

הודעה על החמרה (מידע בטיחות) בעלון לרופא

(מעודכן 05.2013)

תאריך: 11.2016

שם תכשיר באנגלית ומספר הרישום:

Revolade 25mg, 50mg

[143-55-32036-01], [143-56-32037-01]

שם בעל הרישום: Novartis Israel Ltd.

ההחמרות המבוקשות

טקסט חדש

טקסט נוכחי

פרק בעלון

<p>...</p> <p><u>Risk of hepatotoxicity</u></p> <p>Eltrombopag administration can cause abnormal liver function and severe hepatotoxicity, which might be life-threatening. In the controlled clinical studies in chronic ITP with eltrombopag, increases in serum alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) and bilirubin were observed (see section 4.8).</p> <p>...</p> <p>Serum ALT, AST and bilirubin should be measured prior to initiation of eltrombopag, every 2 weeks during the dose adjustment phase and monthly following establishment of a stable dose. Eltrombopag inhibits UGT1A1 and OATP1B1, which may lead to indirect hyperbilirubinaemia. If bilirubin is elevated perform fractionation should be -performed. Abnormal serum liver tests should be evaluated with repeat testing within 3 to 5 days. If the abnormalities are confirmed, serum liver tests should be monitored until the abnormalities resolve, stabilise, or return to baseline levels. Eltrombopag should be discontinued if ALT levels increase (\geq 3X-3x ULN in patients with normal liver function, or \geq 3X-3x baseline or > 5 x ULN, whichever is the lower, in patients with pre-treatment elevations in transaminases)</p> <p>...</p> <p>Cytogenetic abnormalities and progression to MDS/AML in patients with SAA:</p> <p>Cytogenetic abnormalities are known to occur in SAA patients. It is not known whether eltrombopag increases the risk of cytogenetic abnormalities in patients with SAA. In the phase II SAA clinical study with eltrombopag, the incidence of new cytogenetic abnormalities was observed in 19% of patients [8/43 (where 5 of them had changes in chromosome 7)]. The median time on study to a cytogenetic abnormality was 2.9 months.</p> <p>In clinical trials with eltrombopag in SAA, 4% of patients (5/133) were diagnosed with MDS. The median time to diagnosis was 3 months</p>	<p>...</p> <p><u>Risk of hepatotoxicity</u></p> <p>Eltrombopag administration can cause abnormal liver function. In the controlled clinical studies in chronic ITP with eltrombopag, increases in serum alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) and bilirubin were observed (see section 4.8).</p> <p>...</p> <p>Serum ALT, AST and bilirubin should be measured prior to initiation of eltrombopag, every 2 weeks during the dose adjustment phase and monthly following establishment of a stable dose. Eltrombopag inhibits UGT1A1 and OATP1B1, which may lead to indirect hyperbilirubinaemia. If bilirubin is elevated perform fractionation. Abnormal serum liver tests should be evaluated with repeat testing within 3 to 5 days. If the abnormalities are confirmed, serum liver tests should be monitored until the abnormalities resolve, stabilise, or return to baseline levels. Eltrombopag should be discontinued if ALT levels increase (\geq 3X ULN in patients with normal liver function or \geq 3X baseline in patients with pre-treatment elevations in transaminases)</p> <p>...</p>	<p>4.4 Special warnings and precautions for use</p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------

<p>from the start of eltrombopag treatment.</p> <p>For SAA patients refractory to or heavily pretreated with prior immunosuppressive therapy, bone marrow examination with aspirations for cytogenetics is recommended prior to initiation of eltrombopag, at 3 months of treatment and 6 months thereafter. If new cytogenetic abnormalities are detected, it must be evaluated whether continuation of eltrombopag is appropriate.</p>		
<p>...</p> <p>Ciclosporin</p> <p><i>In vitro</i> studies demonstrated that eltrombopag is a breast cancer resistance protein (BCRP) substrate and inhibitor. A decrease in eltrombopag exposure was observed with co-administration of 200 mg and 600 mg ciclosporin (a BCRP inhibitor) (see section 5.2). Eltrombopag dose adjustment is permitted during the course of the treatment based on the patient's platelet count (see section 4.2). Platelet count should be monitored at least weekly for 2 to 3 weeks when eltrombopag is co-administered with ciclosporin. Eltrombopag dose may need to be increased based on these platelet counts.</p> <p>...</p>	<p>...</p> <hr/> <p>...</p>	<p>4.5</p> <p>Interaction with other medicinal products and other forms of interaction</p>

