

הודעה על החמרה (מידע בטיחות) בעלון לרופא

(מעודכן 05.2013)

תאריך: 1.06.2017

שם תכשיר באנגלית ומספר הרישום: Tafinlar 50mg and Tafinlar 75mg

151 42 33976, 151 43 33977

שם בעל הרישום: Novartis Israel Ltd.

טופס זה מיועד לפרוט ההחמרות בלבד !

ההחמרות המבוקשות		
טקסט חדש	טקסט נוכחי	פרק בעלון
<p>..... <u>Trametinib in combination with dabrafenib in patients with brain metastases</u> <u>New malignancies</u> <u>Cutaneous squamous cell carcinoma (cuSCC)</u></p> <p>Cases of cuSCC (including keratoacanthoma) have been reported in patients treated with dabrafenib alone and in combination with trametinib (see section 4.8). In the Phase III studies MEK115306 and MEK116513 in patients with metastatic melanoma, cuSCC occurred in 10% (22/211) of patients receiving dabrafenib as a single agent and in 18% (63/349) of patients receiving vemurafenib as a single agent, respectively. In the integrated safety population of patients with metastatic melanoma and advanced NSCLC, cuSCC occurred in 2% (13/641) of patients receiving dabrafenib in combination with trametinib. The median time to diagnosis of the first occurrence of cuSCC in study MEK115306 was 223 days (range 56 to 510 days) in the combination therapy arm and 60 days (range 9 to 653 days) in the dabrafenib monotherapy arm.</p>	<p>..... <u>Trametinib in combination with dabrafenib in patients with brain metastases</u> <u>New malignancies</u> <u>Cutaneous squamous cell carcinoma (cuSCC)</u></p> <p>Cases of cuSCC (including keratoacanthoma) have been reported in patients treated with dabrafenib alone and in combination with trametinib (see section 4.8). In the Phase III study MEK115306, cuSCC occurred in 3% (6/209) of patients receiving trametinib in combination with dabrafenib and 10% (22/211) of patients receiving dabrafenib as a single agent. In the Phase III study MEK116513, cuSCC occurred in 1% (5/350) of patients receiving trametinib in combination with dabrafenib and 18% (63/349) of patients receiving vemurafenib as a single agent. The median time to diagnosis of the first occurrence of cuSCC in study MEK115306 was 223 days (range 56 to 510 days) in the combination therapy arm and 60 days (range 9 to 653 days) in the dabrafenib monotherapy arm.</p>	<p>4.4 Special warnings and precautions for use</p>

