

הודעה על החמרה (מידע בטיחות) בעלון לצרכן

(מעודכן 05.2013)

תאריך 07.06.2016

שם תכשיר באנגלית ומספר הרישום Myleran tablets 2mg Reg. No. 129-38-30943

שם בעל הרישום פריגו ישראל סוכנויות בע"מ, רח' לח"י 29 בני ברק 51200.

טופס זה מיועד לפרוט החמרות בלבד !

ההחמרות המבוקשות		
פרק בעלון	טקסט נוכחי	טקסט חדש
1. למה מיועדת התרופה?	לטיפול תומך בלוקמיה גרנולוציטית כרונית. קבוצה תרפויטית: אנטינאופלסטי	לטיפול תומך בלוקמיה גרנולוציטית (נקראת גם לוקמיה מיאלואידית) כרונית. קבוצה תרפויטית: אנטינאופלסטי
2. לפני שימוש בתרופה	<p>אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה</p> <p>לפני הטיפול במילראן, ספר לרופא אם:</p> <ul style="list-style-type: none"> אתה עובר או עברת לאחרונה טיפול בקרינה. אתה סובל מבעיית דם תורשתית בשם טלסמיה. סבלת אי פעם משיגדון (גאוט) (מפרקים כואבים ונפוחים בגלל הצטברות של גבישי חומצה אורית). ייתכן ותזדקק לטיפול במחלת השיגדון (גאוט) לפני תחילת הטיפול במילראן. 	<p>אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה</p> <p>לפני הטיפול במילראן, ספר לרופא אם:</p> <ul style="list-style-type: none"> אתה עובר או עברת לאחרונה טיפול בקרינה. אתה סובל מבעיית דם תורשתית בשם טלסמיה. סבלת אי פעם משיגדון (גאוט) (מפרקים כואבים ונפוחים בגלל הצטברות של גבישי חומצה אורית). ייתכן ותזדקק לטיפול במחלת השיגדון (גאוט) לפני תחילת הטיפול במילראן. <p>אתה סובל מבעיה בכבד, כלייה או ריאות.</p>
	<p>אם אתה לא בטוח אם אחד הסעיפים חל עליך, התייעץ עם הרופא או נטילת התרופה.</p> <p>אם אתה לוקח, או אם לקחת לאחרונה, תרופות אחרות כולל תרופות ללא מרשם, תוספי תזונה ותכשירים צמחיים, ספר על כך לרופא או לרוקח. במיוחד יש ליידע את הרופא או הרוקח אם אתה לוקח:</p> <ul style="list-style-type: none"> תרופות ציטוטוקסיות אחרות (כימותרפיה) - בשימוש של תרופות אלו יחד עם מילראן יש סיכוי גדול יותר לתופעות לוואי כמו למשל בעיות בנשימה. 	<p>אם אתה לא בטוח אם אחד הסעיפים לעיל חל עליך, התייעץ עם הרופא או הרוקח לפני נטילת התרופה.</p> <p>אם אתה לוקח, או אם לקחת לאחרונה, תרופות אחרות כולל תרופות ללא מרשם, תוספי תזונה ותכשירים צמחיים, ספר על כך לרופא או לרוקח. במיוחד יש ליידע את הרופא או הרוקח אם אתה לוקח:</p> <ul style="list-style-type: none"> תרופות ציטוטוקסיות אחרות (כימותרפיה) - בשימוש של תרופות אלו יחד עם מילראן יש סיכוי גדול יותר לתופעות לוואי כמו למשל בעיות בנשימה.
	<ul style="list-style-type: none"> כל חומר הרדמה הניתן בניתוחים בבית חולים או אצל רופא השיניים. במקרה זה, יש ליידע את הרופא או רופא השיניים שאתה נוטל מילראן. 	<ul style="list-style-type: none"> כל חומר הרדמה הניתן בניתוחים בבית חולים או אצל רופא השיניים. במקרה זה, יש ליידע את הרופא או רופא השיניים שאתה נוטל מילראן.

