

יוני 2021

רופא/ה, רוקח/ת נכבד/ה,

הנדון: Revolade 25 mg,50 mg Film-coated tablets**רבוליד 25 מ"ג ו-50 מ"ג, טבליות מצופות**

חברת נוברטיס ישראל בע"מ מבקשת להודיע על עדכון בעלון לרופא ובעלון לצרכן של התכשיר.

התכשיר בנדון מתווה להתוויות הבאות:

Revolade is indicated for the treatment of patients aged 6 year and above with primary immune thrombocytopenia (ITP) lasting 6 months or longer from diagnosis and who are refractory to other treatments (e.g. corticosteroids, immunoglobulins).

Revolade is indicated for the treatment of adult patients with severe aplastic anaemia who have had an insufficient response to immunosuppressive therapy.

Revolade is indicated for the treatment of thrombocytopenia in adult patients with chronic hepatitis C to allow the initiation and maintenance of interferon-based therapy.

Revolade is indicated in combination with standard immunosuppressive therapy for the first-line treatment of adult and pediatric patients 6 years and older with severe aplastic anemia.

המרכיב הפעיל:

eltrombopag (as olamine) 25 mg or 50 mg

בהודעה זו מפורטים העדכונים המהותיים בלבד. למידע מלא על התרופה יש לעיין בעלון לרופא ובעלון לצרכן העדכניים של התכשיר.

(טקסט שנוסף מסומן **בצבע אדום** עם קו תחתית, טקסט שהוסר מסומן **בצבע אדום** ו**ברקע צהוב**, שינויים אשר מהווים חמרה מסומנים ברקע **צהוב**)

העלון לרופא והעלון לצרכן נשלחו לפרסום במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות, וניתן לקבלם מודפסים על-ידי פניה לבעל הרישום נוברטיס ישראל בע"מ.

בברכה,

מרינה רוזנפלד

רוקחת ממונה

נוברטיס ישראל בע"מ

Novartis Israel Ltd.

6 Totzeret Ha'arets St.

P.O.B 7126, Tel Aviv, Israel

Tel: 972-3-9201123 Fax: 972-3-9229331

נוברטיס ישראל בע"מ

רח' תוצרת הארץ 6

ת.ד. 7126 תל אביב

טלפון: 03-9201123 פקס: 03-9229331

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

~~Revolade[®] 25 mg, film-coated tablets~~

Revolade[®] 25 mg

~~Revolade[®] 50 mg, film-coated tablets~~

.....

4.4 Special warnings and precautions for use

....

Thrombotic/thromboembolic complications

In controlled studies in thrombocytopenic patients with HCV receiving interferon-based therapy (n = 1,439), 38 out of 955 patients (4%) treated with eltrombopag and 6 out of 484 patients (1%) in the placebo group experienced ~~thromboembolic events (TEEs)~~. Reported thrombotic/thromboembolic complications included both venous and arterial events. The majority of TEEs were non-serious and resolved by the end of the study. Portal vein thrombosis was the most common TEE in both treatment groups (2% in patients treated with eltrombopag versus <1% for placebo). No specific temporal relationship between start of treatment and event of TEE were observed. Patients with low albumin levels ($\leq 35\text{g/l}$) or MELD ≥ 10 had a 2-fold greater risk of TEEs than those with higher albumin levels;

Progression of existing myelodysplastic syndrome (MDS)

There is a theoretical concern that TPO-R agonists may stimulate the progression of existing haematological malignancies such as MDS. TPO-R agonists are growth factors that lead to thrombopoietic progenitor cell expansion, differentiation and platelet production. The TPO-R is predominantly expressed on the surface of cells of the myeloid lineage. ~~For TPO-R agonists there is a concern that they may stimulate the progression of existing haematopoietic malignancies such as MDS.~~

.....

Sodium content

~~This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per film-coated tablet, that is to say essentially 'sodium-free'.~~

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

.....

Ciclosporin

A decrease in eltrombopag exposure was observed with co-administration of 200 mg and 600 mg ciclosporin (a BCRP inhibitor). The co-administration of 200 mg ciclosporin decreased the C_{max} and the ~~AUC_{inf}~~ $AUC_{0-\infty}$ of eltrombopag by 25% and 18%, respectively. The co-administration of 600 mg ciclosporin decreased the C_{max} and the ~~AUC_{inf}~~ $AUC_{0-\infty}$ of eltrombopag by 39% and 24%, respectively. Eltrombopag dose adjustment is permitted during the course of the treatment based on the patient's platelet count (see section 4.2). Platelet count should be monitored at least weekly for 2 to 3 weeks when eltrombopag is co-administered with ciclosporin. Eltrombopag dose may need to be increased based on these platelet counts.

.....