<p><i>Very common</i> Headache, Dizziness</p>	<p>Adverse Reaction</p>	<p>Eltrombopag (n = 43) (%)</p>		
<p><i>Common</i> Syncope</p>	<p>Nausea</p>	<p>33</p>		
<p><u><i>Eye disorders</i></u></p>	<p>Fatigue</p>	<p>28</p>		
<p><i>Common</i> Dry eye, Eye pruritus, Cataract, Ocular icterus, Vision blurred, Visual impairment, Vitreous floaters</p>	<p>Cough</p>	<p>23</p>		
<p><u><i>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</i></u></p>	<p>Diarrhea</p>	<p>21</p>		
<p><i>Very common</i> Cough, Dyspnoea, Oropharyngeal Pain, Rhinorrhoea</p>	<p>Headache</p>	<p>21</p>		
<p><i>Common</i> Epistaxis</p>	<p>Pain in extremity</p>	<p>19</p>		
<p><u><i>Gastrointestinal disorders</i></u></p>	<p>Dyspnea</p>	<p>14</p>		
<p><i>Very common</i> Abdominal pain, Diarrhoea, Nausea</p>	<p>Pyrexia</p>	<p>14</p>		
<p><i>Common</i> Gingival bleeding, Oral mucosal blistering, Oral pain, Vomiting, Abdominal discomfort, Abdominal pain, Constipation, Abdominal distension, Dysphagia, Faeces discoloured, Swollen tongue, Gastrointestinal motility disorder, Flatulence</p>	<p>Dizziness</p>	<p>14</p>		
<p><u><i>Hepatobiliary disorders</i></u></p>	<p>Oropharyngeal pain</p>	<p>14</p>		
<p><i>Very common</i> Transaminases increased</p>	<p>Febrile neutropenia</p>	<p>14</p>		
<p><i>Common</i> Blood bilirubin increased (hyperbilirubinemia), Jaundice</p>	<p>Abdominal pain</p>	<p>12</p>		
<p><i>Not known</i> Drug-induced liver injury*</p>	<p>Ecchymosis</p>	<p>12</p>		
<p>* Cases of Drug-induced liver injury have been reported in patients with ITP and HCV</p>	<p>Muscle spasms</p>	<p>12</p>		
<p><u><i>Skin and subcutaneous tissue disorders</i></u></p>	<p>Transaminases increased</p>	<p>12</p>		
<p><i>Very common</i> Ecchymosis</p>	<p>Arthralgia</p>	<p>12</p>		
	<p>Rhinorrhea</p>	<p>12</p>		
	<p>...</p>			

Common Petechiae,
Rash, Pruritus, Urticaria, Skin lesion, Rash
Macular

Musculoskeletal and connective tissue disorders

Very common Arthralgia, Muscle
spasms, Pain in extremity

Common Back pain, Myalgia, Bone
pain

Renal and urinary disorders

Common Chromaturia

General disorders and administration site
conditions

Very common Fatigue, Febrile
neutropenia, Pyrexia

Common Asthenia, Oedema peripheral,
Chills, Malaise

Investigations

Common Blood creatine phosphokinase
increased

...

Description of selected adverse reactions

...

Increased bone marrow reticulin

Across the programme, no patients had evidence of clinically relevant bone marrow abnormalities or clinical findings that would indicate bone marrow dysfunction. In one a small number of ITP patients, eltrombopag treatment was discontinued due to bone marrow reticulin (see section 4.4).

Cytogenetic abnormalities

In the single-arm, open-label trial in SAA, patients had bone marrow aspirates evaluated for cytogenetic abnormalities. Eight (19%) patients had a new cytogenetic abnormality reported, including 5 patients who had changes in chromosome 7. In the two ongoing

Description of selected adverse reactions

...

Increased bone marrow reticulin

Across the programme, no patients had evidence of clinically relevant bone marrow abnormalities or clinical findings that would indicate bone marrow dysfunction. In one ITP patient, eltrombopag treatment was discontinued due to bone marrow reticulin (see section 4.4).

