

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

תאריך: 29 באוקטובר 2015

שם תכשיר באנגלית ומספר הרישום:

Zykadia 150mg [34228]

שם בעל הרישום: נוברטיס ישראל בע"מ

טופס זה מיועד לפירוט ההחמרות בלבד!

טקסט שחור – טקסט מאושר
 טקסט עם קו תחתו – הוספת טקסט לעלון המאושר
 טקסט עם קו חוצה – מחיקת טקסט מהעלון המאושר
 טקסט המסומן בצהוב – החמרה

ההחמרות המבוקשות		
טקסט חדש	טקסט נוכחי	פרק בעלון
<p>מעוצב</p> <p>מעוצב:משמאל לימין, כניסה: לפני: 81.0 ס"מ, עצירות טאב: 54.1 ס"מ, שמאל + לא ב 50.2 ס"מ</p> <p>מעוצב:רווח לפני: 53.0 נק'</p> <p>מעוצב</p> <p>מעוצב</p> <p>מעוצב</p> <p>מעוצב</p> <p>מעוצב</p>	<p>5.6 Bradycardia</p> <p>Bradycardia (including bradycardia and sinus bradycardia) occurred can occur in 2% of patients receiving ZYKADIA. In Study 1, sinus bradycardia, defined as a heart rate of less than 50 beats per minute, was noted as a new finding in clinical studies 1% of 255 patients. Bradycardia was reported as an adverse drug reaction in 3% of patients in Study 1.</p> <p>.....</p> <p>5.7 Pancreatitis</p> <p>Pancreatitis, including one fatality, has been reported in less than 1% of patients receiving ZYKADIA in clinical studies. CTCAE Grade 3-4 elevations of lipase and/or amylase occurred in 15% of patients receiving ZYKADIA in Study 1...</p>	<p>5 WARNINGS AND PRECAUTIONS</p> <p>Bradycardia (including bradycardia and sinus bradycardia) occurred in 2% of patients receiving ZYKADIA in clinical studies.</p>

- מיוצב
- מיוצב: לא סמך
- מיוצב: רגיל, כניסה: לפני: 81.0 ס"מ, אחרי: 40.0 ס"מ, רווח לפני: 9.3 נק', ללא תבליטים או מספור, עצירות טאב: 18.0 ס"מ, שמאל
- מיוצב
- מיוצב: נדחס ב 50.0 נק'
- מיוצב
- מיוצב: משמאל לימין, כניסה: לפני: 40.0 ס"מ, אחרי: 90.0 ס"מ, מרווח בין שורות: מדויק 52.21 נק', עצירות טאב: לא ב 80.2 ס"מ
- מיוצב
- מיוצב
- מיוצב: קנה מידה של תו 001%
- מיוצב: משמאל לימין, כניסה: לפני: 12.0 ס"מ, אחרי: 82.0 ס"מ
- מיוצב
- מיוצב: רווח לפני: 51.0 נק'
- מיוצב: הורחב ב 1.0 נק'
- מיוצב
- מיוצב: משמאל לימין, כניסה: לפני: 12.0 ס"מ, אחרי: 49.0 ס"מ, מרווח בין שורות: מדויק 6.21 נק'
- מיוצב

