

**הנדון: תוספת התוויה ועדכוני בטיחות בעלוני התכשיר -  
Tafinlar 50 mg, 75 mg, Hard capsules**

חברת נוברטיס ישראל בע"מ מבקשת להודיעכם על תוספת התוויה ועדכון בעלון לרופא ובעלון לצרכן של Tafinlar 50 mg & Tafinlar 75 mg.

**התוויות התכשיר:**

Melanoma

Dabrafenib as monotherapy or in combination with trametinib is indicated for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic melanoma with a BRAF V600 mutation.

Adjuvant treatment of melanoma

Dabrafenib in combination with trametinib is indicated for the adjuvant treatment of adult patients with Stage III melanoma with a BRAF V600 mutation, following complete resection.

Non-small cell lung cancer (NSCLC)

Dabrafenib in combination with trametinib is indicated for the treatment of adult patients with advanced non-small cell lung cancer with a BRAF V600 mutation.

Anaplastic Thyroid Cancer (ATC)

Dabrafenib is indicated, in combination with trametinib, for the treatment of patients with locally advanced or metastatic anaplastic thyroid cancer (ATC) with BRAF V600E mutation and with no satisfactory locoregional treatment options.

BRAF V600E Mutation-Positive Unresectable or Metastatic Solid Tumors

Dabrafenib is indicated, in combination with trametinib, for the treatment of adult and pediatric patients 6 years of age and older with unresectable or metastatic solid tumors with BRAF V600E mutation who have progressed following prior treatment and have no satisfactory alternative treatment options.

Limitations of use: Dabrafenib is not indicated for treatment of patients with colorectal cancer because of known intrinsic resistance to BRAF inhibition.

**תוספת התוויה:**

BRAF V600E Mutation-Positive Low-Grade Glioma

Dabrafenib is indicated, in combination with trametinib, for the treatment of pediatric patients 6 year of age and older with low-grade glioma (LGG) with a BRAF V600E mutation who require systemic therapy.

**חומר פעיל:** DABRAFENIB (AS MESILATE) 50mg, 75mg

בהודעה זו מפורטים העדכונים המהווים עדכונים מהותיים בלבד. למידע מלא יש לעיין בעלוני התכשיר. (טקסט שנוסף מסומן בצבע עם קו תחתי, טקסט שהוסר מסומן בצבע ובקו חצייה, שינויים אשר מהווים מידע בטיחות חדש מסומנים ברקע צהוב)

העלונים נשלחו לפרסום במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות, וניתן לקבלם מודפסים על-ידי פניה לבעל הרישום: נוברטיס ישראל בע"מ. תוצרת הארץ 6, ת.ד. 7126, תל אביב

בברכה,

ניב טובי  
רוקח ממונה

## 4. CLINICAL PARTICULARS

### 4.1 Therapeutic indications

[...]

#### BRAF V600E Mutation-Positive Low-Grade Glioma

Dabrafenib is indicated, in combination with trametinib, for the treatment of pediatric patients 6 year of age and older with low-grade glioma (LGG) with a BRAF V600E mutation who require systemic therapy (see section 4.2).

### 4.2 Posology and method of administration

[...]

Before taking dabrafenib, patients must have confirmation of tumour BRAF V600 mutation using a validated test. In ATC, solid tumors **and Low-Grade Glioma**, confirm the presence of BRAF V600E mutation in tumor specimens prior to initiation of treatment with dabrafenib and trametinib (see section 5.1).

[...]

#### Duration of treatment

Treatment should continue until the patient no longer derives benefit or the development of unacceptable toxicity (see Table 4). In the adjuvant melanoma setting, patients should be treated for a period of 12 months unless there is disease recurrence or unacceptable toxicity. In ATC and Solid Tumors, the recommended duration of treatment is until disease progression or unacceptable toxicity.

**The optimal duration of combination therapy in the paediatric LGG population is not defined.**

[...]

