

תאריך: פברואר 2020

רופא /ה, רוקח/ת נכבד/ה
חברת טבע מודיעה שמשרד הבריאות אישר את העדכונים הבאים בעלון לצרכן ובעלון לרופא של התכשיר

ניאוטיגאזון 10 מ"ג , 25 מ"ג קפסולות Neotigason 10 mg and 25mg capsules

Contains: Acitretin 10mg
Acitretin 25mg

התוויה כפי שאושרה בתעודת הרישום:

Severe disorders of keratinization such as erythrodermic psoriasis local or generalized pustular psoriasis congenital ichthyosis pityriasis rubra pilaris darier's disease.

ברצוננו להודיע שהעלון לרופא והעלון לצרכן עודכנו, בפירוט שלהלן כלולים העדכונים העיקריים בלבד (תוספות והחמרות מסומנות באדום והסרות מידע כטקסט מחוק). למידע מלא יש לעיין בעלון:

עדכונים בעלון לרופא

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section "Undesirable effects" for how to report adverse reactions.

(...)

2 QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

10 mg Capsules:

Each capsule, ~~hard~~-contains Acitretin 10mg. ~~25mg Capsules~~

25 mg Capsules:

Each capsule, contains Acitretin 25mg

Excipients with known affect: include glucose Glucose and sodium (see section 4.3 *Contraindications*).

This medicine contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per capsule, that is to say essentially 'sodium-free'.

For a full list of excipients, see section 6.1 List of excipients.

3 PHARMACEUTICAL FORM


Capsules for oral administration

10 mg Capsules:

~~Capsules with brown cap and white body with  printed in black on the cap and “10” printed in black on the body, containing 10mg acitretin.~~

Hard gelatin capsules with white body and brown cap with “10” printed in black on the body, containing 10mg acitretin.

25mg Capsules:

~~Capsules with brown cap and yellow body with  printed in black on the cap and “25” printed in black on the body, containing 25mg acitretin.~~

Hard gelatin capsules with yellow body and brown cap with “25” printed in black on the body, containing 25mg acitretin.

4.2 Posology and method of administration

Acitretin Neotigason should only be prescribed by physicians who are experienced in the use of systemic retinoids and understand the risk of teratogenicity associated with acitretin therapy (see Section 4.6).

~~Neotigason capsules are for oral administration.~~

Adults

(...)

The maintenance dose must be based on clinical efficacy and tolerability.

(...)

~~Paediatric population~~ *Children*

In view of possible severe side-effects associated with long-term treatment, Neotigason is contra-indicated in children unless, in the opinion of the physician, the benefits significantly outweigh the risks.

Neotigason should be used only when all alternative therapies have proved inadequate.

(...)

Method of administration

Neotigason capsules are for oral administration.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance, to other retinoids or to any of the excipients listed in section 6.1.

~~Acitretin Neotigason~~ is highly teratogenic and must not be used by women who are pregnant. The same applies to women of childbearing potential unless strict contraception is practiced 4 weeks before, during and for 2 3 years after treatment (see section 4.6).

(...)

An increased risk of hepatitis has been reported following the concomitant use of methotrexate and etretinate. Consequently, the concomitant use of methotrexate and Neotigason ~~should be avoided~~ **is contraindicated** (see section 4.5).

Concomitant administration of Neotigason with other retinoids or Vitamin A is contraindicated due to the risk of hypervitaminosis A.

~~Owing to the presence of glucose, patients with rare glucose-galactose malabsorption should not take this medicine.~~

~~Neotigason is contra-indicated in cases of hypersensitivity to the preparation (acitretin or excipients) or to other retinoids.~~

~~Owing to the presence of glucose, patients with rare glucose-galactose malabsorption should not take this medicine.~~

4.4 Special warnings and precautions for use

Teratogenic effects

Neotigason is a powerful human teratogen inducing a high frequency of severe and life threatening birth defects.

Neotigason is strictly contraindicated in:

- Pregnant women.

- Women of childbearing potential unless all of the conditions of the Pregnancy Prevention Programme are met.

Pregnancy Prevention Programme

This medicinal product is TERATOGENIC.

Neotigason is contra-indicated in women of childbearing potential unless the following conditions of the Pregnancy Prevention Programme are met:

• She has severe forms of psoriasis (erythrodermic psoriasis, local or generalized pustular psoriasis) or severe keratinization disorders (congenital ichthyosis, pityriasis rubra pilaris, Darier's disease, other disorders of keratinization which may be resistant to other therapies) (see section "Indications").

- The potential for pregnancy must be assessed for all female patients.
- She understands the teratogenic risk.
- She understands the need for rigorous follow-up on a monthly basis.
- She understands and accepts the need for effective contraception, without interruption, 1 month before starting treatment, throughout the entire duration of treatment and for **3 years** after the end of treatment. At least one highly effective method of contraception (i.e. a user-independent form) or two complementary user-dependent forms of contraception should be used.
- Individual circumstances should be evaluated in each case, when choosing the contraception method, involving the patient in the discussion, to guarantee her engagement and compliance with the chosen measures.
- Even if she has amenorrhea she must follow all the advice on effective contraception.
- She is informed and understands the potential consequences of pregnancy and the need to rapidly consult if there is a risk of pregnancy or if she might be pregnant.
- She understands the need and accepts to undergo regular pregnancy testing before, ideally monthly during treatment and periodically with 1-3 monthly intervals for a period of **3 years** after stopping treatment (see section “Fertility, pregnancy and lactation” and 5.2 in the SPC).
- She has acknowledged that she has understood the hazards and necessary precautions associated with the use of Neotigason.

These conditions also concern women who are not currently sexually active unless the prescriber considers that there are compelling reasons to indicate that there is no risk of pregnancy.

The prescriber must ensure that:

- The patient complies with the conditions for pregnancy prevention as listed above, including confirmation that she has an adequate level of understanding.
- The patient has acknowledged the aforementioned conditions.
- The patient understands that she must consistently and correctly use one highly effective method of contraception (i.e. a user-independent form) or two complementary user-dependent forms of contraception, for at least 1 month prior to starting treatment and is continuing to use effective contraception throughout the treatment period and for at least **3 years** after cessation of treatment.

- Negative pregnancy test results have been obtained before, during and periodically with 1-3 monthly intervals for a period of **3 years** after stopping treatment. The dates and results of pregnancy tests should be documented.

If pregnancy occurs in a woman treated with Neotigason, treatment must be stopped and the patient should be referred to a physician specialised or experienced in teratology for evaluation and advice.

If pregnancy occurs after stopping treatment there remains a risk of severe and serious malformation of the foetus. This risk persists until the product has been completely eliminated, which is within **3 years** following the end of treatment.

Contraception

Female patients must be provided with comprehensive information on pregnancy prevention and should be referred for contraceptive advice if they are not using effective contraception. If the prescribing physician is not in a position to provide such information the patient should be referred to the relevant healthcare professional.

As a minimum requirement, female patients of childbearing potential must use at least one highly effective method of contraception (i.e. a user-independent form), or two complementary user-dependent forms of contraception.

Contraception should be used for at least 1 month prior to starting treatment, throughout treatment and continue for at least **3 years** after stopping treatment with Neotigason, even in patients with amenorrhea.

Individual circumstances should be evaluated in each case, when choosing the contraception method involving the patient in the discussion, to guarantee her engagement and compliance with the chosen measures.

Pregnancy testing

According to local practice, medically supervised pregnancy tests with a minimum sensitivity of 25mUI/mL are recommended to be performed, as follows.

Prior to starting therapy

At least one month after the patient has started using contraception, and shortly (preferably a few days) prior to the first prescription, the patient should undergo a medically supervised pregnancy test. This test should ensure the patient is not pregnant when she starts treatment with Neotigason.