Lopinavir/ritonavir

Co-administration of eltrombopag with lopinavir/ritonavir may cause a decrease in the concentration of eltrombopag. A study in 40 healthy volunteers showed that the co-administration of a single 100 mg dose of eltrombopag with repeat dose lopinavir/ritonavir 400/100 mg twice daily resulted in a reduction in eltrombopag

Novartis Israel Ltd.

6 Totzeret Ha'arets St.

P.O.B 7126, Tel Aviv, Israel

Tel: 972-3-9201123 Fax: 972-3-9229331

נוברטיס ישראל בע"מ

רח' תוצרת הארץ 6

ת.ד. 7126 תל אביב

טלפון: 03-9201123 פקס: 03-9229331

plasma ~~AUC_{inf}~~ by ~~AUC_{0-∞}~~ by 17 % (90 % CI: 6.6 %, 26.6 %). Therefore, caution should be used when co-administration of eltrombopag with lopinavir/ritonavir takes place. Platelet count should be closely monitored in order to ensure appropriate medical management of the dose of eltrombopag when lopinavir/ritonavir therapy is initiated or discontinued.

.....

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

Immune thrombocytopenia in adult and paediatric patients

The safety of Revolade was assessed in adult patients (N=763) using the pooled double-blind, placebo-controlled studies TRA100773A and B, TRA102537 (RAISE) and TRA113765, in which 403 patients were exposed to Revolade and 179 to placebo, in addition to data from the completed open-label studies (N=360) TRA108057, (REPEAT), TRA105325 (EXTEND) and TRA112940. (see section 5.1). Patients received study medication for up to 8 years (in EXTEND). The most important serious adverse reactions were hepatotoxicity and thrombotic/thromboembolic events. The most common adverse reactions occurring in at least 10% of patients included: nausea, diarrhoea ~~and~~, increased alanine aminotransferase ~~and~~ **back pain**.

The safety of Revolade in paediatric patients (aged 1 to 17 years) with previously treated ITP has been demonstrated in two studies: (N=171) (see section 5.1). PETIT2 (TRA115450) was a ~~2~~**two**-part, double-blind and open-label, randomised, placebo-controlled study. Patients were randomised 2:1 and received Revolade (n=63) or placebo (n=29) for up to 13 weeks in the randomised period of the study. PETIT (TRA108062) was a ~~3~~**three**-part, staggered-cohort, open-label and double-blind, randomised, placebo-controlled study. Patients were randomised 2:1 and received Revolade (n=44) or placebo (n=21), for up to 7 weeks. The profile of adverse reactions was comparable to that seen in adults with some additional adverse reactions, marked ♦ in the table below. The most common adverse reactions in paediatric ITP patients 1 year and older (≥3% and greater than placebo) were upper respiratory tract infection, nasopharyngitis, cough, ~~pyrexia~~, abdominal pain, oropharyngeal pain, toothache and rhinorrhoea.

Thrombocytopenia with HCV infection in adult patients

ENABLE 1 (TPL103922 n=716), 715 treated with eltrombopag) and ENABLE 2 (TPL108390 n=805) were randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre studies to assess the efficacy and safety of Revolade in thrombocytopenic patients with HCV infection who were otherwise eligible to initiate antiviral therapy. In the HCV studies the safety population consisted of all randomised patients who received double-blind study medicinal product during Part 2 of ENABLE 1 (Revolade treatment n=450, placebo treatment n=232) and ENABLE 2 (Revolade treatment n=506, placebo treatment n=~~253~~252). Patients are analysed according to the treatment received (total safety double-blind population, Revolade n=955 and placebo n=484). The most important serious adverse reactions identified were hepatotoxicity and thrombotic/thromboembolic events. The most common adverse reactions occurring in at least 10% of patients included headache, anaemia, decreased appetite, cough, nausea, diarrhoea, hyperbilirubinaemia, alopecia, pruritus, myalgia, pyrexia, fatigue, influenza-like illness, asthenia, chills and oedema.

....

Refractory severe aplastic anaemia

The safety of eltrombopag in refractory severe aplastic anaemia was assessed in a single-arm, open-label study (N=43) in which 11 patients (26%) were treated for >6 months and 7 patients (16 %) were treated for >1 year. (see section 5.1). The most important serious adverse reactions were febrile neutropenia and sepsis/infection. The most common adverse reactions occurring in at least 10% of patients included headache, dizziness, cough, oropharyngeal pain, **rhinorrhoea**, nausea, diarrhoea, abdominal pain, transaminases increased, arthralgia, pain in extremity, **muscle spasms**, fatigue and pyrexia.

Novartis Israel Ltd.

