

הודעה על החמרה (מידע בטיחות) בעלון לרופא

(מעודכן 05.2013)

תאריך 03.04.2016

שם תכשיר באנגלית ומספר הרישום Tasigna 150mg, Tasigna 200mg capsules

[1458433271], [1381731681]

שם בעל הרישום Novartis Israel Ltd

טופס זה מיועד לפרוט ההחמרות בלבד !

ההחמרות המבוקשות		
טקסט חדש	טקסט נוכחי	פרק בעלון
-	-	Indication
-	-	contraindications
-	-	Posology, dosage & administration
..... <u>QT Prolongation</u> Significant prolongation of the QT interval may occur when nilotinib is inappropriately taken with strong CYP3A4 inhibitors and/or medicinal products with a known potential to prolong QT, and/or food (see section 4.5). The presence of hypokalaemia and hypomagnesaemia may further enhance this effect. Prolongation of the QT interval may expose patients to the risk of fatal	- Clinically meaningful prolongation of the QT interval may occur when TASIGNA is inappropriately taken with food, and/or strong CYP3A4 inhibitors and/or medicinal products with a known potential to prolong QT. Therefore, concomitant administration should be avoided (see section 6 Warnings and precautions: Food Effect and	Special Warnings and Special Precautions for Use

<p>outcome.</p> <p>.....</p> <p><u>Fluid retention and oedema</u></p> <p>Severe forms of fluid retention such as pleural effusion, pulmonary oedema, and pericardial effusion were uncommonly (0.1 to 1%) observed in a Phase III study of newly diagnosed CML patients. Similar events were observed in post-marketing reports. Unexpected, rapid weight gain should be carefully investigated. If signs of severe fluid retention appear during treatment with nilotinib, the aetiology should be evaluated and patients treated accordingly (see section 4.2 for instructions on managing non-haematological toxicities).</p> <p><u>Hepatitis B reactivation</u></p> <p>Reactivation of hepatitis B in patients who are chronic carriers of this virus has occurred after these patients received BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors. Some cases resulted in acute hepatic failure or fulminant hepatitis leading to liver transplantation or a fatal outcome.</p> <p>Patients should be tested for HBV infection before initiating treatment with Tasigna. Experts in liver disease and in the treatment of hepatitis B should be consulted before treatment is initiated in patients with positive hepatitis B serology (including those with active disease) and for patients who test positive for HBV infection during treatment. Carriers of HBV who require treatment with Tasigna should be closely monitored for signs and symptoms of active HBV</p>	<p>section 8 Interactions). The presence of hypokalemia and hypomagnesemia may place patients at risk of developing QT prolongation (see section 4 Dosage and administration)</p> <p>.....</p> <p>-</p> <p>-</p>	
---	--	--

infection throughout therapy and for several months following termination of therapy (see section 4.8).

.....

Cardiovascular events

Cardiovascular events were reported in a randomised Phase III study in newly diagnosed CML patients and observed in post-marketing reports. In this clinical study with a median on-therapy time of 60.5 months, Grade 3-4 cardiovascular events included peripheral arterial occlusive disease (1.4% and 1.1% at 300 mg and 400 mg nilotinib twice daily, respectively), ischaemic heart disease (2.2% and 6.1% at 300 mg and 400 mg nilotinib twice daily, respectively) and ischaemic cerebrovascular events (1.1% and 2.2% at 300 mg and 400 mg nilotinib twice daily, respectively). Patients should be advised to seek immediate medical attention if they experience acute signs or symptoms of cardiovascular events. The cardiovascular status of patients should be evaluated and cardiovascular risk factors monitored and actively managed during Tasigna therapy according to standard guidelines. Appropriate therapy should be prescribed to manage cardiovascular risk factors (see section 4.2 for instructions on managing non-haematological toxicities).

.....

Laboratory tests and monitoring

Blood lipids

In a Phase III study in newly diagnosed CML patients, 1.1% of the patients treated with 400 mg nilotinib twice daily showed a Grade 3-4 elevation in total cholesterol; no Grade 3-4 elevations were however

Cardiovascular events

Cardiovascular events were reported in a randomized, Phase III nilotinib trial in newly diagnosed CML patients and observed in the post-marketing reports. With a median time on therapy of 48 months in the clinical trial, Grade 3 / 4 cases of cardiovascular events included peripheral arterial occlusive disease (1.1% and 0.4% at 300 mg and 400 mg twice a day respectively), ischemic heart disease (2.2% and 3.2% at 300 mg and 400 mg twice a day respectively) and ischemic cerebrovascular events (0.7% and 1.4% at 300 mg and 400 mg twice a day respectively). If acute signs or symptoms of cardiovascular events occur, advise patients to seek immediate medical attention. The cardiovascular status of patients should be evaluated and the cardiovascular risk factors should be monitored and actively managed during TASIGNA therapy according to standard guidelines (see section 4 Dosage and administration, Non-hematological toxicities).