Follow-up visits

Follow-up visits should be arranged at regular intervals, ideally monthly. The need for repeated medically supervised pregnancy tests every month should be determined according to local practice including consideration of the patient's sexual activity, recent menstrual history (abnormal menses, missed periods or amenorrhea) and method of contraception.

Where indicated, follow-up pregnancy tests should be performed on the day of the prescribing visit or in the 3 days prior to the visit to the prescriber.

End of treatment

Women should undergo pregnancy test periodically with 1-3 monthly intervals for a period of 3 years after stopping treatment.

Prescribing and dispensing restrictions

For women of childbearing potential, the prescription duration of Neotigason should ideally be limited to 30 days in order to support regular follow up, including pregnancy testing and monitoring. Ideally, pregnancy testing, issuing a prescription and dispensing of Neotigason should occur on the same day.

This monthly follow-up will allow ensuring that regular pregnancy testing and monitoring is performed and that the patient is not pregnant before receiving the next cycle of medication.

Male patients

The available data suggest that the level of maternal exposure from the semen of the patients receiving Neotigason is not of a sufficient magnitude to be associated with the teratogenic effects of Neotigason. Male patients should be reminded that they must not share their medication with anyone, particularly not females.

Additional precautions

Patients should be instructed never to give this medicinal product to another person and to return any unused capsules to their pharmacist at the end of treatment.

Patients should not donate blood during therapy and for 3 years following discontinuation of acitretin because of the potential risk to the foetus of a pregnant transfusion recipient.

~~Neotigason should only be prescribed by physicians who are experienced in the use of systemic retinoids and understand the risk of teratogenicity associated with acitretin therapy.~~

~~Neotigason is highly teratogenic. The risk of giving birth to a deformed child is exceptionally high if Neotigason is taken before or during pregnancy, no matter for how long or at what dosage. Foetal exposure to Neotigason always involves a risk of congenital malformation.~~

~~Neotigason is contra-indicated in women of childbearing potential unless the following criteria are met:~~

- ~~1. Pregnancy has been excluded before instituting therapy with Neotigason (negative pregnancy test within 2 weeks prior to therapy). Whenever practicable a monthly repetition of the pregnancy test is recommended during therapy.~~

- ~~2.—She starts Neotigason therapy only on the second or third day of the next menstrual cycle.~~
- ~~3.—Having excluded pregnancy, any woman of childbearing potential who is receiving Neotigason must practice effective contraception for at least one month before treatment, during the treatment period and for at least 2 years following its cessation.~~

~~Even female patients who normally do not practice contraception because of a history of infertility should be advised to do so, while taking Neotigason.~~
- ~~4.—The same effective and uninterrupted contraceptive measures must also be taken every time therapy is repeated, however long the intervening period may have been, and must be continued for 2 years afterwards.~~
- ~~5.—Any pregnancy occurring during treatment with Neotigason, or in the 2 years following its cessation, carries a high risk of severe foetal malformation. Therefore, before instituting Neotigason the treating physician must explain clearly and in detail what precautions must be taken. This should include the risks involved and the possible consequences of pregnancy occurring during Neotigason treatment or in the 2 years following its cessation.~~
- ~~6.—She is reliable and capable of understanding the risk and complying with effective contraception, and confirms that she has understood the warnings.~~

Educational material

In order to assist prescribers, pharmacists and patients in avoiding foetal exposure to acitretin the Marketing Authorisation Holder will provide educational material to reinforce the warnings about the teratogenicity of acitretin, to provide advice on contraception before therapy is started and to provide guidance on the need for pregnancy testing.

Full patient information about the teratogenic risk and the strict pregnancy prevention measures **as specified in the Pregnancy Prevention Programme** should be given by the physician to all patients, both male and female.

Psychiatric disorders

Depression, depression aggravated, anxiety, and mood alterations have been reported in patients treated with systemic retinoids, including acitretin.

Particular care should be taken in patients with a history of depression. Patients should be monitored for signs of depression and referred for appropriate treatment if necessary.

Awareness by family or friends may be useful to detect mental health deterioration.

~~Due to the risk of foetal malformations, the medicine must not be passed on to other people. Unused or expired products should be returned to a pharmacy for disposal. If oral contraception is chosen as the most appropriate contraceptive method for women undergoing retinoid treatment, then a combined oestrogen-progestogen formulation is recommended.~~

~~Women of childbearing potential must not receive blood from patients being treated with acitretin. Theoretically there would be a small risk to a woman in the first trimester of pregnancy who received blood donated by a patient on Neotigason therapy. Therefore donation of blood by a patient being treated with acitretin is prohibited during and for two years after completion of treatment with acitretin.~~

Clinical evidence has shown that etretinate can be formed with concurrent ingestion of acitretin and alcohol. Etretinate is highly teratogenic and has a longer half-life (approximately 120 days) than acitretin.

Women of childbearing age must ~~therefore~~ not consume alcohol (in drinks, food or medicines) during treatment with acitretin and for 2 months after cessation of acitretin therapy. Contraceptive measures and pregnancy tests must also be taken for 2 years after completion of acitretin treatment (see section 4.6 and 5.2).

~~Acitretin has been shown to affect diaphyseal and spongy bone adversely in animals at high doses in excess of those recommended for use in man. Since skeletal hyperostosis and extraosseous calcification have been reported following long-term treatment with etretinate in man, this effect should be expected with acitretin therapy.~~

Hepatic function should be checked before starting treatment with Neotigason, every 1 - 2 weeks for the first 2 months after commencement and then every 3 months during treatment. If abnormal results are obtained, weekly checks should be instituted. If hepatic function fails to return to normal or deteriorates further, Neotigason must be withdrawn. In such cases it is advisable to continue monitoring hepatic function for at least 3 months (see section 4.8).

Serum cholesterol and serum triglycerides (fasting values) must be monitored before starting treatment, one month after the commencement and then every 3 months during treatment. Neotigason treatment should be discontinued in case of uncontrolled levels of hypertriglyceridemia or if symptoms of pancreatitis occur.

Decreased night vision has been reported with acitretin therapy. Patients should be advised of this potential problem and warned to be cautious when driving or operating any vehicle at night. Visual problems should be carefully monitored (see section 4.8).

There have been rare reports of benign intracranial hypertension. Patients with severe headache, nausea, vomiting, and visual disturbances should discontinue acitretin immediately and be referred for neurologic evaluation and care (see section 4.8).

In adults, especially elderly, receiving long-term treatment with Neotigason, appropriate examinations should be periodically performed in view of possible ossification abnormalities (see section 4.8). Any patients complaining of atypical musculo-skeletal symptoms on treatment with Neotigason should be promptly and fully investigated to exclude possible acitretin-induced bone changes. If clinically significant bone or joint changes are found, Neotigason therapy should be discontinued.

Paediatric population

Since there have been occasional reports of bone changes in children, including premature epiphyseal closure, skeletal hyperostosis and extraosseous calcification after long-term treatment with etretinate, these effects may be expected with acitretin. Neotigason therapy in children is not, therefore, recommended. If, in exceptional circumstances, such therapy is undertaken the child should be carefully monitored for any abnormalities of musculo-skeletal development and growth parameters and bone development must be closely monitored.

It should be emphasized that, at the present time, not all the consequences of life-long administration of acitretin are known.

~~In adults, especially elderly, receiving long-term treatment with Neotigason, appropriate examinations should be periodically performed in view of possible ossification abnormalities (see section 4.8 Undesirable effects). Any patients complaining of atypical musculo-skeletal symptoms on treatment with Neotigason should be promptly and fully investigated to exclude possible acitretin-induced bone changes. If clinically significant bone or joint changes are found, Neotigason therapy should be discontinued.~~

(...)

Treatment with high dose retinoids can cause mood changes including irritability, aggression and depression.

