

הודעה על החמרה (מידע בטיחות) בעלון לרופא
(מעודכן 05.2013)

03.08.2016 – ההחמרות אושרו ב-

שם תכשיר באנגלית ומספר הרישום:

SANDIMMUN NEORAL 25mg, 50mg, 100mg Capsules

SANDIMMUN NEORAL 100mg/ml Oral Solution

(066-67-28138, 066-77-28139, 066-78-28140, 066-79-28141).

שם בעל הרישום: Novartis Israel Ltd.

טקסט שחור על רקע צהוב – טקסט שאומץ מעלון MHRA מאושר מתאריך 22 יולי 2015

המהווה החמרה לעומת העלון לרופא המאושר בישראל

ההחמרות המבוקשות		
פרק בעלון	טקסט נוכחי	טקסט חדש
Posology and method of administration/ Dosage and administration	Dosage The daily doses of Sandimmun Neoral should always be given in 2 divided doses. Because of considerable inter- and intraindividual variations in absorption and elimination and the possibility of pharmacokinetic drug interactions (see section 8 Interactions), doses should be titrated individually according to clinical response and tolerability. <i>In transplant patients</i> , routine monitoring of ciclosporin trough blood levels is required to avoid adverse effects due to high levels and	Posology The dose ranges given for oral administration are intended to serve as guidelines only. The daily doses of Sandimmun Neoral should always be given in two divided doses equally distributed throughout the day. It is recommended that Sandimmun Neoral be administered on a consistent schedule with regard to time of day and in relation to meals. Neoral should only be prescribed by, or in close collaboration with, a physician with experience of immunosuppressive therapy and/or organ transplantation.

ההחמרות המבוקשות		
טקסט חדש	טקסט נוכחי	פרק בעלון
	<p>to prevent organ rejection due to low levels (see section 6 Warnings and precautions. In patients treated for non-transplant indications, monitoring of ciclosporin blood levels is of limited value except in the case of unexpected treatment failure or relapse, where it may be appropriate to establish the possibility of very low levels caused by non-compliance, impaired gastrointestinal absorption, or pharmacokinetic interactions (see section 6 Warnings and precautions).</p> <p>...</p>	
<p>Nephrotic syndrome For inducing remission, the recommended daily dose is given in 2 divided oral doses.</p> <p>If the renal function (except for proteinuria) is normal, the recommended daily dose is the following: - adults: 5 mg/kg - children: 6 mg/kg</p> <p>In patients with impaired renal function, the initial dose should not exceed 2.5 mg/kg/day.</p> <p>The combination of Sandimmun Neoral with low doses of oral corticosteroids is recommended if the effect of Sandimmun Neoral alone is not satisfactory, especially in steroid-resistant patients.</p> <p>Time to improvement varies from 3 to 6 months depending on the type of glomerulopathy. If no improvement has been observed after this time to improvement period, Sandimmun Neoral</p>	<p>Nephrotic syndrome For <i>inducing remission</i>, the recommended daily dose is given in 2 divided oral doses.</p> <p>If the renal function (except for proteinuria) is normal, the recommended daily dose is the following: - 5 mg/kg for adults and - 6 mg/kg for children</p> <p>In patients with impaired renal function, the initial dose should not exceed 2.5 mg/kg per day.</p> <p>The combination of Sandimmun Neoral with low doses of oral corticosteroids is recommended if the effect of Sandimmun Neoral alone is not satisfactory, especially in steroid-resistant patients.</p> <p>If no improvement has been</p>	

ההחמרות המבוקשות

פרק בעלון	טקסט נוכחי	טקסט חדש
	<p>observed after 3 months' treatment Sandimmun Neoral therapy should be discontinued.</p> <p>The doses need to be adjusted individually according to efficacy (proteinuria) and safety (primarily serum creatinine), but should not exceed 5 mg/kg per day in adults and 6 mg/kg per day in children.</p> <p>For <i>maintenance treatment</i>, the dose should be slowly reduced to the lowest effective level.</p> <p>...</p> <p>Long-term data of ciclosporin in the treatment of nephrotic syndrome are limited. However, in clinical trials patients have received treatment for 1 to 2 years. Long-term treatment may be considered if there has been a significant reduction in proteinuria with preservation of creatinine clearance and provided adequate precautions are taken.</p> <p>...</p>	<p>therapy should be discontinued.</p> <p>The doses need to be adjusted individually according to efficacy (proteinuria) and safety (primarily serum creatinine), but should not exceed 5 mg/kg/day in adults and 6 mg/kg/day in children.</p> <p>For maintenance treatment, the dose should be slowly reduced to the lowest effective level.</p> <p>...</p>
	<p>Hepatic impairment</p> <p>Ciclosporin is extensively metabolized by the liver. The terminal half-life varied between 6.3 hours in healthy volunteers to 20.4 hours in severe disease patients (see section 11 Clinical pharmacology). Dose reduction may be necessary in patients with severe liver impairment to maintain blood levels within the</p>	<p>Patients with hepatic impairment</p> <p>Ciclosporin is extensively metabolised by the liver. An approximate 2- to 3-fold increase in ciclosporin exposure may be observed in patients with hepatic impairment. Dose reduction may be necessary in patients with severe liver impairment to maintain blood levels within the recommended target range (see sections 4.4 and 5.2) and it is recommended that ciclosporin blood levels are monitored until stable levels are reached.</p> <p>...</p>

ההחמרות המבוקשות		
טקסט חדש	טקסט נוכחי	פרק בעלון
	recommended target range (see section 6 Warnings and precautions and section 11 Clinical pharmacology). ...	
<p>Elderly population (age 65 years and above)</p> <p>...</p> <p>Dose selection for an elderly patient should be cautious, usually starting at the low end of the dosing range, reflecting the greater frequency of decreased hepatic, renal, or cardiac function, and of concomitant disease or medication and increased susceptibility for infections.</p>	<p>Geriatrics (65 years old and above)</p> <p>...</p> <p>In general, dose selection for an elderly patient should be cautious, usually starting at the low end of the dosing range, reflecting the greater frequency of decreased hepatic, renal, or cardiac function, and of concomitant disease or other drug therapy.</p> <p>...</p>	
<p>...</p> <p><u>Method of administration</u></p> <p>... Owing to its possible interference with the cytochrome P450-dependent enzyme system, grapefruit or grapefruit juice should be avoided for dilution...</p>	<p>...</p> <p><u>Method of administration</u></p> <p>...Owing to its possible interference with the cytochrome P450-dependent enzyme system, grapefruit juice should be avoided for dilution...</p>	
<p>Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.</p> <p>Combination with products containing <i>Hypericum perforatum</i> (St John's Wort) (see section 4.5).</p> <p>Combination with medicines that are substrates for the multidrug efflux transporter P-glycoprotein or the organic anion transporter proteins (OATP) and for which elevated plasma concentrations are associated with serious and/or life-threatening events, e.g. bosentan, dabigatran etexilate and aliskiren (see section 4.5).</p>	<p>Hypersensitivity to ciclosporin or to any of the excipients of Sandimmun Neoral.</p> <p>Sandimmun Neoral is contraindicated in psoriatic and atopic dermatitis patients with abnormal renal function, uncontrolled hypertension, uncontrolled infections or any kind of malignancy other than that of the skin.</p> <p>Sandimmun Neoral is contraindicated in rheumatoid arthritis patients with</p>	Contraindications