<p><u>Pyrexia</u></p> <p>Fever has been reported in clinical trials with dabrafenib as monotherapy and in combination with trametinib (see section 4.8). In 1% of patients in clinical trials with dabrafenib monotherapy, serious non-infectious febrile events were identified defined as fever accompanied by severe rigors, dehydration, hypotension and/or acute renal insufficiency of pre-renal origin in subjects with normal baseline renal function (see section 4.8). The onset of these serious non-infectious febrile events was typically within the first month of dabrafenib as monotherapy. Patients with serious non-infectious febrile events responded well to dose interruption and/or dose reduction and supportive care.</p> <p>The incidence and severity of pyrexia are increased with combination therapy. In the combination therapy arm of study MEK115306 in patients with metastatic melanoma, pyrexia was reported in 57% (119/209) of patients with 7% Grade 3, as compared to the dabrafenib monotherapy arm with 33% (69/211) of patients reporting pyrexia, 2% Grade 3. In the Phase II study BRF113928 in patients with advanced NSCLC the incidence and severity of pyrexia were increased slightly when dabrafenib was used in combination with trametinib (48%, 3% Grade 3) as compared to dabrafenib monotherapy (39%, 2% Grade 3).</p> <p>.....</p> <p><u>Pancreatitis</u></p> <p>Pancreatitis has been reported in <1% of patients treated with dabrafenib as monotherapy and in combination with trametinib in metastatic melanoma clinical trials and about 4% of patients treated with dabrafenib in combination with trametinib in the NSCLC clinical trial. One of the events occurred on the first day of dabrafenib dosing of a melanoma patient and recurred following re-challenge at a reduced dose. Unexplained abdominal pain should be promptly investigated to include measurement of serum amylase and lipase. Patients should be closely monitored when re-starting dabrafenib after an episode of pancreatitis.</p>	<p><u>Pyrexia</u></p> <p>Fever has been reported in clinical trials with dabrafenib as monotherapy and in combination with trametinib (see section 4.8). In 1% of patients in clinical trials with dabrafenib monotherapy, serious non-infectious febrile events were identified defined as fever accompanied by severe rigors, dehydration, hypotension and/or acute renal insufficiency of pre-renal origin in subjects with normal baseline renal function (see section 4.8). The onset of these serious non-infectious febrile events was typically within the first month of dabrafenib as monotherapy. Patients with serious non-infectious febrile events responded well to dose interruption and/or dose reduction and supportive care.</p> <p>The incidence and severity of pyrexia are increased with combination therapy. In the combination therapy arm of study MEK115306 pyrexia was reported in 57% (119/209) of patients with 7% Grade 3, as compared to the dabrafenib monotherapy arm with 33% (69/211) of patients reporting pyrexia, 2% Grade 3.</p> <p>.....</p> <p><u>Pancreatitis</u></p> <p>Pancreatitis has been reported in <1% of dabrafenib-treated subjects as monotherapy and in combination with trametinib. One of the events occurred on the first day of dabrafenib dosing and recurred following re-challenge at a reduced dose. Unexplained abdominal pain should be promptly investigated to include measurement of serum amylase and lipase. Patients should be closely monitored when re-starting dabrafenib after an episode of pancreatitis.</p>	<p>4.4 Special warnings and precautions for use</p>
---	--	--

<p>..... Table 4 Adverse reactions reported in the integrated safety population of dabrafenib in combination with trametinib (n=641) </p> <p>Immune system disorders: Uncommon Hypersensitivity^c ^cIncludes drug hypersensitivity</p> <p>Vascular disorders Common: Lymphoedema^a</p> <p>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Common: Pneumonitis</p> <p>Skin and subcutaneous disorders Very Common: Erythema</p> <p>Musculoskeletal and connective tissue disorders: Very common: Muscle spasms</p> <p>Renal and urinary disorders Common: Renal failure </p>	<p>..... Table 4 Adverse reactions occurring in the two randomised Phase III combination studies MEK115306 (n=209) and MEK116513^a (n=350) </p> <p>Immune system disorders: Uncommon Drug hypersensitivity</p> <p>Vascular disorders Uncommon: Lymphoedema</p> <p>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Uncommon: Pneumonitis</p> <p>Skin and subcutaneous disorders Common: Erythema</p> <p>Musculoskeletal and connective tissue disorders: Common: Muscle spasms</p> <p>Renal and urinary disorders Uncommon: Renal failure </p>	<p>4.8 Undesirable effects</p>
--	---	---------------------------------------

