



אוגוסט 2019

רופא/ה, רוקח/ת נכבד/ה,
ברצוננו להודיעך על עדכון בעלונים לרופא ולצרכן של **Xalkori 200 mg** ו- **Xalkori 250 mg**:

המרכיב הפעיל:

Crizotinib 200 mg; Crizotinib 250 mg

Indicated for:

ALK-Positive Metastatic NSCLC

XALKORI is indicated for the treatment of patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) that is anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive.

ROS1-Positive Metastatic NSCLC

XALKORI is indicated for the treatment of patients with metastatic NSCLC whose tumors are ROS1-positive.

להלן העדכונים העיקריים בעלון לרופא:

4.2 Posology and method of administration

Dose Modification

...

Hepatic impairment

~~XALKORI has not been studied in patients with hepatic impairment. As crizotinib is extensively metabolized in the liver, hepatic impairment is likely to increase plasma crizotinib concentrations. Clinical studies excluded patients with AST or ALT greater than 2.5 times ULN, or greater than 5-times ULN, if due to liver metastases. Patients with total bilirubin greater than 1.5 times ULN were also excluded. Therefore, use caution in patients with hepatic impairment.~~

Crizotinib is extensively metabolized in the liver. Treatment with crizotinib should be used with caution in patients with hepatic impairment (see Table 2 and sections 4.4, 4.8 and 5.2).

Based on the National Cancer Institute (NCI) classification:

Hepatic impairment grade	XALKORI Dosing
<u>mild hepatic impairment (either AST > Upper Limit of Normal (ULN) and total bilirubin ≤ULN or any AST and total bilirubin >ULN but ≤1.5 × ULN)</u>	<u>no starting dose adjustment of crizotinib is recommended</u>
<u>moderate hepatic impairment (any AST and total bilirubin >1.5 × ULN and ≤3 × ULN)</u>	<u>The starting crizotinib dose is recommended to be 200 mg twice daily</u>
<u>severe hepatic impairment (any AST and total bilirubin >3 × ULN)</u>	<u>The starting crizotinib dose is recommended to be 250 mg once daily</u>

Crizotinib dose adjustment according to Child-Pugh classification has not been studied in patients with hepatic impairment.

4.3 Contraindications

- Hypersensitivity to crizotinib or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Hepatotoxicity

Drug-induced hepatotoxicity (including cases with fatal outcome) has been reported in patients treated with crizotinib across clinical trials (see section 4.8). Liver function tests including ALT, AST, and total bilirubin should be monitored **once a week** during the first 2 months of treatment, then once a month and as clinically indicated, with more frequent repeat testing for Grades 2, 3 or 4 elevations. For patients who develop transaminase elevations, see section 4.2.

QT interval prolongation

QTc prolongation has been observed in clinical studies in patients treated with crizotinib (see sections 4.8 and 5.2) which may lead to an increased risk for ventricular tachyarrhythmias (e.g., Torsade de Pointes) or sudden death. The benefits and potential risks of crizotinib should be considered before beginning therapy in patients with pre-existing bradycardia, who have a history of or predisposition for QTc prolongation, who are taking antiarrhythmics or other medicinal products that are known to prolong QT interval and in patients with relevant pre-existing cardiac disease and/or electrolyte disturbances. Crizotinib should be administered with caution in these patients and periodic monitoring of electrocardiograms (ECG), electrolytes and renal function is required. When using crizotinib, ECG and electrolytes (e.g., calcium, magnesium, potassium) should be obtained as close as possible prior to the first dose and periodic monitoring with ECGs and electrolytes is recommended, especially at the beginning of treatment in case of vomiting, diarrhoea, dehydration or impaired renal function. Correct electrolytes as necessary. If QTc increases by greater than or equal to 60 msec from baseline but QTc is <500 msec, crizotinib should be withheld and cardiologist advice should be sought. If QTc increases to greater than or equal to 500 msec, cardiologist advice must be immediately sought. For patients who develop QTc prolongation, see sections 4.2, 4.8 and 5.2.

Cardiac failure

In clinical studies with crizotinib and during post marketing surveillance, severe, life-threatening, or fatal adverse reactions of cardiac failure were reported (see section 4.8).

