויתות כגון קארבאמאזפין, פנוברביטאל, פניטואין.</li> <li>• תרופות חוסמות תעלות סידן כגון וראפאמיל, ניקרדיפין, דילטיאזם, המשמשות לטיפול בבעיות בלב או ביתר לחץ דם.</li> <li>• מעכבי פרוטיאזות כגון נלפינאביר, אינדינאביר ואמפרנאביר, תרופות אנטי-HIV כגון אפאזירנו ונביראפין המשמשות לטיפול באיידס.</li> <li>• מידאזולם, תרופה המשמשת לטיפול בפרכוסים חריפים, או ניתנת כתרופת הרגעה לפני או במהלך ניתוח או הליכים רפואיים אחרים.</li> </ul>	<p><b>לפני שימוש בתרופה:</b></p> <p><b>אזהרות מיוחדות הנוגעות</b></p> <p><b>בשימוש בתרופה:</b></p>
--	--	--

<p><b>הריון, הנקה ופוריות</b></p> <p>אם הינך בהריון, אל תטלי סרטיקן אלא אם כן הרופא שלך חושב שזה נחוץ. אם הינך יכולה להכנס להריון, עליך להשתמש באמצעי מניעת הריון יעיל במהלך הטיפול עם סרטיקן וכן במשך 8 שבועות נוספים לאחר הפסקת הטיפול. אם את חושבת שהינך בהריון, פני לרופא או רוקח להתיעצות לפני נטילת סרטיקן.</p> <p>אין להניק במהלך הטיפול בסרטיקן. לא ידוע האם סרטיקן עובר לחלב האם.</p> <p><b>לסרטיקן תיתכן השפעה על פוריות בגברים.</b></p>	<p><b>הריון והנקה</b></p> <p>אין להשתמש בסרטיקן טבליות במהלך הריון אלא אם נאמר לך מפורשות על-ידי הרופא שהינך זקוקה לו.</p> <p>על נשים להשתמש באמצעי מניעת הריון נאותים במהלך השימוש בתרופה, וכן במשך 8 שבועות לאחר סיום הטיפול.</p> <p>יש להפסיק את ההנקה במקרה של טיפול בסרטיקן, עקב אי-הודאות לגבי מעבר התרופה לחלב האם.</p>	<p>לפני שימוש בתרופה:</p> <p>הריון, הנקה ופוריות</p>
--	--	--

<p>כמו בכל תרופה, השימוש בסרטיקן עלול לגרום לתופעות לוואי בחלק מהמשתמשים. אל תיבהל למקרא רשימת תופעות הלוואי. ייתכן ולא תסבול מאף אחת מהן.</p> <p>מאחר ואתה נוטל סרטיקן בשילוב עם תרופות אחרות, לא תמיד ניתן לשייך באופן ישיר את תופעות הלוואי לסרטיקן.</p> <p><b>תופעות הלוואי הבאות דורשות טיפול רפואי מיידי:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• זיהומים</li> <li>• דלקת ריאות</li> <li>• <b>תגובות אלרגיות</b></li> <li>• <b>חום וחבלות תת עוריות היכולות להופיע כנקודות אדומות, עם או ללא עייפות בלתי מוסברת, בלבול, הצהבה של העור או העיניים, ירידה בתפוקת שתן (thrombotic microangiopathy, haemolytic uraemic syndrome).</b></li> </ul> <p><b>יש להפסיק לטול סרטיקן ולדווח מיד לרופא במקרים הבאים:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• סימפטומים הקשורים בריאה/נשימה המתמשכים או מוחמרים כגון שיעול, קשיי נשימה או צפצופים.</li> <li>• חום, הרגשה כללית לא טובה, כאב בחזה או בבטן, צמרמורות, תחושת צריבה במתן שתן.</li> <li>• התנפחות של הפנים, השפתיים, הלשון או הגרון.</li> <li>• קושי בבליעה.</li> <li>• חבלה עצמונית (ספונטנית) או דימום ללא סיבה ברורה.</li> <li>• <b>פריחה</b></li> <li>• כאב, חום בלתי רגיל, נפיחות או הפרשה מאזור הניתוח.</li> </ul>	<p>כמו בכל התרופות, השימוש בסרטיקן עלול לגרום לתופעות לוואי. אולם מאחר וסרטיקן נלקח בשילוב עם תרופות אחרות, לא תמיד ניתן לשייך באופן ישיר את תופעות הלוואי לסרטיקן.</p> <p>יש לדווח מיד לרופא במקרים הבאים:</p> <p><b>דלקת ריאות:</b> דווח מיד לרופא אם יש לך סימפטומים הקשורים בריאה/נשימה המתמשכים או מוחמרים כגון שיעול, קשיי נשימה או צפצופים. הדבר עשוי להצביע על כך שיש לך דלקת ריאות אשר עלולה להיות מסכנת חיים. הרופא עשוי להפסיק את הטיפול בסרטיקן או להוסיף תרופה שתעזור לתופעת לוואי זו.</p> <p><b>זיהום:</b> סרטיקן עשוי להעלות את הסיכון לזיהומים (לדוגמה: זיהום בחזה, זיהום בשתן, זיהום כללי בשל וירוס או פטרייה). זיהומים אלו עשויים להיות רציניים ואף מסכני חיים. יש לדווח מיד לרופא במקרה של עליית חום או צמרמורת או סימנים אחרים של זיהום, ייתכן ותזדקק לטיפול מיידי.</p> <p><b>אנגיואדמה:</b> סרטיקן עלול לגרום לאנגיואדמה אשר בדרך-כלל מאופיינת בהתנפחות פתאומית של הפנים, השפתיים, הלשון או הגרון. דווח מיד לרופא שכן זה עלול להוביל לקשיים בבליעה ובנשימה העשויים להיות מסכני חיים.</p> <p><b>היווצרות קריש בכלי דם קטנים</b> הינה הפרעה לאחר השתלה שעשויה להתרחש בטיפול בסרטיקן. הפרעה זו גורמת לירידה פתאומית במספר הטסיות בדם. טסיות מסייעות לעצירת דימום. יש לדווח מיד לרופא אם אתה מבחין בחבלה או בדימום ספונטני ללא סיבה ברורה.</p> <p><b>היווצרות קריש דם בכליה המושתלת</b> הינה חסימה פתאומית של כלי הדם המספקים דם לכליה המושתלת. התרחשות זו אופיינית לחודש הראשון לאחר ההשתלה. יש לדווח מיד לרופא אם יש לך ירידה משמעותית בייצור השתן, בייחוד אם מלווה בכאב באזור שבו הושתלה הכליה.</p>	
---	---	--