.....

Laboratory tests and monitoring

Blood lipids

In a Phase III study in newly diagnosed CML patients, 1.1% of the patients treated with 400 mg nilotinib twice a day, had a Grade

<p>observed in the 300 mg twice daily dose group (see section 4.8). It is recommended that the lipid profiles be determined before initiating treatment with Tasigna, assessed at month 3 and 6 after initiating therapy and at least yearly during chronic therapy (see section 4.2). If a HMG-CoA reductase inhibitor (a lipid-lowering agent) is required, please refer to section 4.5 before initiating treatment since certain HMG-CoA reductase inhibitors are also metabolised by the CYP3A4 pathway.</p> <p><i>Blood glucose</i></p> <p>In a Phase III study in newly diagnosed CML patients, 6.9% and 7.2% of the patients treated with 400 mg nilotinib and 300 mg nilotinib twice daily, respectively, showed a Grade 3-4 elevation in blood glucose. It is recommended that the glucose levels be assessed before initiating treatment with Tasigna and monitored during treatment, as clinically indicated (see section 4.2). If test results warrant therapy, physicians should follow their local standards of practice and treatment guidelines</p>	<p>3/4 elevation in cholesterol; however, there were no Grade 3/4 elevations in the 300 mg twice a day dose group. It is recommended that the lipid profile should be assessed before initiating treatment with Tasigna and monitored during treatment, as clinically indicated (see section 4 Dosage and administration). If lipid lowering agents are needed, please refer to section 8 Interactions, before starting treatment since many cholesterol lowering drugs are also metabolized by the CYP3A4 pathway.</p> <p>Blood glucose</p> <p>In a Phase III study in newly diagnosed CML patients, 5.8% of the patients treated with 400 mg nilotinib twice a day had a Grade 3/4 elevation in blood glucose; and 6.5% of the patients treated with 300 mg nilotinib twice a day had a Grade 3/4 elevation in blood glucose. It is recommended that the glucose levels should be assessed before initiating treatment with Tasigna and monitored during treatment as clinically indicated (see section 4 Dosage and administration). If test results warrant therapy, physicians should follow their local standards of practice and treatment guidelines</p>	
<p>.....</p> <p><u>Substances that may increase nilotinib serum concentrations</u></p> <p>.....</p> <p>The exposure to nilotinib in healthy subjects was increased 3-fold when co-administered with the strong CYP3A4 inhibitor ketoconazole.</p>	<p>Drugs that may increase nilotinib serum concentrations</p> <p>.....</p> <p>The bioavailability of nilotinib in healthy subjects was increased by 3-fold when co-administered with the strong CYP3A4 inhibitor</p>	<p>Interaction with Other Medicaments and Other Forms of Interaction</p>

<p>Concomitant treatment with strong CYP3A4 inhibitors, including ketoconazole, itraconazole, voriconazole, ritonavir, clarithromycin, and telithromycin, should therefore be avoided (see section 4.4). Increased exposure to nilotinib might also be expected with moderate CYP3A4 inhibitors.</p> <p>Alternative concomitant medicinal products with no or minimal CYP3A4 inhibition should be considered.</p> <p>.....</p> <p><u>Substances that may have their systemic concentration altered by nilotinib</u></p> <p>.....</p> <p>In CML patients, nilotinib administered at 400 mg twice daily for 12 days increased the systemic exposure (AUC and C_{max}) of oral midazolam (a substrate of CYP3A4) 2.6-fold and 2.0-fold, respectively. Nilotinib is a moderate CYP3A4 inhibitor. As a result, the systemic exposure of other drugs primarily metabolised by CYP3A4 (e.g. certain HMG-CoA reductase inhibitors) may be increased when co-administered with nilotinib. Appropriate monitoring and dose adjustment may be necessary for drugs that are CYP3A4 substrates and have a narrow therapeutic index (including but not limited to alfentanil, cyclosporine, dihydroergotamine, ergotamine, fentanyl, sirolimus and tacrolimus) when co-administered with nilotinib.</p>	<p>ketoconazole. Concurrent treatment with strong CYP3A4 inhibitors should therefore be avoided (including but not limited to ketoconazole, itraconazole, voriconazole, ritonavir, clarithromycin, and telithromycin) (see section 4 Dosage and administration and section 6 Warnings and precautions regarding QT prolongation). Alternative concomitant medications with no or minimal CYP3A4 inhibition should be considered.</p> <p>.....</p> <p>Drugs that may have their systemic concentration altered by nilotinib</p> <p>.....</p> <p>In addition, single-dose administration of Tassigna with orally administered midazolam to healthy subjects increased midazolam exposure by 30%. It cannot be excluded that the effect of nilotinib is greater at steady state. Caution should be exercised when co-administering Tassigna with substrates of these enzymes that have a narrow therapeutic index [e.g. astemizole, terfenadine, cisapride, pimozide, quinidine, bepridil or ergot alkaloids (ergotamine, dihydroergotamine)].</p> <p>Concomitant treatment with cholesterol lowering agents (e.g. statins), which are metabolized via the CYP3A4 pathway, should be administered with caution since systemic exposure may increase (see section 6 Warnings and precautions).</p>	
---	---	--