[LD1]: הערה
According to the approved UK leaflet

[LD2]: הערה
According to the approved UK leaflet

הערה [LD3]:
According to the approved UK leaflet

הערה [LD4]:
Rephrasing of sentence. Was moved to section below.

הערה [LD5]: Was moved to section below.

הערה [LD6]: Rephrasing and change of sentence to "Myleran may harm your sperm or eggs"
Was moved to section below.

הערה [LD7]: Was moved to section below.

הערה [LD8]: Was deleted as not included in the approved UK leaflet

הערה [LD9]: According to the approved UK leaflet

הערה [LD10]: Rephrasing and worsening of sentence according to the text below.

הערה [LD11]: According to the approved UK leaflet

הערה [LD12]: According to the approved UK leaflet.
In the UK leaflet also included "...depend on your blood problem or blood cancer". As we have only indication for Leukemia only "...blood cancer" was included. Please advise if acceptable

הערה [LD13]: According to the approved UK leaflet

רופא השיניים שאתה נוטל מילראן.
פאראצטמול- יש להשתמש בזהירות בעת שימוש במילראן.

פוריות:
אין להשתמש במילראן אם יש בדעתך להוליד ילדים. אזהרה זו חלה גם על גברים וגם על נשים.
מילראן עלולה לפגוע בשחלות או בזרע ולגרום לבעיות פוריות.
יש להשתמש באמצעי מניעה אמין בכדי למנוע הריון אם את/ה או בן/בת זוגך נוטלים מילראן. פנה להתייעצות עם הרופא.

הריון והנקה ופוריות
הטיפול במילראן אינו מומלץ במהלך ההיריון בייחוד בשלושת החודשים הראשונים להריון, מכיוון שהוא עלול לגרום לנזק בלתי הפיך לעובר. אם הרית, את חושבת שהרית או שאת מתכננת הריון עתידי, התייעצי עם הרופא לפני השימוש במילראן. הרופא ישקול את הסיכונים והיתרונות לך ולתינוקך בנטילת מילראן. אזהרה זו חלה גם על גברים וגם על נשים. מילראן עלולה לפגוע **בביציות** או בזרע. יש להשתמש באמצעי מניעה אמין בכדי למנוע הריון אם את/ה או בן/בת זוגך נוטלים מילראן. פנה להתייעצות עם הרופא.

אם הינך בהריון חשוב להתייעץ עם רופא לפני התחלת טיפול במילראן.
לא מומלץ להניק במהלך הטיפול במילראן. לא ידוע אם המרכיבים של מילראן יכולים לעבור לחלב האם. פני להתייעצות עם הרופא.
אין להניק במהלך הטיפול במילראן. פני להתייעצות עם הרופא.

.....
המינון של מילראן תלוי בסוג סרטן הדם שלך.
ייתכן והרופא ישנה את המינון במהלך הטיפול, על פי הצורך.
לעיתים המינון יכול להשתנות במידה ואתה סובל מעודף משקל.
במידה ונטלת מינון יתר של מילראן יתכן שהרופא ירשום לך מרשם לקבלת תרופה אחרת מקבוצת הבנזודיאזפינים. תרופה זו תסייע במניעת פרכוסים.

פוריות:
אין להשתמש במילראן אם יש בדעתך להוליד ילדים. אזהרה זו חלה גם על גברים וגם על נשים.
מילראן עלולה לפגוע בשחלות או בזרע ולגרום לבעיות פוריות.
יש להשתמש באמצעי מניעה אמין בכדי למנוע הריון אם את/ה או בן/בת זוגך נוטלים מילראן. פנה להתייעצות עם הרופא.

הריון והנקה
הטיפול במילראן אינו מומלץ במהלך ההריון בייחוד בשלושת החודשים הראשונים להריון, מכיוון שהוא עלול לגרום לנזק בלתי הפיך לעובר. אם הרית, את חושבת שהרית או שאת מתכננת הריון עתידי, התייעצי עם הרופא לפני השימוש במילראן. הרופא ישקול את הסיכונים והיתרונות לך ולתינוקך בנטילת מילראן. לא מומלץ להניק במהלך הטיפול במילראן. לא ידוע אם המרכיבים של מילראן יכולים לעבור לחלב האם. פני להתייעצות עם הרופא.

