

חברת נוברטיס ישראל בע"מ מודיעה על העדכונים הבאים בעלון לצרכן ובעלון לרופא של התכשיר:

<b>אקספורג' 10 מ"ג/160 מ"ג</b> <b>טבליות מצופות</b>	<b>אקספורג' 5 מ"ג/160 מ"ג</b> <b>טבליות מצופות</b>	<b>אקספורג' 5 מ"ג/80 מ"ג</b> <b>טבליות מצופות</b>
<b>הרכב:</b>	<b>הרכב:</b>	<b>הרכב:</b>
כל טבליה מצופה מכילה: Amlodipine (as besylate) 5mg Valsartan 160mg	כל טבליה מצופה מכילה: Amlodipine (as besylate) 5mg Valsartan 160mg	כל טבליה מצופה מכילה: Amlodipine (as besylate) 10mg Valsartan 80mg

**התוויה כפי שמאושרת בתעודת הרישום:**

Treatment of essential hypertension.

Exforge is indicated for patients whose blood pressure is not adequately controlled on monotherapy.

**העלונים הותאמו לעלונים שאושרו באירופה באוקטובר 2019, לכן נוסף והשתנה מידע רב כולל מידע על החמרות.**

**מומלץ לקרוא בעיון את כל תוכן העלונים עקב השינויים הרבים, ולעדכן את המטופלים במידע הרלוונטי להם.**

**במכתב זה מובא לפניכם רק המידע בסעיפים בהם נוספו עידכונים החמרה בעלון לרופא ולצרכן המודגשים בצהוב. העלונים הועברו להעלאה במאגר התרופות של משרד הבריאות.**

**לפניכם רק המידע בסעיפים בהם נוספו עידכונים החמרה בעלון לרופא:**

**4.3 Contra-indications**

- Severe hypotension.
- Shock (including cardiogenic shock).
- Obstruction of the outflow tract of the left ventricle (e.g. hypertrophic obstructive cardiomyopathy and high grade aortic stenosis).
- Haemodynamically unstable heart failure after acute myocardial infarction.

**4.4 Special warnings and precautions for use**

**Pregnancy**

Angiotensin II Receptor Antagonists (AIIRAs) should not be initiated during pregnancy. Unless continued AIIRA therapy is considered essential, patients planning pregnancy should be changed to alternative antihypertensive treatments which have an established safety profile for use in pregnancy. When pregnancy is diagnosed, treatment with AIIRAs should be stopped immediately, and, if appropriate, alternative therapy should be started (see sections 4.3 and 4.6).

**Hepatic impairment**

Particular caution should be exercised when administering Exforge to patients with **mild to moderate** hepatic impairment or biliary obstructive disorders.

#### Dual blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS)

If dual blockade therapy is considered absolutely necessary, this should only occur under specialist supervision and subject to frequent close monitoring of renal function, electrolytes and blood pressure. ACE inhibitors and ARBs should not be used concomitantly in patients with diabetic nephropathy.

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

#### To be taken into account with concomitant use

##### *Other antihypertensive agents*

#### Interactions linked to amlodipine

#### Concomitant use not recommended

##### *Grapefruit or grapefruit juice*

Administration of amlodipine with grapefruit or grapefruit juice is not recommended as bioavailability may be increased in some patients, resulting in increased blood pressure lowering effects.

#### Caution required with concomitant use

##### *CYP3A4 inhibitors*

Concomitant use of amlodipine with strong or moderate CYP3A4 inhibitors (protease inhibitors, azole antifungals, macrolides like erythromycin or clarithromycin, verapamil or diltiazem) may give rise to significant increase in amlodipine exposure. The clinical translation of these pharmacokinetic variations may be more pronounced in the elderly. Clinical monitoring and dose adjustment may thus be required.