<p>.....</p> <p>Laboratory Tests and Monitoring</p> <p>Pancreatitis [see Warnings and Precautions (5.7)]</p> <p>6.1 Clinical Trials Experience</p> <p>.....</p> <p>Dose adjustment or interruption reductions due to adverse reactions occurred in 75.59% of patients treated with ZYKADIA in clinical studies. The most frequent adverse reactions, reported in at least 10% of patients, that led to dose adjustment reductions or interruption were: increased ALT (29%), nausea (19%), vomiting (19%), increased AST (16%), diarrhea (16%), and increased AST increased ALT (29%), nausea (19%), vomiting (19%), increased AST (16%), diarrhea (16%), and increased AST vomiting (16%). Serious adverse drug reactions reported in 2% or more of patients were pneumonia (4%), dyspnea (3%), in Study 1 were convulsion (2%), pneumonia, ILD/pneumonitis (2%), and pyrexia (2%), dyspnea, dehydration, hyperglycemia, and nausea. Fatal adverse reactions in patients treated with ZYKADIA occurred in 3-5% of patients, consisting of: pneumonia (4 patients and include interstitial lung disease, multi-organ), respiratory failure, ILD/pneumonitis, pneumothorax, gastric hemorrhage, general physical health deterioration, pulmonary tuberculosis, cardiac tamponade, and pneumoniasepsis (1 patient each). Discontinuation of therapy due to adverse reactions occurred in 9.10% of patients treated with ZYKADIA. The most frequent adverse drug reactions that led to discontinuation in 1% or more of patients in Study 1 were pneumonia (0.8%), ILD/pneumonitis (0.8%), and nausea (0.6%) decreased appetite.</p> <p>Tables 2 and 3 summarize the common adverse reactions and laboratory abnormalities observed in ZYKADIA-treated patients at the starting dose of 750 mg in 4 clinical studies.</p> <p>Table 2: Adverse Reactions (>10% for All NCI CTCAE* Grades or ≥2%</p>	<p>6 ADVERSE REACTIONS</p> <p>6.1 Clinical Trials Experience</p> <p>.....</p> <p>Dose adjustment or interruption due to adverse reactions occurred in 75% of patients treated with ZYKADIA in clinical studies. The most frequent adverse reactions, reported in at least 10% of patients, that led to dose adjustment or interruption were: increased ALT (29%), nausea (19%), vomiting (19%), diarrhea (16%), and increased AST (16%). Serious adverse drug reactions reported in 2% or more of patients were pneumonia (4%), dyspnea (3%), convulsion (2%), pneumonitis (2%), and pyrexia (2%). Fatal adverse reactions in patients treated with ZYKADIA occurred in 3 patients and include interstitial lung disease, multi-organ failure, and pneumonia (1 patient each). Discontinuation of therapy due to adverse reactions occurred in 9% of patients treated with ZYKADIA. The most frequent adverse reactions that led to discontinuation were pneumonia (0.8%), pneumonitis (0.8%), and nausea (0.6%).</p> <p>Tables 2 and 3 summarize the common adverse reactions and laboratory abnormalities observed in ZYKADIA-treated patients at the starting dose of 750 mg in 4 clinical studies.</p> <p>Table 2: Adverse Reactions (>10% for All NCI CTCAE* Grades or ≥2% for Grades 3-4) in ALK-Positive</p>	
---	---	--

מעוצב

מעוצב

מעוצב:נדחס ב 50.0 נק'

מעוצב:משמאל לימין, כניסה: לפני: 12.0 ס"מ, רווח לפני: 59.3 נק', מרווח בין שורות: מרובה 1 ש'

מעוצב

מעוצב:גופן: +גוף (irbilaC), 6 נק', לא מודגש

מעוצב

מעוצב:נדחס ב 50.0 נק'

מעוצב:משמאל לימין, כניסה: לפני: 12.0 ס"מ

מעוצב

for Grades 3-4) in ALK-Positive Patients Treated with ZYKADIA in Study 1 (see Annex 2 below)

Additional clinically significant adverse reactions occurring in 2% or more of patients treated with ZYKADIA included neuropathy (16.7%; comprised of paresthesia, muscular weakness, hypoesthesia, peripheral neuropathy, gait disturbance, peripheral neuropathy, hypoesthesia, peripheral sensory neuropathy, dysesthesia, hypotonia, neuralgia, formication, neurotoxicity, peripheral motor neuropathy, peroneal nerve palsy, hypotonia, or polyneuropathy), vision disorder (8%; comprised of vision impairment, blurred vision, diplopia, photopsia, reduced visual acuity, accommodation disorder, presbyopia, or reduced visual field defect), ECG QT (acuity), prolonged (6%); pneumonitis (3%; pneumonitis or H-D), QT interval (4%), and bradycardia (2%; bradycardia or sinus bradycardia), renal failure (2%; renal failure or acute renal failure), renal impairment (1%; renal impairment or azotemia), hepatotoxicity (0.6%; hepatotoxicity, drug-induced liver injury, cholestatic hepatitis, or hepatocellular injury), and pancreatitis (0.43%).