6 Totzeret Ha'arets St.

P.O.B 7126, Tel Aviv, Israel

Tel: 972-3-9201123 Fax: 972-3-9229331

נוברטיס ישראל בע"מ

רח' תוצרת הארץ 6

ת.ד. 7126 תל אביב

טלפון: 03-9201123 פקס: 03-9229331

List of adverse reactions

.....
ITP study population

System organ class	Frequency	Adverse reaction
.....
Gastrointestinal disorders	Very common	Nausea, diarrhoea*
...
<u>Musculoskeletal and connective tissue disorders</u>	<u>Very common</u>	<u>Back pain</u>
	Common	Myalgia, muscle spasm, musculoskeletal pain, bone pain, <u>back pain</u>
.....

* Additional adverse reactions observed in paediatric studies (aged 1 to 17 years).

.....
5.1 Pharmacodynamic properties

....

Refractory Severe aplastic anaemia

Eltrombopag was studied in a single-arm, single-center, open-label study trial (Study ETB115AUS28T, referred to as Study US28T [NCT00922883]) in 43 patients with severe aplastic anaemia who had an insufficient response to at least one prior immunosuppressive therapy and who had a platelet count ≤less than or equal to 30,000/μL x 10⁹/L. Eltrombopag was administered at an initial dose of 50 mg once daily for 2 weeks and increased over 2 week periods up to a maximum dose of 150 mg once daily. The efficacy of eltrombopag in the study was evaluated by the hematologic response assessed after 12 weeks of treatment. Haematologic response was defined as meeting 1 or more of the following criteria: 1) platelet count increases to 20,000/μL x 10⁹/L above baseline, or stable platelet counts with transfusion independence for a minimum of 8 weeks; 2) haemoglobin increase by greater than 1.5 g/dL, or a reduction in greater than or equal to 4 units of red blood cell (RBC) transfusions for 8 consecutive weeks; 3) ANC increase of 100% or an ANC increase greater than 0.5 x 10⁹/L. Eltrombopag was discontinued after 16 weeks if no hematologic response was observed. Patients who responded continued therapy in an extension phase of the trial.

The treated population had median age of 45 years (range 17 to 77 years) and 56% were male. At baseline, the median platelet count was 20,000/μL x 10⁹/L, hemoglobin was 8.4 g/dL, ANC was 0.58 x 10⁹/L and absolute reticulocyte count was 24.3 x 10⁹/L. 86% Eighty-six percent of patients were red blood cell (RBC) transfusion dependent and 91% were platelet transfusion dependent. The majority of patients (84%) received at least 2 prior immunosuppressive therapies. Three patients had cytogenetic abnormalities at baseline.

.....

7. ~~Manufacturer:~~

~~Glaxo Wellcome S.A., Burgos, Spain.~~

8. ~~Registration holder:~~ REGISTRATION HOLDER AND IMPORTER AND ITS ADDRESS

Novartis Israel Ltd., 36 Shacham St., Petach Tikva P.O.B. 7126, Tel Aviv.

.....

Revised in May 2020 June 2021 according to MOH guidelines

העדכונים בעלון לצרכן:**עלון לצרכן לפי תקנות הרוקחים (תכשירים) התשמ"ו - 1986**
התרופה משווקת על פי מרשם רופא בלבד

רבולייד 25 מ"ג ~~טבליות מצופות~~
רבולייד 50 מ"ג
טבליות מצופות

כל טבליה מצופה מכילה:
אלטרומבופאג (כ-אולאמין) 25 מ"ג או 50 מ"ג-
Eltrombopageltrombopag (as Olamineolamine) 25mg or 50mg

חומרים בלתי פעילים: ראה סעיף 6 "מידע נוסף".

קרא בעיון את העלון עד סופו בטרם תשתמש בתרופה. עלון זה מכיל מידע תמציתי על התרופה. אם יש לך שאלות נוספות, פנה אל הרופא או אל הרוקח.

תרופה זו נרשמה עבורך. אל תעביר אותה לאחרים.
היא עלולה להזיק להם אפילו אם נראה לך כי מצבם הרפואי דומה.

1. למה מיועדת התרופה?

רבולייד מכילה אלטרומבופאג, אשר שייך לקבוצת תרופות הקרויות אגוניסטים לקולטן לתרומבופואטין (thrombopoietin receptor agonist). הוא משמש כדי לעזור להעלות את מספר הטסיות בדם שלך. טסיות הדם הן תאי דם המסייעים להפחית או למנוע דימום.