##### *CYP3A4 inducers (anticonvulsant agents [e.g. carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, fosphenytoin, primidone], rifampicin, Hypericum perforatum)*

Upon co-administration of known inducers of the CYP3A4, the plasma concentration of amlodipine may vary. Therefore, blood pressure should be monitored and dose regulation considered both during and after concomitant medication particularly with strong CYP3A4 inducers (e.g. rifampicin, hypericum perforatum).

##### *Dantrolene (infusion)*

In animals, lethal ventricular fibrillation and cardiovascular collapse are observed in association with hyperkalaemia after administration of verapamil and intravenous dantrolene. Due to risk of hyperkalaemia, it is recommended that the co-administration of calcium channel blockers such as amlodipine be avoided in patients susceptible to malignant hyperthermia and in the management of malignant hyperthermia.

#### Concomitant use not recommended

##### *Lithium*

Reversible increases in serum lithium concentrations and toxicity have been reported during concomitant administration of lithium with angiotensin converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor antagonists, including valsartan.

#### Caution required with concomitant use

##### *Non-steroidal anti-inflammatory medicines (NSAIDs), including selective COX-2 inhibitors, acetylsalicylic acid (>3 g/day), and non-selective NSAIDs*

When angiotensin II antagonists are administered simultaneously with NSAIDs attenuation of the

antihypertensive effect may occur. Furthermore, concomitant use of angiotensin II antagonists and NSAIDs may lead to an increased risk of worsening of renal function and an increase in serum potassium. Therefore, monitoring of renal function at the beginning of the treatment is recommended, as well as adequate hydration of the patient.

#### 4.6 Fertility, pregnancy and lactation

##### Pregnancy

##### Amlodipine

The safety of amlodipine in human pregnancy has not been established. In animal studies, reproductive toxicity was observed at high doses (see section 5.3). Use in pregnancy is only recommended when there is no safer alternative and when the disease itself carries greater risk for the mother and foetus.

##### Valsartan

The use of Angiotensin II Receptor Antagonists (AIIIRAs) is not recommended during the first trimester of pregnancy (see section 4.4). The use of AIIIRAs is contraindicated during the second and third trimesters of pregnancy (see sections 4.3 and 4.4).

Epidemiological evidence regarding the risk of teratogenicity following exposure to ACE inhibitors during the first trimester of pregnancy has not been conclusive; however a small increase in risk cannot be excluded. Whilst there is no controlled epidemiological data on the risk with Angiotensin II Receptor Antagonists (AIIIRAs), similar risks may exist for this class of drugs. Unless continued AIIIRA therapy is considered essential, patients planning pregnancy should be changed to alternative antihypertensive treatments which have an established safety profile for use in pregnancy. When pregnancy is diagnosed, treatment with AIIIRAs should be stopped immediately, and, if appropriate, alternative therapy should be started.

Exposure to AIIIRA therapy during the second and third trimesters is known to induce human foetotoxicity (decreased renal function, oligohydramnios, skull ossification retardation) and neonatal toxicity (renal failure, hypotension, hyperkalaemia) (see section 5.3).

Should exposure to AIIIRAs have occurred from the second trimester of pregnancy, ultrasound check of renal function and skull is recommended.

Infants whose mothers have taken AIIIRAs should be closely observed for hypotension (see sections 4.3 and 4.4).

##### Breast-feeding

Amlodipine is excreted in human milk. The proportion of the maternal dose received by the infant has been estimated with an interquartile range of 3–7%, with a maximum of 15%. The effect of amlodipine on infants is unknown. No information is available regarding the use of Exforge during breast-feeding, therefore Exforge is not recommended and alternative treatments with better established safety profiles during breast-feeding are preferable, especially while nursing a newborn or preterm infant.

##### Fertility

There are no clinical studies on fertility with Exforge.

## Amlodipine

Reversible biochemical changes in the head of spermatozoa have been reported in some patients treated by calcium channel blockers. Clinical data are insufficient regarding the potential effect of amlodipine on fertility. In one rat study, adverse effects were found on male fertility (see section 5.3).

