

**הודעה על החמרה (מידע בטיחות) בעלון לרופא**  
**(מעודכן 05.2013)**

תאריך: 27.7.2014

שם תכשיר באנגלית ומספר הרישום: Afinitor 2.5mg, 5mg, 10mg [33388, 32045-6]

שם בעל הרישום: Novartis Pharma Services AG.

טופס זה מיועד לפרוט ההחמרות בלבד !

**בעלון לרופא:**

ההחמרות המבוקשות		
פרק בעלון	טקסט נוכחי	טקסט חדש
4. Dosage and administration		<p><b>4.1.1 General target population</b> ....</p> <p><b>4.1.1.2 Dosing in TSC with SEGA</b> .....</p> <p>Once a stable dose is attained, monitor trough concentrations every 3 to 6 months in patients with changing body surface area or every 6 to 12 months in patients with stable body surface area for the duration of treatment.</p> <p><b>4.1.2 Dose Modifications</b>  <b>4.1.2.1 Adverse drug reactions</b>  Management of severe or intolerable adverse drug reactions (ADRs) may require temporary dose interruption (with or without dose reduction) or discontinuation of Afinitor therapy. ....For dose reductions below the lowest available tablet strength, alternate day dosing should be considered.  .....</p> <p><b>Table 4-1 Afinitor dose adjustment and management recommendations for adverse drug reactions</b>  <div style="text-align: right;"><u>ראו נספח 2</u></div> </p> <p>...</p> <p><b>4.1.1.2 Moderate CYP3A4/PgP inhibitors</b>  .....</p> <p>If the moderate CYP3A4/PgP inhibitor is discontinued, consider a washout period of at least 2 to 3 days (average for most commonly used moderate inhibitors) before the Afinitor dose is increased.  .....</p>
	<p>• Dose modifications in hormone receptor-positive advanced breast cancer, advanced neuroendocrine tumors of pancreatic origin and advanced renal cell carcinoma:  <b>Adverse reactions:</b> Management of severe and/or intolerable suspected adverse drug reactions (ADRs) may require temporary dose reduction and/or interruption of Afinitor therapy.  .....</p> <p><b>Table 4-1 Afinitor dose adjustment and management recommendations for adverse drug reactions*</b>  <div style="text-align: right;"><u>ראו נספח 1</u></div> </p> <p>...</p> <p><b>Moderate CYP3A4 or PgP inhibitors:</b>  .....</p> <p>If the moderate inhibitor is discontinued, a washout period of approximately 2 to 3 days should be allowed before the AFINITOR dose is increased.</p>	

<p><b>4.1.2.3 Strong CYP3A4 inducers</b></p> <p>.....</p> <p>If the strong inducer is discontinued, consider a washout period of at least 3 to 5 days (reasonable time for significant enzyme de-induction), before the Afinitor dose is returned to the dose used prior to initiation of the strong CYP3A4 inducer</p> <p>....</p> <p><b>TSC with SEGA:</b></p> <p>Patients receiving concomitant strong CYP3A4 inducers (e.g., the enzyme inducing antiepileptic drugs carbamazepine, phenobarbital, and phenytoin) may require an increased Afinitor dose to attain trough concentrations of 3 to 15 ng/mL. Double the daily dose of Afinitor and assess tolerability. Assess the everolimus trough level two weeks after doubling the dose. Further adjust the dose if necessary to maintain the trough within the 3 to 15 ng/mL range. If the strong inducer is discontinued, the Afinitor dose should be returned to the dose used prior to initiation of the strong CYP3A4 inducer and the everolimus trough concentrations should be assessed approximately 2 weeks later (see sections 4.2 Therapeutic drug monitoring for patients treated for TSC with SEGA, 6 Warnings and Precautions and 8 Interactions).</p> <p>....</p> <p><b>4.1.3 special populations:</b></p> <p><b>4.1.3.1 Pediatric population</b></p> <p>.....</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Afinitor has not been studied in pediatric patients &lt;1 year of age with TSC who have SEGA.</li> </ul> <p>....</p> <p><b>4.1.3.4 Hepatic impairment</b></p> <p>.....</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Moderate hepatic impairment (Child-Pugh B) – the recommended dose is 5 mg daily; the dose may be decreased to 2.5 mg if not well tolerated.</li> </ul> <p>....</p> <p><b>4.2 Therapeutic drug monitoring for patients treated for TSC with SEGA</b></p> <p>Therapeutic drug monitoring of everolimus</p>	<p>.....</p> <p><b>Strong CYP3A4 inducers:</b></p> <p>.....</p> <p>If the strong inducer is discontinued the Afinitor dose should be returned to the dose used prior to initiation of the strong CYP3A4 inducer</p> <p>.....</p> <p><b>Dose modifications in TSC with SEGA:</b></p> <p>....</p> <p><b>Strong CYP3A4 inducers:</b></p> <p>....</p> <p>For patient receiving concomitant strong CYP3A4 inducers (e.g., enzyme inducing antiepileptic drug) double the Afinitor dose. Subsequent dosing should be individualized based on therapeutic drug monitoring.</p> <p>If the strong inducer is discontinued the Afinitor dose should be returned to the dose used prior to initiation of the strong CYP3A4 inducer and the everolimus trough concentrations should be assessed approximately 2 weeks later (see sections 6 Warnings and precautions and 8 Interactions).</p> <p>....</p> <p><b>Patients with hepatic impairment</b></p> <p><b>Hormone receptor-positive advanced breast cancer, advanced neuroendocrine tumors of pancreatic origin and advanced renal cell carcinoma:</b></p> <p>....</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Moderate hepatic impairment (Child-Pugh B) – the recommended dose is 5 mg daily.</li> </ul> <p>.....</p>	
--	---	--