<p><u>Description of selected adverse reactions</u></p> <p><u>Cutaneous squamous cell carcinoma</u></p> <p>For dabrafenib monotherapy in study MEK115306, cutaneous squamous cell carcinomas (including those classified as keratoacanthoma or mixed keratoacanthoma subtype) occurred in 10% of patients and approximately 70% of the events occurred within the first 12 weeks of treatment with a median time to onset of 8 weeks. In the integrated safety population for dabrafenib in combination with trametinib, 2% of patients developed cuCSS and the events occurred later than with dabrafenib monotherapy with a median time to onset of 31 weeks. All patients receiving dabrafenib as monotherapy or in combination with trametinib who developed cuSCC continued on treatment without dose modification.</p> <p>.....</p> <p><u>LVEF reduction/Left ventricular dysfunction</u></p> <p>Decreased LVEF has been reported in 8% (54/641) of patients in the integrated safety population of dabrafenib in combination with trametinib. Most cases were asymptomatic and reversible. Patients with LVEF lower than the institutional lower limit of normal were not included in clinical trials with dabrafenib. Dabrafenib in combination with trametinib should be used with caution in patients with conditions that could impair left ventricular function. Please refer to the trametinib Prescribing Information.</p> <p>.....</p>	<p><u>Description of selected adverse reactions</u></p> <p><u>Cutaneous squamous cell carcinoma</u></p> <p>Cutaneous squamous cell carcinomas (including those classified as keratoacanthoma or mixed keratoacanthoma subtype) occurred in 9% of patients treated with dabrafenib monotherapy in the integrated safety population and 3% of patients treated with dabrafenib in combination with trametinib in MEK115306. With dabrafenib monotherapy, approximately 70% of events occurred within the first 12 weeks of treatment with a median time to onset of 8 weeks. In patients who received the combination dose of dabrafenib in combination with trametinib, events occurred later with the median time to onset of 22 weeks. Ninety-six percent of patients on dabrafenib monotherapy in the integrated safety population and all patients on combination therapy in the Phase III studies who developed cuSCC continued on treatment without dose modification.</p> <p>.....</p> <p><u>LVEF reduction/Left ventricular dysfunction</u></p> <p>In the integrated safety population decreased LVEF has been reported in 1% of patients treated with dabrafenib as monotherapy, and 6 to 8% of patients treated with dabrafenib in combination with trametinib. In two Phase III clinical trials, with most cases being asymptomatic and reversible. Patients with LVEF lower than the institutional lower limit of normal were not included in clinical trials with dabrafenib. Dabrafenib in combination with trametinib should be used with caution in patients with conditions that could impair left ventricular function.</p> <p>.....</p>	<p>4.8 Undesirable effects</p>
---	---	---------------------------------------

<p><u>Arthralgia</u></p> <p>Arthralgia was reported very commonly in the integrated safety population of dabrafenib monotherapy (25%) and dabrafenib in combination with trametinib (26%) although these were mainly Grade 1 and 2 in severity with Grade 3 occurring uncommonly (<1%) and no Grade 4 occurrences being reported.</p> <p><u>Hypophosphataemia</u></p> <p>Hypophosphataemia has been reported commonly in the integrated safety population of dabrafenib monotherapy (7%) and of dabrafenib in combination with trametinib (4%). It should be noted that approximately half of these occurrences with dabrafenib monotherapy (4%) and 1% with dabrafenib in combination with trametinib were Grade 3 in severity.</p>	<p><u>Arthralgia</u></p> <p>Arthralgia was reported very commonly in clinical trials with dabrafenib as monotherapy and in combination with trametinib (approximately 25%) although these were mainly Grade 1 and 2 in severity with Grade 3 occurring uncommonly (<1%) and no Grade 4 occurrences being reported.</p> <p><u>Hypophosphataemia</u></p> <p>Hypophosphataemia has been reported commonly in the integrated safety population in clinical trials withof dabrafenib monotherapy (7%) and in combination with trametinib in Phase III trials (3 to 4%). It should be noted that approximately half of these occurrences with dabrafenib monotherapy (4%) and ≤1% with dabrafenib in combination with trametinib were Grade 3 in severity.</p>	
---	---	--

מצ"ב העלון, שבו מסומנות ההחמרות המבוקשות על רקע צהוב.

הודעה על החמרה (מידע בטיחות) בעלון לצרכן

(מעודכן 05.2013)

תאריך: 1.06.2017

Tafinlar 50mg and Tafinlar 75mg שם תכשיר באנגלית ומספר הרישום:

151 42 33976, 151 43 33977

Novartis Israel Ltd. שם בעל הרישום:

טופס זה מיועד לפרוט ההחמרות בלבד !