<p>Effects on ability to drive and use machines</p> <p>Patients experiencing dizziness, fatigue, visual impairment or other undesirable effects with a potential impact on the ability to drive or use machines safely should refrain from these activities as long as the undesirable effects persist (see section 4.8).</p>	<p>-----</p>	<p>Effects on ability to drive and use machines</p>
<p>-----</p> <p><i>In patients with newly diagnosed CML in chronic phase</i></p> <p>The median duration of exposure was 60.5 months (range 0.1-70.8 months).</p> <p>The most frequent (≥10%) non-haematological adverse reactions were rash, pruritus, headache, nausea, fatigue, alopecia, myalgia and upper abdominal pain. Most of these adverse reactions were mild to moderate in severity. Constipation, dry skin, asthenia, muscle spasms, diarrhoea, arthralgia, abdominal pain, vomiting and peripheral oedema were observed less commonly (<10% and ≥5%) were of mild to moderate severity, manageable and generally did not require dose reduction.</p> <p>Treatment-emergent haematological toxicities include myelosuppression: thrombocytopenia (18%), neutropenia (15%) and anaemia (8%). Biochemical adverse drug reactions include alanine aminotransferase increased (24%), hyperbilirubinaemia (16%), aspartate aminotransferase increased (12%), lipase increased (11%), blood bilirubin increased (10%), hyperglycaemia (4%), hypercholesterolaemia (3%) and</p>	<p>-----</p> <p>In patients with newly diagnosed Ph+ CML-CP</p> <p>The data reported below reflect exposure to TASIGNA from a randomized phase III study in patients with newly diagnosed Ph+ CML in chronic phase treated at the recommended dose of 300 mg twice daily (n=279). The median time on treatment was 48.0 months (range 0.1 to 58.7 months).</p> <p>Non-hematologic adverse drug reactions (ADRs) reported with very common frequency (≥10%) were rash, pruritus, headache, nausea, fatigue, alopecia and myalgia. Most of these ADRs were mild to moderate in severity (Grade 1 or 2). Upper abdominal pain, constipation, diarrhea, dry skin, muscle spasms, arthralgia, abdominal pain, peripheral edema, vomiting, and asthenia were observed less commonly (< 10% and ≥ 5%) and have been of mild to moderate severity, manageable and generally did not require dose reduction. Pleural and pericardial effusions, regardless of causality, occurred</p>	<p>Undesirable Effects</p>

<p>hypertriglyceridaemia (<1%). Pleural and pericardial effusions, regardless of causality, occurred in 2% and <1% of patients, respectively, receiving Tasigna 300 mg twice daily. Gastrointestinal haemorrhage, regardless of causality, was reported in 3% of these patients.</p> <p>.....</p> <p>Discontinuation due to adverse drug reactions was observed in 10% of patients.</p> <p><i>In patients with imatinib-resistant or intolerant CML in chronic phase and accelerated phase</i></p> <p>.....</p> <p>The most frequent ($\geq 10\%$) non-haematological drug-related adverse events were rash, pruritus, nausea, fatigue, headache, vomiting, myalgia, constipation and diarrhoea. Most of these adverse events were mild to moderate in severity. Alopecia, muscle spasms, decreased appetite, arthralgia, abdominal pain, bone pain, peripheral oedema, asthenia, upper abdominal pain, dry skin, erythema and pain in extremity were observed less commonly ($<10\%$ and $\geq 5\%$) and have been of mild to moderate severity (Grade 1 or 2). Discontinuation due to adverse drug reactions was observed in 16% of chronic phase and 10% of accelerated phase patients</p> <p>.....</p> <p>Table 2 Non-haematological adverse reactions ($\geq 5\%$ of all patients)* ראה/י נספח 1 מטה</p>	<p>in 1% and <1% of patients, respectively, receiving TASIGNA 300 mg twice daily. Gastrointestinal hemorrhage, regardless of causality, was reported in 3% of these patients.</p> <p>.....</p> <p>Discontinuation due to adverse drug reactions was observed in 9% of patients</p> <p>In patients with resistant or intolerant Ph+ CML-CP and CML-AP</p> <p>.....</p> <p>Non-hematologic adverse drug reactions (ADRs) reported with very common frequency ($\geq 10\%$ in the combined CML-CP and CML-AP patient populations) were rash, pruritus, nausea, fatigue, headache, constipation, diarrhea, vomiting and myalgia. Most of these ADRs were mild to moderate in severity. Alopecia, muscle spasms, decreased appetite, arthralgia, bone pain, abdominal pain, peripheral edema and asthenia were observed less frequently ($<10\%$ and $\geq 5\%$) and have been of mild to moderate severity (Grade 1 or 2).</p> <p>.....</p> <p>Table 7-1 Most Frequently Reported Non-hematologic Adverse Drug Reactions ($\geq 5\%$ in any TASIGNA Group) ראה/י נספח 1 מטה</p>	
---	---	--