#### Paediatric population

#### BRAF V600E Mutation-Positive Unresectable or Metastatic Solid Tumors and LGG

The safety and effectiveness of dabrafenib capsules in combination with trametinib have been established in pediatric patients 6 years of age and older that weigh at least 26 kg with unresectable or metastatic solid tumors with BRAF V600E mutation who have progressed following prior treatment and have no satisfactory alternative treatment options; or with LGG with BRAF V600E mutation who require systemic therapy. Use of TAFINLAR in combination with trametinib for these indications is supported by evidence from studies X2101 and G2201 that enrolled 171 patients (1 to < 18 years) with BRAF V600 mutation-positive advanced solid tumors, of which 4 (2.3%) patients were 1 to < 2 years of age, 39 (23%) patients were 2 to < 6 years of age, 54 (32%) patients were 6 to < 12 years of age, and 74 (43%) patients were 12 to < 18 years of age (see sections 4.8, 5.1 and 5.2).

The safety and effectiveness of dabrafenib capsules in combination with trametinib have not been established for these indications in pediatric patients less than 6 years old.

The safety and effectiveness of dabrafenib as a single agent in pediatric patients have not been established.

**There are no adequate data on the safety and efficacy of combination therapy for long-term paediatric use**

**Novartis Israel Ltd.**

P.O.Box 7126 6 Tozeret Haaretz street, Tel Aviv  
Tel: 972-3-9201111 Fax: 972-3-9229331

**נוברטיס ישראל בע"מ.**

תוצרת הארץ 6, ת.ד. 7126, תל אביב  
טלפון: 03-9201111 פקס: 03-922-9331

in LGG.

Studies in juvenile animals have shown adverse effects of dabrafenib which had not been observed in adult animals (see section 5.3).

[...]

#### 4.4 Special warnings and precautions for use

[...]

##### Pyrexia

Fever has been reported in clinical trials with dabrafenib as monotherapy and in combination with trametinib (see section 4.8). In 1% of patients in clinical trials with dabrafenib monotherapy, serious non-infectious febrile events were identified defined as fever accompanied by severe rigors, dehydration, hypotension and/or acute renal insufficiency of pre-renal origin in subjects with normal baseline renal function (see section 4.8). The onset of these serious non-infectious febrile events was typically within the first month of dabrafenib as monotherapy. Patients with serious non-infectious febrile events responded well to dose interruption and/or dose reduction and supportive care.

The incidence and severity of pyrexia are increased with combination therapy. In the combination therapy arm of study MEK115306 in patients with unresectable or metastatic melanoma, pyrexia was reported in 57% (119/209) of patients with 7% Grade 3, as compared to the dabrafenib monotherapy arm with 33% (69/211) of patients reporting pyrexia, 2% Grade 3. In the Phase II study BRF113928 in patients with advanced NSCLC the incidence and severity of pyrexia were increased slightly when dabrafenib was used in combination with trametinib (48%, 3% Grade 3) as compared to dabrafenib monotherapy (39%, 2% Grade 3). In the Phase III study BRF115532 in the adjuvant treatment of melanoma, the incidence and severity of pyrexia were higher in the dabrafenib in combination with trametinib arm (67%; 6% Grade 3/4) as compared to the placebo arm (15%; <1% Grade 3).

**Dabrafenib administered with Trametinib (Pediatric): In the pooled safety population, pyrexia occurred in 66% of patients.**

For patients with unresectable or metastatic melanoma who received dabrafenib in combination with trametinib and developed pyrexia, approximately half of the first occurrences of pyrexia happened within the first month of therapy and approximately one-third of the patients had 3 or more events.

Therapy (dabrafenib when used as monotherapy, and both dabrafenib and trametinib when used in combination) should be interrupted if the patient's temperature is  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  (see section 5.1). In case of recurrence, therapy can also be interrupted at the first symptom of pyrexia. Treatment with anti pyretics such as ibuprofen or acetaminophen/paracetamol should be initiated. The use of oral corticosteroids should be considered in those instances in which anti-pyretics are insufficient. Patients should be evaluated for signs and symptoms of infection. Therapy can be restarted once the fever resolves. If fever is associated with other severe signs or symptoms, therapy should be restarted at a reduced dose once fever resolves and as clinically appropriate (see section 4.2).

[...]

#### 4.8 Undesirable effects

[...]

Tabulated list of adverse reactions

[...]

