

הודעה על החמרה (מידע בטיחות)

תאריך: 21.1.2013

שם תכשיר באנגלית: Certican 0.25mg, 0.5mg, 0.75 mg tablets

מספרי רישום: [132 59 31065] , [132 58 31064] , [132 60 31066]

שם בעל הרישום: Novartis Pharma Services AG

ההחמרות בעלון מסומנות על רקע צהוב

בעלון לרופא

טקסט שחור - טקסט מעלון לרופא שאושר במרץ 2012
 טקסט שחור – טקסט מעלון לצרכן שאושר במרץ 2012
 קו תחת כחול – תוספת טקסט לעלון המאושר של התכשיר.
 קו חוצה כחול – מחיקת טקסט מהעלון המאושר של התכשיר.
 טקסט מודגש בצהוב - טקסט המהווה החמרה.

פרטים על השינויים המבוקשים		
טקסט חדש	טקסט נוכחי	פרק בעלון
<p>Therapeutic Drug Monitoring</p> <p>Routine whole blood, therapeutic drug level monitoring of everolimus is recommended. Based on exposure-efficacy and exposure-safety analysis, patients achieving everolimus whole blood trough levels (Co) ≥ 3.0 ng/mL have been found to have a lower incidence of biopsy-proven acute rejection in renal, cardiac and hepatic transplantation than patients whose trough levels (Co) are below 3.0 ng/mL. The recommended upper limit of the therapeutic range is 8 ng/mL. Exposure above 12 ng/mL has not been studied. These recommended ranges for everolimus are based on chromatographic methods</p> <p>...</p> <p>Tacrolimus dose recommendation in hepatic transplantation</p> <p>Hepatic transplant patients should have the tacrolimus exposure reduced to minimize calcineurin related renal toxicity. The tacrolimus dose should be reduced starting approximately 3 weeks after initiation of dosing in combination with Certican based on tacrolimus blood trough levels (Co) targeting 3-5 ng/mL. Certican has not been evaluated with full dose tacrolimus in controlled clinical trials.</p>	<p>Therapeutic Drug Monitoring</p> <p>Routine whole blood, therapeutic drug level monitoring of everolimus is recommended. Based on exposure-efficacy and exposure-safety analysis, patients achieving everolimus whole blood trough levels (Co) ≥ 3.0 ng/mL have been found to have a lower incidence of biopsy-proven acute rejection in both renal and cardiac transplantation than patients whose trough levels (Co) are below 3.0 ng/mL. The recommended upper limit of the therapeutic range is 8 ng/mL. Exposure above 12 ng/mL has not been studied. These recommended ranges for everolimus are based on chromatographic methods</p>	<p>Posology and method of administration</p>
<p>Management of immunosuppression</p> <p>In clinical trials, Certican has been administered concurrently with ciclosporin</p>	<p>Management of immunosuppression</p> <p>In clinical trials, Certican has been administered concurrently with</p>	<p>Special warnings and precautions for use</p>

פרטים על השינויים המבוקשים

<p>for microemulsion, or with tacrolimus, basiliximab and corticosteroids. Certican in combination with immunosuppressive agents other than these has not been adequately investigated.</p> <p>...</p> <p>Serious and opportunistic infections</p> <p>...</p> <p>In clinical trials with Certican, antimicrobial prophylaxis for <i>Pneumocystis jiroveci</i> (carinii) pneumonia and Cytomegalovirus (CMV) was recommended following transplantation, particularly for patients at increased risk for opportunistic infections.</p> <p>...</p> <p>Hyperlipidemia</p> <p>In transplant patients, concomitant use of Certican and ciclosporin for microemulsion or tacrolimus has been associated with an increase in serum cholesterol and triglycerides that may require treatment.</p> <p>...</p> <p>Everolimus and calcineurin inhibitor-induced renal dysfunction</p> <p>In renal and cardiac transplant Certican with full-dose ciclosporin increases the risk of renal dysfunction. Reduced doses of ciclosporin are required for use in combination with Certican in order to avoid renal dysfunction. Appropriate adjustment of the immunosuppressive regimen, in particular reduction of the ciclosporin dose should be considered in patients with elevated serum creatinine levels.</p> <p>In a liver transplant study Certican with reduced tacrolimus exposure has not been found to worsen renal function in comparison to standard exposure</p>	<p>ciclosporin for microemulsion, basiliximab and corticosteroids. Certican in combination with immunosuppressive agents other than these has not been adequately investigated.</p> <p>...</p> <p>Serious and opportunistic infections</p> <p>...</p> <p>In clinical trials with Certican, antimicrobial prophylaxis for <i>Pneumocystis jiroveci</i> (carinii) pneumonia was administered for the first 12 months following transplantation. Cytomegalovirus (CMV) prophylaxis was recommended for 3 months after transplantation, particularly for patients at increased risk for CMV disease.</p> <p>...</p> <p>Hyperlipidemia</p> <p>In transplant patients, concomitant use of Certican and ciclosporin for microemulsion has been associated with an increase in serum cholesterol and triglycerides that may require treatment.</p> <p>...</p> <p>Nephrotoxicity</p> <p>Certican with full-dose ciclosporin increases the risk of renal dysfunction. Reduced doses of ciclosporin are required for use in combination with Certican in order to avoid renal dysfunction. Regular monitoring of renal function is recommended in all patients. Appropriate adjustment of the immunosuppressive regimen, in particular reduction of the ciclosporin dose should be considered in patients with elevated serum creatinine levels. Caution should be exercised when co-administering other medicinal products that are known to have a deleterious effect on renal function.</p>	
---	--	--