<p>blood concentrations is required for patients treated for TSC with SEGA using a validated bioanalytical LC/MS method. When possible, use the same assay and laboratory for therapeutic drug monitoring throughout treatment.</p> <p>.....</p> <p><b>4.3 Method of Administration</b></p> <p>....</p> <p>Afinitor Tablet(s) can be dispersed completely in a glass of water (containing approximately 30 mL) by gently stirring until the tablet(s) is fully disintegrated (approximately 7 minutes) , immediately prior to drinking.</p> <p>.....</p>	<p><b>Therapeutic drug monitoring for patients treated for TSC with SEGA</b></p> <p>Therapeutic drug monitoring of everolimus blood concentrations is required for patients treated for TSC with SEGA using a validated bioanalytical LC/MS method.</p> <p>....</p> <p><b><u>4. Dosage and administration</u></b></p> <p>....</p> <p>Afinitor tablet(s) should be dispersed completely in a glass of water (containing approximately 30 mL) by gently stirring, immediately prior to drinking.</p> <p>.....</p>	
<p><b>Non-infectious pneumonitis</b></p> <p>....</p> <p>Opportunistic infections such as pneumocystis jirovecii pneumonia (PJP) should be ruled out in the differential diagnosis of non-infectious pneumonitis (see sub-section Infections).</p> <p>....</p> <p>For cases of grade 3 non-infectious pneumonitis, interrupt Afinitor until resolution to less than or equal to grade 1. Afinitor may be reinitiated at a daily dose approximately 50% lower than the dose previously administered depending on individual clinical circumstances. If toxicity recurs at grade 3, consider discontinuation of Afinitor. For cases of grade 4 non-infectious pneumonitis, Afinitor therapy should be discontinued. Corticosteroids may be indicated until clinical symptoms resolve.</p> <p>For patients who require use of corticosteroids for treatment of non-infectious pneumonitis, prophylaxis for pneumocystis jirovecii pneumonia (PJP) may be considered.</p> <p>The development of pneumonitis has been reported at a reduced dose</p> <p>.....</p>	<p><b>Non-infectious pneumonitis</b></p> <p>....</p> <p>For cases where symptoms of non-infectious pneumonitis are severe (Grade 3 or 4), Afinitor therapy should be discontinued and the use of corticosteroids may be indicated until clinical symptoms resolve. For cases of Grade 3 non-infectious pneumonitis, Afinitor may be reinitiated at a daily dose approximately 50% lower than the dose previously administered depending on individual clinical circumstances....</p>	<p><b>6. Warnings and precautions</b></p>

## Infections

.... Localised and systemic infections, including pneumonia, other bacterial infections, invasive fungal infections, such as aspergillosis, candidiasis, or pneumocystis jirovecii pneumonia (PJP) and viral infections including reactivation of hepatitis B virus, have been described in patients taking Afinitor. Some of these infections have been severe (e.g. leading to sepsis, respiratory or hepatic failure) and occasionally have had a fatal outcome.