### 4.8 Undesirable effects

#### Summary of the safety profile

The safety of Exforge has been evaluated in five controlled clinical studies with 5,175 patients, 2,613 of whom received valsartan in combination with amlodipine. The following adverse reactions were found to be the most frequently occurring or the most significant or severe: nasopharyngitis, influenza, hypersensitivity, headache, syncope, orthostatic hypotension, oedema, pitting oedema, facial oedema, oedema peripheral, fatigue, flushing, asthenia and hot flush.

MedDRA System organ class	Adverse reactions	Frequency		
		Exforge	Amlodipine	Valsartan
Infections and infestations	Nasopharyngitis	Common	--	--
	Influenza	Common	--	--
Blood and lymphatic system disorders	Haemoglobin and haematocrit decreased	--	--	Not known
	Leukopenia	--	Very rare	--
	Neutropenia	--	--	Not known
	Thrombocytopenia, sometimes with purpura	--	Very rare	Not known
Immune system disorders	Hypersensitivity	Rare	Very rare	Not known
Metabolism and nutrition disorders	Anorexia	Uncommon	--	--
	Hypercalcaemia	Uncommon	--	--
	Hyperglycaemia	--	Very rare	--
	Hyperlipidaemia	Uncommon	--	--
	Hyperuricaemia	Uncommon	--	--
	Hypokalaemia	Common	--	--
	Hyponatraemia	Uncommon	--	--

Psychiatric disorders	Depression	--	Uncommon	--
	Anxiety	Rare	--	--
	Insomnia/sleep disorders	--	Uncommon	--
	Mood swings	--	Uncommon	--
	Confusion	--	Rare	--
Nervous system disorders	Coordination abnormal	Uncommon	--	--
	Dizziness	Uncommon	Common	--
	Dizziness postural	Uncommon	--	--
	Dysgeusia	--	Uncommon	--
	Extrapyramidal syndrome	--	Not known	--
	Headache	Common	Common	--
	Hypertonia	--	Very rare	--
	Paraesthesia	Uncommon	Uncommon	--
	Peripheral neuropathy, neuropathy	--	Very rare	--
	Somnolence	Uncommon	Common	--
	Syncope	--	Uncommon	--
	Tremor	--	Uncommon	--
	Hypoesthesia	--	Uncommon	--
Eye disorders	Visual disturbance	Rare	Uncommon	--
	Visual impairment	Uncommon	Uncommon	--
Ear and labyrinth disorders	Tinnitus	Rare	Uncommon	--
	Vertigo	Uncommon	--	Uncommon
Cardiac disorders	Palpitations	Uncommon	Common	--
	Syncope	Rare	--	--
	Tachycardia	Uncommon	--	--
	Arrhythmias (including bradycardia, ventricular tachycardia, and atrial fibrillation)	--	Very rare	--
	Myocardial infarction	--	Very rare	--

Vascular disorders	Flushing	--	Common	--
	Hypotension	Rare	Uncommon	--
	Orthostatic hypotension	Uncommon	--	--
	Vasculitis	--	Very rare	Not known
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Cough	Uncommon	Very rare	Uncommon
	Dyspnoea	--	Uncommon	--
	Pharyngolaryngeal pain	Uncommon	--	--
	Rhinitis	--	Uncommon	--
Gastrointestinal disorders	Abdominal discomfort, abdominal pain upper	Uncommon	Common	Uncommon
	Change of bowel habit	--	Uncommon	--
	Constipation	Uncommon	--	--
	Diarrhoea	Uncommon	Uncommon	--
	Dry mouth	Uncommon	Uncommon	--
	Dyspepsia	--	Uncommon	--
	Gastritis	--	Very rare	--
	Gingival hyperplasia	--	Very rare	--
	Nausea	Uncommon	Common	--
	Pancreatitis	--	Very rare	--
Vomiting	--	Uncommon	--	
Hepatobiliary disorders	Liver function test abnormal, including blood bilirubin increase	--	Very rare*	Not known
	Hepatitis	--	Very rare	--
	Intrahepatic cholestasis, jaundice	--	Very rare	--