Patients with or without pre-existing cardiac disorders, receiving crizotinib, should be monitored for signs and symptoms of heart failure (dyspnoea, oedema, rapid weight gain from fluid retention). Dosing interruption, dose reduction, or discontinuation should be considered as appropriate if such symptoms are observed.

Neutropenia and leukopenia

In clinical studies with crizotinib in patients with either ALK-positive or ROS1-positive NSCLC, Grade 3 or 4 neutropenia has been very commonly (12%) reported. Grade 3 or 4 leukopenia has been commonly (3%) reported (see section 4.8). Less than 0.5% of patients experienced febrile neutropenia in clinical studies with crizotinib. Complete blood counts including differential white blood cell counts should be monitored as clinically indicated, with more frequent repeat testing if Grade 3 or 4 abnormalities are observed, or if fever or infection occurs (see section 4.2).

Gastrointestinal perforation

In clinical studies with crizotinib, events of gastrointestinal perforations were reported. There were reports of fatal cases of gastrointestinal perforation during post-marketing use of crizotinib (see section 4.8).

Crizotinib should be used with caution in patients at risk for gastrointestinal perforation (e.g., history of diverticulitis, metastases to the gastrointestinal tract, concomitant use of medicinal products with a recognized risk of gastrointestinal perforation).

Crizotinib should be discontinued in patients who develop gastrointestinal perforation. Patients should be informed of the first signs of gastrointestinal perforations and be advised to consult rapidly in case of occurrence.

Renal effects

Blood creatinine increase and creatinine clearance decreased were observed in patients in clinical studies with crizotinib. Renal failure and acute renal failure were reported in patients treated with crizotinib in clinical trials and during post marketing. Cases with fatal outcome, cases requiring hemodialysis and cases of grade 4 hyperkalemia were also observed. Monitoring of patients for renal function at baseline and during therapy with crizotinib is recommended, with particular attention to those who have risk factors or previous history of renal impairment (see section 4.8).

Drug-drug interactions

The concomitant use of crizotinib with strong CYP3A4 inhibitors or with strong and moderate CYP3A4 inducers should be avoided (see section 4.5).

...

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Pharmacokinetic interactions

Agents that may increase crizotinib plasma concentrations

Coadministration of crizotinib with strong CYP3A inhibitors is expected to increase crizotinib plasma concentrations. Coadministration of a single 150 mg oral dose of crizotinib in the presence of ketoconazole (200 mg twice daily), a strong CYP3A inhibitor, resulted in increases in crizotinib systemic exposure, with crizotinib area-under-the-plasma-concentration versus time curve from time zero to infinity (AUC_{inf}) and maximum observed plasma concentration (C_{max}) values that were approximately 3.2-fold and 1.4-fold, respectively, those seen when crizotinib was administered alone.

Coadministration of repeated doses of crizotinib (250 mg once daily) with repeated doses of itraconazole (200 mg once daily), a strong CYP3A inhibitor, resulted in increases in crizotinib steady-state AUC_{tau} and C_{max} , that were approximately 1.6-fold and 1.3-fold, respectively, those seen when crizotinib was administered alone.

Therefore, the concomitant use of strong CYP3A inhibitors (including but not limited to atazanavir, ritonavir, **cobicistat**, itraconazole, ketoconazole, **posaconazole**, voriconazole, clarithromycin, telithromycin, and **erythromycin**) should be avoided. Unless the potential benefit to the patient outweighs the risk, in which case patients should be closely monitored for crizotinib adverse events (see section 4.4).

Physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) simulations predicted a 17% increase in crizotinib steady-state AUC after treatment with the moderate CYP3A inhibitors, diltiazem or verapamil. Caution is therefore recommended in case of coadministration of crizotinib with moderate CYP3A inhibitors.

Grapefruit or grapefruit juice may also increase plasma concentrations of crizotinib and should be avoided (see sections 4.2 and 4.4).

Agents whose plasma concentrations may be altered by crizotinib

Following 28 days of crizotinib dosing at 250 mg taken twice daily in cancer patients, the oral midazolam AUC_{inf} was 3.7-fold of those seen when midazolam was administered alone, suggesting that crizotinib is a moderate inhibitor of CYP3A. Therefore, coadministration of crizotinib with CYP3A substrates with narrow therapeutic indices, including but not limited to alfentanil, cisapride, cyclosporine, ergot derivatives, fentanyl, pimozide, quinidine, sirolimus, and tacrolimus should be avoided (see section 4.4). If the combination is needed, then close clinical monitoring should be exercised.