**Novartis Israel Ltd.**

P.O.Box 7126 6 Tozeret Haaretz street, Tel Aviv  
Tel: 972-3-9201111 Fax: 972-3-9229331

**נוברטיס ישראל בע"מ.**

תוצרת הארץ 6, ת.ד. 7126, תל אביב  
טלפון: 03-9201111 פקס: 03-922-9331

**Table 5. Adverse reactions with dabrafenib monotherapy**

System organ class	Frequency (all grades)	Adverse reactions
[...]		
Nervous system disorders	Very common	Headache
	<b>Common</b>	<b>Peripheral neuropathy (including sensory and motor neuropathy)</b>
[...]		

**Table 6. Adverse reactions with dabrafenib in combination with trametinib**

System organ class	Frequency (all grades)	Adverse reactions
[...]		
Nervous system disorders	Very common	Headache
		Dizziness
	<b>Common</b>	<b>Peripheral neuropathy (including sensory and motor neuropathy)</b>
[...]		

[...]

Special populations

Paediatric

**Pediatric Safety Pool**

The pediatric pooled safety population reflects exposure to weight-based dabrafenib orally, twice daily administered in combination with trametinib in 166 pediatric patients across two trials: a multi-center, open-label, multi cohort study in pediatric patients with BRAF V600E mutation-positive glioma requiring systemic therapy (Study G2201; n=123) and a multi-center, open-label, multiple cohort study in pediatric patients with refractory or recurrent solid tumors with MAPK pathway activation (Study X2101; n=43) (see section 5.1). Among 166 patients who received dabrafenib administered with trametinib, 84% were exposed for 6 months or longer and 70% were exposed for greater than one year. The most common (> 20%) adverse reactions were pyrexia (66%), rash (54%), headache (40%), vomiting (38%), musculoskeletal pain (36%), fatigue (31%), dry skin (31%), diarrhea (30%), nausea (26%), epistaxis and other bleeding events (25%), abdominal pain (24%) and dermatitis acneiform (23%). The most common (> 2%) Grade 3 or 4 laboratory abnormalities were decreased neutrophil count (20%), increased alanine aminotransferase (3.1%), and increased aspartate aminotransferase (3.1%).

[...]

**BRAF V600E Mutation-Positive Low-Grade Glioma in Pediatric Patients**

**Study CDRB436G2201 (G2201)**

The safety of dabrafenib in combination with trametinib was evaluated in pediatric patients 1 to < 18 years of age in Study G2201. Patients with low-grade glioma (LGG) who required first systemic therapy were randomized (2:1) to dabrafenib plus trametinib (n=73) or carboplatin plus vincristine (n=33). Nine patients crossed over from the carboplatin plus vincristine arm to the dabrafenib and trametinib arm. Pediatric patients received weight based dabrafenib orally twice daily administered in combination with trametinib until disease progression or intolerable toxicity. Patients in the control arm received carboplatin and vincristine at doses of 175 mg/m<sup>2</sup> and 1.5 mg/m<sup>2</sup>, respectively in 10-week induction course followed by eight 6-week cycles of maintenance therapy or until disease progression or intolerable toxicity. Among patients with low-grade glioma who were randomized to dabrafenib plus trametinib (n = 73), 95% were exposed for 6 months or longer and 71% were exposed for greater than one year.

**Novartis Israel Ltd.**

P.O.Box 7126 6 Tozeret Haaretz street, Tel Aviv  
Tel: 972-3-9201111 Fax: 972-3-9229331

**נוברטיס ישראל בע"מ.**

תוצרת הארץ 6, ת.ד. 7126, תל אביב  
טלפון: 03-9201111 פקס: 03-922-9331

The median age of these patients was 10 years (range: 1 to 17); 60% female; 75% White, 7% Asian, 2.7% Black or African American, 4% other race and 11% where race was unknown or not reported.

Serious adverse reactions occurred in 40% of these patients. Serious adverse reactions in > 3% of patients included pyrexia (14%) and vomiting (4%).

Permanent discontinuation of dabrafenib due to an adverse reaction occurred in 4% of patients. Adverse reactions which resulted in permanent discontinuation of dabrafenib included chills, fatigue, pyrexia, weight increased, and headache.

Dosage interruptions of dabrafenib due to an adverse reaction occurred in 73% of patients. Adverse reactions which required dosage interruption in > 5% of patients included pyrexia (53%).