.....
ייתכן והרופא ישנה את המינון במהלך הטיפול, על פי הצורך. לעיתים המינון יכול להשתנות במידה ואתה סובל מעודף משקל.
בדיקות ומעקב: בתקופת הטיפול במילראן הרופא יבצע בדיקות דם שגרתיות. זאת על מנת לבדוק את ספירת התאים בדם שלך. כתוצאה מכך הרופא עשוי לשנות את המינון.
.....

3. כיצד
שתמש
בתרופה?

	<p>בדיקות ומעקב: בתקופת הטיפול במילראן הרופא יבצע בדיקות דם שגרתיות. זאת על מנת לבדוק את ספירת התאים בדם שלך. כתוצאה מכך הרופא עשוי לשנות את המינון.</p> <p>.....</p>		
<p>LD14: Removed as not included in the UK leaflet</p>	<p>יש לפנות מיד לרופא המומחה או לבית החולים אם מופיעים חלק מהתסמינים הבאים:</p> <ul style="list-style-type: none"> • תגובה אלרגית המאופיינת בקשיי נשימה, כאבי חזה או לחץ בחזה, התנפחות עפעפיים, פנים, שפתיים, פה או לשון, פריחה בעור או חרלת (hives) על פני הגוף. • כל סימן של חום גבוה או זיהום (כאב גרון, כאב בפה או בעיות בדרכי השתן). טיפול במילראן יכול לגרום לירידה בספירת תאי הדם הלבנים. תאי הדם הלבנים נלחמים בזיהום, וכאשר יש מעט מדי מהם, יכולים להתרחש זיהומים. • כל פציעה או דימום בלתי צפויים שכן אלו עלולים להצביע על מיעוט בייצור תאי דם מסוימים. • אם אתה פתאום חש לא טוב (אפילו ללא חום). • תסמינים של שיעול וקוצר נשימה העלולים להעיד על פגיעה ריאתית. <p>.....</p>	<p>יש לפנות מיד לרופא המומחה או לבית החולים אם מופיעים חלק מהתסמינים הבאים:</p> <ul style="list-style-type: none"> • תגובה אלרגית המאופיינת בקשיי נשימה, כאבי חזה או לחץ בחזה, התנפחות עפעפיים, פנים, שפתיים, פה או לשון, פריחה בעור או חרלת (hives) על פני הגוף. • כל סימן של חום גבוה או זיהום (כאב גרון, כאב בפה או בעיות בדרכי השתן). טיפול במילראן יכול לגרום לירידה בספירת תאי הדם הלבנים. תאי הדם הלבנים נלחמים בזיהום, וכאשר יש מעט מדי מהם, יכולים להתרחש זיהומים. • כל פציעה או דימום בלתי צפויים שכן אלו עלולים להצביע על מיעוט בייצור תאי דם מסוימים. • אם אתה פתאום חש לא טוב (אפילו ללא חום). • תסמינים של שיעול וקוצר נשימה העלולים להעיד על פגיעה ריאתית. <p>*****</p>	<p>4. תופעות לוואי</p>
<p>LD15: Removed as not included in the UK leaflet</p>	<p>תופעות לוואי שכיחות מאוד (very common) שמופיעות ביותר ממשמש אחד מתוך 10</p> <ul style="list-style-type: none"> • ירידה במספר תאי הדם וטסיות הדם. <p>.....</p>	<p>תופעות לוואי שכיחות מאוד (very common) שמופיעות ביותר ממשמש אחד מעשרה</p> <ul style="list-style-type: none"> • ירידה במספר תאי הדם וטסיות הדם. <p>.....</p>	
<p>LD16: According to the approved UK leaflet</p>	<p>דלקת ריאות ללא סימני זיהום - נקרא סינדרום דלקת הריאות - במינונים גבוהים של מילראן.</p> <p>.....</p>	<p>דלקת ריאות ללא סימני זיהום - במינונים גבוהים של מילראן.</p> <p>.....</p>	
<p>LD17: According to the approved UK leaflet</p>	<p>תופעות לוואי שכיחות (common) שמופיעות ב-10-1 משתמשים מתוך 100</p> <p>שמופיעות בפתות ממשמש אחד מתוך 10</p> <p>.....</p>	<p>תופעות לוואי שכיחות (common) שמופיעות ב-10-1 משתמשים מתוך 100</p> <p>.....</p>	
<p>LD18: According to the approved UK leaflet</p>	<p>תופעות לוואי שאינן שכיחות (uncommon) שמופיעות ב-10-1 משתמשים מתוך 1,000</p> <p>שמופיעות בפתות ממשמש אחד מתוך 100</p> <p>.....</p>	<p>תופעות לוואי שאינן שכיחות (uncommon) שמופיעות ב-10-1 משתמשים מתוך 1,000</p> <p>.....</p>	