....

Cases of pneumocystis jirovecii pneumonia (PJP), some with fatal outcome, have been reported in patients who received everolimus. PJP may be associated with concomitant use of corticosteroids or other immunosuppressive agents. Prophylaxis for PJP should be considered when concomitant use of corticosteroids or other immunosuppressive agents are required.

....

## Angioedema with concomitant use of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors

Patients taking concomitant ACE inhibitor therapy may be at increased risk for angioedema (e.g. swelling of the airways or tongue, with or without respiratory impairment).

## Oral ulceration

....

In such cases topical treatments are recommended, but alcohol-, hydrogen peroxide-, iodine-, or thyme-containing mouthwashes should be avoided as they may exacerbate the condition.

....

## Renal failure events

Cases of renal failure (including acute renal failure), some with a fatal outcome, have been observed in patients treated with Afinitor. Renal function of patients should be monitored particularly where patients have additional risk factors that may further impair renal function. (see Laboratory tests and monitoring and section 7 Adverse drug reactions.

.....

## Infections

.... Localised and systemic infections, including pneumonia, other bacterial infections, invasive fungal infections, such as aspergillosis or candidiasis and viral infections including reactivation of hepatitis B virus, have been described in patients taking Afinitor. Some of these infections have been severe (e.g. leading to respiratory or hepatic failure) and occasionally have had a fatal outcome.

.....

## Oral ulceration

....

In such cases topical treatments are recommended, but alcohol- or peroxide-containing mouthwashes should be avoided as they may exacerbate the condition.

....

## Renal failure events

Cases of renal failure (including acute renal failure), some with a fatal outcome, have been observed in patients treated with Afinitor (see section 7 Adverse drug reactions, see also Laboratory tests and monitoring).

<p><b>Laboratory tests and monitoring</b></p> <p>.....</p> <p><b>Blood glucose</b></p> <p>Hyperglycaemia, has been reported in patients taking Afinitor (see section 7 Adverse drug reactions). Monitoring of fasting serum glucose is recommended prior to the start of Afinitor therapy and periodically thereafter. <b>More frequent monitoring is recommended when Afinitor is co-administered with other drugs that may induce hyperglycemia.</b> Optimal glycaemic control should be achieved before starting a patient on Afinitor.</p> <p><b>Blood lipids</b></p> <p><b>Dyslipidemia</b> (including hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia) has been reported in patients taking Afinitor. Monitoring of blood cholesterol and triglycerides prior to the start of Afinitor therapy and periodically thereafter <b>as well as management with appropriate medical therapy is recommended.</b>.....</p> <p><b>Vaccinations</b></p> <p>The use of live vaccines and close contact with those who have received live vaccines should be avoided during treatment with Afinitor (see section 8 Interactions). <b>For pediatric patients with SEGA that do not require immediate treatment, complete the recommended childhood series of live virus vaccinations prior to the start of therapy according to local treatment guidelines.</b></p>	<p><b>Laboratory tests and monitoring</b></p> <p>.....</p> <p><b>Blood glucose and lipids</b></p> <p>Hyperglycaemia, hyperlipidaemia and hypertriglyceridaemia have has been reported in clinical trials (see section 7 Adverse drug reactions). Monitoring of fasting serum glucose and lipid profile is recommended prior to the start of Afinitor therapy and periodically thereafter. Optimal glycaemic and lipid control should be achieved before starting a patient on Afinitor.</p> <p>.....</p> <p><b>Vaccinations</b></p> <p>The use of live vaccines and close contact with those who have received live vaccines should be avoided during treatment with Afinitor (see section 8 Interactions).</p> <p>Examples of live vaccines are: intranasal influenza, measles, mumps, rubella, oral polio, BCG, yellow fever, varicella, and TY21a typhoid vaccines.</p> <p>The timing of routine vaccinations in paediatric patients with SEGA should be considered prior to the start of everolimus therapy.</p>	
---	--	--