Skin and subcutaneous tissue disorders	Alopecia	--	Uncommon	--
	Angioedema	--	Very rare	Not known
	Dermatitis bullous	--	--	Not known
	Erythema	Uncommon	--	--
	Erythema multiforme	--	Very rare	--
	Exanthema	Rare	Uncommon	--
	Hyperhidrosis	Rare	Uncommon	--
	Photosensitivity reaction	--	Uncommon	--
	Pruritus	Rare	Uncommon	Not known
	Purpura	--	Uncommon	--
	Rash	Uncommon	Uncommon	Not known
	Skin discolouration	--	Uncommon	--
	Urticaria and other forms of rash	--	Very rare	--
	Exfoliative dermatitis	--	Very rare	--
	Stevens-Johnson syndrome	--	Very rare	--
	Quincke oedema	--	Very rare	--
Toxic Epidermal Necrolysis	--	Not known	--	
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Arthralgia	Uncommon	Uncommon	--
	Back pain	Uncommon	Uncommon	--
	Joint swelling	Uncommon	--	--
	Muscle spasm	Rare	Uncommon	--
	Myalgia	--	Uncommon	Not known
	Ankle swelling	--	Common	--
	Sensation of heaviness	Rare	--	--
Renal and urinary disorders	Blood creatinine increased	--	--	Not known
	Micturition disorder	--	Uncommon	--
	Nocturia	--	Uncommon	--
	Pollakiuria	Rare	Uncommon	--
	Polyuria	Rare	--	--
	Renal failure and impairment	--	--	Not known

Reproductive system and breast disorders	Impotence	--	Uncommon	--
	Erectile dysfunction	Rare	--	--
	Gynaecomastia	--	Uncommon	--
General disorders and administration site conditions	Asthenia	Common	Uncommon	--
	Discomfort, malaise	--	Uncommon	--
	Fatigue	Common	Common	Uncommon
	Facial oedema	Common	--	--
	Flushing, hot flush	Common	--	--
	Non cardiac chest pain	--	Uncommon	--
	Oedema	Common	Common	--
	Oedema peripheral	Common	--	--
	Pain	--	Uncommon	--
	Pitting oedema	Common	--	--
Investigations	Blood potassium increased	--	--	Not known
	Weight increase	--	Uncommon	--
	Weight decrease	--	Uncommon	--

\* Mostly consistent with cholestasis

#### Additional information on the combination

Peripheral oedema, a recognised side effect of amlodipine, was generally observed at a lower incidence in patients who received the amlodipine/valsartan combination than in those who received amlodipine alone. In double-blind, controlled clinical trials, the incidence of peripheral oedema by dose was as follows:

% of patients who experienced peripheral oedema		Valsartan (mg)				
		0	40	80	160	320
Amlodipine (mg)	0	3.0	5.5	2.4	1.6	0.9
	2.5	8.0	2.3	5.4	2.4	3.9
	5	3.1	4.8	2.3	2.1	2.4
	10	10.3	NA	NA	9.0	9.5

The mean incidence of peripheral oedema evenly weighted across all doses was 5.1% with the amlodipine/valsartan combination.

#### Additional information on the individual components

Adverse reactions previously reported with one of the individual components (amlodipine or valsartan) may be potential adverse reactions with Exforge as well, even if not observed in clinical trials or during the post-



marketing period.