תופעות לוואי נדירות (rare) שמופיעות ב-
1-10 משתמשים מתוך 10,000
שמופיעות בפחות ממשמש אחד מתוך
1000

- ירידה חמורה בספירת תאי דם
אדומים שעלולה לגרום לעייפות,
חולשה והופעה של חבורות ולהעלות
את הסיכון שלך לפתח זיהומים - מצב
הנקרא אנמיה אפלסטית.
.....
.....

- תגובות עוריות הכוללות: פריחה בעור
שיכולה להיות מלווה בשלפוחיות או
גושים אדומים, נפיחות מגרדת בעור.

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

- ירידה חמורה בספירת תאי דם אדומים
שעלולה לגרום לעייפות, חולשה והופעה
של חבורות ולהעלות את הסיכון שלך
לפתח זיהומים - מצב הנקרא אנמיה
אפלסטית.
.....
.....

- תגובות עוריות הכוללות: פריחה בעור
שיכולה להיות מלווה בשלפוחיות או
גושים אדומים, נפיחות מגרדת בעור.

[LD19] הערה: According to the approved UK leaflet

[LD20] הערה: Removed as not included in the UK leaflet

הודעה על החמרה (מידע בטיחות) בעלון לרופא

(מעודכן 05.2013)

תאריך 07.06.2016

שם תכשיר באנגלית ומספר הרישום Myleran tablets 2mg Reg. No. 129-38-30943

שם בעל הרישום פריגו ישראל סוכנויות בע"מ, רח' לח"י 29 בני ברק 51200.

טופס זה מיועד לפרוט החמרות בלבד !

ההחמרות המבוקשות		
פרק בעלון	טקסט נוכחי	טקסט חדש
4.1 Therapeutic Indications	For the palliative treatment of chronic granulocytic leukaemia.	For the palliative treatment of chronic granulocytic leukaemia (also called myeloid leukaemia).
4.2 Posology and method of administration	<p>General: Myleran tablets are usually given in courses or administered continuously. The dose must be adjusted for the individual patient under close clinical and haematological control. Should a patient require an average daily dose of less than the content of the available Myleran tablets, this can be achieved by introducing one or more Busulfan free days between treatment days.</p> <p>.....</p>	<p>General: The bioavailability of oral Busulfan shows large intra-individual variations ranging from 47% to 103% (mean 80%) in adults and from 22% to 120% (mean 68%) in children (see section 5.2). There are other formulations available which may be more suitable for paediatric patients.</p> <p>Myleran tablets are usually given in courses or administered continuously. The dose must be adjusted for the individual patient under close clinical and haematological control.</p> <p>.....</p>
4.4 Special warnings and precautions for use	<p>.....</p> <p>Hyperuricaemia and/or hyperuricosuria are not uncommon in patients with chronic granulocytic leukaemia and should be corrected before starting treatment with Myleran. During treatment, hyperuricaemia and the risk of uric acid nephropathy should be prevented by adequate prophylaxis, including adequate hydration and the use of allopurinol.</p> <p>.....</p>	<p>.....</p> <p>Hyperuricaemia and/or hyperuricosuria are not uncommon in patients with chronic granulocytic leukaemia and should be corrected before starting treatment with Myleran. During treatment, hyperuricaemia and the risk of uric acid nephropathy should be prevented by adequate prophylaxis, including adequate hydration and the use of allopurinol.</p> <p>Studies in renally impaired patients have not been conducted, however, as busulfan is moderately excreted in the urine, dose modification is not recommended in these patients. However, caution is recommended.</p>