~~Hepatic function should be checked before starting treatment with Neotigason, every 1—2 weeks for the first 2 months after commencement and then every 3 months during treatment. If abnormal results are obtained, weekly checks should be instituted. If hepatic function fails to return to normal or deteriorates further, Neotigason must be withdrawn. In such cases it is advisable to continue monitoring hepatic function for at least 3 months (see section 4.8).~~

Serum cholesterol and serum triglycerides (fasting values) must be monitored, before starting treatment, one month after the commencement and then every 3 months during treatment especially in high-risk patients (disturbances of lipid metabolism, diabetes mellitus, obesity, alcoholism) and during long-term treatment.

High risk patients:

In patients with diabetes, alcoholism, obesity, cardiovascular risk factors or a lipid metabolism disorder undergoing treatment with acitretin, more frequent checks are necessary of serum values for lipids and/or glycaemia and other cardiovascular risk indicators, e.g.

blood pressure. In diabetics, retinoids can either improve or worsen glucose tolerance. Blood-sugar levels must therefore be checked more frequently than usual in the early stages of treatment.

For all high risk patients where cardiovascular risk indicators fail to return to normal or deteriorate further, dose reduction or withdrawal of acitretin should be considered.

In diabetic patients, retinoids can alter glucose tolerance. Blood sugar levels should therefore be checked more frequently than usual at the beginning of the treatment period.

Very rare cases of Capillary Leak Syndrome / retinoic acid syndrome have been reported from world-wide post marketing experience.

Very rare cases of Exfoliative dermatitis have been reported from world-wide post marketing experience

Neotigason should only be prescribed by physicians who are experienced in the use of systemic retinoids and understand the risk of teratogenicity associated with acitretin therapy. Neotigason is highly teratogenic. The risk of giving birth to a deformed child is exceptionally high if Acitretin is taken before or during pregnancy, no matter for how long or at what dosage. Foetal exposure to Neotigason always involves a risk of congenital malformation.

Primary contraceptive method is a combination hormonal contraceptive product or an intrauterine device and it is recommended that a condom or diaphragm (cap) is also used. Low dose progesterone-only products (minipills) are not recommended due to indications of possible interference with their contraceptive effect.

~~Patients should be warned of the possibility of alopecia occurring (see section 4.8 Undesirable effects).~~

~~Decreased night vision has been reported with acitretin therapy. Patients should be advised of this potential problem and warned to be cautious when driving or operating any vehicle at night. Visual problems should be carefully monitored (see section 4.8).~~

~~There have been rare reports of benign intracranial hypertension. Patients with severe headache, nausea, vomiting, and visual disturbances should discontinue acitretin immediately and be referred for neurologic evaluation and care (see section 4.8).~~

~~It should be emphasized that, at the present time, not all the consequences of life-long administration of acitretin are known.~~

~~Treatment with high dose retinoids can cause mood changes including irritability, aggression and depression.~~

High risk patients:

~~In patients with diabetes, alcoholism, obesity, cardiovascular risk factors or a lipid metabolism disorder undergoing treatment with acitretin, more frequent checks are necessary of serum values for lipids, and/or glycaemia and other cardiovascular risk indicators, e.g. blood pressure. In diabetics, retinoids can either improve or worsen glucose tolerance. Blood-sugar levels must therefore be checked more frequently than usual in the early stages of treatment.~~

~~For all high risk patients where cardiovascular risk indicators fail to return to normal or deteriorate further, dose reduction or withdrawal of acitretin should be considered.~~

Neotigason has been shown to affect diaphyseal and spongy bone adversely in animals at high doses in excess of those recommended for use in man. Since skeletal hyperostosis and extraosseous calcification have been reported following long-term treatment with etretinate in man, this effect should be expected with acitretin therapy.

Patients should be warned of the possibility of alopecia occurring (see section 4.8 *Undesirable effects*).

Treatment with high dose retinoids can cause mood changes including irritability, aggression and depression.

~~Very rare cases of Capillary Leak Syndrome / retinoic acid syndrome have been reported from world-wide post-marketing experience.~~

~~Very rare cases of exfoliative dermatitis have been reported from world-wide post marketing experience~~

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Concomitant administration of methotrexate, tetracyclines or vitamin A and other retinoids with acitretin is contraindicated, see section 4.3. An increased risk of hepatitis has been reported following the concomitant use of methotrexate and etretinate.

Low dose progesterone-only products (minipills) may be an inadequate method of contraception during acitretin therapy, see section 4.6. Interactions with combined estrogen/progestogen oral contraceptives have not been observed.

In a study with healthy volunteers, concurrent intake of a single dose of acitretin together with alcohol led to the formation of etretinate which is highly teratogenic. The mechanism of this metabolic process has not been defined, so it is not clear whether other interacting agents are also possible. Women of childbearing age must therefore not consume alcohol (in drinks, food or medicines) during treatment with acitretin and for 2 months after cessation of acitretin therapy. (See section 4.4 and 5.2).

In concurrent treatment with phenytoin, it must be remembered that Neotigason partially reduces the protein binding of phenytoin. The clinical significance of this is as yet unknown.

Interactions between Neotigason and other substances (e.g. digoxin, cimetidine) have not been observed to date.

Investigations into the effect of acitretin on the protein binding of anticoagulants of the coumarin type (warfarin) revealed no interaction.

Existing data suggests that concurrent intake of acitretin with ethanol led to the formation of etretinate. However, etretinate formation without concurrent alcohol intake cannot be excluded. Therefore, since the elimination half-life of etretinate is 120 days the post therapy contraception period in women of childbearing potential must be 2 years (see section 4.4 Special warnings and precautions for use).

~~Concomitant administration of methotrexate, tetracyclines or vitamin A and other retinoids with acitretin is contraindicated, see section 4.3. An increased risk of hepatitis has been reported following the concomitant use of methotrexate and etretinate.~~

~~In concurrent treatment with phenytoin, it must be remembered that Neotigason partially reduces the protein binding of phenytoin. The clinical significance of this is as yet unknown.~~

~~Low dose progesterone-only products (minipills) may be an inadequate method of contraception during acitretin therapy, see section 4.6. Interactions with combined estrogen/progestogen oral contraceptives have not been observed.~~

~~Interactions between Neotigason and other substances (e.g. digoxin, cimetidine) have not been observed to date.~~

~~In a study with healthy volunteers, concurrent intake of a single dose of acitretin together with alcohol led to the formation of etretinate which is highly teratogenic. The mechanism of this metabolic process has not been defined, so it is not clear whether other interacting agents are also possible. This should be taken into account when treating women of childbearing age (see section 4.4 and 5.2).~~

~~Investigations into the effect of acitretin on the protein binding of anticoagulants of the coumarin type (warfarin) revealed no interaction.~~

4.6 **Fertility**, Pregnancy and lactation

Women of childbearing potential / Contraception in males and females

Neotigason is highly **teratogenic**. Its use is contraindicated in women who might become pregnant during or within **2 3 years** of the cessation of treatment. The risk of giving birth to a deformed child is exceptionally high if acitretin is taken before or during pregnancy, no matter for how long or at what dosage.
(...)

4) It is absolutely essential that every woman of childbearing potential who is to undergo treatment with acitretin uses effective contraception (preferably 2 complementary methods) without interruption for four weeks before, during and for **2-3 years** after the discontinuation of treatment with acitretin. The patient should be instructed to immediately contact a doctor in case of suspected pregnancy. **Even female patients who normally do not practice contraception because of a history of infertility should be advised to do so, while taking Neotigason.**

6) At the start of therapy, a negative pregnancy test result (minimum sensitivity of 25mIU/mL) must be obtained up to three days before the first dose is given. During therapy, pregnancy tests should be arranged at 28-day intervals. A negative pregnancy test not older than 3 days is mandatory before prescription is made at these visits. After stopping therapy, pregnancy tests should be performed at 1-3 monthly intervals for a period of **2-3 years** after the last dose is given.

7) Before therapy with acitretin is instituted, the physician must give patients of childbearing potential detailed information about the precautions to be taken, the risk of very severe foetal malformation, and the possible consequences if pregnancy occurs during the course of treatment with acitretin or within **2-3 years** of discontinuing therapy.