In vitro studies indicated that crizotinib is an inhibitor of CYP2B6. Therefore, crizotinib may have the potential to increase plasma concentrations of coadministered drugs that are metabolized by CYP2B6 (e.g., bupropion, efavirenz).

In vitro studies in human hepatocytes indicated that crizotinib may induce pregnane X receptor (PXR)- and constitutive androstane receptor (CAR)-regulated enzymes (e.g., CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, UGT1A1). However, there was no observed induction *in vivo* when crizotinib was coadministered with the CYP3A probe substrate midazolam. Caution should be exercised in administering crizotinib in combination with medicinal products that are predominantly metabolised by these enzymes. Of note, the effectiveness of concomitant administration of oral contraceptives may be reduced.

In vitro studies indicated that crizotinib is a weak inhibitor of uridine diphosphate glucuronosyltransferase (UGT)1A1 and UGT2B7. Therefore, crizotinib may have the potential to increase plasma concentrations of coadministered drugs that are metabolized predominantly by UGT1A1 (e.g., raltegravir, irinotecan) or UGT2B7 (e.g., morphine, naloxone).

Based on an *in vitro* study, crizotinib is predicted to inhibit intestinal P-gp. Therefore, administration of crizotinib with medicinal products that are substrates of P-gp (e.g., digoxin, dabigatran, colchicine, pravastatin) may increase their therapeutic effect and adverse reactions. Close clinical surveillance is recommended when crizotinib is administered with these medicinal products.

Crizotinib is an inhibitor of OCT1 and OCT2 *in vitro*. Therefore, crizotinib may have the potential to increase plasma concentrations of coadministered drugs that are substrates of OCT1 or OCT2 (e.g., metformin, procainamide).

...

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Contraception in males and females

Women of childbearing potential should be advised to avoid becoming pregnant while receiving XALKORI.

Adequate contraceptive methods should be used during therapy, and for at least 90 days after completing therapy (see section 4.5).

...

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Caution should be exercised when driving or operating machines as patients may experience symptomatic bradycardia (e.g., syncope, dizziness, hypotension), vision disorder, or fatigue while taking XALKORI (see sections 4.2, 4.4 and 4.8).

4.8 Undesirable effects

...

Tabulated list of adverse reactions

Table 3 presents adverse reactions reported in 1722 patients with either ALK-positive or ROS1-positive advanced NSCLC who received crizotinib across 2 randomised Phase 3 studies (1007 and 1014) and 2 single-arm clinical studies (1001 and 1005) (see section 5.1).

The most frequent adverse reactions ($\geq 3\%$, all-causality frequency) associated with dosing interruptions were neutropenia (11%), elevated transaminases (7%), vomiting (5%), and nausea (4%). The most frequent adverse reactions ($\geq 3\%$, all-causality frequency) associated with dose reductions were elevated transaminases (4%) and neutropenia (3%). All-causality adverse events associated with permanent treatment discontinuation occurred in 302 (18%) patients of which the most frequent ($\geq 1\%$) were interstitial lung disease (1%) and elevated transaminases (1%).

The adverse reactions listed in Table 3 are presented by system organ class and frequency categories, defined using the following convention: very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$), very rare ($< 1/10,000$), not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

Table 3. Adverse reactions reported in crizotinib clinical studies (N=1722)

System organ class	Very common	Common	Uncommon
Blood and lymphatic system disorders	Neutropenia ^a (22%) Anaemia ^b (15%) Leukopenia ^c (15%)		
Metabolism and nutrition disorders	Decreased appetite (30%)	Hypophosphataemia (6%)	
Nervous system disorders	Neuropathy ^d (25%) Dysgeusia (21%)		
Eye disorders	Vision disorder ^e (63%)		
Cardiac disorders	Dizziness ^f (26%) Bradycardia ^g (13%)	Cardiac failure ^h (1%) Electrocardiogram QT prolonged (4%) Syncope (3%)	
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		Interstitial lung disease ⁱ (3%)	
Gastrointestinal disorders	Vomiting (51%) Diarrhoea (54%) Nausea (57%) Constipation (43%) Abdominal pain ^j (21%)	Oesophagitis ^k (2%) Dyspepsia (8%)	Gastrointestinal perforation ^l (<1%)
Hepatobiliary disorders	Elevated transaminases ^m (32%)	Blood alkaline phosphatase increased (7%)	Hepatic failure (<1%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	Rash (13%)		
Renal and urinary disorders		Renal cyst ⁿ (3%) Blood creatinine increased ^o (8%)	Acute renal failure (<1%) Renal failure (<1%)
General disorders and administration site conditions	Oedema ^p (47%) Fatigue (30%)		
Investigations		Blood testosterone decreased ^q (2%)	