[LD21]: According to the UK leaflet הערה

[LD22]: According to UK approved leaflet הערה

ההחמרות המבוקשות

טקסט חדש	טקסט נוכחי	פרק בעלון
<p>Busulfan has not been studied in patients with hepatic impairment. Since busulfan is mainly metabolized through the liver, caution should be observed when busulfan is used in patients with pre-existing impairment of liver function, especially in those with severe hepatic impairment. The medicinal product contains lactose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicine.</p> <p>.....</p> <p>Safe Handling of Myleran Tablets: See Section 6.6 Instructions for Use and Handling. <i>Instructions for Use and Handling.</i></p> <p>Myleran is genotoxic in non-clinical studies (see section 5.3).</p> <p>.....</p>	<p>.....</p> <p>Safe Handling of Myleran Tablets: See Section 6.6 <i>Instructions for Use and Handling.</i></p> <p>.....</p>	
<p>.....</p> <p>A reduced incidence of hepatic veno-occlusive disease and other regimen-related toxicities have been observed in patients treated with high-dose Myleran and cyclophosphamide when the first dose of cyclophosphamide has been delayed for >24 hours after the last dose of Busulfan.</p> <p>Paracetamol is described to decrease glutathione levels in blood and tissues, and may therefore decrease busulfan clearance when used in combination.</p>	<p>.....</p> <p>A reduced incidence of hepatic veno-occlusive disease and other regimen-related toxicities have been observed in patients treated with high-dose Myleran and cyclophosphamide when the first dose of cyclophosphamide has been delayed for >24 hours after the last dose of Busulfan.</p>	<p>4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction</p>
<p>Busulfan can lead to suppression of ovarian function and amenorrhoea in women and suppression of spermatogenesis in men (see section 4.8 and 5.3).</p> <p>Pregnancy: As with all cytotoxic chemotherapy, adequate</p>	<p>Pregnancy: As with all cytotoxic</p>	<p>4.6 Fertility, pregnancy and lactation</p>

הערה [LD23]: According to UK approved leaflet

הערה [LD24]: According to UK approved leaflet

הערה [LD25]: According to UK approved leaflet

הערה [LD26]: According to UK approved leaflet

ההחמרות המבוקשות

טקסט חדש	טקסט נוכחי	פרק בעלון
<p>contraceptive precautions should be advised when either partner is receiving Myleran.</p> <p>The use of Myleran should be avoided during pregnancy whenever possible. In animal studies (see section 5.3) it has the potential for teratogenic effects, whilst exposure during the latter half of pregnancy resulted in impairment of fertility in offspring during pregnancy, particularly during the first trimester. In every individual case the expected benefit of treatment to the mother must be weighed against the possible risks to the foetus.</p> <p>Teratogenicity:</p> <p>Teratogenicity:</p> <p>A few cases of congenital abnormalities, not necessarily attributable to Busulfan, have been reported and third trimester exposure may be associated with impaired intra-uterine growth. However, there have also been many reported cases of apparently normal children born after exposure to Myleran <i>in utero</i>, even during the first trimester.</p> <p>Studies of Busulfan treatment in animals have shown reproductive toxicity (see Section 5.3). The potential risk for humans is largely unknown.</p> <p>.....</p>	<p>chemotherapy, adequate contraceptive precautions should be advised when either partner is receiving Myleran.</p> <p>The use of Myleran should be avoided whenever possible during pregnancy, particularly during the first trimester. In every individual case the expected benefit of treatment to the mother must be weighed against the possible risks to the foetus.</p> <p>Teratogenicity:</p> <p>A few cases of congenital abnormalities, not necessarily attributable to Busulfan, have been reported and third trimester exposure may be associated with impaired intra-uterine growth.</p> <p>However, there have also been many reported cases of apparently normal children born after exposure to Myleran <i>in utero</i>, even during the first trimester.</p> <p>Studies of Busulfan treatment in animals have shown reproductive toxicity (see Section 5.3). The potential risk for humans is largely unknown.</p> <p>.....</p>	
<p>.....</p> <p>The following is included in table:</p> <p>Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps), Common:</p> <p>Leukaemia secondary to oncology chemotherapy (see section 4.4)</p>	<p>.....</p> <p>Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps)</p> <p>Common:</p> <p>Secondary acute leukaemia (see</p>	<p>4.8 Undesirable effects</p>

