NOVARTIS

אוקטובר 2021

רופא/ה, רוקח/ת נכבד/ה,

שלום רב,

הנדון: עדכוני בטיחות בעלוני התכשיר

Rydapt 25 mg capsules soft

ריידפט 25 מ"ג כמוסות רכות

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

התכשיר בנדון מתווה להתוויות הבאות:

Acute myeloid leukaemia (AML) :
Rydapt is indicated in combination with standard induction and consolidation chemotherapy followed by single-agent maintenance therapy for adults with newly diagnosed acute myeloid leukaemia (AML) who have an FLT3 mutation.
Advanced systemic mastocytosis (advanced SM) :
Rydapt is indicated for the treatment of adult patients with advanced systemic mastocytosis (advanced SM)

המרכיב הפעיל:

MIDOSTAURIN 25 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 תחתי, טקסט שהוסר מסומן בצבע אדום ~~ובקו חצייה~~ ,שינויים אשר מהווים החמרה 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

……

4.4 Special warnings and precautions for use

……

Pulmonary toxicity

Interstitial lung disease (ILD) and pneumonitis, in some cases fatal, have occurred in patients treated with Rydapt monotherapy or in combination with chemotherapy. Patients should be monitored for pulmonary symptoms indicative of ILD or pneumonitis and Rydapt discontinued in patients who experience pulmonary symptoms indicative of ILD or pneumonitis without an infectious aetiology that are ≥Grade 3 (NCI CTCAE).

…..

4.8 Undesirable effects

……

Tabulated lists of adverse drug reactions

ADRs are listed according to MedDRA system organ class. Within each system organ class, the ADRs are ranked by frequency, with the most frequent reactions first, using the following convention (CIOMS III): very common (≥1/10); common (≥1/100 to <1/10); uncommon (≥1/1,000 to <1/100); rare (≥1/10,000 to <1/1,000); very rare (<1/10,000); not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in the order of decreasing seriousness.

AML
Table 3 presents the frequency category of ADRs reported in the phase III study in patients with newly diagnosed FLT3-mutated AML and during post marketing experience.

Table 3 Adverse drug reactions observed in ~~the~~ AML ~~clinical study~~

Adverse drug reaction	All grades Rydapt + chemo n=229[1] %	Grades 3/4 Rydapt + chemo n=345[1] %	Frequency category
Infections and infestations			
Device-related infection	24	15.7	Very common
Upper respiratory tract infection	5.2	0.6	Common
Neutropenic sepsis	0.9	3.5	Uncommon
Blood and lymphatic system disorders			
Febrile neutropenia	83.4	83.5	Very common
Petechiae	35.8	1.2	Very common
Lymphopenia	16.6	20	Very common

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

Immune system disorders			
Hypersensitivity	15.7	0.6	Very common
Metabolism and nutrition disorders			
Hyperuricaemia	8.3	0.6	Common
Psychiatric disorders			
Insomnia	12.2	0	Very common
Nervous system disorders			
Headache	45.9	2.6	Very common
Syncope	5.2	4.6	Common
Tremor	3.9	0	Common
Eye disorders			
Eyelid oedema	3.1	0	Common
Cardiac disorders			
Hypotension	14.4	5.5	Very common
Sinus tachycardia	9.6	1.2	Common
Hypertension	7.9	2.3	Common
Pericardial effusion	3.5	0.6	Common
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders			
Epistaxis	27.5	2.6	Very common
Laryngeal pain	11.8	0.6	Very common
Interstitial lung disease/Pneumonitis[2]	11.4	4.9	Very common
Dyspnoea	10.9	5.5	Very common
Pleural effusion	5.7	0.9	Common
Nasopharyngitis	8.7	0	Common
Acute respiratory distress syndrome	2.2	2.3	Common
Gastrointestinal disorders			
Nausea	83.4	5.8	Very common
Vomiting	60.7	2.9	Very common
Stomatitis	21.8	3.5	Very common
Abdominal pain upper	16.6	0	Very common
Haemorrhoids	15.3	1.4	Very common
Anorectal discomfort	7	0.9	Common
Abdominal discomfort	3.5	0	Common
Skin and subcutaneous tissue disorders			
Dermatitis exfoliative	61.6	13.6	Very common
Hyperhidrosis	14.4	0	Very common
Dry skin	7	0	Common
Keratitis	6.6	0.3	Common
Musculoskeletal and connective tissue disorders			
Back pain	21.8	1.4	Very common
Arthralgia	14	0.3	Very common
Bone pain	9.6	1.4	Common
Pain in extremity	9.6	1.4	Common
Neck pain	7.9	0.6	Common
General disorders and administration site conditions			
Pyrexia	34.5	3.2	Very common
Catheter-related thrombosis	3.5	2	Common