ההחמרות המבוקשות		
טקסט חדש	טקסט נוכחי	פרק בעלון
	<p>abnormal renal function, uncontrolled hypertension, uncontrolled infections or any kind of malignancy. Sandimmun Neoral should not be used to treat rheumatoid arthritis in patients under the age of 18 years.</p> <p>Sandimmun Neoral is contraindicated in nephrotic syndrome patients with uncontrolled hypertension, uncontrolled infections, or any kind of malignancy. Concomitant use of tacrolimus is specifically contraindicated.</p> <p>Concomitant use of rosuvastatin is specifically contraindicated.</p>	
<p><u>Lymphomas and other malignancies</u></p> <p>Like other immunosuppressants, ciclosporin increases the risk of developing lymphomas and other malignancies, particularly those of the skin. The increased risk appears to be related to the degree and duration of immunosuppression rather than to the use of specific agents.</p> <p>A treatment regimen containing multiple immunosuppressants (including ciclosporin) should therefore be used with caution as this could lead to lymphoproliferative disorders and solid organ tumours, some with reported fatalities.</p> <p>In view of the potential risk of skin malignancy, patients on Sandimmun Neoral, in particular those treated for psoriasis or atopic dermatitis, should be warned to avoid excess unprotected sun exposure and should not receive concomitant ultraviolet B irradiation or PUVA photochemotherapy.</p>	<p>...</p> <p><i>Lymphomas and other malignancies</i></p> <p>Like other immunosuppressants, ciclosporin increases the risk of developing lymphomas and other malignancies, particularly those of the skin. The increased risk appears to be related to the degree and duration of immunosuppression rather than to the use of specific agents. Hence a treatment regimen containing multiple immunosuppressants (including ciclosporin) should be used with caution as this could lead to lymphoproliferative disorders and solid organ tumours,</p>	<p>Special warnings and precautions for use/ Warnings and precautions</p>

ההחמרות המבוקשות

טקסט חדש	טקסט נוכחי	פרק בעלון
	<p>some with reported fatalities (see section 7 Adverse drug reactions).</p> <p>In view of the potential risk of skin malignancy, patients on Sandimmun Neoral should be warned to avoid excess ultraviolet light exposure.</p>	
<p>...</p> <p><u>Renal toxicity</u></p> <p>A frequent and potentially serious complication, an increase in serum creatinine and urea, may occur during Sandimmun Neoral therapy. These functional changes are dose-dependent and are initially reversible, usually responding to dose reduction. During long-term treatment, some patients may develop structural changes in the kidney (e.g. interstitial fibrosis) which, in renal transplant patients, must be differentiated from changes due to chronic rejection. Frequent monitoring of renal function is therefore required according to local guidelines for the indication in question (see sections 4.2 and 4.8).</p> <p>...</p>	<p>...</p> <p><i>Acute and chronic nephrotoxicity</i></p> <p>A frequent and potentially serious complication, an increase in serum creatinine and urea, may occur during the first few weeks of Sandimmun Neoral therapy. These functional changes are dose-dependent and reversible, usually responding to dose reduction. During long-term treatment, some patients may develop structural changes in the kidney (e.g. arteriolar hyalinosis, tubular atrophy and interstitial fibrosis) which, in renal transplant patients, must be differentiated from changes due to chronic rejection (see section 7 Adverse drug reactions). Close monitoring of parameters that assess renal function is required. Abnormal values may necessitate dose reduction (see section 4 Dosage and administration and section 11 Clinical pharmacology).</p> <p>...</p>	

ההחמרות המבוקשות

טקסט חדש	טקסט נוכחי	פרק בעלון
<p>...</p> <p><u>Monitoring ciclosporin levels (see section 4.2)</u></p> <p>In non-transplant patients, occasional monitoring of ciclosporin blood levels is recommended, e.g. when Sandimmun Neoral is co-administered with substances that may interfere with the pharmacokinetics of ciclosporin, or in the event of unusual clinical response (e.g. lack of efficacy or increased drug intolerance such as renal dysfunction).</p> <p>...</p>	<p>Monitoring ciclosporin levels in transplant patients</p> <p>-</p>	
<p><u>Interactions</u></p> <p>Caution should be observed when co-administering ciclosporin with drugs that substantially increase or decrease ciclosporin plasma concentrations, through inhibition or induction of CYP3A4 and/or P-glycoprotein (see section 4.5).</p> <p>Renal toxicity should be monitored when initiating ciclosporin use together with active substances that increase ciclosporin levels or with substances that exhibit nephrotoxic synergy (see section 4.5).</p> <p>Concomitant use of ciclosporin and tacrolimus should be avoided (see section 4.5).</p> <p>Ciclosporin is an inhibitor of CYP3A4, the multidrug efflux transporter P-glycoprotein and organic anion transporter proteins (OATP) and may increase plasma levels of co-medications that are substrates of this enzyme and/or transporter. Caution should be observed while co-administering ciclosporin with such drugs or concomitant use should be avoided (see section 4.5). Ciclosporin increases the exposure to HMG-CoA reductase inhibitors (statins). When concurrently administered with ciclosporin, the dosage of the statins should be reduced and</p>	<p>...</p> <p>Caution should be observed while co-administering lercanidipine with ciclosporin (see section 8 Interactions).</p> <p>Ciclosporin may increase blood levels of concomitant medications that are substrates of P-glycoprotein (Pgp) such as aliskiren (see section 8 Interactions).</p> <p>-</p> <p>-</p> <p>-</p>	

ההחמרות המבוקשות

פרק בעלון	טקסט נוכחי	טקסט חדש
		<p>concomitant use of certain statins should be avoided according to their label recommendations. Statin therapy needs to be temporarily withheld or discontinued in patients with signs and symptoms of myopathy or those with risk factors predisposing to severe renal injury, including renal failure, secondary to rhabdomyolysis (see section 4.5).</p> <p>Following concomitant administration of ciclosporin and <i>lercanidipine</i>, the AUC of lercanidipine was increased three-fold and the AUC of ciclosporin was increased 21%. Therefore the simultaneous combination of ciclosporin and lercanidipine should be avoided. Administration of ciclosporin 3 hours after lercanidipine yielded no change of the lercanidipine AUC, but the ciclosporin AUC was increased by 27%. This combination should therefore be given with caution with an interval of at least 3 hours.</p>
	-	<p><u>Special excipients: Polyoxyl 40 hydrogenated castor oil</u></p> <p>Sandimmun Neoral contains polyoxyl 40 hydrogenated castor oil, which may cause stomach upsets and diarrhoea.</p>
	<p><i>Special excipients: Ethanol</i></p> <p>The ethanol content (see section 2 Description and composition) should be taken into account when given to pregnant or breast feeding women, in patients presenting with liver disease or epilepsy, in alcohol dependent patients, or if Sandimmun Neoral is being given to a child.</p>	<p><u>Special excipients: Ethanol</u></p> <p>Sandimmun Neoral contains around 12% vol. ethanol. A 500 mg dose of Sandimmun Neoral contains 500 mg ethanol, equivalent to nearly 15 ml beer or 5 ml wine. This may be harmful in alcoholic patients and should be taken into account in pregnant or breast-feeding women, in patients presenting with liver disease or epilepsy, or if the patients is a child.</p>
	<p>Additional precautions in non-transplant indications</p> <p>Patients with impaired renal function (except in nephrotic syndrome)</p>	<p><u>Additional precautions in non-transplantation indications</u></p> <p>Patients with impaired renal function (except nephrotic syndrome patients with a permissible</p>