הערה [LD27]: According to UK approved leaflet

הערה [LD28]: Was removed as not included in UK approved SPC

ההחמרות המבוקשות		
טקסט חדש	טקסט נוכחי	פרק בעלון
<p>.....</p> <p>Gastrointestinal disorders, Rare: At conventional dose: nausea, vomiting, diarrhoea, mouth ulceration, which may possibly be ameliorated by using divided doses. Dry mouth</p> <p>.....</p> <p>Hepatobiliary disorders *, Very common: At-high-dose: hyperbilirubinaemia, jaundice, venoocclusive liver disease (see section 4.4 and 4.5) and biliary fibrosis with hepatic atrophy and necrosis</p> <p>Rare: Jaundice and abnormal hepatic function, at conventional dose. Biliary fibrosis</p> <p>.....</p> <p>Skin and subcutaneous tissue disorders *, Rare: Alopecia at conventional dose, skin reactions including urticaria, erythema multiforme, erythema nodosum, porphyrianon-acute, rash, dry skin and fragility of the skin with complete anhidrosis cheilosis, Sjögren's syndrome. An increased radiation skin injury in patients receiving radiotherapy soon after high-dose Busulfan</p>	<p>section 4.4; <i>Carcinogenicity</i>).</p> <p>Gastrointestinal disorders Rare: Gastro-intestinal effects such as nausea and vomiting, diarrhoea and oral ulceration at conventional dose, may possibly be ameliorated by using divided doses.</p> <p>.....</p> <p>Hepatobiliary disorders Very common: Hyperbilirubinaemia, jaundice, hepatic veno-occlusive disease (see 4.4 <i>Special Warnings and Precautions for Use</i> and 4.5 <i>Interaction with Other Medicinal Products and Other Forms of Interaction</i>) and centrilobular sinusoidal fibrosis with hepatocellular atrophy and necrosis at high-dose (see 4.9 <i>Overdose</i>).</p> <p>Rare: Cholestatic jaundice and liver function abnormalities, at conventional dose. Centrilobular sinusoidal fibrosis.</p> <p>.....</p> <p>Skin and subcutaneous tissue disorders Rare: Alopecia at conventional dose, skin reactions including urticaria, erythema multiforme, erythema nodosum, porphyria cutanea tarda, an allopurinol-type rash and excessive dryness and fragility of the skin with complete anhidrosis, dryness of oral mucous membranes and cheilosis, Sjorgen's syndrome. An increased cutaneous radiation effect in patients receiving radiotherapy soon after high-dose</p>	

ההחמרות המבוקשות		
טקסט חדש	טקסט נוכחי	פרק בעלון
<p>.....</p> <p>Reproductive system and breast disorders *, Very common: Ovarian disorder and amenorrhoea with menopausal symptoms in pre-menopausal patients at high-dose; severe and persistent ovarian failure, including failure to achieve puberty after administration to young girls and pre-adolescents at high-dose. Male infertility, azoospermia and testicular atrophy in male patients receiving Busulfan</p>	<p>Busulfan (see 4.9 <i>Overdose</i>).</p> <p>.....</p> <p>Reproductive system and breast disorders Very common: Ovarian suppression and amenorrhoea with menopausal symptoms in pre-menopausal patients at high-dose; severe and persistent ovarian failure, including failure to achieve puberty after administration to young girls and pre-adolescents at high-dose. Sterility, azoospermia and testicular atrophy in male patients receiving Busulfan.</p>	

.....