8) The same effective and uninterrupted contraceptive measures must be taken every time therapy is repeated, however long the intervening period may have been, and must be continued for **2-3 years** afterwards.

9) Should pregnancy occur, in spite of these precautions, there is a high risk of severe malformation of the foetus (e.g. craniofacial defects, cardiac and vascular or CNS malformations, skeletal and thymic defects) and the incidence of spontaneous abortion is increased. This risk applies especially during treatment with acitretin and 2 months after treatment. For up to **2-3 years** after acitretin discontinuation, the risk is lower-(particularly in women who have not consumed alcohol) but cannot be entirely excluded (due to possible formation of etretinate). **Therefore, before instituting Neotigason the treating physician must explain clearly and in detail what precautions must be taken.**

This should include the risks involved and the possible consequences of pregnancy occurring during Neotigason treatment or in the 3 years following its cessation.

10) Women of childbearing age must not consume alcohol (in drinks, food or medicines) during treatment with acitretin and for 2 months after cessation of acitretin therapy (see section 4.4, 4.5 and 5.2).

~~She must avoid alcohol consumption during treatment and for 2 months after stopping treatment (see section 4.4. and 4.5).~~

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Decreased night vision has been reported with Neotigason therapy (see section “Undesirable effects”). Patients should be advised of this potential problem and warned to be cautious when driving or operating any vehicle at night. Visual problems should be carefully monitored (see section 4.8 ~~Undesirable effects~~).

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

Undesirable effects are seen in most patients receiving acitretin. ~~Most of the clinical side-effects of Neotigason are dose-related and are usually well-tolerated at the recommended dosages.~~ However, the toxic dose of Neotigason is close to the therapeutic dose and most patients experience some side-effects during the initial period whilst dosage is being adjusted. They are usually reversible with reduction of dosage or discontinuation of therapy.

(...)

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	
Frequency not known	Dysphonia
Skin and subcutaneous tissue disorders	
Frequency not known	Pyogenic granuloma, <u>madarosis</u> , dryness of the skin may be associated with scaling, thinning, erythema (especially of the face), hair thinning and frank alopecia**, granulomatous lesions, sweating, rhagades of the corner of the mouth, angioedema, urticaria, exfoliative dermatitis

Other special populations

Diabetics

Retinoids can either improve or worsen glucose tolerance (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 events should be reported to the Ministry of Health according to the National Regulation by using an online form: sideeffects.health.gov.il

4.9 Overdose

~~In the event of acute overdose, acitretin must be withdrawn at once.~~

(...)

5 PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antipsoriatics, retinoids for treatment of psoriasis

ATC code: D05BB02

(...)

5.2 Pharmacokinetic properties

(...)

Biotransformation-Metabolism

Acitretin is metabolised by isomerisation into its 13-cis isomer (*cis* acitretin), by glucuronidation and cleavage of the side chain.

Clinical evidence has shown that etretinate can be formed with concurrent ingestion of acitretin and alcohol. Etretinate is highly teratogenic and has a longer half-life (approximately 120 days) than acitretin (see section 4.4, 4.5 and 4.6).

(...)

עדכונים בעלון לצרכן

אזהרה

התכשיר עלול לגרום לנזק חמור לעובר (תכשיר טרטוגני).

נשים חייבות להקפיד הקפדה יתרה על שימוש באמצעי מניעה יעילים.

אין להשתמש בתכשיר אם הנך בהריון או חושבת שיייתכן והנך בהריון.

תכשיר זה כפוף לניטור ומעקב נוסף המאפשר זיהוי מהיר של מידע בטיחותי חדש. הנך יכול לסייע בלדווח כל תופעת לוואי.

שהנך חווה. אנא ראה בסוף פרק 4 "תופעות לוואי" כיצד לדווח על תופעות לוואי.

מידע חשוב לנשים:

ניאוטיגאזון גורם למומים בעובר (תכשיר טרטוגני). יש להקפיד הקפדה יתרה על ההוראות בסעיף "מידע חשוב לנשים בגיל הפוריות", גם במידה והנך סובלת מבעיות פוריות.

אין להשתמש בניאוטיגאזון במידה והנך:

- בהריון, חושבת כי את עשויה להיות בהריון או מניקה.
- חושבת שאת עשויה להיכנס להריון בזמן הטיפול בתרופה או במהלך שנתיים לאחר הפסקת הטיפול.

במידה והנך מטופלת בגיל הפוריות:

- עליך להשתמש באמצעי אפקטיבי למניעת הריון במשך לפחות חודש לפני תחילת הטיפול בניאוטיגאזון. במהלך הטיפול ובמהלך שנתיים לאחר הפסקת הטיפול.
- הרופא יבקש ממך לבצע בדיקת הריון כשבועיים עד לכ-3 ימים לפני תחילת הטיפול. התוצאה חייבת להיות שלילית. כמו כן, ייתכן ותתבקשי לבצע בדיקות הריון באופן קבוע במהלך הטיפול בניאוטיגאזון.
- התחילי את הטיפול בניאוטיגאזון ביום השני או השלישי של המחזור הבא, לאחר קבלת תשובה שלילית לבדיקת ההריון.

- לפני כל חידוש של מרשם לניאויגאזון, הרופא יבקש ממך בדיקת הריון שלילית.
- יש ליידע את הרופא באופן מיידי במידה והנך בהריון או סבורה כי הנך עשויה להיות בהריון בזמן הטיפול בניאויגאזון ובמהלך השנתיים הבאות לאחר הפסקת הטיפול.

1. למה מיועדת התרופה?

ניאויגאזון מיועד לטיפול בליקויים חמורים של העור, בהם העור מתעבה ולעיתים מופיעים קשקשים. הליקויים בעור כוללים פסוריאזיס, קשקשת (אכטיוזיס-ichthyosis) וקרנת (קרתוזיס פוליקולריס – Keratosis follicularis-Darier's disease). ניאויגאזון מאפשר גדילה רגילה יותר של העור. ניאויגאזון ניתן בדרך כלל בטיפול של רופא דרמטולוג מומחה (רופא עור).

קבוצה תרופטית:

ניאויגאזון מכיל חומר פעיל הנקרא אציטרטין (acitretin) ושייך לקבוצת תרופות הנקראת "רטינואידים".

2. לפני השימוש בתרופה

X אין להשתמש בתרופה אם:

- הנך רגיש (אלרגי) לאציטרטין (acitretin) או לכל אחד מהמרכיבים הנוספים אשר מכילה התרופה (ראה בפרק 6, "מידע נוסף").
- הנך רגיש לתרופות מקבוצת ה"רטינואידים". אלה כוללות איזוטרטינואין וטזארטן (isotretinoin and tazarotene). ראה פרק 2, תחת סעיף "תגובות בין תרופתיות".
- הנך בהריון, חושבת שהנך בהריון או מניקה (ראי בפרק 2, סעיף "מידע חשוב לנשים בגיל הפוריות" וסעיף "הריון ותוכנית למניעת הריון").
- ישנו סיכוי כלשהו ש הנך עשויה להיכנס להריון במהלך הטיפול בניאויגאזון או במהלך שנתיים לאחר הפסקת הטיפול עלייך להקפיד הקפדה יתרה על אמצעי הזהירות המפורטים בסעיף "הריון ותוכנית למניעת הריון". ראי בפרק 2 תחת סעיף "אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה" ו"מידע חשוב לנשים בגיל הפוריות" (ראי בהמשך "מידע חשוב לנשים בגיל הפוריות").
- הנך סובל מבעיות חמורות בכבד או בכליות.
- יש לך רמת שומנים גבוהה מאוד בדם (היפרליפידמיה - hyperlipidaemia).
- הנך מטופל בו זמנית עם תרופות אנטיביוטיות מסוג טטרציקלינים (לטיפול בזיהום) או תרופה מטורקסט (לטיפול בבעיות בעור, דלקות פרקים או ארטן), ראה פרק 2, תחת סעיף "אם אתה לוקח תרופות אחרות".
- הנך לוקח תרופות נוספות מקבוצת ה"רטינואידים", או תרופות, ויטמינים, תוספי תזונה או מזונות המכילים ויטמין A. ראה פרק 2, תחת סעיף "תגובות בין תרופתיות".
- הנך רגיש לנוכחות גלוקוז. התרופה לא מומלצת לשימוש באנשים הסובלים מתת-ספיגה של סוכרים.