### Amlodipine

**Common** Somnolence, dizziness, palpitations, abdominal pain, nausea, ankle swelling.

**Uncommon** Insomnia, mood changes (including anxiety), depression, tremor, dysgeusia, syncope, hypoesthesia, visual disturbance (including diplopia), tinnitus, hypotension, dyspnoea, rhinitis, vomiting, dyspepsia, alopecia, purpura, skin discolouration, hyperhidrosis, pruritus, exanthema, myalgia, muscle cramps, pain, micturition disorder, increased urinary frequency, impotence, gynaecomastia, chest pain, malaise, weight increase, weight decrease.

**Rare** Confusion.

**Very rare** Leukocytopenia, thrombocytopenia, allergic reactions, hyperglycaemia, hypertonia, peripheral neuropathy, myocardial infarction, arrhythmia (including bradycardia, ventricular tachycardia and atrial fibrillation), vasculitis, pancreatitis, gastritis, gingival hyperplasia, hepatitis, jaundice, hepatic enzymes increased\*, angioedema, erythema multiforme, urticaria, exfoliative dermatitis, Stevens-Johnson syndrome, Quincke oedema, photosensitivity.

**Not known** Toxic Epidermal Necrolysis

\* mostly consistent with cholestasis

Exceptional cases of extrapyramidal syndrome have been reported.

### Valsartan

**Not known** Decrease in haemoglobin, decrease in haematocrit, neutropenia, thrombocytopenia, increase of serum potassium, elevation of liver function values including increase of serum bilirubin, renal failure and impairment, elevation of serum creatinine, angioedema, myalgia, vasculitis, hypersensitivity including serum sickness.

## 5.2 Pharmacokinetic properties

### Elderly (age 65 years or over)

Time to peak plasma amlodipine concentrations is similar in young and elderly patients. In elderly patients, amlodipine clearance tends to decline, causing increases in the area under the curve (AUC) and elimination half-life. Mean systemic AUC of valsartan is higher by 70% in the elderly than in the young, therefore caution is required when increasing the dosage.

## 5.3 Preclinical safety data

### Valsartan

In rats, maternally toxic doses (600 mg/kg/day) during the last days of gestation and lactation led to lower survival, lower weight gain and delayed development.

## לפניכם רק המידע בסעיפים בהם נוספו עידכונים החמרה בעלון לצרכן:

### 2. לפני שימוש בתרופה

אין להשתמש בתרופה אם:

- אתה רגיש (אלרגי) לאמלודיפין או לכל אחד מחוסמי תעלות סידן אחרים. **זה עשוי להתבטא בגירוד, אודם של העור או קשיי נשימה.**
- אתה רגיש (אלרגי) לולסרטן או לכל אחד מהמרכיבים הנוספים אשר מכילה התרופה (המפורטים בסעיף 6). אם אתה חושב שאתה עשוי להיות אלרגי, פנה לרופא לפני נטילת אקספורג'.
- יש לך בעיות חמורות בכבד **או בעיות בדרכי המרה כגון שחמת המרה** או חסימה בזרימת המרה בתוך הכבד.
- את בהריון מעל לשלושה חודשים (עדיף להימנע מאקספורג' גם בתחילת ההריון, ראי פרק הריון והנקה).
- יש לך לחץ דם נמוך באופן חמור (hypotension).
- יש לך היצרות מסתם אבי העורקים (aortic stenosis) או הלם לבבי (cardiogenic shock - מצב בו ליבר אינו מסוגל לספק מספיק דם לגוף).
- אתה סובל מאי ספיקת לב לאחר התקף לב.
- יש לך סוכרת או תפקוד כלייתי לקוי והינך מטופל בתרופה להורדת לחץ דם המכילה אליסקירן.

### **בדיקות ומעקב**

**ייתכן שהרופא שלך יבדוק את תפקודי הכליות שלך, לחץ הדם, וכמות אלקטרוליטים בדם (לדוגמה אשלגן) באופן קבוע.**

### **אינטראקציות/תגובות בין תרופתיות:**

ייתכן שהרופא שלך יצטרך לשנות את המינון **או לנקוט באמצעי זהירות אחרים**, במקרים מסוימים ייתכן שתצטרך להפסיק ליטול את אחת התרופות.