- לטיפול במטופלים מגיל 6 ומעלה עם הפרעת קרישה מסוג תרומבוציטופניה- חיסונית ראשונית ITP שנמשכת 6 חודשים או יותר מן האבחון, אשר עמידה לטיפולים אחרים (כגון קורטיקוסטרואידים, אימונוגלובולינים).
- ITP נגרמת בשל ספירת טסיות דם נמוכה (תרומבוציטופניה). אנשים עם ITP הינם בעלי סיכון מוגבר לדימום. **הסימפטומים התסמינים** של חולים עם ITP עשויים לכלול פטחיה (כתמים אדומים עגולים שטוחים **קטנים** מתחת לעור), חבורות, **דימום דימומים** מהאף, דימום בחניכיים ולא ניתן לשלוט בדימום אם הם נחתכים או נפצעים.
- לטיפול בתרומבוציטופניה (ספירה נמוכה של טסיות בדם) בחולים מבוגרים עם דלקת כבד נגיפית כרונית מסוג C (HCV) **בכדי**, **כדי** לאפשר התחלה והמשך טיפול המבוסס על אינטרפרון.
- לטיפול באנמיה אפלסטית חמורה (SAA) בשילוב עם תרופות אחרות לטיפול ב-SAA, כקו ראשון למבוגרים וילדים מגיל 6 ומעלה.

- לטיפול במטופלים מבוגרים עם אנמיה אפלטטית חמורה (SAA) שעבורם טיפול בתרופה מדכאת מערכת חיסון לא הניב תגובה מספקת.

אנמיה אפלטטית חמורה (SAA) היא מחלה בה נגרם נזק למח העצם, שגורם למחסור בתאי דם אדומים (אנמיה), תאי דם לבנים (לויקופניה) וטסיות (תרומבוציטופניה).

קבוצה תרפויטית:

רבוליד שייכת לקבוצת תרופות למניעת דימומים, תרופות סיסטמיות המוסטטיות אחרות.

רבוליד מכילה אלטרומבופאג, אשר שייך לקבוצת תרופות הקרויות אגוניסטיית לקולטן לתרומבופואטין (thrombopoietin receptor agonist). הוא משמש כדי לעזור להעלות את מספר הטסיות בדם. טסיות הדם הן תאי דם המסייעים להפחית או למנוע דימום.

2. לפני השימוש בתרופה

אין להשתמש בתרופה אם:

• **אתה רגיש (אלרגי) לחומר הפעיל או לכל אחד מהמרכיבים הנוספים אשר מכילה התרופה (מפורטים בסעיף 6, "מידע נוסף").**

בדוק עם הרופא שלך אם אתה חושב שזה חל עליך.

אין להשתמש בתרופה אם:

אתה רגיש (אלרגי) לחומר הפעיל אלטרומבופאג (eltrombopag) או לכל אחד מהמרכיבים הנוספים אשר מכילה התרופה (מפורטים בסעיף 6 "מידע נוסף"). בדוק עם הרופא אם אתה חושב שזה חל עליך.

! בדיקות לדימום במערכת העיכול

אם אתה לוקח טיפולים מבוססי-אינטרפרון יחד עם רבוליד, אתה תהיה תחת מעקב אחרי כל סימן של דימום **בבטן/בקיבה** או במעי לאחר הפסקת נטילת רבוליד.

רבוליד מכילה נתרן

התרופה מכילה פחות מ-1 מילימול (23 מ"ג) נתרן בכל טבליה, לכן נחשבת למעשה 'נטולת נתרן'.

3. תופעות לוואי

Novartis Israel Ltd.
6 Totzeret Ha'arets St.
P.O.B 7126, Tel Aviv, Israel
Tel: 972-3-9201123 Fax: 972-3-9229331

נוברטיס ישראל בע"מ
רח' תוצרת הארץ 6
ת.ד. 7126 תל אביב
טלפון: 03-9201123 פקס: 03-9229331

כמו בכל תרופה, השימוש ברבוליד עלול לגרום לתופעות לוואי בחלק מהמשתמשים. אל תיבהל למקרא רשימת תופעות הלוואי. יתכן ולא תסבול מאף אחת מהן.

.....

בעיות בכבד

רבוליד יכולה לגרום לשינויים אשר מופיעים בבדיקות דם ועלולים להיות סימנים לנזק לכבד. בעיות כבד (עלייה באנזימים המופיעה בבדיקות דם) הן שכיחות ועשויות להשפיע על עד 1 מתוך 10 אנשים. בעיות כבד אחרות (~~זרימה לא תקינה של מיץ המרה~~) אינן שכיחות והן עשויות להשפיע על עד 1 מתוך 100 אנשים.

אם יש לך כל אחד מהסימנים הבאים של בעיות בכבד:
- הצהבת העור או לובן הלובן של העיניים (צהבת)
- שתן כהה מהרגיל
- ספר מיד לרופא שלך.

.....