Dose reductions of dabrafenib due to an adverse reaction occurred in 48% of patients. Adverse reactions which required dose reductions in > 2% of patients included rash (2.7%). The most common ( $\geq 15\%$ ) adverse reactions were pyrexia (68%), rash (51%), headache (47%), vomiting (34%), musculoskeletal pain (34%), fatigue (33%), diarrhea (29%), dry skin (26%), nausea (25%), hemorrhage (25%), abdominal pain (25%), dermatitis acneiform (22%), dizziness (15%), upper respiratory tract infection (15%), and weight increased (15%).

The most common ( $\geq 20\%$ ) laboratory abnormalities that worsened from baseline were leukopenia (59%), increased alkaline phosphatase (55%), anemia (46%), decreased neutrophils (44%), increased AST (37%), decreased magnesium (34%), increased magnesium (32%), decreased platelets (30%), increased ALT (29%), and increased lymphocytes (24%).

Table 9 summarizes the adverse reactions in Study G2201.

**Table 9. Adverse Reactions ( $\geq 15\%$ ) in Pediatric LGG Patients Who Received Dabrafenib in Combination with Trametinib in Study G2201<sup>a</sup>**

Adverse Reactions	Dabrafenib plus Trametinib N=73		Carboplatin plus Vincristine N=33	
	All grades (%)	Grade $\geq 3$ (%)	All grades (%)	Grade $\geq 3$ (%)
<b>Gastrointestinal</b>				
Vomiting	34	1	48	3
Diarrhea <sup>b</sup>	29	0	18	6
Nausea	25	0	45	0
Abdominal Pain <sup>c</sup>	25	0	24	0
Constipation	12	0	36	0
Stomatitis <sup>d</sup>	10	0	18	0
<b>General</b>				
Pyrexia <sup>e</sup>	68	8	18	3
Fatigue <sup>f</sup>	33	0	39	0
<b>Nervous system</b>				
Headache <sup>g</sup>	47	1	33	3
Dizziness <sup>h</sup>	15	0	9	3
Peripheral Neuropathy <sup>i</sup>	7	0	45	6
<b>Vascular</b>				
Hemorrhage <sup>l</sup>	25	0	12	0
<b>Skin and subcutaneous tissue</b>				
Rash <sup>k</sup>	51	2.7	18	3
Dry skin	26	0	3	0
Dermatitis acneiform <sup>l</sup>	22	0	0	0
Alopecia	3	0	24	0

Novartis Israel Ltd.

P.O.Box 7126 6 Tozeret Haaretz street, Tel Aviv  
Tel: 972-3-9201111 Fax: 972-3-9229331

נוברטיס ישראל בע"מ.

תוצרת הארץ 6, ת.ד. 7126, תל אביב  
טלפון: 03-9201111 פקס: 03-922-9331

<b>Musculoskeletal And Connective Tissue</b>				
Musculoskeletal Pain <sup>m</sup>	34	0	30	0
Pain in jaw	1.4	0	18	0
<b>Metabolism And Nutrition</b>				
Decreased Appetite	5	0	24	0
<b>Respiratory, Thoracic And Mediastinal</b>				
Oropharyngeal Pain	11	0	18	0
<b>Psychiatric</b>				
Anxiety	1.4	0	15	3
<b>Immune System</b>				
Hypersensitivity	0	0	15	3
<b>Infections and infestations</b>				
Upper Respiratory Tract Infection	15	0	6	0
<b>Injury, Poisoning And Procedural Complications</b>				
Infusion Related Reaction	0	0	15	3
<b>Investigations</b>				
Weight Increased	15	7	0	0

<sup>a</sup> NCI CTCAE version 4.03.

<sup>b</sup> Includes diarrhea, colitis, enterocolitis, and enteritis.

<sup>c</sup> Includes abdominal pain and upper abdominal pain.

<sup>d</sup> Includes stomatitis, cheilitis, mouth ulceration, aphthous ulcer, and glossitis.

<sup>e</sup> Includes pyrexia and body temperature increased.

<sup>f</sup> Includes fatigue and asthenia.

<sup>g</sup> Includes headache and migraine with aura.