Event terms that represent the same medical concept or condition were grouped together and reported as a single adverse drug reaction in Table 3. Terms actually reported in the study up to the data cutoff date and contributing to the relevant adverse drug reaction are indicated in parentheses, as listed below.

- Neutropenia (Febrile neutropenia, Neutropenia, Neutrophil count decreased).
- Anaemia (Anaemia, Haemoglobin decreased, Hypochromic anaemia).
- Leukopenia (Leukopenia, White blood cell count decreased).
- Neuropathy (Burning sensation, Dysaesthesia, Formication, Gait disturbance, Hyperaesthesia, Hypoaesthesia, Hypotonia, Motor dysfunction, Muscle atrophy, Muscular weakness, Neuralgia, Neuritis, Neuropathy peripheral, Neurotoxicity, Paraesthesia, Peripheral motor neuropathy, Peripheral sensorimotor neuropathy, Peripheral sensory neuropathy, Peroneal nerve palsy, Polyneuropathy, Sensory disturbance, Skin burning sensation).
- Vision disorder (Diplopia, Halo vision, Photophobia, Photopsia, Vision blurred, Visual acuity reduced, Visual brightness, Visual impairment, Visual perseveration, Vitreous floaters).
- Dizziness (Balance disorder, Dizziness, Dizziness postural, Presyncope).
- Bradycardia (Bradycardia, Heart rate decreased, Sinus bradycardia).
- Cardiac failure (Cardiac failure, Cardiac failure congestive, Ejection fraction decreased, Left ventricular failure, Pulmonary oedema). Across clinical studies (n=1722), 19 (1.1%) patients treated with crizotinib had any grade cardiac failure, 8 (0.5%) patients had Grade 3 or 4, and 3 (0.2%) patients had fatal outcome.
- Interstitial lung disease (Acute respiratory distress syndrome, Alveolitis, Interstitial lung disease, Pneumonitis).

- j. Abdominal pain (Abdominal discomfort, Abdominal pain, Abdominal pain lower, Abdominal pain upper, Abdominal tenderness).
- k. Oesophagitis (Oesophagitis, Oesophageal ulcer).
- l. Gastrointestinal perforation (Gastrointestinal perforation, Intestinal perforation, Large intestine perforation).
- m. Elevated transaminases (Alanine aminotransferase increased, Aspartate aminotransferase increased, Gamma-glutamyltransferase increased, Hepatic enzyme increased, Hepatic function abnormal, Liver function test abnormal, Transaminases increased).
- n. Renal cyst (Renal abscess, Renal cyst, Renal cyst haemorrhage, Renal cyst infection).
- o. Blood creatinine increased (blood creatinine increased, creatinine renal clearance decreased).
- p. Oedema (Face oedema, Generalised oedema, Local swelling, Localised oedema, Oedema, Oedema peripheral, Periorbital oedema).
- q. Blood testosterone decreased (Blood testosterone decreased, Hypogonadism, Secondary hypogonadism).

Description of selected adverse reactions

..

Gastrointestinal effects

Nausea (57%), diarrhoea (54%), vomiting (51%), and constipation (43%) were the most commonly reported all-causality gastrointestinal events. Most events were mild to moderate in severity. Median times to onset for nausea and vomiting were 3 days, and these events declined in frequency after 3 weeks of treatment. Supportive care should include the use of antiemetic medicinal products. Median times to onset for diarrhoea and constipation were 13 and 17 days, respectively. Supportive care for diarrhoea and constipation should include the use of standard antidiarrhoeal and laxative medicinal products, respectively.

In clinical studies with crizotinib, events of gastrointestinal perforations were reported. There were reports of fatal cases of gastrointestinal perforation during post-marketing use of crizotinib (see section 4.4).

...