אין להשתמש בניאויגאזון במידה והמידע המפורט לעיל מתייחס אליך. במידה ואינך בטוח יש להתייעץ עם הרופא או הרוקח לפני הטיפול בניאויגאזון.

I אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה

לפני הטיפול בניאויגאזון ספר לרופא או הרוקח אם:

- הנך חולה סוכרת. יהיה עליך לנתר את רמות הסוכר בדם לעיתים קרובות יותר עם הטיפול בניאויגאזון.
- הנך סובל מרמות גבוהות של שומנים בדם, הנך אי-בעל משקל יתר, הנך צורך כמויות גדולות של אלכוהול או הנך בסיכון למחלות לב. יתכן והרופא שלך יצטרך לבצע לך יבקש ממך לעשות בדיקות דם בזמן הטיפול בניאויגאזון על מנת לבדוק את רמת השומנים או הסוכר בדמך ולמדוד את לחץ הדם שלך.
- סובל מבעיות לב. ייתכן שהרופא שלך יצטרך לראות אותך לעיתים תכופות יותר, כדי לבדוק את לחץ הדם שלך, לדוגמא: צורך כמויות גדולות של אלכוהול.
- הנך שווה באור שמש חזקה או הנך הולך להשתמש במיטת שיזוף. ניאויגאזון עלול להגביר את האפקט של קרני ה-UV על העור. לפני חשיפה לאור שמש חזק יש למרוח קרם הגנה במקומות החשופים.

- היו לך אי פעם בעיות נפשיות כולל דיכאון, התפרצויות זעם או שינויים במצב רוח. **ניאויטגאזון** עלול להשפיע על מצב הרוח שלך.

סובל מבעיות בכבד.

הנחיות לכלל המטופלים:

אצטרטין באופן שכיח מעלה את רמות השומנים בדם, כגון כולסטרול או טריגליצרידים שיכולים להיות קשורים לדלקת בלב (פנקריאטיטיס). ספר לרופא שלך אם יש לך כאבים חמורים בבטן ובגב (אלו יכולים להיות סימנים לדלקת הלב).

בעיות בבריאות הנפש

הנך עלול שלא להבחין בשינויים במצב הרוח וההתנהגות שלך ולכן יש חשיבות רבה לספר לחברים ולמשפחה כי תרופה זו עלולה להשפיע על מצב הרוח וההתנהגות שלך. הם יכולים להבחין בשינויים הללו ולסייע לך בזיהוי כל בעיה שבגללה הנך צריך להתיעץ עם הרופא.

דברים נוספים שיש לשקול בעת נטילת **ניאויטגאזון**:

- מצב חמור הגורם לדליפה מכלי הדם הזעירים (נימים) דווח לעיתים נדירות מאוד במהלך הטיפול ב**ניאויטגאזון** (נקרא תסמונת דליפה מהנימים/תסמונת החומצה הרטינואית - Capillary Leak Syndrome / Retinoic Acid Syndrome). מצב זה עלול להוביל לתת לחץ דם חמור (hypotension), בצקת (הצטברות נוזלים הגורם לנפוחות) והלם (התמוטטות). תופעת לוואי עורית חמורה המתבטאת בסימנים של פריחה, שלפוחיות או התקלפויות של העור (Exfoliative Dermatitis) דווחה לעיתים נדירות מאוד במהלך הטיפול.
- **ניאויטגאזון** עלול להשפיע על תפקודי הכבד שלך. ייתכן והרופא המטפל שלך יבצע לך בדיקות דם במהלך הטיפול בתרופה על מנת לבדוק את תפקודי הכבד שלך.
- **ניאויטגאזון** עלול לגרום לעליה בלחצים בראש. ספר לרופא אם הנך סובל מכאבי ראש חמורים, מבחילות, הקאות או משינויים בראייה. ייתכן והרופא שלך יבצע בירורים נוספים.
- **ניאויטגאזון** עלול לגרום לשינויים בגדילת העצמות. ספר לרופא אם הנך סובל מכאבים בשרירים או בעצמות. ייתכן והרופא שלך יבצע בירורים נוספים.
- מינונים גבוהים של **ניאויטגאזון** עלולים לגרום לשינויים במצב הרוח כגון עצבנות, תוקפנות, דיכאון.
- נשירת שיער הינה תופעת לוואי שכיחה מאוד של **ניאויטגאזון**.

אם התופעות הנזכרות לעיל קשורות אליך או במידה ואינך בטוח, דבר עם הרופא או הרוקח לפני תחילת הטיפול ב**ניאויטגאזון**.

- **ניאויטגאזון** עלול לגרום לירידה בראיית לילה (ראה 'נהיגה ושימוש במכונית' בסעיף זה וכן בסעיף 4).
 - **ניאויטגאזון** עלול לגרום לעליה בלחץ הדם התוך גולגולתי, שאותו יש לבדוק בהקדם האפשרי ע"י רופא. לתסמינים, ראה סעיף 4.
 - **ניאויטגאזון** עשוי להגביר את ההשפעה של קרני ה-UV על העור. יש למרוח קרם הגנה (עם מקדם הגנה SPF 15 לפחות) לפני חשיפה לאור שמש חזק, ויש להימנע משימוש לא ממוקד במנורות שזוף וחשיפה מופרזת לאור השמש.
 - תפקודי הכבד שלך ורמות השומנים שלך בדם (ליפידים) צריכים להבדק לפני התחלת הטיפול ובאופן שגרתי במהלך הטיפול. ייתכן גם והרופא שלך ינטר את מצב העצמות שלך, היות ו**ניאויטגאזון** יכולה לגרום לשינויים בעצמות, בייחוד בקרב ילדים וקשישים המקבלים את הטיפול למשך פרקי זמן ארוכים.
 - מינון גבוה של **ניאויטגאזון** עלול לגרום לשינויים במצב הרוח (כגון עצבנות, תוקפנות ודיכאון).
 - מצבים חמורים הנקראים תסמונת דליפה מהנימים/תסמונת החומצה הרטינואית (Capillary Leak Syndrome / retinoic acid syndrome) דווחו לעיתים נדירות מאוד במהלך הטיפול ב**ניאויטגאזון**. מצבים אלו יכולים להוביל לתת לחץ דם חמור, בצקת הגורמת לנפוחות ולשוק. ראה מידע נוסף בסעיף 4.
 - תופעת לוואי עורית חמורה המתבטאת בסימנים של פריחה, שלפוחיות או התקלפויות של העור (exfoliative dermatitis) דווחה לעיתים נדירות מאוד במהלך הטיפול. ראה מידע נוסף בסעיף 4.
- אם התופעות הנ"ל קשורות אליך או במידה ואינך בטוח, יש לבדוק עם הרופא או הרוקח לפני תחילת הטיפול ב**ניאויטגאזון**.

מידע חשוב לנשים בגיל הפוריות

ניאויטגאזון גורם למומים בעובר (תכשיר טרטוגני). יש להקפיד הקפדה יתרה על ההוראות הבאות, גם במידה והנך סובלת מבעיות פוריות.

תוכנית למניעת הריון

אסור להשתמש בניאומיגאזון לנשים בהריון.

התרופה עלולה לגרום לנזק חמור בעובר (תרופה טרטוגנית). התרופה עלולה לגרום למומים חמורים אצל העובר במוח, בפנים, באוזן, בעיניים, בלב ובבלוטות שונות (בלוטת התימוס ובלוטת הפאראתירואיד). בנוסף, התרופה מעלה את הסיכון להפלות. זה עלול לקרות גם אם נוטלים את התרופה לתקופה קצרה בלבד במהלך ההיריון.