<p>studies (ELT116826 and ELT116643), cytogenetic abnormalities have been detected in 4/28 (14%) and 4/62 (6%) subjects in each study.</p> <p><u>Haematologic malignancies</u></p> <p>In the single-arm, open label trial in SAA, three (7%) patients were diagnosed with MDS following treatment with eltrombopag, in the two ongoing studies (ELT116826 and ELT116643), 1/28 (4%) and 1/62 (2%) subject has been diagnosed with MDS or AML in each study.</p>	<p>_____</p> <p>_____</p>	
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------	--

הודעה על החמרה (מידע בטיחות) בעלון לצרכן

(מעודכן 05.2013)

תאריך: 11.2016

שם תכשיר באנגלית ומספר הרישום:

Revolade 25mg, 50mg

[143-55-32036-01], [143-56-32037-01]

שם בעל הרישום: Novartis Israel Ltd

טופס זה מיועד לפרוט החמרות בלבד !

החמרות המבוקשות		
טקסט חדש	טקסט נוכחי	פריק בעלון

<p>... אם אתה לוקח, או אם לקחת לאחרונה, תרופות אחרות כולל תרופות ללא מרשם ותוספי תזונה, ספר על כך לרופא או לרוקח. במיוחד יש ליידע את הרופא או הרוקח-אם אתה לוקח:</p> <ul style="list-style-type: none"> - תרופות נוגדות חומציות לטיפול בהפרעות עיכול, צרבת או כיבים בקיבה (ראה גם סעיף 3 "כיצד תשתמש בתרופה?") - תרופות הנקראות סטטינים, להורדת כולסטרול - תרופות מסוימות לטיפול בדיהום של HIV, כגון לופינביר או ריטונביר - ציקלוספורין המשמשת בהקשר של השתלות או מחלות אימוניות - מינרלים כגון ברזל, סידן, מגנזיום, אלומיניום, סלניום ואבץ שיכולים להימצא בוויטמינים ובתוספי תזונה (ראה גם סעיף 3 "כיצד תשתמש בתרופה?") - תרופות כגון מתוטרקסט וטופוטקאן, לטיפול בסרטן - פלבוקסאמין - ריפאמפיצין 	<p>... אם אתה לוקח, או אם לקחת לאחרונה, תרופות אחרות כולל תרופות ללא מרשם ותוספי תזונה, ספר על כך לרופא או לרוקח. במיוחד יש ליידע את הרופא או הרוקח אם אתה לוקח:</p> <p>תרופות נוגדות חומציות לטיפול בהפרעות עיכול, צרבת או כיבים בקיבה (ראה גם סעיף 3) -</p> <p>תרופות הנקראות סטטינים, להורדת כולסטרול-</p> <p>תרופות מסוימות לטיפול בדיהום של HIV - כגון לופינביר או ריטונביר מינרלים כגון ברזל, סידן, מגנזיום, אלומיניום, סלניום ואבץ שיכולים להימצא בוויטמינים- ובתוספי תזונה (ראה גם סעיף 3)</p> <p>תרופות כגון מתוטרקסט וטופוטקאן, לטיפול ב</p>	<p>2. לפני השמוש בתרופה</p>
<p>... פנה מיידית לקבלת עזרה רפואית אם אתה מפתח סימנים ותסמינים של קריש דם, כגון:</p> <ul style="list-style-type: none"> - נפיחות, כאב, תחושת חום, אדמומיות או רגישות ברגל אחת <p>... תופעות לוואי נוספות אצל מטופלים הסובלים מארגמנת תרומבוציטופנית אידיופטית (ITP)</p> <p>תופעות לוואי שכיחות</p> <p>... כיבים בפה</p> <p>... תופעות לוואי שאינן שכיחות</p> <ul style="list-style-type: none"> - בעיות בכבד, כולל הצהבה של העיניים והעור (ראה "בעיות בכבד" בסעיף 4 לעיל). - רגישות בעור תחושה של גוף זר - הופעת חלבון בשתן. - דלקת ברקמת החניכיים - זיהום בעור - הרפס בפה <p>תופעות לוואי שאינן שכיחות שיכולות להופיע בבדיקות דם:</p> <p>... עליה בספירת הטסיות.</p>	<p>... אם אתה מפתח סימנים ותסמינים של קריש דם, כגון:</p> <ul style="list-style-type: none"> - נפיחות, כאב או רגישות ברגל אחת <p>... תופעות לוואי נוספות אצל מטופלים הסובלים מארגמנת תרומבוציטופנית אידיופטית (ITP)</p> <p>תופעות לוואי שכיחות</p> <p>... תופעות לוואי שאינן שכיחות</p> <ul style="list-style-type: none"> - רגישות בעור <p>... תופעות לוואי שאינן שכיחות שיכולות להופיע בבדיקות דם:</p> <p>... עליה בספירת הטסיות.</p>	<p>4. תופעות לוואי</p>