ההחמרות המבוקשות

טקסט חדש	טקסט נוכחי	פרק בעלון
<p>degree of renal impairment), uncontrolled hypertension, uncontrolled infections, or any kind of malignancy should not receive ciclosporin.</p> <p>Before initiation of treatment a reliable baseline assessment of renal function should be established by at least two measurements of eGFR. Renal function must be assessed frequently throughout therapy to allow dosage adjustment (see section 4.2).</p> <p>...</p>	<p>syndrome patients with a permissible degree of renal impairment), uncontrolled hypertension, uncontrolled infections, or any kind of malignancy should not receive ciclosporin.</p> <p>...</p>	
<p>Paediatric use in non-transplantation indications</p> <p>Except for the treatment of nephrotic syndrome, there is no adequate experience available with Sandimmun Neoral. Its use in children for non-transplantation indications other than nephrotic syndrome cannot be recommended.</p>	-	
<p><u>Drug interactions</u></p> <p>... Ciclosporin is also an inhibitor of CYP3A4, the multidrug efflux transporter P-glycoprotein and organic anion transporter proteins (OATP) and may increase plasma levels of co-medications that are substrates of this enzyme and/or transporters.</p> <p>...</p>	<p>... Interaction resulting in an increase of other drug levels</p> <p>Ciclosporin is also an inhibitor of CYP3A4 and of the multidrug efflux transporter P-glycoprotein and may increase plasma levels of co-medications that are substrates of this enzyme and/or transporter.</p> <p>...</p>	<p>Interaction with other medicinal products and other forms of interaction/ Interactions</p>
<p><u>Drugs that decrease ciclosporin levels</u></p> <p>All inducers of CYP3A4 and/or P-glycoprotein are expected to decrease ciclosporin levels. Examples of drugs that decrease ciclosporin levels are:</p> <p>Barbiturates, carbamazepine, oxcarbazepine,</p>	<p>Drug Interactions decreasing ciclosporin levels</p> <p>Barbiturates, carbamazepine, oxcarbazepine, phenytoin; nafcillin, sulfadimidine i.v.; rifampicin; octreotide;</p>	

ההחמרות המבוקשות

טקסט חדש	טקסט נוכחי	פרק בעלון
<p><i>phenytoin; nafcillin, intravenous sulfadimidine, probucol, orlistat, hypericum perforatum</i> (St. John's wort), <i>ticlopidine, sulfinpyrazone, terbinafine, bosentan</i>.</p> <p>Products containing <i>Hypericum perforatum</i> (St John's Wort) must not be used concomitantly with Sandimmun Neoral due to the risk of decreased blood levels of ciclosporin and thereby reduced effect (see section 4.3).</p> <p><i>Rifampicin</i> induces ciclosporin intestinal and liver metabolism. Ciclosporin doses may need to be increased 3- to 5-fold during co-administration.</p> <p><i>Octreotide</i> decreases oral absorption of ciclosporin and a 50% increase in the ciclosporin dose or a switch to intravenous administration could be necessary.</p>	<p>probucol; orlistat; <i>hypericum perforatum</i> (St. John's wort); ticlopidine, sulfinpyrazone, terbinafine, bosentan.</p> <p>...</p>	
<p><u><i>Drugs that increase ciclosporin levels</i></u></p> <p>All inhibitors of CYP3A4 and/or P-glycoprotein may lead to increased levels of cyclosporine. Examples are:</p> <p><i>Nicardipine, metoclopramide, oral contraceptives, methylprednisolone (high dose), allopurinol, cholic acid and derivatives, protease inhibitors, imatinib, colchicine, nefazodone</i>.</p> <p>Macrolide antibiotics: <i>Erythromycin</i> can increase ciclosporin exposure 4- to 7-fold, sometimes resulting in nephrotoxicity. <i>Clarithromycin</i> has been reported to double the exposure of ciclosporin. <i>Azithromycin</i> increases ciclosporin levels by around 20%.</p> <p>Azole antibiotics: <i>Ketoconazole, fluconazole, itraconazole and voriconazole</i> could more than double ciclosporin exposure.</p> <p>Verapamil increases ciclosporin blood</p>	<p>Drug increasing ciclosporin levels</p> <p>Macrolide antibiotics (e.g. erythromycin – see section 6 Warnings and precautions subsection additional precautions in atopic dermatitis), azithromycin and clarithromycin); ketoconazole, fluconazole, itraconazole, voriconazole; diltiazem, nicardipine, verapamil; metoclopramide; oral contraceptives; danazol; methylprednisolone (high dose); allopurinol; amiodarone; cholic acid and derivatives; protease inhibitors, imatinib; colchicines, nefazodone.</p> <p>...</p>	

ההחמרות המבוקשות

פרק בעלון	טקסט נוכחי	טקסט חדש
		<p>concentrations 2- to 3-fold.</p> <p>Co-administration with <i>telaprevir</i> resulted in approximately 4.64-fold increase in ciclosporin dose normalised exposure (AUC).</p> <p><i>Amiodarone</i> substantially increases the plasma ciclosporin concentration concurrently with an increase in serum creatinine. This interaction can occur for a long time after withdrawal of amiodarone, due to its very long half-life (about 50 days).</p> <p><i>Danazol</i> has been reported to increase ciclosporin blood concentrations by approximately 50%.</p> <p><i>Diltiazem</i> (at doses of 90 mg/day) can increase ciclosporin plasma concentrations by up to 50%.</p> <p><i>Imatinib</i> could increase ciclosporin exposure and C_{max} by around 20%.</p>
	<p><i>Drug-food/drink interactions</i></p> <p>The concomitant intake of grapefruit juice has been reported to increase bioavailability of ciclosporin (see section 4 Dosage and administration).</p>	<p><u>Food interactions</u></p> <p>The concomitant intake of grapefruit and grapefruit juice has been reported to increase the bioavailability of ciclosporin.</p>
	<p><i>Interactions resulting in a potential increased nephrotoxicity</i></p> <p>During the concomitant use of a drug that may exhibit nephrotoxic synergy, close monitoring of renal function (in particular serum creatinine) should be performed. If a significant impairment of renal function occurs, the dosage of the co-</p>	<p><u>Combinations with increased risk for nephrotoxicity</u></p> <p>Care should be taken when using ciclosporin together with other active substances that exhibit nephrotoxic synergy such as: <i>aminoglycosides</i> (including <i>gentamycin</i>, <i>tobramycin</i>), <i>amphotericin B</i>, <i>ciprofloxacin</i>, <i>vancomycin</i>, <i>trimethoprim</i> (+ <i>sulfamethoxazole</i>); <i>fibric acid derivatives</i> (e.g. <i>bezafibrate</i>, <i>fenofibrate</i>); <i>NSAIDs</i> (including <i>diclofenac</i>, <i>naproxen</i>, <i>sulindac</i>); <i>melphalan</i> <i>histamine H₂-receptor antagonists</i> (e.g. <i>cimetidine</i>,</p>