<p>..... <i>Infections and infestations:</i> ... Not known: hepatitis B reactivation (see Description of selected adverse reaction).</p> <p><i>Blood and lymphatic system disorders:</i> Common: leukopenia</p> <p><i>Metabolism and nutrition disorders:</i> Not known: appetite disorder.</p> <p><i>Nervous system disorders:</i> Common: dizziness, peripheral neuropathy, hypoaesthesia, paraesthesia. Uncommon: intracranial haemorrhage, ischaemic stroke, transient ischaemic attack, cerebral infarction, migraine, loss of consciousness (including syncope), tremor, disturbance in attention, hyperaesthesia. Not known: cerebrovascular accident, brain oedema, optic neuritis, lethargy, dysaesthesia, restless legs syndrome, basilar artery stenosis.</p> <p><i>Cardiac disorders:</i> Uncommon: Myocardial infarction Not known: diastolic dysfunction.</p> <p><i>Vascular disorders:</i> Common: peripheral artery stenosis</p> <p><i>Musculoskeletal and connective tissue disorders:</i> Common: muscular weakness.</p> <p><i>Investigations:</i> Very common: alanine aminotransferase increased,</p>	<p>...</p> <p>תוספת</p> <p>תוספת</p> <p>תוספת</p> <p>Nervous System Disorders: <i>Common:</i> dizziness, peripheral neuropathy, hypoaesthesia paraesthesia. <i>Uncommon:</i> intracranial hemorrhage, migraine, loss of consciousness (including syncope), tremor, disturbance in attention, hyperaesthesia. <i>Unknown frequency:</i> transient ischemic attack, brain edema, optic neuritis, lethargy, dysesthesia, restless legs syndrome.</p> <p>Cardiac disorders: <i>Unknown frequency:</i> Myocardial infarction</p> <p>תוספת</p> <p>תוספת</p> <p>תוספת</p> <p>Investigations: Very Common: alanine aminotransferase increased, aspartate</p>	
--	--	--

<p>aspartate aminotransferase increased, lipase increased, lipoprotein cholesterol (including low density and high density) increased, total cholesterol increased, blood triglycerides increased.</p> <p>Common: haemoglobin decreased, blood amylase increased, blood alkaline phosphatase increased, gamma-glutamyltransferase increased, blood creatinine phosphokinase increased, weight decreased, weight increased, blood insulin increased, globulins decreased.</p> <p>Uncommon: blood lactate dehydrogenase increased, blood glucose decreased, blood urea increased.</p> <p>Not known: troponin increased, blood bilirubin unconjugated increased, blood insulin decreased, insulin C-peptide decreased, blood parathyroid hormone increased.</p>	<p>aminotransferase increased, lipase increased. <i>Common:</i> hemoglobin decreased, blood amylase increased, gamma-glutamyltransferase increased, blood creatinine phosphokinase increased, blood alkaline phosphatase increased, blood insulin increased, weight decreased, weight increased, lipoprotein increased (including very low density and high density). <i>Uncommon:</i> blood lactate dehydrogenase increased, blood urea increased, globulins decreased. <i>Unknown frequency:</i> troponin increased, blood bilirubin unconjugated increased, blood insulin decreased, insulin C-peptide decreased, blood parathyroid hormone increased.</p>	
<p>Table 3 Grade 3-4 laboratory abnormalities*</p> <p>תוספת של Elevated triglycerides ראה/י נספח 2</p> <p>Sudden death</p> <p>Uncommon cases (0.1 to 1%) of sudden deaths have been reported in Tassigna clinical trials and/or compassionate use programs in patients with imatinib-resistant or intolerant CML in chronic phase or accelerated phase with a past medical history of cardiac disease or significant cardiac risk factors (see section 4.4).</p> <p>...</p>	<p>תוספת</p> <p>תוספת</p>	