תופעות הלוואי הבאות דווחו כקשורות לטיפול ברבוליד במטופלים מבוגרים הסובלים מ-ITP:

תופעות לוואי שכיחות מאוד

אלה עשויות להשפיע על יותר מ- 1 מתוך 10 אנשים:

- הצטננות
- בחילה
- שלשול
- שיעול
- זיהום באף, בסינוסים, בגרון ובדרכי נשימה עליונות, ~~הצטננות~~ (זיהום בדרכי נשימה עליונות)
- כאב גב

תופעות לוואי שכיחות מאוד שיכולות להופיע בבדיקות דם:
- עלייה באנזימי כבד (אלאנין אמינוטראנספראז (ALT))

תופעות לוואי שכיחות

אלה עשויות להשפיע על עד 1 מתוך 10 אנשים:

- כאב שרירים, התכווצויות שרירים, חולשת שרירים
- ~~כאב גב~~
- כאב בעצמות
- דימום וסתי כבד
- כאב גרון ואי-נוחות בעת בליעה
- בעיות בעין כולל עין יבשה, כאב בעין וראייה מטושטשת
- הקאה
- שפעת
- פצעי קור (הרפס בפה)
- דלקת ריאות
- גירוי ודלקת (נפיחות) של הסינוסים
- דלקת (נפיחות) וזיהום של השקדים
- זיהום של הריאות, הסינוסים, ~~השקדים~~, האף והגרון

- דלקת ברקמת החניכיים
- אובדן תיאבון
- תחושה של עקצוץ, דוקרנות או קהות, המכונה "סיכות ומחטים"
- **ירידה בתחושתיות בעור**
- תחושת נמום
- כאב אוזניים
- כאב, נפיחות ורגישות באחת הרגליים (בדרך כלל בחלק האחורי שבין הברך לקרסול) עם עור חם באזור הנגוע (סימנים של קריש דם **בֶּרֶד־בּוּרִיד** עמוק)
- נפיחות מקומית מלאה בדם כתוצאה מפגיעה בכלי דם (המטומה)
- **גלי חום**
- בעיות בפה כולל כאב בפה, **לשון רגישה**, דימום בחניכיים, כיבים בפה
- נזלת
- כאב שיניים
- כאב **ורגישות** בבטן
- **בעיות בכבד**
- **תפקוד לא תקין של הכבד**
- שינויים בעור, כולל הזעה מוגברת, פריחה גבשושית מגרדת, נקודות אדומות, שינויים במראה העור
- נשירת שיער
- שתן עם מראה בעל קצף, מקציף או מראה מבעבע של השתן (סימנים לחלבון בשתן)
- **תחושה כללית לא טובה**, חום גבוה, תחושת חום
- כאב בחזה
- **הרגשת חולשה**
- בעיות שינה, דיכאון
- מיגרנה
- **ראייה ירודה**
- תחושת סחרור (ורטיגו)
- גזים **במערכת העיכול**

תופעות לוואי שכיחות שיכולות להופיע בבדיקות דם:

- ירידה במספר תאי הדם האדומים (אנמיה)
- ירידה במספר הטסיות (תרומבוציטופניה)
- ירידה במספר תאי הדם הלבנים
- ירידה ברמות ההמוגלובין
- עלייה במספר האאוזינופילים
- עלייה במספר תאי הדם הלבנים (לויקוציטוזיס)
- עלייה ברמות חומצה אורית
- ירידה ברמות אשלגן
- עלייה ברמות קריאטינין
- עלייה ברמות אלקליין **פּוֹפּוֹסְפּוֹסְפָּטָאז**
- עלייה באנזימי כבד (**אספרטאספארטאז** מינוטרנספראז (AST))
- עלייה בבילירובין **בדם** (חומר המיוצר על-ידי הכבד)
- עלייה ברמות של חלבונים מסוימים

תופעות לוואי שאינן שכיחות

אלה עשויות להשפיע על עד 1 מתוך 100 אנשים:

- **תגובה אלרגית**

- הפרעה באספקת דם לחלק מהלב
- קוצר נשימה פתאומי, במיוחד כאשר נלווה לו כאב חד בחזה ו/או נשימה מהירה, אשר יכולים להיות סימנים של קריש דם בריאות (ראה "סיכון מוגבר להיווצרות קריש דם" בסעיף 4 לעיל)
- אובדן תפקוד של חלק מן הריאה כתוצאה מחסימה בעורק הריאה
- **כולל כאב, נפיחות ו/או אודם סביב לווריד אשר יכולים להוות סימנים לקריש דם בווריד**
- הצהבה של **העיניים והעור העור ו/או כאב בבטן אשר יכולים להוות סימנים לחסימה בדרכי המרה, נגע בכבד, נזק בכבד כתוצאה מדלקת** (ראה "בעיות בכבד" בסעיף 4 לעיל)
- פגיעה בכבד כתוצאה מתרופות
- דפיקות לב מואצות, **דופק קצב לב** לא סדיר, הכחלה של העור
- הפרעות בקצב הלב (הארכת **מקטע QT**) אשר יכולים להוות סימנים להפרעה הקשורה ל**לב ולכלי דם**
- קריש דם
- **הסמקה**
- **אובדן תיאבון**
- מפרקים נפוחים וכואבים שנגרמים מחומצה אורית (שיגדון)
- אובדן עניין, שינויים במצב הרוח, **בכי שקשה להפסיקו או כזה המתרחש בזמנים לא צפויים**
- בעיות בשיווי משקל, בדיבור ובתפקוד העצבי, רעד
- **תחושת כאב או תחושה חריגה בעור**
- **שיתוק בצד אחד של הגוף**
- **מיגרנה עם אאורה**
- **נזק עצבי**
- **הרחבה או נפיחות של כלי דם הגורמים לכאב ראש**
- בעיות בעין, כולל עלייה בייצור דמעות, עכירות של עדשת העין (קטרקט), דימום של הרשתית, **יובש בעיניים**
- בעיות באף, גרון וסינוסים, בעיות נשימה בזמן שינה
- **שלפוחיות/פצעים בפה ובגרון**
- **אובדן תיאבון**
- בעיות במערכת העיכול כולל יציאות תכופות, רעלת מזון, דם בצואה, **הקאת דם**
- דימום רקטלי, **דם בצואה שלדשינוי צבע הצואה**, נפיחות בבטן, עצירות
- בעיות בפה, כולל יובש או כאב בפה, **לשון רגישה כאב בלשון**, דימום בחניכיים, **אי נוחות בפה**
- כוויות מחשיפה לשמש
- **תחושת חום, תחושת חרדה**
- אדמומיות או נפיחות מסביב לפצע;
- דימום מסביב **לקטטר/לקטטר** (אם קיים) לתוך העור;
- תחושה של גוף זר
- חולשת שרירים
- בעיות בכליה כולל דלקת בכליה, השתנה מוגברת בלילה, **כשל כליתי/אי ספיקת כליות**, תאים לבנים **בשתן**
- **זיעה קרה**
- תחושה כללית לא טובה, **תחושת חום**
- **זיעה קרה**
- זיהום בעור

- שינויים בעור כולל שינויים בצבע, קילוף, אדמומיות, גרד והזעה
- רגישות יתר היכולה לכלול תסמינים כגון פריחה, גירוד, סרפדת, קוצר נשימה או קושי לנשום, ציפצוף בזמן הנשימה או שיעול, תחושת סיחרור, סחרחורת, שינויים ברמות עירנות, לחץ דם נמוך, עם או ללא גרד כללי חלש, האדמת העור, התנפחות הפנים/גרונ, צביעת השפתיים, הלשון או העור בכחול (סימנים של חולשת שרירים)
- סרטן ברקטום ובמע' הגס
- תגובה אלרגית חמורה
- כאב ראש חמור שלעיתים קרובות מלווה בבחילה, הקאה ורגישות לאור (תסמינים של מיגרנה)
- בדיקת עיניים חריגה

תופעות לוואי שאינן שכיחות שיכולות להופיע בבדיקות מעבדה:

- שינויים בצורת תאי הדם האדומים
- נוכחות של תאי דם לבנים צעירים אשר יכולים להוות סימן למחלות מסוימות
- עלייה במספר הטסיות
- ירידה ברמות סידן
- ירידה במספר תאי הדם האדומים (אנמיה) שנגרמת כתוצאה מהרס רב מידימדי של תאי דם אדומים (אנמיה המוליטית)
- עלייה במספר מיאלוציטים
- עלייה ב**טנואבמספר** נויטרופילים צעירים (בנדים)
- עלייה ברמות אוראה בדם
- עלייה ברמות חלבונים בשתן
- עלייה ברמות אלבומין בדם
- עלייה ברמות חלבון כללי
- ירידה ברמות אלבומין בדם
- עלייה ב-pH של השתן
- עלייה ברמות המוגלובין
- חלבון בשתן גבוה מהרמה הנורמלית כסימן לכך שהכליה אינה עובדת טוב

תופעות הלוואי הנוספות הבאות דווחו כקשורות לטיפול ברבולייד בילדים (מגיל 6 עד 17) הסובלים מ-ITP:
אם תופעות לוואי אלו נעשות חמורות, דווח לרופא, רוקח או אחות.

תופעות לוואי שכיחות מאוד

- אלה עשויות להשפיע על יותר מ- 1 מתוך 10 ילדים:
- זיהום באף, בסינוסים, בגרון ובדרכי נשימה עליונות, הצטננות (זיהום בדרכי נשימה עליונות)
- שלשול
- כאב בטן
- שיעול
- חום גבוה
- בחילה

תופעות לוואי שכיחות

- אלה עשויות להשפיע על עד 1 מתוך 10 ילדים:
- קשיי שינה

- כאב שיניים
- כאב באף ובגרון
- אף מגרד, נזל או סתום
- גרון כואב, נזלת, גודש באף והתעטשויות
- בעיות בפה כולל יובש בפה, כאב בפה, לשון רגישה, דימום בחניכיים, כיבים בפה