פרטים על השינויים המבוקשים

<p>tacrolimus.</p> <p>Regular monitoring of renal function is recommended in all patients. Caution should be exercised when co-administering other medicinal products that are known to have a deleterious effect on renal function.</p> <p>Proteinuria</p> <p>The use of Certican with calcineurin inhibitors in renal transplant recipients has been associated with increased proteinuria. The risk increases with higher everolimus blood levels.</p> <p>...</p> <p>Wound-healing complications</p> <p>...</p> <p>The frequency of pericardial and pleural effusion is increased in cardiac transplant recipients and the frequency of incisional hernias is increased in liver transplant recipients.</p>	<p>Proteinuria</p> <p>The use of Certican with ciclosporin in <i>de-novo</i> renal transplant recipients has been associated with increased proteinuria. The risk increases with higher everolimus blood levels.</p> <p>...</p> <p>Wound-healing complications</p> <p>...</p> <p>The frequency of pericardial and pleural effusion is increased in cardiac transplant recipients.</p>	
<p>The frequencies of adverse reactions listed below are derived from analysis of the 12-month incidences of events reported in multicentre, randomised, controlled trials investigating Certican in combination with calcineurin inhibitors (CNI) and corticosteroids in transplant recipients. All but two of the trials (in renal transplant) included non-Certican, CNI-based standard-therapy arms. Certican combined with ciclosporin, was studied in five trials in renal transplant recipients totalising 2497 patients, and three trials in heart transplant recipients totalising 1531 patients (intent to treat (ITT) populations, see section 5.1 Pharmacodynamic properties).</p> <p>Certican, combined with tacrolimus, was studied in one trial which included 719 liver transplant recipients (ITT population, see section 5.1 Pharmacodynamic properties).</p>	<p>The frequencies of adverse reactions listed below represent those observed in patients being treated with a regimen of Certican combined with ciclosporin and corticosteroids in multi-centre, randomised, controlled studies. These include five studies in <i>de-novo</i> renal transplant recipients totalising 2497 patients, and three studies in <i>de-novo</i> heart transplant recipients totalising 1531 patients (ITT population, see section 5.1 Pharmacodynamic properties). Table 1 contains adverse drug reactions possibly or probably related to Certican seen in phase III clinical trials (renal and heart transplantation). Unless noted as otherwise, these disorders have been identified by an increased incidence in the phase III studies comparing patients on a Certican + ciclosporin regimen with patients on a non-Certican, ciclosporin-based regimen (see section 5.1 Pharmacodynamic properties). It is compiled</p>	<p>Undesirable effects</p>