Table 3: Key Laboratory Abnormalities Occurring in >10% (All NCI CTCAE Grades) of ALK-Positive Patients Treated with ZYKADIA in Study 1 (see Annex 4 below)

Patients Treated with ZYKADIA (see Annex 1 below)

Additional clinically significant adverse reactions occurring in patients treated with ZYKADIA included neuropathy (16%; comprised of paresthesia, muscular weakness, hypoesthesia, peripheral neuropathy, gait disturbance, peripheral sensory neuropathy, dysesthesia, hypotonia, neuralgia, formication, neurotoxicity, peripheral motor neuropathy, peroneal nerve palsy, or polyneuropathy), vision disorder (8%; vision impairment, blurred vision, diplopia, photopsia, reduced visual acuity, accommodation disorder, presbyopia, or visual field defect), ECG QT prolonged (6%), pneumonitis (3%, pneumonitis or ILD), bradycardia (2%; bradycardia or sinus bradycardia), renal failure (2%; renal failure or acute renal failure), renal impairment (1%; renal impairment or azotemia), hepatotoxicity (0.6%; hepatotoxicity, drug-induced liver injury, cholestatic hepatitis, or hepatocellular injury), and pancreatitis (0.4%).

Table 3: Key Laboratory Abnormalities Occurring in ≥10% (All NCI CTCAE Grades) of ALK-Positive Patients Treated with ZYKADIA (see Annex 3 below)

Annex 1 - current: Table 2: Adverse Reactions (>10% for All NCI CTCAE[®] Grades or ≥2% for Grades 3-4) in ALK-Positive Patients Treated with ZYKADIA

	ZYKADIA N=525	
	All Grades %	Grade 3-4 %
Gastrointestinal disorders		

Rash ^d	19	0
	16	4
Cardiac/Respiratory, thoracic and mediastinal		
Pericarditis^eInterstitial lung disease/pneumonitis	6	3
	4	

^dNational Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 4.03)
^aAbdominal pain (abdominal pain, upper abdominal pain, abdominal discomfort, epigastric discomfort)
^bEsophageal disorder (dyspepsia, gastroesophageal reflux disease, dysphagia)
^cFatigue (fatigue, asthenia)
^dRash (rash, maculopapular rash, acneiform dermatitis)
^ePericarditis (pericarditis, pericardial effusion)

Annex 3 - current: Table 3: Key Laboratory Abnormalities Occurring in ≥10% (All NCI CTCAE Grades) of ALK-Positive Patients Treated with ZYKADIA

	ZYKADI A N=525	
	All Grades	Grade 3-4
	%	%
Alanine transaminase (ALT) increased	74	25
Aspartate transaminase (AST) increased	71	12
Creatinine increased	61	2
Glucose increased	50	12
Hemoglobin decreased	42	5
Phosphate decreased	36	6
Lipase increased ^a	30	11
Amylase increased	25	5
Bilirubin (total) increased	10	0.6

^aBased on a multicenter, single-arm, open-label clinical trial (Study 1)

Annex 4 – proposed: Table 3: Key Laboratory Abnormalities Occurring in >10% (All NCI CTCAE Grades) of ALK-Positive Patients Treated with ZYKADIA, in Study 1