<sup>h</sup> Includes dizziness and vertigo.

<sup>i</sup> Includes peripheral neuropathy, peripheral motor neuropathy, peripheral sensorimotor neuropathy, paresthesia, neuralgia, hypoaesthesia, and peripheral sensory neuropathy.

<sup>j</sup> Includes epistaxis, post-procedural hemorrhage, hematuria, upper gastrointestinal hemorrhage, and hemorrhage intracranial.

<sup>k</sup> Includes rash, rash macular, rash maculo-papular, rash pustular, rash 6opular, rash erythematous, eczema, erythema multiforme, dermatitis, dermatitis exfoliative, skin exfoliation, palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome, and dermatitis bullous.

<sup>l</sup> Includes dermatitis acneiform, acne, and acne pustular.

<sup>m</sup> Includes back pain, myalgia, pain in extremity, arthralgia, bone pain, non-cardiac chest pain, neck pain, and musculoskeletal stiffness.

Table 10 summarizes the laboratory abnormalities in Study G2201.

**Novartis Israel Ltd.**

P.O.Box 7126 6 Tozeret Haaretz street, Tel Aviv  
Tel: 972-3-9201111 Fax: 972-3-9229331

**נוברטיס ישראל בע"מ.**

תוצרת הארץ 6, ת.ד. 7126, תל אביב  
טלפון: 03-9201111 פקס: 03-922-9331

**Table 10. Select Laboratory Abnormalities ( $\geq 20\%$ ) That Worsened from Baseline in Pediatric LGG Patients Who Received Dabrafenib in Combination with Trametinib in Study G2201<sup>a</sup>**

Laboratory Abnormality	Dabrafenib plus Trametinib N=73		Carboplatin plus Vincristine N=33	
	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)
<b>Hepatic</b>				
Increased alkaline phosphatase	55	0	13	0
Increased AST	37	1.4	55	0
Increased ALT	29	3	61	9
<b>Chemistry</b>				
Decreased magnesium	34	4.1	76	6
Increased magnesium	32	0	24	3
Increased potassium	15	4.2	21	6
Decreased calcium	14	4.1	22	9
Decreased potassium	8	1.4	70	0
Decreased phosphate	7	2.7	33	3
Decreased sodium	5	1.4	27	6
Increased serum fasting glucose	0	0	44	0
<b>Hematology</b>				
Decreased leukocytes	59	0	91	18
Decreased hemoglobin	46	0	94	36
Decreased neutrophils	44	17	84	75
Decreased platelets	30	0	73	18
Increased lymphocytes	24	0	13	3.1
Decreased lymphocytes	16	1.4	56	6

Abbreviations: ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase.

<sup>a</sup> The denominator used to calculate the rate varied from 70 to 73 in D + T arm and 9 to 33 in C + V arm based on the number of patients with a baseline value and at least one post-treatment value.

[...]

## עדכונים מהותיים בעלון לצרכן

### 1. למה מיועדת התרופה?

טפינלר היא תרופה המכילה את החומר הפעיל דבראפניב. היא משמשת כטיפול יחיד או בשילוב עם תרופה אחרת המכילה טרמטיניב, לטיפול במבוגרים בסוג של סרטן עור הנקרא מלנומה אשר התפשט לחלקים אחרים בגוף או שלא ניתן להסירו באמצעות ניתוח.

טפינלר בשילוב עם טרמטיניב משמשת גם למניעת הישנות מלנומה שלב 3 במבוגרים לאחר הסרה מלאה של הנגע באמצעות ניתוח.

טפינלר בשילוב עם טרמטיניב משמשת גם לטיפול במבוגרים אשר נמצאים בשלב מתקדם של סרטן ריאות הנקרא סרטן ריאה מסוג של תאים לא קטנים (Non-Small Cell Lung Cancer [NSCLC]).

טפינלר בשילוב עם טרמטיניב מיועדת לטיפול בסוג של סרטן בלוטת התריס הנקרא סרטן בלוטת התריס מסוג אנפלטטי (Anaplastic Thyroid Cancer [ATC]) הנושא מוטציה בגן BRAF (BRAF V600E mutation) אשר התפשט לחלקים אחרים בגוף או שנמצא במקום אחד ובמצב מתקדם, ולאחר שלא הושגו תוצאות משביעות רצון מאפשרויות טיפול מקומיות.