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

Investigations			
Haemoglobin decreased*	97.3	78.5	Very common
ANC decreased*	86.7	85.8	Very common
ALT increased*	84.2	19.4	Very common
AST increased*	73.9	6.4	Very common
Hypokalaemia*	61.7	13.9	Very common
Hyperglycaemia	20.1	7	Very common
Hypernatraemia*	20	1.2	Very common
Electrocardiogram QT prolonged[3]	19.7	5.8	Very common
Activated partial thromboplastin time prolonged	12.7	2.6	Very common
Hypercalcaemia*	6.7	0.6	Common
Weight increased	6.6	0.6	Common

[1]For trial sites in North America, all grades were collected for 13 pre-specified adverse events. For all other adverse events, only grades 3 and 4 were collected. Therefore all grade AEs are summarised only for patients in non-North American trial sites, whereas Grades 3 and 4 are summarised for patients in all trial sites.
[2]This ADR was included after identification in the post-marketing setting. Interstitial lung disease has been derived from post-marketing experience with Rydapt via spontaneous case reports and literature cases. No cases of interstitial lung disease were reported in the phase III study.
[3]This ADR was included after identification in the post-marketing setting.
* Frequency is based on laboratory values.

Advanced SM

Table 4 presents the frequency category of ADRs based on pooled data from two studies in patients with advanced SM.

Table 4 Adverse drug reactions observed in ~~the~~ advanced SM ~~clinical studies~~

Adverse drug reaction	**Rydapt (100 mg twice daily) N=142**		**Frequency category**
	All grades %	**Grades 3/4 %**	
Infections and infestations			
Urinary tract infection	13	2.8	Very common
Upper respiratory tract infection	11	1.4	Very common
Pneumonia	8.5	7.0	Common
Sepsis	7.7	7.7	Common
Bronchitis	5.6	0	Common
Oral herpes	4.9	0	Common
Cystitis	4.2	0	Common
Sinusitis	4.2	0.7	Common
Erysipelas	3.5	1.4	Common
Herpes zoster	3.5	0.7	Common
Blood and lymphatic system disorders			
Febrile neutropenia	7.7	7.0	Common
Immune system disorders			
Hypersensitivity	2.1	0	Common
Anaphylactic shock	0.7	0.7	Uncommon

Nervous system disorders			
Headache	26	1.4	Very common
Dizziness	13	0	Very common
Disturbance in attention	7	0	Common
Tremor	6.3	0	Common
Ear and labyrinth disorders			
Vertigo	4.9	0	Common
Vascular disorders			
Hypotension	9.2	2.1	Common
Haematoma	6.3	0.7	Common
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders			
Dyspnoea	18	5.6	Very common
Cough	16	0.7	Very common
Pleural effusion	13	4.2	Very common
Epistaxis	12	2.8	Very common
Oropharyngeal pain	4.2	0	Common
Interstitial lung disease/Pneumonitis[1]	2.1	0	Common
Gastrointestinal disorders			
Nausea	82	5.6	Very common
Vomiting	68	5.6	Very common
Diarrhoea	51	6.3	Very common
Constipation	29	0.7	Very common
Dyspepsia	5.6	0	Common
Gastrointestinal haemorrhage	4.2	3.5	Common
General disorders and administration site conditions			
Oedema peripheral	35	3.5	Very common
Fatigue	31	8.5	Very common
Pyrexia	27	4.2	Very common
Asthenia	4.9	0.7	Common
Chills	4.9	0	Common
Oedema	4.2	0.7	Common
Investigations			
Hyperglycaemia (non-fasting)*	93.7	19.0	Very common
Absolute lymphocyte decreased*	73.2	45.8	Very common
ANC decreased*	58.5	26.8	Very common
Total bilirubin increased*	40.1	4.9	Very common
Lipase increased*	39.4	17.6	Very common
AST increased*	33.8	2.8	Very common
ALT increased*	33.1	3.5	Very common
Amylase increased*	20.4	7.0	Very common
Electrocardiogram QT prolonged[1]	10.6	0.7	Very common
Weight increased	5.6	2.8	Common
Injury, poisoning and procedural complications			
Contusion	6.3	0	Common
Fall	4.2	0.7	Common

* Frequency is based on laboratory values.
[1]These ADRs were included after identification in the post-marketing setting.