תופעות הלוואי הבאות דווחו כקשורות לטיפול ברבוליד בשילוב עם פגאינטרפרון וריבאוירין במטופלים הסובלים מדלקת כבד נגיפית כרונית מסוג C:

תופעות לוואי שכיחות מאוד

אלה עשויות להשפיע על יותר מ- 1 מתוך 10 אנשים:

- כאב ראש
- ~~ירידה בתיאבון~~
- אובדן תיאבון
- שיעול
- בחילה, שלשול
- כאב שרירים, חולשת שרירים
- גירוד
- ~~חוסר אנרגיה~~
- תחושת עייפות
- חום גבוה
- תחושת חולשה
- מחלה דמוית שפעת
- צמרמורות

תופעות לוואי שכיחות מאוד שיכולות להופיע בבדיקות דם:

- ירידה במספר תאי הדם האדומים (אנמיה)

תופעות לוואי שכיחות

אלה עשויות להשפיע על עד 1 מתוך 10 אנשים:

- זיהום במערכת השתן
- דלקת במעברי האף, גרון ופה, תסמינים דמויי שפעת, יובש בפה, פה כואב או מודלק, כאב שיניים
- ירידה במשקל
- הפרעות שינה, עייפות חריגה, דיכאון, חרדה
- סחרחורת, בעיות בקשב ובזיכרון, שינויים במצב הרוח
- ירידה בתפקוד מוחי בעקבות נזק לכבד
- ~~עקצוצים או חוסר תחושה בידים או בכפות הרגליים או רגליים~~
- כאב ראש
- בעיות בעין, כולל: עכירות של עדשת העין (קטרקט), עין יבשה, משקעים צהובים קטנים ברשתית, הצהבה של לובן העין
- דימום של הרשתית
- תחושת סחרור (ורטיגו)
- ~~דפיקצב לב~~ מהיר או לא סדיר (פלפיטציות), קוצר נשימה
- שיעול המעלה ליחה, נזלת, שפעת, פצע קור (הרפס בפה), כאב גרון ואי-נוחות בזמן בליעה

- בעיות במערכת העיכול, כולל: הקאה, כאב בטן, קשיי עיכול, עצירות, בטן נפוחה, הפרעות בטעם, **דלקת בקיבה**, טחורים, **גירוי של המעייןכאב/אי נוחות בבטן, כלי דם נפוחים ודימום בושט**
- כאב שיניים
- בעיות בכבד **כולל גידול בכבד**, הצהבה של העור או לובן העין (צהבת), **גידולנזק** בכבד **בעקבות תרופות** (ראה "בעיות בכבד" בסעיף 4 לעיל)
- שינויים בעור, כולל פריחה, עור יבש, אקזמה, אדמומיות של העור, גרד, הזעה מוגברת, גידולי עור חריגים. **נשירת שיער**
- כאב **פרקיםמפרקים**, כאב גב, כאב בעצמות, כאב **בידייםבגפיים** (ידיים, רגליים, **כפות ידיים** או **כפות הרגליים, רגליים**), התכווצויות שרירים
- רגזנות, תחושה כללית לא טובה, **תגובה בעור כמו למשל אודם או נפיחות וכאב במקום הזרקה**, כאב **ואי נוחות** בחזה, **הצטברות נוזלים בגוף או בגפיים הגורמת לנפיחות**
- זיהום באף, סינוסים, גרון ודרכי הנשימה העליונות, הצטננות (דלקת בדרכי הנשימה העליונות), **דלקת בשכבת הרירית של הסמפונות**
- דיכאון, חרדה, בעיות שינה, עצבנות
- **תגובה במקום ההזרקה**
- **הרפס בפה**
- **פגיעה בכבד כתוצאה מתרופות**
- **נשירת שיער חריגה**
- **נפיחות בידיים או בכפות הרגליים**

תופעות לוואי שכיחות שיכולות להופיע בבדיקות דם:

- עלייה בסוכר (גלוקוז) בדם
- ירידה במספר תאי דם לבנים
- **ירידה במספר הנויטרופילים**
- ירידה ברמות **החלבוניםאלבומין** בדם
- **ירידה ברמת המוגלובין**
- עלייה ברמת בילירובין בדם (חומר המיוצר על-ידי הכבד)
- שינויים באנזימים השולטים בקרישת דם

תופעות לוואי שאינן שכיחות

אלה עשויות להשפיע על עד 1 מתוך 100 אנשים:

- כאב במתן שתן
- הפרעות בקצב לב (הארכת מקטע QT)
- דלקת קיבה ומעי (גסטרואנטריטיס), **כאב גרון**
- **שלפוחיות/פצעים בפה, דלקת בקיבה**
- שינויים בעור, כולל שינוי צבע, קילוף, אדמומיות, גירוד-**הזעה**, **נגעים והזעת לילה**
- **כלי דם נפוחים ודימום בגרון (ושט)**
- **קרישי דם בווריד לכבד (אפשרות של נזק לכבד ו/או מערכת העיכול)**
- **התקרשות דם לא תקינה בכלי דם קטנים עם אי ספיקת כליות**
- פריחה, חבורה במקום ההזרקה, **אי נוחות בחזה**
- ירידה במספר תאי הדם האדומים (אנמיה) הנגרמת כתוצאה מהרס מופרז של תאי דם אדומים (אנמיה המוליטית)
- בלבול, אי שקט
- **בעיות בכבד, כולל קריש דם**
- **אי נוחות בחזה, ספיקת כבד**

תופעות הלוואי הבאות דווחו כקשורות לטיפול עם רבוליד בחולים עם אנמיה אפלטית חמורה (SAA):
 אם תופעות לוואי אלו הופכות לחמורות, דווח לרופא, רוקח או אחות.

תופעות לוואי שכיחות מאוד
 אלה עשויות להשפיע על יותר מ- 1 מתוך 10 אנשים:

- שיעול
- כאב ראש
- כאב באף בפה ובגרונ
- שלשול
- בחילה
- כאבי פרקים מפרקים
- כאב בגפיים (זרועות ידיים, רגליים, כפות ידיים ופאות רגליים ורגליים)
- סחרחורת
- תשישות (הרגשת עייפות רבה)
- חום
- צמרמורת
- גרד בעיניים
- דימום בחניכיים
- כאב בטן
- התכווצויות שרירים
- נזלת
- דימום בחניכיים

תופעות לוואי שכיחות מאוד שיכולות להופיע בבדיקות דם:

- שינויים לא רגילים בתאי מח העצם שלך
- עלייה ברמות של חלק מאנזימי אנזימי הכבד (טרנסאמינאזות, אספארטאט אמינוטראנספראז AST)

תופעות לוואי שכיחות

אלה עשויות להשפיע על עד 1 מתוך 10 אנשים:

- חרדה
- דיכאון
- תחושת קור
- הרגשה כללית לא טובה
- בעיות בעיניים כולל בעיות בראייה, ראייה מטושטשת, עכירות בעדשת העין (קטרקט), נקודות או משקעים בעין, (עכירויות הזגוגית), עין יבשה, גרד בעין, הצהבה של לובן העיניים או העור
- דימום באף
- בעיות במערכת העיכול כולל קושי בבליעה, כאב בפה, לשון נפוחה, הקאה, שינויים בתיאבון (עלייה או ירידה), אובדן תיאבון, כאב או אי-נוחות בבטן, בטן נפוחה, גזים, עצירות, הפרעה בתנועתיות של המעי הגורמת לעצירות, נפיחות, שלשול ו/או התסמינים שהוזכרו לעיל, שינויים בגוון הצואה
- עלפאעילפון

- בעיות בעור כולל נקודות קטנות אדומות או סגולות הנגרמות מדימום לתוך העור (פטיה), פריחה, גירוד, **סרפדת**, נגעים בעור
- כאב גב
- כאב שרירים
- כאב בעצמות
- חולשה
- נפיחות של הגפיים ~~התחנות התחנות~~ **התחנות התחנות** עקב הצטברות נוזלים
- שתן בגוון שונה מהרגיל
- הפרעה באספקת הדם לטחול (**אוטם הטחול**)
- שלפוחיות **פצעים** בפה

תופעות לוואי שכיחות שיכולות להופיע בבדיקות דם:

- עלייה באנזימים כתוצאה מפירוק השריר (קראטין פוספוקינאז)
- הצטברות ברזל בגוף (עודף ברזל)
- ירידה ברמת סוכר בדם (היפוגליקמיה)
- עלייה ברמות בילירובין **בדם** (חומר המיוצר על-ידי הכבד)
- ~~עלייה ברמות אנזימי כבד (AST)~~
- ירידה ברמות תאי דם לבנים
- ~~שינויים לא רגילים בתאי מח העצם שלך~~

תופעות לוואי בשכיחות שאינה ידועה

לא ניתן להעריך שכיחות מהמידע הזמין

- שינויים בגוון העור
- התכוונו של העור
- ~~הצהבה של העור והעיניים, רגישות סביב הכבד~~
- **נזק לכבד בגלל תרופה**

.....

4. איך לאחסן את התרופה?

.....

אין להשליך תרופות דרך הביוב או האשפה הביתית. שאל את הרוקח כיצד להשליך תרופות שאינן עוד בשימוש. אמצעים אלה יסייעו בהגנה על הסביבה.

5. מידע נוסף

.....

בעל הרישום והיבואן היבואן וכתובתו: נוברטיס ישראל בע"מ, רח' שחם 36, פתח-תקווה ת"ד 7126, תל אביב.
נערך ביולי 2020
נערך ביוני 2021 בהתאם להנחיות משרד הבריאות.