**תופעות לוואי נוספות:**

**תופעות לוואי שכיחות מאוד (עשויות להשפיע על יותר ממטופל 1 בכל 10 מטופלים):** זיהומים; זיהום בדרכי הנשימה העליונות; רמות גבוהות של שומנים(ליפידים, כולסטרול וטריגליצרידים) בדם; רמות נמוכות של תאי דם לבנים (מעלה את הסיכון לזיהום); הצטברות נוזלים בשק הלב, אשר במקרים חמורים עלולה להפחית את יכולת שאיבת הדם של הלב; הצטברות נוזלים בחלל הריאות/החזה, אשר במקרים חמורים עלולה לגרום לקוצר נשימה; הופעה של סוכרת (רמה גבוהה של סוכר בדם); לחץ דם גבוה; כאב בטן; בצקת (הצטברות נוזלים ברקמות); בקע (הרניה) באזור הניתוח: המשך בטיפול ופנה לרופא מיד!

**תופעות לוואי שכיחות (עשויות להשפיע על בין 1 ל- 10 מטופלים בכל 100 מטופלים):** זיהומים בדרכי השתן; זיהום פצעים; זיהום בדרכי הנשימה התחתונות; שלשול; בחילה; הקאה; כאב כללי; כאב באוזן, באף או בגרון; אקנה; ריפוי איטי של פצעים; פקקת ורידים (חסימת כלי דם ראשי על-ידי קריש דם); היווצרות קרישי דם בכליה המושתלת (חסימה פתאומית של כלי הדם המספקים דם לכליה שעשויה לגרום לאובדן השתל); הפרעה בקרישת הדם; רמה נמוכה של טסיות בדם שעלולה להוביל לדימום ו/או לחבורות מתחת לעור; אנמיה (רמה נמוכה של תאי דם אדומים); ירידה בו זמנית במספר תאי הדם הלבנים, האדומים וטסיות הדם (הסימפטומים עשויים לכלול חולשה, חבלות וזיהומים תכופים); ציסטות המכילות נוזל לימפתי; התנפחות של הפנים, השפתיים, הפה, הלשון או הגרון, שקשורות לעיתים קרובות עם פריחה וגרד; דלקת בלבב (הסימפטומים יכולים להיות כאבים חמורים ברום הבטן, הקאות ואובדן תיאבון); פצעים בפה; חלבון בשתן; אין-אונות: המשך בטיפול ופנה לרופא מיד!