ההחמרות המבוקשות

פרק בעלון	טקסט נוכחי	טקסט חדש
	<p>administered drug should be reduced or alternative treatment considered.</p> <p>Care should be taken when using ciclosporin together with other drugs that exhibit nephrotoxic synergy such as: aminoglycosides (incl. gentamycin, tobramycin), amphotericin B, ciprofloxacin, vancomycin, trimethoprim (+ sulfamethoxazole); non-steroidal anti-inflammatory drugs (incl. diclofenac, naproxen, sulindac); melphalan, histamine H₂-receptor-antagonists (e.g. cimetidine, ranitidine); (see above subsection interactions resulting in a concomitant use not being recommended).</p> <p>Concomitant use with tacrolimus should be avoided due to increased potential for nephrotoxicity.</p> <p>The concomitant use of diclofenac and ciclosporin has been found to result in a significant increase in the bioavailability of diclofenac, with the possible consequence of reversible renal function impairment.</p> <p>The increase in the bioavailability of diclofenac is most probably caused by a reduction of its high first-pass effect. If non-steroidal anti-inflammatory drugs with a low first-pass effect (e.g. acetylsalicylic acid) are given together with ciclosporin, no</p>	<p><i>ranitidine</i>); methotrexate (see section 4.4).</p> <p>During the concomitant use of a drug that may exhibit nephrotoxic synergy, close monitoring of renal function should be performed. If a significant impairment of renal function occurs, the dosage of the co-administered medicinal product should be reduced or alternative treatment considered.</p> <p>Concomitant use of ciclosporin and tacrolimus should be avoided due to the risk for nephrotoxicity and pharmacokinetic interaction via CYP3A4 and/or P-gp (see section 4.4).</p>

ההחמרות המבוקשות

פרק בעלון	טקסט נוכחי	טקסט חדש
	<p>increase in their bioavailability is to be expected. Non-steroidal anti-inflammatory drugs known to undergo strong first-pass metabolism (e.g. diclofenac) should be given at doses lower than those that would be used in patients not receiving ciclosporin.</p> <p>In graft recipients there have been isolated reports of considerable but reversible impairment of kidney function (with corresponding increase in serum creatinine) following concomitant administration of fibric acid derivatives (e.g. bezafibrate, fenofibrate). Kidney function must therefore be closely monitored in these patients. In the event of significant impairment of kidney function the co-medication should be withdrawn.</p>	
	<p><i>Interaction resulting in an increase of other drug levels</i></p> <p>Ciclosporin is also an inhibitor of CYP3A4 and of the multidrug efflux transporter P-glycoprotein and may increase plasma levels of co-medications that are substrates of this enzyme and/or transporter.</p> <p>Ciclosporin may reduce the clearance of digoxin, colchicine, prednisolone, HMG-CoA reductase inhibitors (statins) and</p>	<p><u><i>Effects of ciclosporin on other drugs</i></u></p> <p>Ciclosporin is an inhibitor of CYP3A4, the multidrug efflux transporter P-glycoprotein (P-gp) and organic anion transporter proteins (OATP). Co-administration of drugs that are substrates of CYP3A4, P-gp and OATP with ciclosporin may increase plasma levels of co-medications that are substrates of this enzyme and/or transporter.</p> <p>Some examples are listed below:</p> <p>Ciclosporin may reduce the clearance of <i>digoxin, colchicine, HMG-CoA reductase inhibitors (statins)</i> and etoposide. If any of these drugs are used concurrently with</p>

ההחמרות המבוקשות

פרק בעלון	טקסט נוכחי	טקסט חדש																								
	<p>etoposide.</p> <p>Severe digitalis toxicity has been seen within days of starting ciclosporin in several patients taking digoxin. There are also reports on the potential of ciclosporin to enhance the toxic effects of colchicine such as myopathy and neuropathy, especially in patients with renal dysfunction. If digoxin or colchicine are used concurrently with ciclosporin, close clinical observation is required in order to enable early detection of toxic manifestations of digoxin or colchicine, followed by reduction of dosage or its withdrawal.</p> <p>Literature and post-marketing cases of myotoxicity, including muscle pain and weakness, myositis, and rhabdomyolysis, have been reported with concomitant administration of ciclosporin with lovastatin, simvastatin, atorvastatin, pravastatin, and, rarely, fluvastatin. When concurrently administered with ciclosporin, the dosage of these statins should be reduced according to label recommendations. Statin therapy needs to be temporarily withheld or discontinued in patients with signs and symptoms of myopathy or those with risk factors predisposing to severe renal injury, including renal</p>	<p>ciclosporin, close clinical observation is required in order to enable early detection of toxic manifestations of the medicinal products, followed by reduction of its dosage or its withdrawal. When concurrently administered with ciclosporin, the dosage of the statins should be reduced and concomitant use of certain statins should be avoided according to their label recommendations. Exposure changes of commonly used statins with ciclosporin are summarised in Table 1. Statin therapy needs to be temporarily withheld or discontinued in patients with signs and symptoms of myopathy or those with risk factors predisposing to severe renal injury, including renal failure, secondary to rhabdomyolysis.</p> <p>Table 1 Summary of exposure changes of commonly used statins with ciclosporin</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Statin</th><th>Doses available</th><th>Fold change in exposure with ciclosporin</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Atorvastatin</td><td>10-80 mg</td><td>8-10</td></tr> <tr> <td>Simvastatin</td><td>10-80 mg</td><td>6-8</td></tr> <tr> <td>Fluvastatin</td><td>20-80 mg</td><td>2-4</td></tr> <tr> <td>Lovastatin</td><td>20-40 mg</td><td>5-8</td></tr> <tr> <td>Pravastatin</td><td>20-80 mg</td><td>5-10</td></tr> <tr> <td>Rosuvastatin</td><td>5-40 mg</td><td>5-10</td></tr> <tr> <td>Pitavastatin</td><td>1-4 mg</td><td>4-6</td></tr> </tbody> </table> <p>...</p>	Statin	Doses available	Fold change in exposure with ciclosporin	Atorvastatin	10-80 mg	8-10	Simvastatin	10-80 mg	6-8	Fluvastatin	20-80 mg	2-4	Lovastatin	20-40 mg	5-8	Pravastatin	20-80 mg	5-10	Rosuvastatin	5-40 mg	5-10	Pitavastatin	1-4 mg	4-6
Statin	Doses available	Fold change in exposure with ciclosporin																								
Atorvastatin	10-80 mg	8-10																								
Simvastatin	10-80 mg	6-8																								
Fluvastatin	20-80 mg	2-4																								
Lovastatin	20-40 mg	5-8																								
Pravastatin	20-80 mg	5-10																								
Rosuvastatin	5-40 mg	5-10																								
Pitavastatin	1-4 mg	4-6																								