ההחמרות המבוקשות		
פרק בעלון	טקסט נוכחי	טקסט חדש
<p style="text-align: center;"><u>2.לפני השימוש בתרופה</u></p>	<p>אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה</p> <p>.....</p> <ul style="list-style-type: none"> ● סבלת מסוג שונה של סרטן שאינו מלנומה, משום שאתה עלול להיות בסיכון גבוה יותר לפתח סוגי סרטן עוריים אחרים וסוגי סרטן שאינם עוריים במשך נטילת טפינלר. <p>.....</p> <p style="text-align: center;">! מצבים שעליך להיזהר מפניהם</p> <p>חלק מהאנשים הלוקחים טפינלר מפתחים בעיות אחרות, העלולות להיות חמורות. עליך לדעת על סימנים ותסמינים חשובים שעליך להיזהר מפניהם בזמן שאתה לוקח תרופה זו. חלק מהתסמינים הללו (דימום, חום, שינויים בעור שלך ובעיות עיניים) מוזכרים בקצרה בסעיף זה, אך מידע מפורט יותר נמצא בסעיף 4 'תופעות לוואי'.</p> <p>.....</p> <p style="text-align: center;">! בעיות לב</p> <ul style="list-style-type: none"> ● טפינלר עלולה לגרום לבעיות לב או לגרום להחמרה של בעיות לב קיימות, באנשים הלוקחים טפינלר בשילוב עם טרמטיניב. ● ספר לרופא שלך אם יש לך בעית לב. הרופא שלך יבצע בדיקות על מנת לבדוק שלבך עובד בצורה תקינה לפני ובמהלך הטיפול המשולב שלך של טפינלר וטרמטיניב. ספר לרופא שלך מיד 	<p>אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה</p> <p>.....</p> <ul style="list-style-type: none"> ● סבלת מסוג שונה של סרטן שאינו מלנומה, משום שאתה עלול להיות בסיכון גבוה יותר לפתח סוגי סרטן עוריים אחרים וסוגי סרטן שאינם עוריים במשך נטילת טפינלר. <p>.....</p> <p style="text-align: center;">! מצבים שעליך להיזהר מפניהם</p> <p>חלק מהאנשים הלוקחים טפינלר מפתחים בעיות אחרות, העלולות להיות חמורות. עליך לדעת על סימנים ותסמינים חשובים שעליך להיזהר מפניהם בזמן שאתה לוקח תרופה זו. חלק מהתסמינים הללו (דימום, חום, שינויים בעור שלך ובעיות עיניים) מוזכרים בקצרה בסעיף זה, אך מידע מפורט יותר נמצא בסעיף 4 'תופעות לוואי אפשריות'.</p> <p>.....</p> <p style="text-align: center;">! בעיות לב</p> <ul style="list-style-type: none"> ● טפינלר עלולה לגרום לבעיות לב או לגרום להחמרה של בעיות לב קיימות (ראה גם 'מצבים לבביים' בסעיף 4), באנשים הלוקחים טפינלר בשילוב עם טרמטיניב. ● ספר לרופא שלך אם יש לך בעית לב. הרופא שלך יבצע בדיקות על מנת לבדוק שלבך עובד בצורה תקינה לפני ובמהלך הטיפול המשולב