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Any suspected adverse event should be reported to the Ministry of Health according to the National Regulation by using an online form: <https://sideeffects.health.gov.il/>.

להלן העדכונים העיקריים בעלון לצרכן:

2. לפני שימוש בתרופה

אין להשתמש בתרופה אם:

- אתה רגיש (אלרגי) לקריזוטיניב או לכל אחד מהמרכיבים האחרים של תרופה זו (מפורטים בסעיף 6).

אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה

לפני הטיפול בקסאלקורי, ספר לרופא אם:

- היו לך בעבר בעיות בקיבה או במעי כגון נקב, או אם יש לך מצבים הגורמים לדלקת תוך בטנית (diverticulitis), או אם יש לך סרטן מפושט בבטן (גרורות).

...

תרופות אחרות וקסאלקורי

אם אתה לוקח, או לקחת לאחרונה, תרופות אחרות כולל תרופות ללא מרשם ותוספי תזונה, ספר על כך לרופא או לרוקח.

במיוחד, התרופות הבאות יכולות לעלות את הסיכון לתופעות לוואי עם קסאלקורי:

- קלאריתרומיצין, טליטרטמיצין, אריתרומיצין, אנטיביוטיקות המשמשות לטיפול בזיהום בקטריאלי.
- קטוקונאזול, איטראקונאזול, פוסאקונאזול, ווריקונאזול, המשמשות לטיפול בזיהומים פטרייתיים.

- אטאזאנביר, ריטונאביר, קוביסיסטאט, המשמשות לטיפול בזיהום של HIV/ באיידס.

...

קסאלקורי עלולה לגרום לעליה בתופעות הלוואי המיוחסות לתרופות הבאות:

- אלפנטניל ואופיאטים קצרי פעולה אחרים כגון פנטניל (משככי כאבים המשמשים בהליכים ניתוחיים).
- כינידין, דיגוקסין, דיזופיראמיד, אמיודארון, סוטלול, דופטיליד, איבוטיליד, וראפאמיל, דילטיאזם, המשמשות לטיפול בבעיות לבביות.
- מטפורמין, המשמשת לטיפול בסוכרת.
- פרוקאינאמיד, המשמשת לטיפול באריתמיה לבבית.
- ציסאפריד, המשמשת לטיפול בבעיות בקיבה.
- דביגטראן, מדלל דם המשמש להאטת קרישת הדם.
- קולכיצין, המשמשת לטיפול בשגדון.
- פראבאסטאטין, המשמשת להורדת רמות כולסטרול.
- קלונידין, גואנפצין, המשמשות לטיפול ביתר לחץ דם.
- מפלוקווין, המשמשת למניעת מלריה.
- פילוקארפין, המשמשת לטיפול בגלאוקומה (מחלת עיניים חמורה).
- מעכבי אצטילכולין אסטרז, המשמשים לשחזור תפקוד השריר.
- אנטי פסיכואטיים, המשמשות לטיפול בבעיות בבריאות הנפש.
- מוקסיפילוקסצין, המשמשת לטיפול בזיהומים בקטריאליים.
- מתדון, המשמשת לטיפול בכאב ולטיפול בתלות אופיאידית.
- בופרופיון, המשמשת לטיפול בדיכאון ובהפסקת עישון.
- אפאבירנז, ראלטגראביר, המשמשות לטיפול בזיהום של HIV.
- אירינוטקאן, תרופה כימותרפית המשמשת לטיפול בסרטן המעי הגס ופי הטבעת.
- מורפין, המשמשת לטיפול בכאב אקוטי וכאב הנובע מסרטן.
- נלוקסון, המשמשת לטיפול בהתמכרות וגמילה מתרופות אופיאטיות.

יש להימנע משימוש בתרופות אלה במהלך הטיפול שלך עם קסאלקורי.

גלולות למניעת הריון

אם את נוטלת קסאלקורי בעודך נוטלת גלולות למניעת הריון, הגלולות למניעת הריון עלולות להיות לא יעילות.

הריון והנקה

פני לרופא או לרוקח לפני נטילת תרופה זו אם את בהריון, עלולה להרות או מניקה.