ההחמרות המבוקשות

טקסט חדש	טקסט נוכחי	פרק בעלון
<p>...</p> <p>Following concomitant administration of ciclosporin and <i>aliskiren</i>, a P-gp substrate, the C_{max} of aliskiren was increased approximately 2.5-fold and the AUC approximately 5-fold. However, the pharmacokinetic profile of ciclosporin was not significantly altered. Co-administration of ciclosporin and aliskiren is not recommended (see section 4.3).</p> <p>Concomitant administration of dabigatran extexilate is not recommended due to the P-gp inhibitory activity of ciclosporin (see section 4.3).</p> <p>....</p> <p>Co-administration of <i>bosentan</i> and ciclosporin in healthy volunteers increases the bosentan exposure several-fold and there was a 35% decrease in ciclosporin exposure. Co-administration of ciclosporin with bosentan is not recommended</p> <p>...</p> <p>Paediatric population</p> <p>Interaction studies have only been performed in adults.</p>	<p>failure, secondary to rhabdomyolysis.</p> <p>If digoxin, colchicine or HMG-CoA reductase inhibitors (statins) are used concurrently with ciclosporin, close clinical observation is required in order to enable early detection of toxic manifestations of the drugs, followed by reduction of its dosage or its withdrawal.</p> <p>...</p> <p>Ciclosporin is a highly potent Pgp inhibitor and may increase blood levels of concomitant medications that are substrates of Pgp such as aliskiren. Following concomitant administration of ciclosporin and aliskiren, the C_{max} of aliskiren was increased by approximately 2.5 fold and the AUC by approximately 5 fold. However, the pharmacokinetic profile of ciclosporin was not significantly altered. Caution is recommended when co-administering ciclosporin together with aliskiren (see section 6 Warnings and precautions).</p> <p>-</p> <p>...</p> <p>Co-administration of bosentan and ciclosporin in healthy volunteers resulted in an approximately 2-fold</p>	

ההחמרות המבוקשות		
טקסט חדש	טקסט נוכחי	פרק בעלון
	increase in bosentan exposure and a 35% decrease in ciclosporin exposure ... -	
No data exist on the effects of Sandimmun Neoral on the ability to drive and use machines.	-	Effects on ability to drive and use machines
<p>...</p> <p>Table 1: Adverse drug reactions from clinical trials</p> <p>Blood and lymphatic system disorders</p> <p>Common Leucopenia</p> <p>Uncommon Thrombocytopenia, anaemia</p> <p>Rare Haemolytic uraemic syndrome, microangiopathic haemolytic anaemia</p> <p>Not known* Thrombotic microangiopathy, thrombotic thrombocytopenic purpura</p> <p>Metabolism and nutrition disorders</p> <p>Very common Hyperlipidaemia</p> <p>Common Hyperglycaemia, anorexia, hyperuricaemia, hyperkalaemia, hypomagnesaemia</p> <p>Nervous system disorders</p> <p>Very common Tremor, headache</p> <p>Common Convulsions, paraesthesia</p> <p>Uncommon Encephalopathy including Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES), signs and symptoms such as convulsions, confusion, disorientation, decreased responsiveness, agitation, insomnia, visual</p>	<p>...</p> <p>Blood and lymphatic system disorders</p> <p>Common Leucopenia</p> <p>Metabolism and nutrition disorders</p> <p>Very common Anorexia, hyperglycemia</p> <p>Nervous system disorders</p> <p>Very common Tremor; headache</p> <p>Common Convulsions; paraesthesia</p> <p>Vascular disorders</p> <p>Very common Hypertension (see section 6 Warnings precautions)</p> <p>Common Flushing</p> <p>Gastrointestinal disorders</p> <p>Very common Nausea; vomiting; abdominal discomfort; diarrhea; gingival hyperplasia</p> <p>Common Peptic ulcer</p> <p>Hepatobiliary disorders</p> <p>Common Hepatotoxicity (see section Warnings and precautions)</p> <p>Skin and subcutaneous tissue disorders</p> <p>Very common Hirsutism</p>	Undesirable effects

ההחמרות המבוקשות

פרק בעלון	טקסט נוכחי	טקסט חדיש
	<p>Common Acne; rash</p> <p>Renal and urinary disorders Very common Renal dysfunction (see section 6 Warnings and precautions)</p> <p>Reproductive system and breast disorders Rare Menstrual disturbances</p> <p>General disorders and administration site conditions Common Pyrexia; edema</p> <p>Adverse drug reactions from post-marketing experience (frequency not known) The following adverse drug reactions have been derived from post-marketing experience with Sandimmun Neoral or Sandimmun via spontaneous case reports and literature cases. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not possible to reliably estimate their frequency which is therefore categorized as not known. Adverse drug reactions are listed according to system organ classes in MedDRA. Within each organ class, ADRs are presented below in Table 7-2 in order of decreasing seriousness.</p>	<p>Rare Very rare</p> <p>disturbances, cortical blindness, coma, paresis and cerebellar ataxia Motor polyneuropathy Optic disc oedema, including papilloedema, with possible visual impairment secondary to benign intracranial hypertension</p> <p>Not known* Migraine</p> <p>Vascular disorders Very common Hypertension</p> <p>Common Flushing</p> <p>Gastrointestinal disorders Common Nausea, vomiting, abdominal discomfort/pain, diarrhoea, gingival hyperplasia, peptic ulcer</p> <p>Rare Pancreatitis</p> <p>Hepatobiliary disorders Common Hepatic function abnormal (see section 4.4)</p> <p>Not known* Hepatotoxicity and liver injury including cholestasis, jaundice, hepatitis and liver failure with some fatal outcome (see section 4.4)</p> <p>Skin and subcutaneous tissue disorders Very common Hirsutism</p> <p>Common Acne, hypertrichosis</p> <p>Uncommon Allergic rashes</p> <p>Musculoskeletal and connective tissue disorders Common Myalgia, muscle cramps</p> <p>Rare Muscle weakness, myopathy</p> <p>Not known* Pain of lower extremities</p> <p>Renal and urinary disorders</p>

ההחמרות המבוקשות

טקסט חדש	טקסט נוכחי	פרק בעלון
<p>Very common Renal dysfunction (see section 4.4)</p> <p>Reproductive system and breast disorders</p> <p>Rare Menstrual disturbances, gynaecomastia</p> <p>General disorders and administration site conditions</p> <p>Common Pyrexia, fatigue</p> <p>Uncommon Oedema, weight increase</p> <p>* Adverse events reported from post marketing experience where the ADR frequency is not known due to the lack of a real denominator.</p>	<p>Table 7-2 Adverse drug reactions from spontaneous reports and literature (frequency not known)</p> <p>Blood and lymphatic system disorders Thrombotic microangiopathy, hemolytic uremic syndrome; thrombotic thrombocytopenic purpura; anemia; thrombocytopenia</p> <p>Metabolism and nutrition disorders Hyperlipidemia; hyperuricemia; hyperkalemia; hypomagnesemia</p> <p>Nervous system disorders Encephalopathy including Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES), signs and symptoms such as convulsions, confusion, disorientation, decreased responsiveness, agitation, insomnia, visual disturbances, cortical blindness, coma, paresis, cerebellar ataxia; optic disc edema including papilledema, with possible visual impairment secondary to benign intracranial hypertension; peripheral neuropathy; migraine</p> <p>Gastrointestinal disorders Pancreatitis acute</p> <p>Hepatobiliary disorders Hepatotoxicity and liver injury including cholestasis, jaundice, hepatitis and liver failure with some fatal outcome (see section 6 Warnings and precautions)</p> <p>Skin and subcutaneous tissue disorders Hypertrichosis</p> <p>Musculoskeletal and connective tissue disorders Myopathy; muscle spasm; myalgia; muscular weakness</p> <p>Reproductive system and breast disorders Gynecomastia</p> <p>General disorders and</p>	