<p>שלך של טפינלר וטרמטיניב. ספר לרופא שלך מיד אם אתה מרגיש כאילו הלב שלך הולם, מאיץ או פועם בצורה בלתי סדירה, או אם אתה חווה סחרחורת, עייפות, תחושת סחרור, קוצר נשימה או נפיחות של הרגליים. במידת הצורך, הרופא שלך עשוי להחליט לקטוע את הטיפול שלך באופן זמני, או להפסיק אותו לחלוטין.</p> <p>! שינויים בעור שעלולים להעיד על סרטן עור חדש הרופא שלך יבדוק את העור שלך לפני שתתחיל לקחת תרופה זו ובאופן קבוע בזמן שתיקח אותה. ספר מיד לרופא שלך אם אתה מבחין בשינויים כלשהם בעורך בזמן נטילת תרופה זו או לאחר הטיפול (ראה גם סעיף 4).</p>	<p>אם אתה מרגיש כאילו הלב שלך הולם, מאיץ או פועם בצורה בלתי סדירה, או אם אתה חווה סחרחורת, עייפות, קוצר נשימה או נפיחות של הרגליים. במידת הצורך, הרופא שלך עשוי להחליט לקטוע את הטיפול שלך באופן זמני, או להפסיק אותו לחלוטין.</p> <p>! שינויים בעור במהלך הטיפול ואחריו הרופא שלך יבדוק את העור שלך לפני שתתחיל לקחת תרופה זו ובאופן קבוע בזמן שתיקח אותה. ספר מיד לרופא שלך אם אתה מבחין בשינויים כלשהם בעורך בזמן נטילת תרופה זו או לאחר הטיפול (ראה גם סעיף 4).</p>	
<p>.....</p> <p>תופעות לוואי האחרות שאתה עלול לחוות כשאתה לוקח טפינלר כטיפול יחיד הן:</p> <p>תופעות לוואי שכיחות מאוד (עלולות להופיע ביותר מ- 1 מכל 10 אנשים):</p> <ul style="list-style-type: none"> פפילומה (סוג של גידול העור אשר בדרך כלל אינו מזיק) <p>.....</p> <p>תופעות לוואי שכיחות (עלולות להופיע ב- עד 1 מכל 10 אנשים):</p> <ul style="list-style-type: none"> תופעות עוריות הכוללות קרצינומה של תאי קשקש (<i>cutaneous squamous cell carcinoma</i> - סוג של סרטן עור), גידולים דמויי יבלת, תגיות עור, גידולי עור או נגעים בלתי מבוקרים (<i>basal cell carcinoma</i> - קרצינומה של תאי הבסיס), עור יבש, גרד או אדמומיות של העור, טלאי עור עבים, קשקשיים או מחוספסים (קרטוזיס אקטיני), נגעים בעור, עור אדום <p>.....</p> <p>תופעות לוואי לא שכיחות (עלולות להופיע ב- עד 1 מכל 100 אנשים):</p> <p>דלקת בכליות</p> <p>.....</p> <p>תופעות לוואי כאשר טפינלר וטרמטיניב נלקחות יחד</p> <p>.....</p> <p>תופעות לוואי שכיחות מאוד (עלולות להופיע ביותר מ- 1 מכל 10 אנשים):</p>	<p>.....</p> <p>תופעות לוואי אחרות מלבד תופעות הלוואי החמורות שהוזכרו לעיל, אנשים שלוקחים טפינלר עלולים לפתח גם תופעות לוואי אחרות. אלו כוללות את תופעות הלוואי הבאות:</p> <p>תופעות לוואי שכיחות מאוד (עלולות להופיע ביותר מ- 1 מכל 10 אנשים):</p> <p>-</p> <p>.....</p> <p>תופעות לוואי שכיחות (עלולות להופיע ב- עד 1 מכל 10 אנשים):</p> <ul style="list-style-type: none"> תופעות עוריות הכוללות כתמים מחוספסים קשקשיים בעור, התעביות חומות או צהבהבות של העור, נגעים שפירים של העור (דמויי יבלת), עור יבש, בליטות מבריקות, פצעים פתוחים, גרד או אדמומיות של העור (ראה 'שינויים בעור שלך' מוקדם יותר בסעיף 4) <p>.....</p> <p>תופעות לוואי לא שכיחות (עלולות להופיע ב- עד 1 מכל 100 אנשים):</p> <p>-</p> <p>.....</p> <p>תופעות לוואי כאשר טפינלר וטרמטיניב נלקחות יחד</p> <p>.....</p> <p>תופעות לוואי שכיחות (עלולות להופיע ב- עד 1 מכל</p>	<p>4. תופעות לוואי</p>

<p>• התכווצות שרירים</p> <p>.....</p> <p>תופעות לוואי שכיחות (עלולות להופיע ב- עד 1 מכל 10 אנשים):</p> <ul style="list-style-type: none"> • נפיחות מקומית של הרקמות • דלקת של הריאה (פניאמוניטיס) • אי ספיקת כליות 	<p>10 אנשים):</p> <ul style="list-style-type: none"> • התכווצויות בשריר <p>.....</p> <p>תופעות לוואי לא שכיחות (עלולות להופיע ב- עד 1 מכל 100 אנשים):</p> <ul style="list-style-type: none"> • נפיחות מקומית של הרקמות • דלקת של הריאה (פניאמוניטיס) • כשל כלייתי 	
--	---	--

מצ"ב העלון, שבו מסומנות ההחמרות המבוקשות על רקע צהוב.