<p><b>Oncology - Summary of safety profile</b></p> <p>....</p> <p>The most common ADRs (incidence <math>\geq 1/10</math> and suspected to be related to treatment by the investigator) from the pooled safety data were (in decreasing order): stomatitis, rash, fatigue, diarrhea, infections, nausea, decreased appetite, anemia, dysgeusia, pneumonitis, hyperglycemia, weight decreased, pruritus, asthenia, peripheral edema, asthenia, hypercholesterolemia, epistaxis, and headache, .</p> <p>The most common grade 3/ 4 ADRs (incidence <math>\geq 1/100</math> to <math>&lt; 1/10</math> and suspected to be related to treatment by the investigator) were stomatitis, anemia, hyperglycemia, fatigue, infections, pneumonitis diarrhea, asthenia, thrombocytopenia, neutropenia, dyspnea, lymphopenia, proteinuria, hemorrhage, hypophosphatemia, rash, hypertension, aspartate aminotransferase (AST) increased, alanine aminotransferase (ALT) increased, and pneumonia. .</p> <p>Tabulated summary of adverse drug reactions from clinical trials in oncology</p> <p>.....</p> <p><b>ADRs are listed according to MedDRA system organ class. Within each system organ class, the adverse reactions are ranked by frequency, with the most frequent reactions first. In addition, the corresponding frequency category using the following convention (CIOMS III) is also provided for each adverse reaction: very common (<math>\geq 1/10</math>); common (<math>\geq 1/100</math> to <math>&lt; 1/10</math>); uncommon (<math>\geq 1/1,000</math> to <math>&lt; 1/100</math>); rare (<math>\geq 1/10,000</math> to <math>&lt; 1/1,000</math>); very rare (<math>&lt; 1/10,000</math>). Table 7-1 Adverse drug reactions from oncology trials</b></p> <p style="text-align: right;"><b>ראו נספח 4</b></p> <p><b>Clinically relevant laboratory abnormalities</b></p> <p>In the pooled double-blind phase III safety database , the following new or worsening clinically relevant laboratory abnormalities were reported with an incidence of <math>\geq 1/10</math> (very common, listed in decreasing frequency):</p>	<p><b>Hormone receptor-positive advanced breast cancer, advanced neuroendocrine tumors of pancreatic origin and advanced renal cell carcinoma</b></p> <p>.....</p> <p>The most common ADRs (incidence <math>\geq 10\%</math> in at least one phase III trial and suspected to be related to treatment by the investigator) were (in decreasing order): stomatitis, rash, diarrhoea, fatigue, infections, asthenia, nausea, peripheral oedema, decreased appetite, headache, dysgeusia, epistaxis, mucosal inflammation, pneumonitis, weight decreased, vomiting, pruritus, cough, dyspnoea, dry skin, nail disorder, and pyrexia.</p> <p>The most frequent Grade 3 to 4 adverse reactions (incidence <math>\geq 2\%</math> in at least one phase III trial) were lymphocytes decreased, glucose increased, haemoglobin decreased, phosphate decreased, cholesterol increased, stomatitis, fatigue, diarrhea, infections, pneumonitis and diabetes mellitus.</p> <p>Tabulated summary of adverse drug reactions from clinical trials</p> <p>.....</p> <p>ADRs in Table 7-1 are listed according to MedDRA system organ class and frequency category. Frequency categories are defined using the following convention: very common (<math>\geq 1/10</math>); common (<math>\geq 1/100</math> to <math>&lt; 1/10</math>); uncommon (<math>\geq 1/1,000</math> to <math>&lt; 1/100</math>);</p>	<p><b>7. Adverse drug reactions</b></p>
---	---	---