- אין ליטול ניאומיגאזון אם הנך בהריון או הנך חושבת כי את עשויה להיות בהריון.
- אין ליטול ניאומיגאזון אם הנך מניקה. **ניאומיגאזון** עלול לעבור לחלב האם ולגרום נזק לעובר.
- אין ליטול ניאומיגאזון אם הנך עשויה להיכנס להריון בזמן הטיפול בתרופה.
- אין להיכנס להריון במהלך **3 שנים** לאחר הפסקת הטיפול בניאומיגאזון מכיוון שיתכן וחלק ממרכיבי התרופה עדיין נשאר בגופך.

נשים בגיל הפוריות העשויות להיכנס להריון מקבלות טיפול בניאומיגאזון תחת הנחיות קפדניות המפורטות להלן עקב הסיכון של נזק חמור לעובר.

ההנחיות לקבלת הטיפול לנשים בגיל הפוריות הן כדלקמן:

- הרופא שלך חייב להסביר לך את הסיכון לנזק לעובר – הנך חייבת להבין מדוע אסור לך להיכנס להריון ומה עלייך לעשות על מנת להימנע מלהיכנס להריון.
- עלייך לדבר עם הרופא על האמצעים למניעת הריון (אמצעי מניעה). הרופא ינחה אותך כיצד להימנע מכניסה להריון. ייתכן והרופא ישלח אותך לרופא מומחה לקבלת ייעוץ לגבי האמצעים למניעת הריון.
- לפני תחילת הטיפול, הרופא יבקש ממך לבצע בדיקת הריון. התוצאה חייבת להראות כי אינך בהריון כאשר את מתחילה את הטיפול בניאומיגאזון.

נשים חייבות להקפיד להשתמש באמצעים יעילים למניעת הריון לפני, במהלך ולאחר הנטילה של ניאומיגאזון.

- הנך חייבת להסכים להשתמש באמצעי למניעת הריון מהימן מאוד אחד לפחות (לדוגמה התקן תוך רחמי או שתל תוך רחמי) או שני אמצעים למניעת הריון יעילים, הפועלים במנגנונים שונים (כגון גלולה הורמונלית למניעת הריון וקונדום). התייעצי עם הרופא לגבי האמצעים למניעת הריון המתאימים ביותר עבורך.
- הנך חייבת להשתמש באמצעים למניעת הריון במשך **חודש** לפני תחילת הטיפול בניאומיגאזון, בכל משך הטיפול בתרופה ובמהלך **שלוש שנים** לאחר הפסקת הטיפול.
- הנך חייבת להשתמש באמצעים למניעת הריון גם במקרים שאין לך מחזור חודשי וגם אם אינך פעילה מינית (אלא אם הרופא החליט כי אין צורך).

נשים חייבות להסכים לבצע בדיקות הריון לפני, במהלך ולאחר הנטילה של ניאומיגאזון.

- הנך חייבת להסכים להגיע לביקורים קבועים אצל הרופא, אידיאלית כל חודש.
- הנך חייבת להסכים לבצע בדיקות הריון באופן קבוע, אידיאלית כל **חודש** במהלך הטיפול בניאומיגאזון, וכן, בגלל שיתכן וחלק מהתרופה עדיין נשאר בגופך, גם כל חודש עד 3 חודשים במהלך ה- **3 שנים** לאחר הפסקת הטיפול בניאומיגאזון. (אלא אם במקרה שלך הרופא החליט כי אין צורך בכך).
- הנך חייבת להסכים לבצע בדיקות הריון נוספות לבקשת הרופא שלך.
- אסור לך להיכנס להריון במהלך הטיפול בניאומיגאזון או ב- **3 שנים** שלאחר סיום הטיפול היות וייתכן כי חלק מהתרופה עדיין נשאר בגופך.
- הרופא ידון איתך בכל הנקודות המפורטות לעיל, תוך שימוש ברשימת תיג (checklist) ויבקש ממך (או מהורה/אפוטרופוס) לחתום עליה. רשימה זו מאשרת כי קיבלת הסבר לגבי הסיכונים וכי את תפעלי על פי ההנחיות המפורטות לעיל.
- במידה ונכנסת להריון במהלך הטיפול בניאומיגאזון, הפסיקי מיד את השימוש בתרופה לפני הרופא. ייתכן והרופא יפנה אותך לקבלת ייעוץ אצל מומחה.
- בנוסף, במידה ונכנסת להריון במהלך ה- **3 השנים** שלאחר הפסקת הטיפול בניאומיגאזון, עלייך ליצור קשר עם הרופא. ייתכן והרופא יפנה אותך לקבלת ייעוץ אצל מומחה.

הנחיה לגברים

רמות הרטינואיד הניטל דרך הפה בזרע של גברים המטופלים ב**ניאויגאזון** נמוכות מדי מכדי לפגוע בעובר של בנות זוגם. יחד עם זאת, אסור לך להעביר את התרופה שניתנה עבורך לאף אדם אחר.

אזהרות נוספות

אסור לך לתת תרופה זו לאדם אחר. אנא החזר את הקפסולות שאינן עוד בשימוש לרוקח שלך בסיום הטיפול.

מידע חשוב המיועד לאנשים אשר תורמים דם

אסור לך לתרום דם במהלך הטיפול בתרופה זו ובמשך **שלוש שנים** שלאחר הפסקת הטיפול ב**ניאויגאזון** מכיוון שעלול להיגרם **נזק לעובר של מטופלת בהריון שתקבל את מנת הדם שלך**.

ילדים

אין לתת **ניאויגאזון** לילדים. **ניאויגאזון** עלול לגרום לשינויים בגדילת העצמות אצל ילדים.

תגובות בין תרופתיות

אם אתה לוקח, או אם לקחת לאחרונה, תרופות אחרות, כולל תרופות ללא מרשם ותוספי תזונה, ספר על כך לרופא או לרוקח. ניאויגאזון עלול להשפיע על מנגנון פעולתן של תרופות אחרות. בנוסף, תרופות אחרות עלולות להשפיע על אופן הפעולה של ניאויגאזון.

במיוחד אין להשתמש בתרופה במידה והנך מטופל בתרופות הבאות:

יש ליידע את הרופא או הרוקח אם אתה משתמש בתרופות הבאות:

- תרופה אנטיביוטית בשם טטרהציקלין- **tetracycline** (לטיפול בזיהום).
- תרופה בשם מטותרקסט- **methotrexate** (לטיפול בבעיות עור, דלקת מפרקים או סרטן).
- במידה והנך לוקח תרופות אחרות המכילות רטינואידים **כגון איזוטרטינואין או טאזארטן (isotretinoin, tazarotene)**.
- **תרופות, ויטמינים או תוספי תזונה אי-מזן המכילים כמות גדולה של ויטמין A.**

יש ליידע את הרופא או הרוקח אם אתה משתמש בתרופות הבאות:

- פניטואין (**המשמש** לטיפול באפילפסיה).
- **אמצעים למניעת הריון המכילים פרוגסטרון בלבד במינון נמוך ("מיני-גלולות") פרוגסטרון במינון נמוך, כאמצעי מניעה בודד.**

שימוש ב**ניאויגאזון** וצריכת מזון ואלכוהול

נשים בגיל הפוריות **צריכות להימנע לא יכולות לצרוך מצריכת** אלכוהול (במשקאות, מזון **או** תרופות) **ביחד עם במהלך** הטיפול ב**ניאויגאזון** ולמשך חודשיים לאחר הפסקת הטיפול. צריכה בו זמנית של **ניאויגאזון** ואלכוהול עלולה לגרום להיווצרות מרכיב בשם אטרטינאט (etretinate) אשר עלול להיות מזיק לעובר. במידה וחומר זה אכן נוצר, לוקח לו זמן רב להיעלם באופן מוחלט מהגוף.