לנשים ולגברים שלהם בנות זוג שיכולות להיכנס להריון מומלץ לא להרות במהלך הטיפול עם קסאלקורי, מכיוון שהתרופה זו עלולה לפגוע בתינוק. אם יתכן כי האדם הלוקח את התרופה עלול להיכנס להריון או לו בת זוג היכולה להרות, עליהם להשתמש באמצעי מניעה מתאימים במהלך הטיפול ולפחות 90 ימים לאחר סיום הטיפול מכיוון שגלולות למניעת הריון עלולות לא להיות יעילות בזמן נטילת קסאלקורי.

אין להניק במהלך הטיפול עם קסאלקורי. קסאלקורי עלולה לפגוע בתינוק היונק.

אם את בהריון או מניקה, חושבת שיתכן ואת בהריון או מתכננת להרות, פני לרופא או לרוקח שלך לקבלת יעוץ לפני נטילת תרופה זו.

4. תופעות לוואי

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

חלק מתופעות הלוואי עלולות להיות חמורות. יש לפנות מיד לרופא אם אתה חווה אחת מתופעות הלוואי החמורות הבאות (ראה גם סעיף 2):

ירידה במספר כדוריות הדם הלבנות (כולל נייטרופילים)

יש לפנות מיד לרופא אם אתה חווה חום או זיהום. יתכן והרופא שלך ינחה אותך לבצע בדיקות דם,

ואם התוצאות חריגות, יתכן והרופא שלך יחליט להפחית את המנה של קסאלקורי.

...

תופעות לוואי אחרות של קסאלקורי יכולות לכלול:

תופעות לוואי שכיחות מאוד (עשויות להופיע ביותר מ-1 מכל 10 אנשים)

- בעיות ראייה (ראיית הבזקי אור, ראייה מטושטשת או ראייה כפולה, לעתים קרובות מתחיל מיד לאחר תחילת הטיפול עם קסאלקורי).
- חריגות בבדיקות דם לבדיקת תפקודי כבד
- ירידה בתאבון
- עייפות
- סחרחורת
- שינוי בחוש הטעם
- כאב בבטן
- ירידה במספר תאי הדם האדומים (אנמיה)
- פריחה בעור
- ירידה בקצב לב

תופעות לוואי שכיחות (עשויות להופיע ב-עד 1 מכל 10 אנשים)

- הפרעות בעיכול
- עליה ברמות הקריאטינין בדם (יכול להעיד כי הכליות אינן מתפקדות כראוי)
- עליה ברמות האנזים אלקליין פוספט בדם (אינדיקטור של פגיעה באיבר או פציעה, בעיקר כבד, לבלב, עצם, בלוטת התריס או כיס המרה)
- היפופוספטמיה (רמות נמוכות של פוספט בדם העלולות לגרום לבלבול או חולשת שרירים).
- שקיקים של נוזל בתוך הכליות (ציסטות בכליה)
- עילפון
- דלקת של הוושט (צינור הבליעה)
- ירידה ברמות הטסטוסטרון, הורמון המין הגברי
- כשל לבבי

תופעות לוואי שאינן שכיחות (עשויות להופיע ב-עד 1 מכל 100 אנשים)

- נקבוב בקיבה או במעי

אם אחת מתופעות הלוואי מחמירה, או כאשר אתה סובל מתופעת לוואי שלא הוזכרה בעלון, עליך להתייעץ עם הרופא.

ניתן לדווח על תופעות לוואי למשרד הבריאות באמצעות לחיצה על הקישור "דיווח על תופעות לוואי עקב טיפול תרופתי" שנמצא בדף הבית של אתר משרד הבריאות (www.health.gov.il) המפנה לטופס המקוון לדיווח על תופעות לוואי או ע"י כניסה לקישור: <https://sideeffects.health.gov.il>.

השינויים המודגשים ברקע צהוב מהווים החמרה. כמו כן, בוצעו שינויים נוספים הכוללים תוספת מידע, השמטת מידע ועדכוני נוסח שאינם מהווים החמרה. העלונים המעודכנים זמינים באתר משרד הבריאות.

<https://www.old.health.gov.il/units/pharmacy/trufot/index.asp?safa=h>

לחילופין, לקבלת עלון מלא מודפס ניתן לפנות לחברת פיזר פרמצבטיקה ישראל בע"מ, שנקר 9, ת.ד. 12133 הרצליה פיתוח, 46725.

בברכה,
מרגריטה פולישצ'וק
רוקחת ממונה