<p><u>Description of selected adverse reactions</u></p> <p>Hepatitis B reactivation has been reported in association with BCR-ABL TKIs. Some cases resulted in acute hepatic failure or fulminant hepatitis leading to liver transplantation or a fatal outcome (see section 4.4)..</p>	<p>תוספת</p>	
---	---------------------	--

נספח 1:

תופעות לוואי - (Non-haematological adverse reactions (≥5% of all patients))

טקסט נוכחי

**Table7-1 Most Frequently Reported Non-hematologic Adverse Drug Reactions
(≥5% in any TASIGNA Group)**

Adverse drug reaction	Frequency category		Newly Diagnosed Ph+ CML-CP						Resistant or Intolerant Ph+ CML-CP and CML-AP			
			48-month analysis						24-month analysis			
			TASIGNA 300 mg twice daily	TASIGNA 400 mg twice daily	DMATINIB 400 mg once daily	TASIGNA 300 mg twice daily	TASIGNA 400 mg twice daily	DMATINIB 400 mg once daily	TASIGNA 400 mg twice daily			
			ALL GRADES (%)			GRADE 3 or 4 (%)			ALL GRADES (%)	GRADE 3/4 (%)	CML -CP GRADE 3/4 (%)	CML -AP GRADE 3/4 (%)
System Organ Class	Frequency	Adverse Reaction	N=279 %	N=277 %	N=280 %	N=279 %	N=277 %	N=280 %	N=458 %	N=458 %	N=321 %	N=137 %
Metabolism and nutrition disorders	Common	Decreased appetite ¹	4	4	3	0	0	0	8	<1	<1	0
Nervous system disorders	Very common	Headache	16	22	10	1	1	<1	15	1	2	<1
Gastrointestinal disorders	Very common	Nausea	14	21	35	<1	1	0	20	<1	<1	<1
	Very common	Constipation	10	7	3	0	<1	0	12	<1	<1	0
	Very common	Diarrhea	8	7	30	<1	0	3	11	2	2	<1
	Very Common	Vomiting	6	9	18	0	1	0	10	<1	<1	0
	Common	Abdominal pain upper	10	8	8	1	0	<1	5	<1	<1	0
	Common	Abdominal pain	6	5	4	0	<1	0	6	<1	<1	<1
	Common	Dyspepsia	5	5	6	0	<1	0	3	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	Very common	Rash	33	38	14	<1	3	2	28	1	2	0
	Very common	Pruritus	18	15	6	<1	<1	0	24	<1	<1	0
	Very common	Alopecia	10	14	5	0	0	0	9	0	0	0
	Very Common	Dry Skin	10	11	5	0	0	0	5	0	0	0
	Common	Erythema	3	6	3	0	0	0	5	<1	<1	0

Adverse drug reaction	Frequency category		Newly Diagnosed Ph+ CML-CP						Resistant or Intolerant Ph+ CML-CP and CML-AP			
			48-month analysis						24-month analysis			
			TASIGNA 300 mg twice daily	TASIGNA 400 mg twice daily	DMATINIB 400 mg once daily	TASIGNA 300 mg twice daily	TASIGNA 400 mg twice daily	DMATINIB 400 mg once daily	TASIGNA 400 mg twice daily			
			ALL GRADES (%)			GRADE 3 or 4 (%)			ALL GRADES (%)	GRADE 3/4 (%)	CML -CP GRADE 3/4 (%)	CML -AP GRADE 3/4 (%)
System Organ Class	Frequency	Adverse Reaction	N=279 %	N=277 %	N=280 %	N=279 %	N=277 %	N=280 %	N=458 %	N=458 %	N=321 %	N=137 %
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Very common	Myalgia	10	11	12	<1	<1	<1	10	<1	<1	<1
	Common	Arthralgia	8	10	8	<1	0	<1	7	<1	1	0
	Common	Muscle spasms	9	8	29	0	<1	1	8	<1	<1	0
	Common	Bone pain	4	5	4	0	<1	<1	6	<1	<1	0
	Common	Pain in extremity	5	3	8	<1	<1	<1	5	<1	<1	<1
General disorder: and administration site conditions	Very common	Fatigue	13	11	13	0	<1	1	17	1	1	<1
	Common	Arthralgia	10	5	8	<1	<1	0	6	0	0	0
	Common	Edema peripheral	5	7	17	<1	0	0	6	0	0	0

¹ Also includes preferred term anorexia

Percentages are rounded to integer for presentation in this table. However, percentages with one decimal precision are used to identify terms with a frequency of at least 5% and to classify terms according to frequency categories.