פרטים על השינויים המבוקשים

<p>Table 1 contains adverse drug reactions possibly or probably related to Certican seen in phase III clinical trials. Unless noted as otherwise, these disorders have been identified by an increased incidence in the phase III studies comparing patients on a Certicantreated patients with patients on a non-Certican, standard-therapy regimens (see section 5.1 Pharmacodynamic properties). Except where noted otherwise, the adverse reaction profile is relatively consistent across all transplant indications. It is compiled according to MedDRA standard organ classes:</p> <p>...</p> <p>Table 1</p> <p>Infections and infestations</p> <p>Very common: Infections (viral, bacterial, fungal), upper respiratory tract infection</p> <p>Common: Sepsis, urinary tract infections, lower respiratory tract infection, wound infection.</p> <p>Blood and lymphatic system disorders</p> <p>Common: Thrombocytopenia¹, pancytopenia^{6,8}, anaemia¹, coagulopathy, thrombotic thrombocytopenic purpura/haemolytic uraemic syndrome.</p> <p>Uncommon: Haemolysis,.</p> <p>...</p> <p>Metabolism and nutrition disorders</p> <p>Very common: Hyperlipidaemia (cholesterol and triglycerides), new onset diabetes mellitus⁹.</p> <p>Vascular disorders</p> <p>Very common: Hypertension</p> <p>Common: Lymphocele³, venous thromboembolism, graft thrombosis³</p> <p>...</p>	<p>according to MedDRA standard organ classes:</p> <p>Table 1</p> <p>Infections and infestations</p> <p>Common: Viral, bacterial and fungal infections, pneumonia, sepsis, urinary tract infection.</p> <p>Uncommon: Wound infection.</p> <p>Blood and lymphatic system disorders</p> <p>Common: Thrombocytopenia¹, anaemia¹, coagulopathy, thrombotic thrombocytopenic purpura/haemolytic uraemic syndrome.</p> <p>Uncommon: Haemolysis, pancytopenia⁶.</p> <p>...</p> <p>Metabolism and nutrition disorders</p> <p>Very common: Hypercholesterolaemia, hyperlipidaemia.</p> <p>Common: Hypertriglyceridaemia, new onset diabetes mellitus.</p> <p>Vascular disorders</p> <p>Common: Hypertension, lymphocele³, venous thromboembolism,graft thrombosis³</p> <p>...</p>	
---	--	--

פרטים על השינויים המבוקשים

<p>Gastrointestinal disorders</p> <p>Very common: Abdominal pain⁹</p> <p>Common: Diarrhoea, nausea, pancreatitis vomiting, stomatitis/mouth ulceration, oropharyngeal pain.</p> <p>Hepato-biliary disorders</p> <p>Uncommon: Hepatitis, hepatic disorders, jaundice</p> <p>...</p> <p>General disorders and administration site conditions</p> <p>Very common: Peripheral oedema, incisional hernia⁶</p> <p>Common: Pain, impaired healing</p> <p>Investigations</p> <p>Common: hepatic enzyme abnormal^{4,8}</p> <p>...</p> <p>In controlled clinical trials in which a total of 3256 patients receiving Certican in combination with other immunosuppressants were monitored for at least 1 year, a total of 3.1% developed malignancies, with 1.0% developing skin malignancies and 0.6% developing lymphoma or lymphoproliferative disorder.</p> <p>...</p> <p>Cases of interstitial lung disease, implying lung intraparenchymal inflammation (pneumonitis) and/or fibrosis of non-infectious etiology, some fatal, have occurred in patients receiving rapamycins and their derivatives, including Certican. Mostly, the condition resolves after discontinuation of Certican and/or addition of glucocorticoids However, fatal cases have also occurred.</p>	<p>Gastrointestinal disorders</p> <p>Common: Abdominal pain, diarrhoea, nausea, pancreatitis vomiting, stomatitis/mouth ulceration.</p> <p>Hepato-biliary disorders</p> <p>Uncommon: Hepatitis, hepatic disorders, jaundice, liver function test abnormal⁴</p> <p>...</p> <p>General disorders and administration site conditions</p> <p>Common: Oedema, pain, impaired healing</p> <p>...</p> <p>In controlled clinical trials in which a total of 2781 patients receiving Certican (1.5 mg or 3.0 mg/day) in combination with other immunosuppressants were monitored for at least 1 year, a total of 2.9% developed malignancies, with 1.2% developing skin malignancies and 0.40% developing lymphoma or lymphoproliferative disease.</p> <p>...</p> <p>Cases of interstitial lung disease, implying lung intraparenchymal inflammation (pneumonitis) and/or fibrosis of non-infectious etiology, some fatal, have occurred in patients receiving rapamycins and their derivatives, including Certican. Mostly, the condition resolves after discontinuation of Certican and/or addition of glucocorticoids.</p>	
---	--	--

.....