- תרופות לטיפול באיידס HIV/AIDS (כגון ריטונאביר, אינדינאביר, **נלפינאביר**);
- תרופות המשמשות לטיפול בזיהומים פטריתיים (כגון קטוקונאזול, איטראקונאזול);
- תרופות המשמשות לטיפול בזיהומים חיידקיים (כגון ריפמפיצין, **אריתרומיצין**, קלאריתרומיצין, טליתרומיצין);
- **וראפאמיל**, דילטיאזם (תרופות ללב);

### **שימוש בתרופה ומזון:**

- **אין לצרוך אשכוליות ומיץ אשכוליות בזמן נטילת אקספורג'. הסיבה לכך היא שאשכוליות ומיץ אשכוליות עלולים להגדיל את רמות המרכיב הפעיל אמלודיפין בדם, מה שעלול להגביר את אפקט הורדת לחץ הדם באופן לא צפוי.** ניתן ליטול **אקספורג'** עם או בלי אוכל.

### **הריון והנקה:**

- **הריון**

- עלייך לספר לרופא שלך אם את חושבת שאת בהריון או אם את עשויה להיכנס להריון. בדרך כלל הרופא שלך ימליץ לך להפסיק ליטול אקספורג' לפני שתכנסי להריון או מייד שתגלי שאת בהריון וימליץ לך לקחת תרופה אחרת במקום אקספורג'. אקספורג' אינה מומלצת בתחילת ההריון (בשלושה החודשים הראשונים של ההריון) ואין לקחת אותה אם את בהריון מעבר לשלושה חודשים, מכיוון שהיא עלולה לגרום לנזק חמור בעובר אם משתמשים בה לאחר החודש השלישי של ההריון.
- **הנקה**
- ספרי לרופא שלך אם את מניקה או מתכננת להתחיל להניק. כמויות קטנות של אמלודיפין עוברות בחלב אם. לא מומלץ ליטול אקספורג' בזמן הנקה וייתכן שהרופא שלך ימליץ לך על טיפול אחר אם את מעוניינת להניק, במיוחד אם התינוק זה עתה נולד או נולד טרם הזמן.

### 3. כיצד תשתמש בתרופה

- ניתן ליטול אקספורג' עם או בלי אוכל. אין ליטול אקספורג' עם אשכוליות או עם מיץ אשכוליות.
- אקספורג' בקשישים (גיל 65 ומעלה)
- הרופא שלך ינהג בזהירות בעת העלאת המינון.

### 4. תופעות לוואי

אם אחת מהתופעות הבאות מתרחשת, יש לפנות מייד לרופא: תגובה אלרגית עם סימפטומים כגון פריחה, גרד, נפיחות של הפנים או השפתיים או הלשון, קשיי נשימה, לחץ דם נמוך (תחושת עילפון, תחושת סחרור).

תופעות לוואי שדווחו בעת השימוש באמלודיפין או בולסרטן הנלקחות לחוד שלא מופיעות בשימוש באקספורג' או מופיעות בתדירות גבוהה יותר מאשר באקספורג':

#### אמלודיפין

פנה לרופא באופן מיידי אם אתה חש באחת מתופעות הלוואי הנדירות מאוד והחמורות שלהלן לאחר נטילת התרופה:

- צפופים פתאומיים בנשימה, כאב בחזה, קוצר נשימה או קשיים בנשימה.
- נפיחות בעפעפיים, בפנים או בשפתיים.
- נפיחות בלשון ובגרון הגורמת לקושי רב בנשימה.
- תופעות עוריות חמורות הכוללות פריחה עורית עזה, חרלת, אדמומיות של העור בכל הגוף, גרד עז, שלפוחיות, קילוף ונפיחות בעור, דלקת ברקמה הרירית (Stevens- Johnson Syndrome), נמק עורי (רעיל), או תגובות אלרגיות אחרות.
- אוטם שריר הלב, קצב לב לא סדיר.
- דלקת בלבלב העלולה לגרום לכאבי בטן וגב חמורים המלווים בתחושה כללית לא טובה.