הריון, הנקה ופוריות

התכשיר עלול לגרום לנזק חמור לעובר (תכשיר טרטוגני מאוד). אסור להשתמש בתכשיר אם הנך בהריון או חושבת שיייתכן והנך בהריון. נשים בגיל הפוריות חייבות להקפיד הקפדה יתרה על שימוש באמצעים למניעת הריון יעילים 4 שבועות לפני התחלת השימוש בתרופה, במהלך השימוש בתרופה ובמהלך 3 שנים לאחר הפסקת הטיפול בתרופה.

אסור להשתמש בתכשיר בהנקה

למידע נוסף לגבי הריון ואמצעים למניעת הריון והנקה אנא ראה פרק 2, "אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה" תחת סעיף "תוכנית למניעת הריון" ו"מידע חשוב לנשים בגיל הפוריות".

נהיגה ושימוש במכוונות

ייתכן והראייה שלך תושפע בזמן הטיפול ב**ניאויגאזון**, במיוחד בשעות הלילה. יש להיזהר בזמן נהיגה, בעת הפעלת מכשירים כלשהם ומכוונות.

מידע חשוב המיועד לאנשים אשר תורמים דם

אין לתרום דם במהלך הטיפול בניאוגאזון ובמשך שנתיים לאחר הפסקת הטיפול בתרופה.

מידע חשוב על חלק מהמרכיבים של התרופה

ניאוגאזון מכיל גלוקוז, סוג של סוכר. במידה ונאמר לך על ידי הרופא שיש לך אי סבילות או שאינך מסוגל לעכל סוכרים מסוימים, יש להיוועץ ברופא לפני לקיחת התרופה. **כמו כן מכיל נתרן**. התרופה מכילה כמות זניחה של נתרן (פחות מ- 1 מ"מילימול נתרן - 23 מ"ג למנה) ולכן נחשבת ל"נטולת נתרן".

מידע חשוב לנשים בגיל הפוריות

ניאוגאזון גורם למומים בעובר (תכשיר טרטוגני). יש להקפיד הקפדה יתרה על ההוראות הבאות, גם במידה והנך סובלת מבעיות פוריות:

הריון והנקה

אין להשתמש בניאוגאזון במידה והנך:

- בהריון, חושבת כי את עשויה להיות בהריון או מניקה.
- חושבת שאת עשויה להיכנס להריון בזמן הטיפול בתרופה או במהלך שנתיים לאחר הפסקת הטיפול.

שימוש באמצעי מניעה ובדיקות הריון

במידה והנך מטופלת בגיל הפוריות:

- עליך להשתמש באמצעי אפקטיבי למניעת הריון במשך לפחות חודש לפני תחילת הטיפול בניאוגאזון. במהלך הטיפול ובמהלך שנתיים לאחר הפסקת הטיפול.
- הרופא יבקש ממך לבצע בדיקות הריון באופן קבוע במהלך הטיפול בניאוגאזון. התוצאה חייבת להיות שלילית. כמו כן, ייתכן ותתבקשי לבצע בדיקות הריון באופן קבוע במהלך הטיפול בניאוגאזון.
- התחילי את הטיפול בניאוגאזון ביום השני או השלישי של המחזור הבא, לאחר קבלת תשובה שלילית לבדיקות ההריון.
- יש ליידע את הרופא באופן מיידי במידה והנך בהריון או סבורה כי הנך עשויה להיות בהריון בזמן הטיפול בניאוגאזון ובמהלך השנתיים הבאות לאחר הפסקת הטיפול.
- לפני כל חידוש של מרשם בניאוגאזון, הרופא יבקש ממך בדיקות הריון שלילית.
- גם במקרה של הפסקה בטיפול, בלי להתחשב במשך ההפסקה, עם חידוש הטיפול יש לחזור ולמלא את כל ההוראות שפורטו לעיל במלואן. כולל השימוש באמצעי מניעה לשנתיים אחרי תום הטיפול המחודש.
- במידה ויש לך שאלות לגבי הוראות אלו, יש לשוחח על כך עם הרופא או הרוקח לפני תחילת הטיפול בניאוגאזון.

3. כיצד תשתמש בתרופה?

יש להשתמש בניאוגאזון תמיד בהתאם להוראות הרופא.

עליך לבדוק עם הרופא או הרוקח במידה ואינך בטוח בנוגע למינון ואופן הטיפול בתכשיר.

אופן השימוש בתרופה

- עדיף ליטול ניאוגאזון פעם ביום בזמן הארוחה או עם חלב.
- יש לבלוע את הכמוסה בשלמותה.
- אין מידע לגבי פתיחה ופיזור הקפסולה

המינון משתנה בין מטופל למטופל. המינון ואופן הטיפול יקבעו על ידי הרופא בלבד. המינון המקובל בדרך כלל הוא: **מבוגרים וקשישים:**

- המינון ההתחלתי המקובל למבוגרים וקשישים הוא 25 מ"ג עד 30 מ"ג **אחת פעם ביום**. הרופא יתאים לך את המינון בהתאם במחלתך ובגורמים נוספים, כגון בריאותך הכללית.
- לאחר שבועיים עד ארבעה שבועות הרופא יעלה או יוריד את המינון בהתאם לתגובתך והשפעת התרופה עליך.
- המינון היומי המקסימלי הוא 75 מ"ג **ליום**.
- רוב המטופלים מקבלים ניאוגאזון למשך עד שלושה חודשים. יחד עם זאת, יתכן והרופא שלך יחליט שעליך להמשיך בטיפול לתקופה ארוכה יותר. אין לקחת ניאוגאזון למשך למעלה משישה חודשים רצופים.

אין לעבור על המנה המומלצת.

ילדים ו**מתבגרים:**

לאור תופעות הלואי החמורות המקושרות עם טיפול ארוך טווח בתרופה, אין להשתמש בניאויגאזון בילדים, אלא אם לחוות דעתו של הרופא התועלת עולה על הסיכונים. אין לתת ניאויגאזון לרוב לא ניתן לטיפול בילדים. במידה והתרופה כן ניתנת לילד, הרופא יחליט מהו המינון המתאים בהתאם למשקל הילד.

בדיקות ומעקב

לפני תחילת השימוש בתרופה הרופא יפנה אותך לבדיקות של רמות השומנים בדמך ותפקודי כבד וכליות. בהמשך תיבדק בקביעות לכל אורך תקופת הטיפול. ייתכן והרופא שלך יבדוק באופן קבוע גם את העצמות, שכן ניאויגאזון עלול לגרום לשינוי בעצמות, בעיקר בילדים ובקשישים המקבלים טיפול ארוך טווח.

אם נטלת בטעות מינון גבוה יותר, או אם בטעות בלע ילד מן התרופה או אדם אשר התרופה אינה מיועדת לו, פנה מיד לרופא או לחדר מיון של בית חולים והבא את אריזת התרופה אתך.
התופעות הבאות עלולות להופיע: כאב ראש חזק, סחרחורת, בחילות או הקאות, ישנוניות, עצבנות או גרד בעור.

אם שכחת ליטול את התרופה בזמן הדרוש עליך לקחת את המנה מיד כאשר אתה נזכר. אם כמעט הגיע הזמן למנה הבאה יש לדלג על המנה שנשכחה.
אין לקחת מנה כפולה (שתי מנות בו זמנית) על מנת לפצות על המנה שנשכחה.

במידה ואדם אחר נטל את התרופה שלך בטעות, עליו לפנות לרופא או להגיע מיד לבית חולים קרוב.

(...)

4. תופעות לוואי

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

ייתכן **ויהיו לך** תופעות לוואי במהלך הטיפול בניאויגאזון **עוד בטרם תראה** שיפור בעור. **לרוב**, תופעות אלו יפסקו עם המשך הטיפול בתרופה. הרופא שלך יעזור לך להתמודד איתן.