פרטים על השינויים המבוקשים		
פרק בעלון	טקסט נוכחי	טקסט חדש
אזהרות מיוחדות הנוגעות בשימוש בתרופה	... כאב, תחושת חום לא רגילה, נפיחות או דליפה מאזור הניתוח	... כאב, בקע (הרניה) , תחושת חום לא רגילה, נפיחות או דליפה מאזור הניתוח
אם אתה לוקח תרופות אחרות	... תרופות המדכאות את מערכת החיסון, פרט לציקלוספורין במיקרואמולסיה או קורטיקוסטרואידים.	... תרופות המדכאות את מערכת החיסון, פרט לציקלוספורין במיקרואמולסיה, טקדולימוס או קורטיקוסטרואידים.
שימוש בסרטיקן ומזון	יש ליטול סרטיקן באופן עקבי, תמיד עם או תמיד בלי מזון. יש להימנע מאכילת אשכוליות ושתיית מיץ אשכוליות כל עוד הינך מטופל בתרופה. שכן הדבר יכול להפריע לפעילות של אנזימים מסוימים בגופך המשפיעים על האפקט של סרטיקן.	יש ליטול סרטיקן באופן עקבי, תמיד עם או תמיד בלי מזון. יש להימנע מאכילת אשכוליות ושתיית מיץ אשכוליות כל עוד הינך מטופל בתרופה, שכן הדבר יכול להפריע לפעילות של אנזימים מסוימים בגופך המשפיעים על האפקט של סרטיקן.
תופעות לוואי	<p>... זיהום: סרטיקן עשוי להעלות את הסיכון לזיהומים (לדוגמה: זיהום בחזה, זיהום בשתן, זיהום כללי או פטריית). זיהומים אלו עשויים להיות רציניים ואף מסכני חיים. יש לדווח מיד לרופא במקרה של עליית חום או רעד או סימנים אחרים של זיהום, ייתכן ותזדקק לטיפול מיידי.</p> <p>... תופעות לוואי נוספות:</p> <p>תופעות לוואי שכיחות מאוד (עשויות להשפיע על יותר ממטופל 1 בכל 10 מטופלים):</p> <p>זיהומים; זיהום בדרכי הנשימה העליונות; רמות גבוהות של שומנים (ליפידים), כולסטרול טריגליצרידים 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 (hernia) באיזור הניתוח; המשך בטיפול ופנה לרופא מיד!</p> <p>תופעות לוואי שכיחות (עשויות להשפיע על בין 1 ל- 10 מטופלים בכל 100 מטופלים): זיהומים (כגון: זיהומים בריאות, זיהומים בדרכי השתן); שלשול; בחילה; הקאות; כאבי בטן; כאבים כלליים; בצקת (צבירת נוזלים ברקמות); רמה גבוהה של טריגליצרידים בדם; לחץ דם גבוה; אקנה; ריפוי איטי של פצעים; פקקת ורידים (חסימת כלי דם ראשי על-ידי קריש דם); היווצרות קרישי דם בכליה המושתלת (חסימה</p>	<p>... זיהום: סרטיקן עשוי להעלות את הסיכון לזיהומים (לדוגמה: זיהום בחזה, זיהום בשתן, זיהום כללי או פטריית). זיהומים אלו עשויים להיות רציניים ואף מסכני חיים. יש לדווח מיד לרופא במקרה של עליית חום או רעד או סימנים אחרים של זיהום, ייתכן ותזדקק לטיפול מיידי.</p> <p>... תופעות לוואי נוספות:</p> <p>תופעות לוואי שכיחות מאוד (עשויות להשפיע על יותר ממטופל 1 בכל 10 מטופלים):</p> <p>זיהומים; זיהום בדרכי הנשימה העליונות; רמות גבוהות של שומנים (ליפידים), כולסטרול טריגליצרידים 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 (hernia) באיזור הניתוח; המשך בטיפול ופנה לרופא מיד!</p> <p>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</p>

<p>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 בלב לב (הסימפטומים יכולים להיות כאבים חמורים ברום הבטן, הקאות ואובדן תיאבון); פצעים בפה; חלבון בשתן; אין-אונות: המשך בטיפול ופנה לרופא מיד!</p> <p>תופעות לוואי לא שכיחות (עשויות להשפיע על בין 1 ל- 10 מטופלים בכל 1,000 מטופלים):</p> <p>פריחה; כאב שרירים; המוליזה (הרס של תאי דם אדומים); דלקת בריאות (הסימפטומים יכולים לכלול שיעול, קשיי נשימה וצפצופים 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>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); ציסטות המכילות נוזל לימפתי; התנפחות של הפנים, השפתיים, הפה, הלשון או הגרון, שקשורות לעיתים קרובות עם פריחה וגרד; דלקת בלב לב (הסימפטומים יכולים להיות כאבים חמורים ברום הבטן, הקאות ואובדן תיאבון); הופעה של סוכרת (רמה גבוהה של סוכר בדם); פצעים בפה; חלבון בשתן; אין-אונות: המשך בטיפול ופנה לרופא מיד!</p> <p>תופעות לוואי לא שכיחות (עשויות להשפיע על בין 1 ל- 10 מטופלים בכל 1,000 מטופלים):</p> <p>זיהום פצעים; פריחה; המוליזה (הרס של תאי דם אדומים); ירידה בו-זמנית במספר תאי הדם הלבנים והאדומים (הסימפטומים עשויים לכלול חולשה, חבלות וזיהומים תכופים); דלקת בריאות (הסימפטומים יכולים לכלול שיעול, קשיי נשימה וצפצופים 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>	
--	---	--

אסמכתא לבקשה: בקשת היצרן בחו"ל.