ההחמרות המבוקשות		
טקסט חדש	טקסט נוכחי	פרק בעלון
	administration site conditions Fatigue; weight increase. ...	
<p><u>Other adverse drug reactions from post-marketing experience</u></p> <p><u>Pain of lower extremities</u> Isolated cases of pain of lower extremities have been reported in association with ciclosporin. Pain of lower extremities has also been noted as part of Calcineurin-Inhibitor Induced Pain Syndrome (CIPS).</p> <p><u>Paediatric population</u> Clinical studies have included children from 1 year of age using standard ciclosporin dosage with a comparable safety profile to adults.</p> <p>...</p>	-	

הודעה על החמרה (מידע בטיחות) בעלון לצרכן
(מעודכן 05.2013)

ההחמרות אושרו ב-03.08.2016

שם תכשיר באנגלית ומספר הרישום:

SANDIMMUN NEORAL 25mg, 50mg, 100mg Capsules

SANDIMMUN NEORAL 100mg/ml Oral Solution

. (066-67-28138, 066-77-28139, 066-78-28140, 066-79-28141)

שם בעל הרישום: Novartis Israel Ltd.

טופס זה מיועד לפרוט ההחמרות בלבד !

טקסט שחור על רקע צהוב – טקסט שאומץ מעלון MHRA מאושר מתאריך 22 יולי 2015

המהווה החמרה לעומת העלון לצרכן המאושר בישראל

ההחמרות המבוקשות		
פרק בעלון	טקסט נוכחי	טקסט חדש
לפני שימוש בתרופה/ אין להשתמש בתרופה אם	<p>מתי אין להשתמש בתרופה ?</p> <p>אין להשתמש בתרופה אם ידוע לך כי הינך אלרגי/ת לציקלוספורין או לאחד ממרכיבי התרופה המצויינים מעלה. במידה ואת/ה חושבת/ת כי הינך אלרגית, בקשי את עצת הרופא.</p> <p>אם הינך נוטלת תרופה הנקראת טקרולימוס או רוזוסטטין.</p> <p>אין להניק בעת נטילת סנדאימון ניאורל.</p> <p>לסובלים מפסוריאזיס או מאסתמה של העור (atopic dermatitis) - אין להשתמש בתרופה אם סובלים בנוסף גם מבעיות בתפקוד הכליה, מלחץ דם גבוה ובלתי מבוקר, מזיהום או מסרטן (מלבד סרטן העור).</p> <p>לסובלים מדלקת מפרקים שיגרוני (rheumatoid arthritis) - אין להשתמש בתרופה אם הינך – מתחת לגיל 18, אם הינך סובלת מבעיות בתפקוד הכליה, מלחץ דם גבוה ובלתי מבוקר, מזיהום או מסרטן.</p> <p>לסובלים מתסמונת נפרוטית - אין להשתמש בתרופה אם סובלים מלחץ דם גבוה ובלתי מבוקר, מזיהום או מסרטן.</p> <p>אם מקרים אלו רלבנטיים אליך, יש ליידע את הרופא מבלי לקחת סנדאימון ניאורל.</p>	<p>X אין להשתמש בתרופה אם:</p> <ul style="list-style-type: none"> הינך אלרגי לציקלוספורין או לאחד מהמרכיבים הנוספים אשר מכילה התרופה, המצויינים בסעיף 6. הינך נוטל תכשירים המכילים היפריקום (Hypericum perforatum – St. John's wort). הינך נוטל תכשירים המכילים Dabigatran etexilate (למניעת קרישי דם לאחר ניתוח) או Bosentan ו-Alikserin (לטיפול ביתר לחץ דם). <p>אם מקרים אלו רלבנטיים אליך, יש ליידע את הרופא מבלי לקחת סנדאימון ניאורל.</p> <p>אם אינך בטוח, יש להתייעץ עם הרופא לפני התחלת הטיפול בסנדאימון ניאורל.</p>