<p>...</p> <p>תופעות לוואי נוספות אצל מטופלים עם דלקת כבד נגיפית מסוג C (נוטלים רבולייד עם פגאינטרפרון וריבאוירין)</p> <p>...</p> <p>תופעות לוואי שכיחות</p> <p>...</p> <p>- שינויים בעור, כולל: פריחה, עור יבש, אקזמה, אדמומיות של העור, גרוד, הזעה מוגברת, הזעת לילה, גידולי עור חריגים</p> <p>...</p> <p>- הרפס בפה</p> <p>...</p>	<p>תופעות לוואי נוספות אצל מטופלים עם דלקת כבד נגיפית מסוג C (נוטלים רבולייד עם פגאינטרפרון וריבאוירין)</p> <p>...</p> <p>תופעות לוואי שכיחות</p> <p>...</p> <p>- שינויים בעור, כולל: פריחה, עור יבש, אקזמה, אדמומיות של העור, גרוד, הזעה מוגברת, גידולי עור חריגים</p> <p>...</p> <hr/> <p>תופעות הלוואי הבאות דווחו כקשורות לטיפול ברבולייד בחולים עם אנמיה אפלסטית חמורה (SAA)</p> <p>תופעות לוואי שכיחות מאוד אלה עשויות להופיע ביותר מ- 1 מכל 10 אנשים:</p> <p>...</p> <p>- נדודי שינה</p> <p>...</p>	<p>...</p>
<p>תופעות הלוואי הבאות דווחו כקשורות לטיפול ברבולייד בחולים עם אנמיה אפלסטית חמורה (SAA)</p> <p>תופעות לוואי שכיחות מאוד אלה עשויות להופיע ביותר מ- 1 מכל 10 אנשים:</p> <p>...</p> <p>- נדודי שינה</p> <p>...</p> <p>תופעות לוואי שכיחות אלה עשויות להופיע ב- עד 1 מכל 10 אנשים:</p> <p>- חרדה</p> <p>- דיכאון</p> <p>- תחושת קור</p> <p>- הרגשה כללית לא טובה</p> <p>- בעיות בעיניים, כולל: ראייה מטושטשת ופחות חדה, עכירות בעדשת העין (קטרקט), נקודות או משקעים בעין, עין יבשה, גרד בעין, הצהבה של העור או לובן העין.</p> <p>- דימום באף</p> <p>- דימום בחניכיים</p> <p>- שלפוחיות בפה</p> <p>- בעיות במערכת העיכול, כולל: הקאה, שינויים בתאבון (עלייה או ירידה), כאב או אי-נוחות בבטן, בטן נפוחה, גזים, שינויים בגוון הצואה, עצירות, קשיים בבליעה.</p> <p>- עלפון</p> <p>- בעיות בעור, כולל: נקודה קטנה אדומה או סגולה הנגרמת מדימום לתוך העור, פריחה, גרוד, נגעים בעור</p> <p>- כאב גב</p> <p>- כאבי שרירים</p> <p>- כאב בעצמות</p> <p>- חולשה</p> <p>- התנפחות רקמות, בדרך כלל בגפיים התחתונות, עקב</p>	<p>תופעות הלוואי הבאות דווחו כקשורות לטיפול ברבולייד בחולים עם אנמיה אפלסטית חמורה (SAA)</p> <p>תופעות לוואי שכיחות מאוד אלה עשויות להופיע ביותר מ- 1 מכל 10 אנשים:</p> <p>...</p> <hr/> <p>...</p>	<p>...</p>

<p>הצטברות נוזלים.</p> <p>- שתן בגוון שונה מהרגיל</p> <p>- הפרעה באספקת הדם לטחול</p> <p>תופעות לוואי שכיחות שיכולות להופיע בבדיקות דם:</p> <p>- עליה ברמות אנזימים כתוצאה מהרס שרירים (קריאטיין פוספוקינאז)</p> <p>- הצטברות ברזל בגוף</p> <p>- ירידה במספר תאי דם לבנים (נויטרופניה)</p> <p>- ירידה ברמת סוכר (היפוגליקמיה)</p> <p>- עליה ברמת הבילירובין (חומר המיוצר על ידי הכבד)</p>	<hr/>		
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------	--	--