טקסט חדש

Table 2 Non-haematological adverse reactions ($\geq 5\%$ of all patients)*

	Newly diagnosed CML-CP 300 mg twice daily n=279			Imatinib-resistant or intolerant CML-CP and CML-AP 400 mg twice daily n=458				
	60-month analysis			24-month analysis				
System organ class/ Adverse reaction	Frequency	All grades %	Grade 3-4 %	Frequency	All grades %	Grade 3-4 %	CML-CP n=321 Grade 3-4 %	CML-AP n=137 Grade 3-4 %
Metabolism and nutrition disorders								
Decreased appetite **	Common	4	0	Common	8	<1	<1	0
Nervous system disorders								
Headache	Very common	16	2	Very common	15	1	2	<1
Gastrointestinal disorders								
Nausea	Very common	14	<1	Very common	20	<1	<1	<1
Constipation	Common	10	0	Very common	12	<1	<1	0
Diarrhoea	Common	9	<1	Very common	11	2	2	<1
Vomiting	Common	6	0	Very common	10	<1	<1	0
Upper abdominal pain	Very common	10	1	Common	5	<1	<1	0
Abdominal pain	Common	6	0	Common	6	<1	<1	<1
Dyspepsia	Common	5	0	Common	3	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders								
Rash	Very common	33	<1	Very common	28	1	2	0
Pruritus	Very common	18	<1	Very common	24	<1	<1	0
Alopecia	Very common	10	0	Common	9	0	0	0
Dry skin	Common	10	0	Common	5	0	0	0
Erythema	Common	3	0	Common	5	<1	<1	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders								
Myalgia	Very common	10	<1	Very common	10	<1	<1	<1
Muscle spasms	Common	9	0	Common	8	<1	<1	0
Arthralgia	Common	8	<1	Common	7	<1	1	0

Bone pain	Common	4	0	Common	6	<1	<1	0
Pain in extremity	Common	5	<1	Common	5	<1	<1	<1
General disorders and administration site conditions								
Fatigue	Very common	12	0	Very common	17	1	1	<1
Asthenia	Common	9	<1	Common	6	<1	0	<1
Oedema peripheral	Common	5	0	Common	6	0	0	0

* Percentages are rounded to integer for presentation in this table. However, percentages with one decimal precision are used to identify terms with a frequency of at least 5% and to classify terms according to frequency categories.

**Also includes preferred term anorexia

נספח 2:

תופעות לוואי

Table 3 Grade 3-4 laboratory abnormalities*

	Newly diagnosed CML-CP 300 mg twice daily	Imatinib-resistant or intolerant CML-CP and CML-AP 400 mg twice daily	
	n=279 (%)	CML-CP n=321 (%)	CML-AP n=137 (%)
Haematological parameters			
Myelosuppression			
- Neutropenia	12	31	42
- Thrombocytopenia	10	30	42
- Anaemia	4	11	27
Biochemistry parameters			
- Elevated creatinine	0	1	<1
- Elevated lipase	9	18	18
- Elevated SGOT (AST)	1	3	2
- Elevated SGPT (ALT)	4	4	4
- Hypophosphataemia	7	17	15
- Elevated bilirubin (total)	4	7	9
- Elevated glucose	7	12	6
- Elevated cholesterol (total)	0	**	**
- Elevated triglycerides	0	**	**

*Percentages with one decimal precision are used and rounded to integer for presentation in this table

**Parameters not collected

מצ"ב העלון, שבו מסומנות החמרות המבוקשות על רקע צהוב.

שינויים שאינם בגדר החמרות סומנו (בעלון) בצבע שונה. יש לסמן רק תוכן מהותי ולא שינויים במיקום הטקסט.

הועבר בדואר אלקטרוני בתאריך.... 3.04.2016.

☒ כל השינויים בהצעת העלון עולים בקנה אחד עם תנאי הרישום (תעודת הרישום, תעודת האיכות וטופס פרטי התכשיר העדכני).

☒ כל הכתוב בהצעת העלון, תואם את תנאי הרישום.

☒ קיים עלון לצרכן והוא מעודכן בהתאם.

☒ אסמכתא לבקשה: PRAC recommendations on HBV + EU SmPC dated 10.2015
reactivation dated 02.2016

האסמכתאות מצ"ב

☒ השינוי הנ"ל אושר על ידי רשויות הבריאות במדינות ה-EU.

☒ אני, הרוקחת הממונה של חברת נוברטיס ישראל בע"מ, מצהירה כי בהצעת העלון המוגש בזה אין שינויים נוספים, מלבד אלה שסומנו בהצעת העלון.

☒ אני מצהיר כי השינויים אינם יוצרים סתירה פנימית במידע בעלון.

.....
עלון זה מטופל במקביל במסגרת אחרת – הצעות עלונים המבוססים על עלונים אירופאים מאושרים ללא תוספת שהומלצה על ידי PRAC הוגשו ב 14.03.2016 וטרם אושרו.