**Novartis Israel Ltd.**

P.O.Box 7126 6 Tozeret Haaretz street, Tel Aviv  
Tel: 972-3-9201111 Fax: 972-3-9229331

**נוברטיס ישראל בע"מ.**

תוצרת הארץ 6, ת.ד. 7126, תל אביב  
טלפון: 03-9201111 פקס: 03-922-9331

טפינלר בשילוב עם טרמטיניב מיועדת לטיפול בגידולים מוצקים (Solid Tumors) במבוגרים ובילדים מגיל 6 ומעלה אשר לא ניתן להסירם באמצעות ניתוח או שהתפשטו לאזורים אחרים בגוף, ואשר החמירו (התקדמו) ואין עבורם אפשרויות טיפול אחרות משבועות רצון והנושאים מוטציה בגן BRAF. טפינלר אינה מיועדת לטיפול בסרטן המעי הגס והחלחולת.

טפינלר בשילוב עם טרמטיניב מיועדת לטיפול בסוג סרטן של המוח הנקרא גליומה בדרגה נמוכה (low-grade glioma, LGG), בילדים מעל גיל 6 שנים הנושאים מוטציה בגן BRAF (BRAF V600E mutation) הצריכים טיפול מערכתי.

[...]

## 2. לפני השימוש בתרופה

יש להשתמש בטפינלר רק לטיפול במלנומות, בסרטן ריאה מסוג של תאים לא קטנים (NSCLC), בסרטן בלוטת התריס מסוג אנפלסטי (ATC), בגידולים מוצקים ובגליומה בדרגה נמוכה עם מוטציה בגן BRAF. לכן לפני התחלת טיפול, הרופא שלך יערוך בדיקה למוטציה זו. אם הרופא שלך מחליט שאתה תקבל טיפול משולב של טפינלר וטרמטיניב, קרא את העלון של טרמטיניב בעיון, כמו גם את העלון הזה. אם יש לך שאלות נוספות כלשהן בנוגע לשימוש בתרופה זו, פנה לרופא או לרוקח.

[...]

## 4. תופעות לוואי

[...]

**תופעות לוואי אפשריות במטופלים הנוטלים טפינלר כטיפול יחיד**  
**תופעות הלוואי שאתה עלול לחוות כשאתה לוקח טפינלר כטיפול יחיד הן:**

[...]

תופעות לוואי שכיחות (עלולות להופיע ב-10-1 משתמשים מתוך 100):

- תופעות עוריות הכוללות קרצינומה של תאי קשקש (cutaneous squamous cell carcinoma - סוג של סרטן עור), גידולים דמויי יבלת, תגיות עור, גידולי עור או נגעים בלתי מבוקרים (basal cell carcinoma - קרצינומה של תאי הבסיס), עור יבש, גרד או אדמומיות של העור, טלאיי עור עבים, קשקשיים או מחוספסים (קרטוזיס אקטיני), נגעים בעור, אדמומיות בעור, רגישות מוגברת של העור לשמש
- עצירות
- מחלה דמוית שפעת
- פגיעה במערכת העצבים שעלולה לגרום כאב, אובדן תחושה או עקצוץ בידיים וברגליים ו/או חולשת שרירים (ניורופתיה היקפית)

[...]

**תופעות לוואי אפשריות כאשר טפינלר וטרמטיניב נלקחות יחד**

[...]

תופעות לוואי שכיחות (עלולות להופיע ב-10-1 משתמשים מתוך 100):

- דלקת בדרכי השתן
- השפעות עוריות הכוללות דלקת של העור (צלוליטיס), דלקת של זקיקי השיער שבעור, בעיות בציפורניים, כגון שינויים במצע הציפורן, כאב בציפורן, זיהום ונפיחות בקפלי העור של הציפורן, פריחה בעור עם שלפוחיות מלאות מוגלה, קרצינומה של תאי קשקש (סוג של סרטן עור), פפילומה (סוג של גידול בעור אשר בדרך כלל לא מזיק), גידולים דמויי יבלת, רגישות מוגברת של העור לשמש (ראה גם "שינויים בעור שלך" בתחילת סעיף 4)