יש להפסיק את הטיפול בניאויגאזון ולפנות מיד לרופא במידה ותופעות הלוואי הבאות מופיעות:

- תגובה אלרגית חריפה, המתבטאת בתסמינים כגון פריחה, **התנפחות** או גרד בעור, התנפחות של הפנים, השפתיים, הגרון או הלשון, עיניים אדומות או נפוחות, גודש חמור באף, אסטמה או צפצופים. התגובה יכולה להיות מינורית או מסכנת חיים.
- כאב ראש-חמור, חזק.
- בחילות או הקאות
- בעיות בראייה. תסמינים אלו עלולים להיות סימפטומים של עלייה בלחץ הדם התוך גולגולתי (תופעות לוואי נדירות מאוד – very rare – תופעות שמופיעות בפחות ממשתמש אחד מתוך 10,000).
- תגובה אלרגית/אנפילקטית חריפה, המתבטאת בתסמינים כגון פריחה וגרד עוריים, התנפחות פתאומית של העיניים, הפנים, שפתיים, פה וגרון, הגורמים לקשיים בנשימה או בבליעה. תסמינים נוספים שעלולים להופיע: גודש באף, אסטמה או צפצופים. התנפחות הידיים והרגליים ופריחה מגרדת בעור (תופעות לוואי שכיחותן אינה ידועה). התגובה יכולה להיות מינורית או מסכנת חיים.
- הצהבה של העור והלבן בעיניים. יכול להיות סימן לצהבת (תופעות לוואי נדירות מאוד – very rare – תופעות שמופיעות בפחות ממשתמש אחד מתוך 10,000) או דלקת בכבד (תופעות לוואי שאינן שכיחות – uncommon – שמופיעות ב-1 מתוך 100 משתמשים). סימפטומים נוספים עשויים לכלול אובדן תיאבון, חום, תחושה כללית לא טובה, בחילה, שתן כהה ואי-נוחות בבטן.
- זרידה בלחץ הדם, נפיחות (בצקת), שוק, התנפחות, קשיי נשימה, התכווצויות בבטן, כאבי שרירים, צמאון מוגבר ותחושה כללית של עייפות וחולשה. תופעות אלו עלולות להיות סימפטומים של מצב חמור הנקרא תסמונת דליפה מהנימים/תסמונת החומצה הרטינואית, הגורם לדליפה של דם מתוך כלי הדם הקטנים לתוך הגוף ודורש טיפול רפואי דחוף (תופעות לוואי שכיחותן אינה ידועה).
- תגובה עורית חמורה עם סימפטומים של אדמומיות חזקה של העור על פני איזורים גדולים של הגוף, מלווה בשלפוחיות או בקילוף העור ע"י קשקשת או בשכבות של קילוף (exfoliative dermatitis) (תופעות לוואי שכיחותן אינה ידועה).

עליך לפנות לרופא מיד אם

- הנך חש בכאבי שרירים, עצמות או מפרקים. תופעה זו עשויה להוות סימן לגידול נוסף על משטח העצם. תופעה זו עלולה לקרות לאחר שימוש ממושך בניאויגאזון.

ייתכן והרופא שלך ירצה לבדוק אותך באופן קבוע על מנת לבצע מעקב אחר אפשרות כזאת. בדיקות אלו חשובות במיוחד במידה וילד **נוטל ניאויגאזון. מקבל את התרופה.**

תופעות לוואי נוספות:

(...)

תופעות לוואי שאינן שכיחות (**uncommon** - תופעות שמופיעות ב- 1-10 משתמשים מתוך 1,000):

- סחרחורת.
- ראייה מטושטשת.
- דלקת חניכיים.
- **דלקת בכבד**
- חריצים, סדקים או צלקות ישירות בעור, **לדוגמה** סביב הפה (**rhagades**), שלפוחיות ודלקת בעור (dermatitis bullous), רגישות העור לשמש (photosensitivity reaction).

תופעות לוואי נדירות (**rare** - תופעות שמופיעות ב- 1-10 משתמשים מתוך 10,000):

- נזק למערכת העצבים ההיקפית אשר עשוי לכלול תסמינים כגון חולשת שרירים, חוסר תחושה ונימול ברגליים ובידיים או שריפה, **דקירות או זרמים-כאבים חדים או כאבים דוקרים**.

תופעות לוואי נדירות מאוד (**very rare** - תופעות שמופיעות בפחות ממשתמש אחד מתוך 10,000):

- **לחץ דם גבוה בגולגולת**
- **עיוורון לילה**, דלקת בקרנית העין (ulcerative keratitis).
- **הצהבה של העור או של לובן העיניים (צהבת-jaundice)**.
- כאבים בעצמות, שינויים בגדילת העצם.
- תופעות לוואי ששכיחותן אינה ידועה (**תופעות ששכיחותן טרם נקבעה**):
- דלקת בנרתיק (זיהום פטרייתי, קנדידה).
- **פגיעה בשמיעה, צלצולים באוזניים (טינטון)**.
- **מצב חמור הנקרא תסמונת דליפה מהנימים/תסמונת החומצה הרטינואית (Capillary Leak Syndrome/Retinoic acid Syndrome)**, הגורם לדליפת דם מתוך כלי הדם הקטנים (נימים). מצב זה עלול להביא לתת לחץ דם חמור.
- **(hypotension)**, **בצקת (הצטברות נוזלים הגורם לנפיחות) והלם (התמוטטות-collapse)**.
- **הסמקה, הזעה**, אדמומיות בפנים.
- שינויים בחוש הטעם; דימומים מהרקטום.
- **תגובה עורית חמורה עם סימפטומים של פריחה, שלפוחיות או בקילוף העור (exfoliative dermatitis)**.
- **גבשושיות קטנות ואדומות המופיעות על העור העשויות לדמם בקלות (pyogenic granuloma)**, **סדקים או דקיקות של העור**.
- **סדקים או צלקות בפינות הפה**.
- **נשירה של הריסים או הגבות (madarosis)**, **נפיחות של העור, פריחה בעור (גורם לגירוי או אדמומיות)**.
- הטבה או החמרה של סבילות לגלוקוז בחולי סוכרת.
- **הרגשה כללית רעה, הרגשת ישנוניות**
- **התנפחות של הפנים, השפתיים, הגרון או הלשון (אנגיואדמה-angioedema)**.
- **פריחה מגרדת חמורה עם כתמים לא סימטריים בולטים חיוורים או אדומים (hives)**.
- **שינויים בצליל הקול (דיספוניה - dysphonia)**.
- **שינויים במצב רוח כולל עצבנות, אגרסיה ודיכאון**.

לעיתים קיימת החמרה ב**תסמינים של** פסוריאזיס בתקופה של תחילת הטיפול.

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

דיווח על תופעות לוואי

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 על-ידי כניסה לקישור: sideeffects.health.gov.il

(...)

כיצד נראית התרופה ומה תוכן האריזה:

ניאוטיגאזון 10 מ"ג, כמוסות בצבע חום ולבן בעלות סימון (לוגו של חברת אקטביס) על החצי החום: הטבעה בצבע שחור של "10" על החצי הלבן של הכמוסה.

ניאוטיגאזון 25 מ"ג, כמוסות בצבע חום וצהוב בעלות סימון (לוגו של חברת אקטביס) על החצי החום: הטבעה בצבע שחור של "25" על החצי הצהוב של הכמוסה.

הכמוסות משווקות באריזות מגש (בליסטר), המכילות 10 כמוסות כל אחת, סה"כ באריזה 30 או 100 כמוסות. ייתכן ולא כל גדלי האריזות משווקים.

העלון לצרכן והעלון לרופא המלאים נשלחו לפרסום במאגר התרופות שבאתר האינטרנט של משרד הבריאות <http://www.health.gov.il>, וניתן לקבלם מודפסים ע"י פניה לחברת טבע.