…….

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

העדכונים בעלון לצרכן:

2.לפני השימוש בתרופה

....

ספר מיד לרופא או לרוקח אם יש לך את אחד מהתסמינים הבאים במהלך הטיפול בריידפט:

- אם יש לך חום, כאב גרון או כיבים בפה, מאחר שאלה יכולים להיות סימנים המעידים שרמת תאי הדם הלבנים שלך נמוכה.
- אם יש לך תסמינים חדשים או החמרה בתסמינים כגון חום, שיעול עם או ללא ליחה, כאב בחזה, קשיי נשימה או קוצר נשימה, מאחר שאלה יכולים להיות סימנים של ~~זיהומים או~~ בעיות בתפקוד הריאות.
- אם יש לך כאב בחזה או אי-נוחות, הרגשת סחרור, התעלפות, סחרחורת, שינוי צבע השפתיים, כפות הידיים או כפות הרגליים שלך לכחול, קוצר נשימה או נפיחות (בצקת) של הגפיים התחתונים או של העור שלך, מאחר שאלה יכולים להיות סימנים של בעיות לב.

ייתכן שהרופא שלך יצטרך להתאים, לעצור באופן זמני או להפסיק לחלוטין את הטיפול שלך בריידפט.

.....

4.תופעות לוואי

....

חלק מתופעות הלוואי במטופלים עם לוקמיה מיאלואידית חריפה עלולות להיות חמורות.

פנה מיד לרופא, לרוקח או לאחות אם מופיעה אחת מהתופעות הבאות:

- חולשה, דימום או שטפי דם ספונטניים, זיהומים תכופים עם סימנים כגון חום, צמרמורות, כאב גרון, או כיבים בפה (סימנים של רמה נמוכה של תאי דם).
- חום, שיעול עם או ללא ליחה, כאב בחזה, קשיי נשימה או קוצר נשימה (סימנים של מחלת ריאות לא זיהומית ברקמת הריאה או דלקת ברקמת הריאה)
- קוצר נשימה חמור, נשימה מאומצת ומהירה בצורה יוצאת דופן, סחרחורת, תחושת סחרור, בלבול ועייפות קיצונית (סימנים של תסמונת מצוקת הנשימה החדה~~-~~ acute respiratory distress syndrome)
- זיהומים, חום, לחץ דם נמוך, ירידה במתן שתן, דופק מהיר, נשימה מהירה (סימנים של אלח דם (ספסיס) או אלח דם נויטרופני).

תופעות לוואי אפשריות נוספות במטופלים עם לוקמיה מיאלואדית חריפה

תופעות לוואי נוספות כוללות את התופעות המפורטות מטה. אם אחת מהן מחמירה, פנה לרופא או לרוקח. רוב תופעות הלוואי קלות עד בינוניות ובאופן כללי נעלמות לאחר מספר שבועות של טיפול.

תופעות לוואי שכיחות מאוד (עלולות להשפיע על יותר מ- 1 מתוך 10 מטופלים)

- זיהום במקום הצנתר (קתטר)
- נקודות כראש של סיכה מתחת לעור, אדומות או סגולות, שטוחות
- בעיות הירדמות (קשיי שינה)
- כאב ראש
- קוצר נשימה, נשימה מאומצת
- תוצאות לא תקינות של האלקטרוקרדיוגרמה (אק"ג) אשר יכולות לתת מידע לרופא שלך, שיש לך
- הפרעה בפעילות החשמלית של הלב, שנקראת הארכת מקטע QT
- סחרחורת, תחושת סחרור (לחץ דם נמוך)
- דימומים מהאף
- כאב גרון
- כיבים בפה (סטומטיטיס)
- בחילה, הקאה
- כאב בבטן עליונה
- טחורים