**Novartis Israel Ltd.**

P.O.Box 7126 6 Tozeret Haaretz street, Tel Aviv  
Tel: 972-3-9201111 Fax: 972-3-9229331

**נוברטיס ישראל בע"מ.**

תוצרת הארץ 6, ת.ד. 7126, תל אביב  
טלפון: 03-9201111 פקס: 03-922-9331



- התייבשות (רמות נמוכות של מים או נוזלים)
- ראייה מטושטשת, בעיות בראייה, דלקת של העין (uveitis)
- ירידה ביעילות השאיבה של הלב
- לחץ דם נמוך (תת לחץ דם)
- נפיחות מקומית של הרקמות
- קוצר נשימה
- יובש בפה
- פה כואב או כיבים בפה, דלקת ברקמות הריריות
- בעיות דמויות-אקנה
- התעבות של השכבה החיצונית של העור (היפרקרטוזיס), טלאיי עור עבים, קשקשיים או מחוספסים (קרטוזיס אקטיני), סדקים או קרעים בעור
- הזעה מוגברת, הזעות לילה
- נשירה או הידלדלות שיער חריגה
- ידיים וכפות רגליים אדומות וכואבות
- דלקת של השכבות השומניות מתחת לעור (פניקוליטיס)
- דלקת ברקמות הריריות
- נפיחות של הפנים
- פגיעה במערכת העצבים שעלולה לגרום כאב, אובדן תחושה או עקצוץ בידיים וברגליים ו/או חולשת שרירים (ניורופתיה היקפית)

[...]

תופעות לוואי השכיחות מאוד בילדים כאשר טפינלר וטרמטיניב נלקחות יחד:

- חום
- פריחה
- הקאה
- עייפות
- עור יבש
- שיעול
- שלשול
- אקנה
- כאב ראש
- כאב בטן
- בחילה
- דימום
- עצירות
- דלקת בעור סביב הציפורניים בידיים או ברגליים
- כאבים בשרירים ובעצמות
- סחרחורת
- דלקת בדרכי הנשימה העליונות
- עלייה במשקל
- כיבים בחלל הפה
- כאב גרון

תופעות לוואי נוספות בילדים כאשר טפינלר וטרמטיניב נלקחות יחד:

- ניורופתיה היקפית
- התקרחות
- כאב בלסת
- ירידה בתיאבון
- חרדה

**Novartis Israel Ltd.**

P.O.Box 7126 6 Tozeret Haaretz street, Tel Aviv  
Tel: 972-3-9201111 Fax: 972-3-9229331

**נוברטיס ישראל בע"מ.**

תוצרת הארץ 6, ת.ד. 7126, תל אביב  
טלפון: 03-9201111 פקס: 03-922-9331

תופעות לוואי שכיחות מאוד שיכולות להופיע בבדיקות הדם בילדים כאשר טפינלר וטרמטיניב נלקחות יחד:  
כימיה:

- רמה גבוהה של סוכר בדם
- רמה נמוכה של אלבומין
- רמה נמוכה של סידן
- ירידה ברמה של זרחן
- ירידה ברמה של מגנזיום
- עליה ברמה של מגנזיום
- רמה גבוהה של נתרן
- ירידה ברמה של נתרן
- רמה נמוכה של אשלגן
- רמה גבוהה של אשלגן

כבד:

- עלייה באספרטט אמינוטראנספראז
- עלייה באלאנין אמינוטראנספראז
- עלייה באלקליין פוספאטאז
- עלייה בבילירובין

המטולוגיה:

- ירידה ברמה של המוגלובין
- אנמיה
- ירידה ברמה של הטסיות בדם
- ירידה ברמה של תאי דם לבנים
- עליה ברמה של תאי דם לבנים (לימפוציטים)

[...]

**Novartis Israel Ltd.**

P.O.Box 7126 6 Tozeret Haaretz street, Tel Aviv  
Tel: 972-3-9201111 Fax: 972-3-9229331

**נוברטיס ישראל בע"מ.**

תוצרת הארץ 6, ת.ד. 7126, תל אביב  
טלפון: 03-9201111 פקס: 03-922-9331