<ul style="list-style-type: none"> <li>Hematology: hemoglobin decreased, lymphocytes decreased, <b>white blood cells decreased</b>, platelets decreased, and neutrophils decreased (or collectively as pancytopenia);</li> <li>Clinical chemistry: glucose (fasting) increased, cholesterol increased, triglycerides increased, AST increased, phosphate decreased. ALT increased, creatinine increased and potassium decreased.</li> </ul> <p>Most of the observed abnormalities (<math>\geq 1/100</math>) were mild (grade 1) or moderate (grade 2) <b>Grade 3/4 haematology and chemistry abnormalities include:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hematology: lymphocytes decreased, hemoglobin decreased (very common); neutrophils decreased, platelet count decreased, white blood cells decreased (all common).</li> <li>Clinical chemistry: glucose (fasting) increased (very common), phosphate decreased, potassium decreased, AST increased, ALT increased, creatinine increased, cholesterol (total) increased; triglycerides increased (all common).</li> </ul> <p><b>Tuberous sclerosis complex (TSC)</b>  <b>Summary of the safety profile</b>  .....</p> <p>The most frequent ADRs (incidence <math>\geq 1/10</math> and suspected to be related to treatment by the investigator) from the pooled safety database are (in decreasing order): stomatitis, <b>amenorrhea</b>, <b>upper respiratory tract infections</b>, <b>hypercholesterolemia</b>, <b>nasopharyngitis</b>, <b>acne</b>, <b>menstruation irregular</b>, <b>sinusitis</b>, and <b>pneumonia</b>.</p> <p>The most frequent grade 3/4 adverse reactions (incidence <math>\geq 1/100</math> to <math>&lt; 1/10</math> and suspected to be related to treatment by the investigator) were stomatitis, amenorrhea, pneumonia, neutropenia, pyrexia and gastroenteritis viral.</p> <p>.....</p> <p><b>Table 7-3 Adverse drug reactions from clinical trials in TSC</b></p> <p style="text-align: right;"><b>ראו נספח 6</b></p>	<p>rare (<math>\geq 1/10,000</math> to <math>&lt; 1/1,000</math>); very rare (<math>&lt; 1/10,000</math>); not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.</p> <p>Table 7-1 Adverse drug reactions</p> <p style="text-align: right;"><b>ראו נספח 3</b></p> <p><b>Clinically relevant laboratory abnormalities reported in at least one pivotal trial at a higher rate in the Afinitor arm than in the placebo arm.</b></p> <p>In all phase III trials, the majority of clinically relevant laboratory abnormalities were reported with an incidence of <math>\geq 10\%</math> (listed in decreasing frequency):</p> <p>Decreased hematology parameters included hemoglobin, lymphocytes, platelets, and neutrophils (or collectively as pancytopenia).</p> <p>Increased clinical chemistry parameters included cholesterol, triglycerides, glucose, aspartate transaminases, creatinine, alanine transaminases, and bilirubin. Decreased clinical chemistry parameters included phosphate and potassium.</p>	
--	---	--



<p>....</p> <p><b>Clinically relevant laboratory abnormalities</b></p> <p>In the pooled TSC safety database the following new or worsening clinically relevant laboratory abnormalities reported with an incidence of <math>\geq 1/10</math> (very common, listed in decreasing frequency):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hematology: partial thromboplastin time increased, hemoglobin decreased, white blood cells decreased, neutrophils decreased, lymphocytes decreased and platelet count decreased.</li> <li>• Clinical chemistry: cholesterol increased, triglycerides increased, AST increased, ALT increased, phosphate decreased, alkaline phosphatase increased, potassium decreased and glucose (fasting) increased.</li> </ul> <p>Most of the laboratory abnormalities were mild (grade 1) or moderate (grade 2). Grade 3/4 hematology and chemistry abnormalities included:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hematology: neutrophils decreased, partial thromboplastin time increased (common) and lymphocytes decreased, hemoglobin decreased (all uncommon).</li> <li>• Clinical chemistry: phosphate decreased, alkaline phosphatase increased, AST increased, (common); cholesterol increased, triglycerides increased, ALT increased, potassium decreased, and glucose (fasting) increased (uncommon).</li> </ul> <p>.....</p> <p><b>Description of selected adverse drug reactions</b></p> <p>In clinical trials and post – marketing spontaneous reports, everolimus has been associated with serious cases of hepatitis B reactivation, including fatal outcome. Reactivation of infections is an expected event during periods of immunosuppression (see section 6 Warnings and precautions).</p> <p>In clinical trials and post-marketing spontaneous reports, everolimus has been associated with renal failure events (including fatal ones) and proteinuria. Monitoring of renal function is recommended (see section 6 Warnings and precautions).</p>	<p>Most of observed abnormalities were mild (Grade 1) or moderate (Grade 2).</p> <p>Grade 4 abnormalities included reductions in lymphocytes (2.2%), hemoglobin (2%), and potassium (2%), neutrophils, platelets, and phosphate (each &lt;1%) and increases in creatinine (1%), cholesterol, AST, ALT, bilirubin, and glucose (each &lt;1%).</p> <p><b>TSC with subependymal giant cell astrocytoma (SEGA)</b></p> <p>....</p> <p><b>Summary of the safety profile</b></p> <p>.....</p> <p>The most common ADR (incidence <math>\geq 10\%</math> and suspected to be related to treatment by the investigator) was stomatitis. The most common Grade 3 ADRs (incidence <math>\geq 2\%</math> and suspected to be related to treatment by the investigator) were stomatitis, neutropenia, and gastroenteritis viral. No Grade 4 ADRs were reported.</p> <p>....</p>	
---	--	--