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

- הזעה מוגברת
- פריחה בעור עם קשקשים או קילוף
- כאב גב
- כאב מפרקים (ארתרלגיה)
- חום
- צמא, תפוקת שתן גבוהה, שתן כהה, עור יבש וסמוק (סימנים של רמה גבוהה של סוכר בדם, ידוע כהיפרגליקמיה)
- חולשת שרירים, נמנום, בלבול, פרכוסים, הכרה מעורפלת (סימנים של רמה גבוהה של נתרן בדם, ידוע כהיפרנתרמיה)
- חולשת שרירים, התכווצות שרירים, קצב לב לא תקין (סימנים של רמה נמוכה של אשלגן בדם, ידוע כהיפוקלמיה)
- שטפי דם ודימום (פגם בקרישת דם)
- תוצאות בדיקות דם לא תקינות אשר יכולות לתת מידע לרופא שלך על תפקודם של איברים מסוימים בגוף שלך: רמות גבוהות של אלאנין אמינוטרנספראז (ALT) ו/או אספרטט אמינוטרנספראז (AST) (מעידים על תפקוד הכבד).

.....

חלק מתופעות הלוואי במטופלים עם מסטוציטוזיס מערכתית מתקדמת עלולות להיות חמורות
פנה מיד לרופא, לרוקח או לאחות אם מופיעה אחת מהתופעות הבאות:

- חולשה, דימום או שטפי דם ספונטניים, זיהומים תכופים עם סימנים כגון חום, צמרמורות, כאב גרון או כיבים בפה (סימנים של רמה נמוכה של תאי דם)
- חום, שיעול, קושי או כאב בזמן נשימה, צפצופים, כאב בחזה בזמן נשימה (סימנים של דלקת ריאות)
- חום, שיעול עם או ללא ליחה, כאב בחזה, קשיי נשימה או קוצר נשימה (סימנים של מחלת ריאות לא זיהומית ברקמת הריאה או דלקת ברקמת הריאה)
- זיהומים, חום, סחרחורת, תחושת סחרור, ירידה במתן שתן, דופק מהיר, נשימה מהירה (סימנים של אלח דם (ספסיס) או אלח דם נויטרופני)
- הקאת דם, צואה שחורה או דמית (סימנים של דימום במערכת העיכול).

תופעות לוואי אפשריות נוספות במטופלים עם מסטוציטוזיס מערכתית מתקדמת
תופעות לוואי נוספות כוללות את התופעות המפורטות מטה. אם אחת מהן מחמירה, פנה לרופא או לרוקח.

רוב תופעות הלוואי קלות עד בינוניות ובאופן כללי נעלמות לאחר מספר שבועות של טיפול.

תופעות לוואי שכיחות מאוד (עלולות להשפיע על יותר מ- 1 מתוך 10 מטופלים)

- זיהום בדרכי השתן
- זיהום בדרכי הנשימה העליונות
- כאב ראש
- סחרחורת
- קוצר נשימה, נשימה מאומצת
- שיעול
- הצטברות של נוזל בריאות/בחלל החזה, אשר אם היא חמורה יכולה לגרום לך לקשיים ביכולת הנשימה (תפליט פלאורלי)
- תוצאות לא תקינות של האלקטרוקרדיוגרמה (אק"ג) אשר יכולות לתת מידע לרופא שלך, שיש לך
- הפרעה בפעילות החשמלית של הלב, שנקראת הארכת מקטע QT
- דימומים מהאף
- בחילה, הקאה
- שלשול
- עצירות
- עלייה מהירה במשקל, נפיחות בגפיים (שוקיים, קרסוליים)
- תחושת עייפות מוגברת (תשישות)
- חום
- צמא, תפוקת שתן גבוהה, שתן כהה, עור יבש וסמוק (סימנים של רמה גבוהה של סוכר בדם, ידוע כהיפרגליקמיה)

- עור ועיניים צהובים (סימנים לבילירובין גבוה בדם)
- תוצאות בדיקות דם לא תקינות אשר יכולות לתת מידע לרופא על בעיות אפשריות בלבלב (רמות גבוהות של ליפאז או עמילאז) ובכבד (רמות גבוהות של אלאנין אמינוטרנספראז (ALT) או אספרטט אמינוטרנספראז (AST)).

.....

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