ההחמרות המבוקשות		
פרק בעלון	טקסט נוכחי	טקסט חדש
<p>לפני שימוש בתרופה/תרופות אחרות</p>	<ul style="list-style-type: none"> תרופות שעשויות להעלות את ריכוזי הסנדאיימון ניאורל: אנטיביוטיקות (כגון אריתרומיצין, אזיתרומיצין), תרופות אנטי-פטרייתיות (ווריקונאזול, איתראקונאזול), תרופות המשמשות לבעיות בלב או ללחץ דם גבוה (כגון: דילתיאזם, ניקרדיפין, וורפאמיל, אמיודארון), מטוקלופראמיד (משמשת להפסקת בחילות), גלולות למניעת הריון, דנאזול (משמשת לטיפול בהפרעות של הווסת), תרופות המשמשות לטיפול בשיגדון (אלופורינול), חומצה כולית ונגזרותיה (משמשות לטיפול באבני מרה), מעכבי פרוטאזות המשמשים לטיפול באיידס, אימטיניב (משמשת לטיפול בלוקמיה או בגידולים), קולכיצין, טלפרביר (משמשת לטיפול בדלקת כבד C). תרופות שעשויות להוריד את רמות הציקלוספורין בדם: ברביטורטים (תרופות המשמשות לעזרה לישון), נוגדי פרכוסים מסוימים (כגון קרבמזפין, פניטואין), אוקטראוטיד (משמש לטיפול באקרומגליה או גידולים נירואנדוקריניים במעיין), תרופות אנטי-בקטריאליות המשמשות לטיפול בשחפת, אורליסטט (משמשת לעזרה בהורדה במשקל), תרופות צמחיות המכילות St. John's wort, טיקלופידין (בשימוש לאחר שבץ), תכשירים מסוימים להורדת לחץ דם (בוסנתאן), ותרופה אנטי פטרייתית המשמשת לטיפול בזיהומים של הבהונות והציפורניים (טרבינאפין). 	<ul style="list-style-type: none"> תרופות שעשויות להעלות את רמות הציקלוספורין בדם: אנטיביוטיקות (כגון אריתרומיצין, אזיתרומיצין), תרופות אנטי-פטרייתיות (ווריקונאזול, איתראקונאזול), תרופות המשמשות לבעיות בלב או ללחץ דם גבוה (כגון: דילתיאזם, ניקרדיפין, וורפאמיל, אמיודארון), מטוקלופראמיד (משמשת להפסקת בחילות), גלולות למניעת הריון, דנאזול (משמשת לטיפול בהפרעות של הווסת), תרופות המשמשות לטיפול בשיגדון (אלופורינול), חומצה כולית ונגזרותיה (משמשות לטיפול באבני מרה), מעכבי פרוטאזות המשמשים לטיפול באיידס, אימטיניב (משמשת לטיפול בלוקמיה או בגידולים), קולכיצין, טלפרביר (משמשת לטיפול בדלקת כבד C). תרופות שעשויות להוריד את רמות הציקלוספורין בדם: ברביטורטים (תרופות המשמשות לעזרה לישון), נוגדי פרכוסים מסוימים (כגון קרבמזפין, פניטואין), אוקטראוטיד (משמש לטיפול באקרומגליה או גידולים נירואנדוקריניים במעיין), תרופות אנטי-בקטריאליות המשמשות לטיפול בשחפת, אורליסטט (משמשת לעזרה בהורדה במשקל), תרופות צמחיות המכילות St. John's wort, טיקלופידין (בשימוש לאחר שבץ), תכשירים מסוימים להורדת לחץ דם (בוסנתאן), וטרבינאפין (תרופה אנטי-פטרייתית המשמשת לטיפול בזיהומים של הבהונות והציפורניים).
<p>לפני שימוש בתרופה/נהיגה ושימוש במכונות</p>	-	<p>סנדאיימון ניאורל מכיל אלכוהול. זה עלול להשפיע על יכולת הנהיגה או שימוש במכונות.</p>
<p>לפני שימוש בתרופה/מידע חשוב על חלק מהמרכיבים של התרופה</p>	-	<p>סנדאיימון ניאורל מכיל שמן קיק (castor oil), הע לגרום לאי נוחות בקיבה ולשלשול.</p>
<p>תופעות לוואי</p>	<p>תופעות לוואי:</p> <p>בנוסף לפעילות הרצויה של התרופה, בזמן השימוש בה עלולות להופיע תופעות לוואי, אך לא כולם חווים אותן.</p> <p>על הרופא להתאים בזהירות את מינון התרופה. מינון גבוה מדי יכול להשפיע על הכליות. לכן, יש לעבור בדיקות דם וביקורים בבית החולים, באופן קבוע, בעיקר לאחר השתלה. הדבר יאפשר לך לדון עם הרופא על הטיפול ולציין מהן הבעיות שיש לך.</p>	<p>תופעות לוואי:</p> <p>כמו בכל תרופה, השימוש בסנדאיימון ניאורל עלול לגרום לתופעות לוואי בחלק מהמשתמשים. אל תיבהל למקרא רשימת תופעות הלוואי. יתכן ולא תסבול מאף אחת מהן.</p> <p>חלק מתופעות הלוואי עלולות להיות חמורות:</p> <p>יש לפנות מיד לרופא אם אתה מבחין בתופעות הלוואי החמורות הבאות:</p>

ההחמרות המבוקשות		
פרק בעלון	טקסט נוכחי	טקסט חדש
	<p>תופעות לוואי שכיחות מאוד – עשויות להשפיע על יותר מאחד מכל 10 מטופלים: איבוד תאבון, רמה גבוהה של סוכר בדם, רעידות לא רצוניות של הגוף, כאב ראש, לחץ דם גבוה, בחילה, הקאה, כאב בטן, עצירות, שלשול, צמיחת יתר (התנפחות) של החניכיים, צמיחה מוגזמת של שיער על הגוף ובפנים והפרעות בכליות.</p> <p>תופעות לוואי שכיחות – עשויות להשפיע על בין 1 ל- 10 מכל 100 מטופלים: רמה נמוכה של תאי דם לבנים, פרכוסים, חוסר תחושה או עקצוץ, גלי חום, כיב קיבה, הפרעות בכבד, אקנה, פריחה, חום ונפיחות כללית.</p> <p>תופעות לוואי נדירות – עשויות להשפיע על בין 1 ל- 10 מכל 10,000 מטופלים: שינויים לא תקינים במחזור החודשי.</p> <p>תופעות לוואי ששכיחותן לא ידועה – לא ניתן לחשב שכיחות מתוך המידע הקיים: רמה נמוכה של תאי דם אדומים, רמה נמוכה של טסיות בדם, רמה גבוהה של שומנים בדם, רמה גבוהה של חומצה אורית או של אשלגן בדם, רמה נמוכה של מגנזיום בדם, הפרעה עצבית עם הרגשה של חוסר תחושה או עקצוץ באצבעות ובבהונות, מיגרנה או כאב ראש חמור המלווה לעיתים קרובות עם בחילה, הקאה ורגישות לאור, דלקת בלבלב עם כאב חמור בבטן עליונה, צמיחת שיער מופרזת, כאב או חולשת שרירים, עוויתות שרירים, הגדלה של החזה בגברים, עייפות ועליה במשקל.</p> <p>אם אחת מתופעות הלוואי הללו משפיעה עליך באופן חמור, פנה/י לרופא.</p>	<ul style="list-style-type: none"> כמו תרופות אחרות שמדכאות את מערכת החיסון, ציקלוספורין עשוי להשפיע על היכולת של גופך להילחם נגד זיהומים, ועשוי לגרום לגירום לגידולים, או לסוגי סרטן אחרים, בעיקר של העור. סימנים של זיהום יכולים להיות חום או כאב גרון. אם הינך חש/ה בשינויים בראייה, אובדן קואורדינציה, סרבול, אובדן זיכרון, קושי לדבר או להבין מה אנשים אחרים אומרים וחולשת שרירים, אלו יכולים להיות תסמינים של leukoencephalopathy (PML) progressive multifocal. הפרעות מוחיות עם סימנים כגון: פרכוסים, בלבול, חוסר התמצאות, ירידה בתגובתיות, שינויי אישיות, עצבנות, חוסר שינה, הפרעות בראייה, עיוורון, תרדמת, שיתוק של חלק או של כל הגוף, צוואר נוקשה, איבוד הקואורדינציה עם או בלי דיבור או תנועות עיניים לא תקינים. נפיחות בחלק האחורי של העין שעשויה להיות קשורה עם טשטוש ראייה ויתכן שתגרום להפרעה בראייה עקב עליה בלחץ בתוך הראש (לחץ דם מוגבר, תוך-גולגולתי, שפיר). בעיות ונזק בכבד עם או בלי הצהבה של העור והעיניים, בחילה, איבוד תאבון ושתן כהה. הפרעה בכליות שתיתכן ותגרום לירידה חמורה בתפוקת השתן. <p>רמה נמוכה של תאי דם אדומים או טסיות הסימנים כוללים עור חיוור, עייפות, קוצר נשימה, שתן כהה (סימן לפירוק של תאי דם אדומים), חבורות או דימום ללא סיבות ברורות, בלבול, חוסר התמצאות, ירידה בעירנות ובעיות בכליות.</p>
	<p>תופעות לוואי המחייבות התייחסות מיוחדת:</p> <p>כמו תרופות אחרות שמדכאות את מערכת החיסון, ציקלוספורין עשוי להשפיע על היכולת של גופך להילחם נגד זיהומים, ועשוי לגרום לעיתים נדירות מאוד לגידולים, או לסוגי סרטן אחרים, בעיקר של העור.</p> <p>אם הינך חש/ה בשינויים בראייה, אובדן קואורדינציה, סרבול, אובדן זיכרון, קושי לדבר או להבין מה אנשים אחרים אומרים וחולשת שרירים, אלו יכולים להיות סימנים וסימפטומים של זיהום של המוח הנקרא</p>	<p>תופעות לוואי נוספות</p> <p>תופעות לוואי שכיחות מאוד – עשויות להשפיע על יותר מאחד מכל 10 מטופלים: הפרעות בכליות, לחץ דם גבוה, כאב ראש, רעידות לא רצוניות של הגוף, צמיחה מוגזמת של שיער על הגוף ובפנים, רמה גבוהה של שומנים בדם.</p> <p>אם אחת מתופעות הלוואי הללו משפיעה עליך באופן חמור, פנה/י לרופא.</p>