תופעות הלוואי הבאות דווחו. אם התופעות שלהלן גורמות לך לבעיות או אם הן מתמשכות יותר משבוע, פנה לרופא שלך:

תופעות לוואי שכיחות (מופיעות עד 1 מ-10 משתמשים): סחרחורת, ישנוניות, פלפיטציות (מודעות לדפיקות הלב), סומק, נפיחות בקרסוליים (בצקת), כאב בטן, בחילה.

תופעות לוואי שאינן שכיחות (מופיעות עד 1 מ-100 משתמשים): שינויי מצב רוח, חרדה, דיכאון, נדודי שינה, רעד, שינויים בחוש הטעם, עילפון, איבוד תחושת כאב, הפרעות בראייה, ליקוי ראייה, צלצול באוזניים, לחץ דם נמוך, התעטשות/אף מנוזל הנגרמים מדלקת ברקמת האף (ריניטיס), בעיות בעיכול, הקאות (חולי), איבוד שיער, הזעה מוגברת, עור מגרד, שינוי צבע העור, הפרעה במתן שתן, צורך מוגבר במתן שתן בלילה, מתן שתן בתדירות מוגברת, חוסר יכולת להגיע לזקפה, אי נוחות או הגדלת השדיים בגברים, כאב, תחושת חולי, כאבי שרירים, התכווצות שרירים, עלייה או ירידה במשקל.

**תופעות לוואי נדירות (מופיעות עד 1 מ-1,000 משתמשים): בלבול**

**תופעות לוואי נדירות מאוד (מופיעות עד 1 מ-10,000 משתמשים):** ירידה במספר תאי דם לבנים, ירידה במספר טסיות הדם, מה שעלול לגרום לחבורות חריגות או לדימום (פגיעה בכדוריות דם אדומות), עודף סוכר בדם (היפרגליקמיה), נפיחות של החניכיים, נפיחות בטנית (גסטריטיס), תפקודי כבד חריגים, דלקת בכבד (הפטיטיס), הצהבה של העור (צהבת), עלייה באנזימי כבד, מה שעלול להשפיע על בדיקות רפואיות מסוימות, עלייה במתח (טונוס) בשרירים, דלקת בכלי דם לעיתים מלווה בפריחה עורית, רגישות לאור, הפרעות המשלבות נוקשות, רעד ו/או קשיים בתנועתיות.

**ולסרטן**

**תופעות לוואי ששכיחותן אינה ידועה (לא ניתן להעריך תדירות מהנתונים הקיימים):** ירידה בכדוריות דם אדומות, חום, כאב גרון או פצעים בפה כתוצאה מזיהומים; דימום או חבורות ספונטניים; רמות גבוהות של אשלגן בדם; תוצאות בדיקות כבד לא תקינות; ירידה בתפקודי כליות או ירידה חמורה בתפקודי כליות; נפיחות בעיקר בפנים ובגרון; כאבי שרירים; פריחה, כתמים סגולים-אדומים, חום, גרד; תגובות אלרגיות; שלפוחיות בעור (תסמינים של מצב הנקרא Dermatitis bullous).

**אם הינך חש בתופעות אלו, פנה לרופא שלך מייד!**

העלונים לרופא ולצרכן נשלחו לפרסום במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות:

<https://data.health.gov.il/drugs/index.html#/byDrug>

ניתן לקבלם מודפסים על - ידי פניה לחברת נוברטיס ישראל בע"מ

רחוב תוצרת הארץ 6, בניין תוהא, תל אביב טל 03-9201111

בברכה,

מגר' אנה ליטן  
רוקחת ממונה