	ZYKADI A	
	All Grades	Grade 3-4
	%	%
Hemoglobin decreased	84	5
Alanine transaminase (ALT) increased	74	25
	80	27
Aspartate transaminase (AST) increased	71	12
	75	13
Creatinine increased	61	2
	58	
Glucose increased	50	12
	49	13
Hemoglobin decreased	42	5

- מעוצב:משמאל לימין, כניסה: לפני: 86.0 ס"מ, רווח לפני: 56.1 נק'
- מעוצב:גופן: לא מודגש
- טבלה** מעוצבת
- מעוצב:נדחס ב 1.0 נק'
- מעוצב:הורחב ב 50.0 נק'
- מעוצב:לא הורחב ב / נדחס ב
- מעוצב:נדחס ב 1.0 נק'
- מעוצב:נדחס ב 1.0 נק'
- מעוצב:נדחס ב 1.0 נק'
- מעוצב:לא הורחב ב / נדחס ב
- מעוצב:גופן: לא מודגש
- מעוצב:משמאל לימין, כניסה: לפני: 86.0 ס"מ, רווח לפני: 56.1 נק'
- טבלה** מעוצבת
- מעוצב:הורחב ב 50.0 נק'
- מעוצב:נדחס ב 1.0 נק'
- מעוצב:נדחס ב 50.0 נק'
- מעוצב:נדחס ב 1.0 נק'
- מעוצב:גופן: לא מודגש
- מעוצב:גופן: לא מודגש
- מעוצב:נדחס ב 50.0 נק'
- מעוצב:משמאל לימין, כניסה: לפני: 86.0 ס"מ, רווח לפני: 56.1 נק'
- מעוצב:הורחב ב 50.0 נק'
- מעוצב:נדחס ב 50.0 נק'
- מעוצב:הורחב ב 50.0 נק'
- מעוצב:נדחס ב 1.0 נק'
- מעוצב:הורחב ב 50.0 נק'
- מעוצב:נדחס ב 1.0 נק'
- מעוצב:הורחב ב 50.0 נק'
- מעוצב:נדחס ב 1.0 נק'
- מעוצב:הורחב ב 50.0 נק'
- מעוצב:נדחס ב 1.0 נק'
- מעוצב:הורחב ב 50.0 נק'
- מעוצב:גופן: לא מודגש
- מעוצב:גופן: לא מודגש

Phosphate decreased	36	67	
Lipase increased ^a	30	44	
Amylase increased	25	51	
	28	0	
Bilirubin (total) increased	10	0	
	15	61	
^a Based on a multicenter, single arm, open label clinical trial (Study 1)			



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

תאריך: 29 באוקטובר 2015

שם תכשיר באנגלית ומספר הרישום:

Zykadia 150mg [34228]

שם בעל הרישום: נוברטיס ישראל בע"מ

טופס זה מיועד לפירוט ההחמרות בלבד!

טקסט שחור – טקסט מאושר
 טקסט עם קו תחתי – הוספת טקסט לעלון המאושר
 טקסט עם קו הוצה – מחיקת טקסט מהעלון המאושר
 טקסט המסומן בצחוב – החמרה

ההחמרות המבוקשות		
טקסט חדש	טקסט נוכחי	פרק בעלון
<p>דלקת בלבלב (פנקריאטיטיס) - זיקאדיה יכולה לגרום לפנקריאטיטיס שהובילה למוות. אתה עשוי לפתח עליה ברמות של אנזימי לבלב בדם, שעשויה להיות סימן לפנקריאטיטיס. הסימנים והסימפטומים של פנקריאטיטיס כוללים כאב בבטן העליונה שעשוי להתפשט לגב ולהחמיר עם אכילה. על הרופא המטפל שלך לבצע בדיקות דם על מנת לבדוק את רמות אנזימי הבלבלב בדם שלך לפני שאתה מתחיל טיפול בזיקאדיה ולפי הצורך במהלך הטיפול שלך.</p>	4. תופעות לוואי