**תופעות לוואי נוספות שדווחו כוללות:**

**תופעות לוואי שכיחות מאוד (עשויות להשפיע על יותר ממטופל 1 בכל 10 מטופלים):**

זיהומים (זיהומים נגיפיים, חיידקיים ופטרייתיים); **זיהום בדרכי הנשימה התחתונות**, כגון **דלקת ריאות (פניאומוניה)**; זיהום בדרכי הנשימה העליונות כגון **דלקת של הלוע והצטננות**; **זיהום בדרכי השתן**; אנמיה (ירידה בספירה של **תאי דם אדומים**); רמות גבוהות של שומנים (ליפידים, כולסטרול וטריגליצרידים) בדם; רמות נמוכות של תאי דם לבנים המעלות את הסיכון לזיהום; **ירידה בספירה של טסיות בדם היכולה לגרום לדימום ו/או חבלה תת עוריים**; הצטברות נוזלים בשק הלב, אשר במקרים חמורים עלולה להפחית את יכולת שאיבת הדם של הלב; הצטברות נוזלים בריאות ובחלל בית החזה, אשר במקרים חמורים עלולה לגרום לקוצר נשימה; הופעה של סוכרת (רמה גבוהה של סוכר בדם); **רמות נמוכות של אשלגן בדם**; **חרדה**; **קשיי הרדמות (אינסומניה)**; **כאב ראש**; לחץ דם גבוה; **פקקת ורידים (חסימת וריד ראשי על-ידי קריש דם)**; **שיעול**; **קוצר נשימה**; **שלשול**; **בחילה**; **הקאה**; **עצירות**; **כאב בטן**; **כאב כללי**; **חום**; הצטברות נוזלים ברקמות; **החלמה לא תקינה של פצעים**.

**תופעות לוואי שכיחות (עשויות להשפיע על בין 1 ל- 10 מטופלים בכל 100 מטופלים):**

**הרעלת דם**; זיהום פצעים; **גידולים סרטניים** ו**שפירים**; **סרטן עור**; **נזק כליתי עם ספירות של רמות נמוכות של טסיות ותאי דם אדומים בדם עם או ללא פריחה**; **הרס תאי דם אדומים**; **כאב בפה** או בגרון; אקנה; היווצרות קרישי דם בכלי הדם של הכליה שיכולים לגרום לאובדן השתל בעיקר בפרק הזמן של 30 הימים הראשונים אחרי השתלת הכליה; הפרעה בקרישת הדם; רמה נמוכה של טסיות ותאי דם אדומים בדם; **דופק מהיר**; **דימומים מהאף**; ירידה במספר תאי הדם (הסימפטומים עשויים לכלול חולשה, חבלות וזיהומים תכופים); ציסטות המכילות נוזל לימפתי; **סרפדת (אורטיקריה) ותגובות אלרגיות נוספות כגון התנפחות של הפנים או הגרון (אנגיודמה)**, **פריחה**; **דלקת בלבב**; **כיבים בפה**; **כאבי מפרקים**; **כאבי שרירים**; **חלבון בשתן**; **הפרעות כליתיות**; **אין-אונות**; בקע (הרניה) באזור הניתוח; **תוצאות לא תקינות של בדיקות כבד**



<p><b>תופעות לוואי לא שכיחות (עשויות להשפיע על בין 1 ל- 10 מטופלים בכל 1,000 מטופלים):</b></p> <p><b>גידול סרטני של הרקמה הלימפטית (לימפומה); רמות נמוכות של טסטוסטרון; דלקת ריאות; דלקת של הכבד; צהבת.</b></p>	<p><b>תופעות לוואי לא שכיחות (עשויות להשפיע על בין 1 ל- 10 מטופלים בכל 1,000 מטופלים): פריחה;</b></p> <p>כאב שרירים; המוליזה (הרס של תאי דם אדומים); דלקת בריאות (הסימפטומים יכולים לכלול שיעול, קשיי נשימה וצפופים בזמן הנשימה); הפרעות בתפקוד הכלייתי; מחלת כבד המלווה בהרגשה כללית לא טובה; צהבת (הצהבת העור והעיניים עם צבע שתן כהה); ירידה במספר תאי הזרע הבוגרים בזרמה (מפחית את היכולת של גברים להביא ילדים לעולם): המשך בטיפול ופנה לרופא מיד!</p> <p><b>תופעות לוואי נדירות (עשויות להשפיע על בין 1 ל- 10 מטופלים בכל 10,000 מטופלים):</b> הצטברות לא תקינה של חלבון בריאות (הסימפטומים יכולים לכלול שיעול יבש מתמשך, עייפות, וקשיי נשימה); דלקת בכלי הדם (פריחה מקומית בעור): המשך בטיפול ופנה לרופא מיד!</p> <p>בנוסף, תיתכנה תופעות לוואי שאינך מודע להן, כמו תוצאות חריגות של בדיקות מעבדה, כולל בדיקות של תפקודי כליה. לכן הרופא שלך יערוך לך בדיקות דם כדי לנטר שינויים.</p> <p>אם אחת מתופעות הלוואי מחמירה, או כאשר אתה סובל מתופעת לוואי שלא הוזכרה בעלון, אנא היוועץ ברופא.</p>	
---	--	--