הצעות העלונים המוגשים כעת כוללים בנוסף את התוספת שהומלצה ע"י PRAC לגבי לשפועול דלקת כבת נגיפית (Hepatitis B). שאר העידכונים לא השתנו.

חתימת הרוקח הממונה (שם וחתימה)

.....

טקסט שחור - טקסט מעלון לצרכן של התכשיר שאושר במרץ 2014.

קו תחתית – תוספת טקסט לעלון המאושר של התכשיר.

קו חוצה – מחיקת טקסט מהעלון המאושר של התכשיר.

טקסט מודגש בצהוב - טקסט המהווה החמרה.

הודעה על החמרה (מידע בטיחות) בעלון לצרכן

(מעודכן 05.2013)

03.04.2016 תאריך

שם תכשיר באנגלית ומספר הרישום Tasigna 150mg, Tasigna 200mg capsules

[1458433271], [1381731681]

שם בעל הרישום Novartis Israel Ltd

טופס זה מיועד לפרוט ההחמרות בלבד !

ההחמרות המבוקשות		
טקסט חדש	טקסט נוכחי	פרק בעלון

<p>• אם יש לך תסמינים כגון הופעת פצעים (חבורות) בקלות, הרגשת עייפות או קוצר נשימה או זיהומים חוזרים.</p> <p>.....</p> <p>• אם הייתה לך אי פעם או יתכן ויש לך עכשיו דלקת כבד נגיפית B (הפטיטיס B). זה מכיוון שטסיגנה עלולה לגרום לדלקת כבד נגיפית B (הפטיטיס B) להפוך לפעילה שוב, דבר העלול לגרום למוות במקרים מסויימים. מטופלים יבדקו בקפידה על ידי הרופא שלהם לאיתור סימנים של דלקת זו לפני התחלת הטיפול.</p> <p>...</p> <p>פנה מיידית לרופא שלך אם יש לך דפיקות לב פתאומיות, חולשת שרירים חמורה או שיתוק, פרכוסים או שינויים פתאומיים בחשיבה או רמת ערנות, שכן זה עלול להיות סימן לפירוק מהיר של תאי סרטן הקרוי "תסמונת פירוק הגידול" (tumor lysis syndrome). מקרים נדירים של תסמונת פירוק הגידול (tumor lysis syndrome) דווחו במטופלים הנוטלים טסיגנה.</p> <p>.....</p> <p>אם אתה מפתח נפיחות ברגליים או ידיים, נפיחות כללית או עליה מהירה במשקל, ספר לרופא שלך שכן אלה עלולים להיות סימנים לאגירת נוזלים חמורה. מקרים לא שכיחים של אגירת נוזלים חמורה דווחו במטופלים הנוטלים בטסיגנה</p> <p>.....</p>	<p>תוספת</p> <p>תוספת</p> <p>תוספת</p> <p>תוספת</p>	<p>אזהרות מיוחדות</p> <p>הנוגעות לשימוש בתרופה:</p> <p> </p> <p> </p>
<p>.....</p> <p>• אלפנטניל ופנטניל - המשמשים לטיפול בכאב וכחומר הרדמה לפני או במהלך ניתוח או פעולות רפואיות;</p> <p>• ציקלוספורין, סירולימוס וטקרולימוס – תכשירים המדכאים את יכולת "הגנה עצמית" של הגוף ולחימה בזיהומים וכן המשמשים לעתים למנוע דחייה של איברים מושתלים כגון כבד, לב וכיליה;</p> <p>• לובסטטין, סימבסטטין – המשמות לטיפול ברמות גבוהות של שומנים בדם;</p> <p>.....</p>	<p>תוספת</p>	<p>תגובות בין תרופתיות:</p>