ההחמרות המבוקשות		
פרק בעלון	טקסט נוכחי	טקסט חדש
	<p>progressive multifocal leukoencephalopathy (PML). הפרעות מוחיות עם סימנים כגון: פרכוסים, בלבול, חוסר התמצאות, ירידה בתגובתיות, שינויי אישיות, עצבנות, חוסר שינה, הפרעות בראייה, עיוורון, תרדמת, שיתוק של חלק או של כל הגוף, צוואר נוקשה, איבוד הקואורדינציה עם או בלי דיבור או תנועות עיניים לא תקינים.</p> <p>נפיחות בחלק האחורי של העין שעשויה להיות קשורה עם טשטוש ראייה ואפשרות להפרעה בראייה עקב עליה בלחץ בתוך הראש (לחץ דם תוך-גולגלתי גבוה, בהיעדר גידול).</p> <p>בעיות ונזק בכבד עם או בלי הצהבה של העור והעיניים, בחילה, איבוד תאבון ושתן כהה.</p> <p>הפרעה בכליות עם או בלי ירידה חמורה בתפוקת השתן.</p> <p>רמה נמוכה של תאי דם אדומים או טסיות שעשויה להיות קשורה עם עור חיזור, עייפות, קוצר נשימה, שתן כהה (סימן לפירוק של תאי דם אדומים), חבורות או דימום ללא סיבות ברורות, בלבול, חוסר התמצאות, ירידה בעירנות ובעיות בכליות.</p> <p>אם אחת מתופעות הלוואי הללו משפיעה עליך באופן חמור, פנה/י לרופא.</p> <p>בכל מקרה שבו הינך מרגיש/ה תופעות לוואי שלא צוינו בעלון זה, או אם חל שינוי בהרגשתך הכללית, עליך להתייעץ עם הרופא מיד.</p> <p>תופעות לוואי ותגובות בין תרופתיות בילדים ותינוקות:</p> <p>על ההורים לדווח לרופא המטפל על כל תופעת לוואי וכן על כל תרופה נוספת הניתנת לילד/ה! ראה/י לעיל תופעות לוואי ותגובות בין תרופתיות מיוחדות שפורטו.</p>	<p>תופעות לוואי שכיחות – עשויות להשפיע על בין 1 ל- 10 מכל 100 מטופלים:</p> <p>פרכוסים, הפרעות בכבד, רמה גבוהה של סוכר בדם, עייפות, איבוד תאבון, בחילה, הקאה, כאב בטן, עצירות, שלשול, צמיחת שיער מופרזת, אקנה, גלי חום, חום, רמה נמוכה של תאי דם לבנים, חוסר תחושה או עקצוץ, כאב שרירים, עוויתות שרירים, כיב קיבה, צמיחת יתר (התנפחות) של החניכיים עד כיסוי השיניים, רמה גבוהה של חומצה אורית או של אשלגן בדם, רמה נמוכה של מגנזיום בדם.</p> <p>אם אחת מתופעות הלוואי הללו משפיעה עליך באופן חמור, פנה/י לרופא.</p> <p>תופעות לוואי לא שכיחות - עשויות להשפיע על בין 1 ל- 10 מכל 1,000 מטופלים:</p> <p>תסמינים של ליקוי מוחי הכוללים התקף פתאומי, בלבול מנטלי, נדודי שינה, חוסר התמצאות, הפרעות בראייה, חוסר הכרה, חולשה בגפיים, תנועתיות מוגבלת.</p> <p>כמו כן, פריחה, נפיחות כללית, עליה במשקל, רמה נמוכה של תאי דם אדומים, רמה נמוכה של טסיות בדם שעלולה להגביר סיכון לדימומים.</p> <p>אם אחת מתופעות הלוואי הללו משפיעה עליך באופן חמור, פנה/י לרופא.</p> <p>תופעות לוואי נדירות – עשויות להשפיע על בין 1 ל- 10 מכל 10,000 מטופלים:</p> <p>הפרעה עצבית עם הרגשה של חוסר תחושה או עקצוץ באצבעות ובבהונות, דלקת בלבול עם כאב חמור בבטן עליונה, חולשת שרירים, אובדן כוח בשרירים, כאב בשרירי הרגליים, הידיים או בכל מקום אחר בגוף, הרס תאי דם אדומים המערבים בעיות בכליות עם תסמינים כגון נפיחות בפנים, בבטן, בידיים ו/או בכפות הרגליים, ירידה בכמות השתן, קשיי נשימה, כאב חזה, התקפים, אובדן הכרה, שינויים לא תקינים במחזור החודשי, הגדלה של החזה בגברים.</p> <p>אם אחת מתופעות הלוואי הללו משפיעה עליך באופן חמור, פנה/י לרופא.</p> <p>תופעות לוואי נדירות מאוד - עשויות להשפיע על בין 1 ל- 10 מכל 100,000 מטופלים:</p> <p>נפיחות של החלק האחורי של העין שעשויה</p>

ההחמרות המבוקשות		
פרק בעלון	טקסט נוכחי	טקסט חדש
		<p>להיות קשורה לעלייה בלחץ בתוך הראש והפרעות בראייה</p> <p>אם תופעת הלוואי הזו משפיעה עליך באופן חמור, פנה/י לרופא.</p> <p>תופעות לוואי ששכיחותן לא ידועה – לא ניתן להעריך שכיחות מתוך המידע הקיים:</p> <p>בעיות חמורות בכבד עם או ללא הצהבה של העיניים או העור, בחילה, אובדן תאבון, שתן בצבע כהה, נפיחות בפנים, בבטן, בכפות הרגליים, בידיים או בכל הגוף, דימום תת עורי או כתמים סגולים על העור, דימום פתאומי ללא סיבה נראית לעין, מיגרנה או כאב ראש חמור המלווה לעיתים קרובות עם תחושת חולי (בחילה, הקאה) ורגישות לאור, כאב ברגליים ובכפות הרגליים.</p> <p>אם אחת מתופעות הלוואי הללו משפיעה עליך באופן חמור, פנה/י לרופא.</p> <p>בכל מקרה שבו הינך מרגיש/ה תופעות לוואי על להתייעץ עם הרופא או הרוקח. כולל תופעות לוו אפשריות שלא צוינו בעלון זה.</p> <p>תופעות לוואי נוספות בילדים ובמתבגרים: אין תופעות לוואי נוספות הצפויות בילדים ובמתבגרים בהשוואה למבוגרים.</p> <p>...</p>