תופעות לוואי:	יש לפנות מיד לרופא במקרים הבאים:	תופעות לוואי מסוימות עלולות להיות חמורות. יש לפנות מיד לרופא במקרים הבאים:
	<p>.....</p> <p>תוספת</p> <p>.....</p>	<p>.....</p> <p>חזרה (שפעול) של דלקת כבד נגיפית B (הפטיטיס B) אם סבלת בעבר מדלקת כבד נגיפית B (הפטיטיס B)</p> <p>.....</p>
	<p>תופעות לוואי שכיחות מאוד: בחילה, עצירות, שלשול, הקאה; כאב ראש; עייפות; כאב בשריר; גרד, פריחה, חרלת; נשירת שיער.</p> <p>.....</p>	<p>תופעות לוואי שכיחות מאוד (עלולות להשפיע על יותר מ- 1 מתוך 10 מטופלים): שלשול; כאב ראש; עייפות; כאבי שרירים; גרד, פריחה, חרלת; בחילה; שלשול; עצירות; הקאה; כאב ראש; עייפות; כאבי בשריר; גרד, פריחה, חרלת; נשירת שיער; רמה גבוהה של בילירובין בדם (תפקוד כבד); רמה גבוהה של ליפאז (תפקוד לבלב).</p> <p>אם אחת מהתופעות שצוינו לעיל משפיעות עליך באופן חמור, ספר לרופא שלך.</p> <p>.....</p>
	<p>תופעות לוואי שכיחות: זיהומים בדרכי הנשימה העליונות; כאב בטן, הרגשת אי נוחות בבטן לאחר ארוחות, גזים; כאב בעצמות, כאב במפרקים, התכווצויות שרירים; כאב הכולל כאב גב, כאב בצוואר וכאב בגפיים, כאב או אי נוחות בצד הגוף; - אודם בעור, יובש בעור, אקנה, יבלת בעור, ירידה ברגישות העור; עלייה או ירידה במשקל, אובדן תיאבון, הפרעה בחוש הטעם; נדודי שינה, דיכאון, חרדה; הפרעה בקול; דימום מהאף; תכיפות במתן שתן; הרגשה כללית שאינה טובה; גרד בעין, יובש בעין.</p> <p>תופעות לוואי לא שכיחות: עלייה ברגישות העור, כאב בעור; יובש בפה, פצעים בפה;</p>	<p>תופעות לוואי שכיחות (עלולות להשפיע על 10 מכל 100 מטופלים): זיהום בדרמי הנשימה העליונה; כאב אי נוחות בבטן, הרגשת אי-נוחות בבטן בקיבה לאחר ארוחות, גזים, נפיחות או התנפחות בבטן; כאב בעצמות, כאב במפרקים, התכווצויות שרירים; כאב הכולל כאב גב, כאב בצוואר וכאב בגפיים, כאב או אי-נוחות בצד הגוף; גירוי בעין, נפיחות, הפרשה, גרד או אדמומיות, עיניים יבשות (סימנים להפרעות בעין); אודם בעור, יובש בעור, אקנה, יבלת בעור, ירידה ברגישות העור; עלייה או ירידה במשקל, אובדן תיאבון, הפרעה בחוש הטעם; נדודי שינה, דיכאון, חרדה; הזעות לילה, הזעה מוגברת, גלי חום; סחרחורת, הרגשה כללית לא טובה, הרגשת סחרור; עקצוץ או חוסר תחושה; הפרעה בקול; דימום מהאף; תכיפות במתן שתן; דפיקות לב מהירות הרגשה כללית שאינה טובה; גרד בעין, יובש בעין.</p> <p>אם אחת מהתופעות שצוינו לעיל משפיעות עליך באופן חמור, ספר לרופא שלך.</p> <p>תופעות לוואי לא שכיחות (עלולות להשפיע על פחות מ- 1 מכל 100 מטופלים): עלייה ברגישות העור, כאב בעור; נפיחות בעפעפיים; יובש בפה, כאב</p>

<p> גרון, פצעים בפה; <u>צרבת</u>; כאבים בשדיים; עלייה בתיאבון; הפרעת קשב; <u>קושי וכאב בזמן מתן שתן</u>. תחושה מוגזמת של צורך במתן שתן; <u>הפרעה בזקפה</u> <u>חוסר יכולת להגיע או להחזיק זיקפה</u>; הגדלת החזה בגברים; תסמינים דמויי שפעת, חולשת שרירים; רעד; ירידה בחדות ראייה; כאב ראש חמור המלווה לעתים בבחילה, הקאה, רגישות לאור; הפרעות ראייה; <u>נזלת אואף-סתום, התעטשויות, גרון כואב</u> ; זיהום פטרייתי של הנרתיק או הפה הנגרם על ידי קנדידה; נוקשות מפרקים ושרירים; <u>אובדן הכרה</u>; עלייה במשקל <u>הפרעות בראייה</u>; הרגשה שחום הגוף משתנה (כולל הרגשת חום, הרגשת קור); <u>כתמים</u> <u>מעובים של עור אדום/כסוף (סימנים של פסוריאזיס)</u> <u>רגישות בשיניים</u>. אם אחת מהתופעות שצוינו לעיל משפיעות עליך באופן חמור, ספר לרופא שלך. </p> <p>.....</p>	<p> כאבים בשדיים ; עלייה בתיאבון ; הפרעת קשב ; הפרעה בזקפה , הגדלת החזה בגברים ; תסמינים דמויי שפעת, חולשת שרירים ; נזלת או אף סתום, התעטשויות, גרון כואב ; זיהום פטרייתי של הנרתיק או הפה הנגרם על ידי קנדידה ; - נוקשות מפרקים ושרירים ; הפרעות בראייה ; הרגשה שחום הגוף משתנה (כולל הרגשת חום , הרגשת קור.) </p> <p>.....</p>	
--	--	--