In clinical trials and post-marketing spontaneous reports, everolimus has been associated with cases of amenorrhea (including secondary amenorrhea).

In clinical trials and post-marketing spontaneous reports, everolimus has been associated with pneumocystis jirovecii pneumonia (PJP), some with fatal outcome (see section 6 Warnings and precautions).

In clinical trials and post-marketing spontaneous reports, angioedema has been reported with and without concomitant use of ACE inhibitors (see section 6 Warnings and precautions).

### Special populations

#### Pediatrics

Pediatric use of Afinitor Tablets is recommended for patients with TSC who have SEGA and do not require immediate surgery. The safety and effectiveness of Afinitor Tablets have not been established in pediatric patients with renal angiomyolipoma with TSC in the absence of SEGA or in pediatric cancer patients.

The safety of AFINITOR in pediatric patients with SEGA was demonstrated in two clinical trials.

In EXIST-1, the overall nature, type, and frequency of ADRs across the age groups evaluated were similar, with the exception of a higher per patient incidence of infectious serious ADRs in patients < 3 years of age. A total of 2 of 13 patients (15.4%) < 3 years of age had at least one serious ADR due to infection, compared to 0 of 7 patients (0%) treated with placebo. No patient in any age group discontinued Afinitor due to infection.

In Study CRAD001C2485, the frequency of ADRs across the age groups was generally similar. The long term effects of Afinitor on growth and pubertal development are unknown.

Everolimus clearance normalized to body surface area was higher in pediatric patients than in adults with SEGA (see section 12 Clinical Pharmacology). The recommended starting dose and subsequent requirement

### Table 7-2 Adverse reactions reported in at least 5% of patients and at a higher rate in the Afinitor arm than in the placebo arm of the phase III trial

**ראו נספח 5**

#### Clinically relevant laboratory abnormalities

The clinically relevant laboratory abnormalities reported with an incidence of  $\geq 10\%$  (listed in decreasing frequency):

- Hematology parameters included partial thromboplastin time increased, neutropenia, and anemia.

- Clinical chemistry parameters included hypercholesterolemia, aspartate aminotransferase (AST) increased, hypertriglyceridemia, alanine aminotransferase (ALT) increased, hypophosphataemia, and hypokalemia.

Most of the laboratory abnormalities were mild (Grade 1) or moderate (Grade 2). The most common Grade 3 laboratory abnormality (incidence  $\geq 2\%$  and occurring more frequently with Afinitor than with placebo) was neutropenia.

.....

<p>for therapeutic drug monitoring to achieve and maintain trough concentrations of 3 to 15 ng/mL are the same for adult and pediatric patients with SEGA (see section 4 Dosage and administration).</p> <p><b>Geriatrics</b></p> <p>In the pooled safety database, 35% of the Afinitor-treated patients were ≥65 years of age.</p> <p>The number patients with an ADR leading to discontinuation of Afinitor was higher in patients ≥65 years of age (19% vs. 13%). The most common ADRs (≥1/100) leading to discontinuation were pneumonitis (including interstitial lung disease), stomatitis, fatigue and dyspnea.</p>	<p><b>Description of selected adverse reactions</b></p> <p>In clinical trials, everolimus has been associated with serious cases of hepatitis B reactivation, including fatal outcome. Reactivation of infections is an expected event during periods of immunosuppression.</p> <p>In clinical trials and post-marketing spontaneous reports, everolimus has been associated with renal failure events (including fatal ones) and proteinuria. Monitoring of renal function is recommended (see section 6 Warnings and precautions).</p> <p>In clinical trials and post-marketing spontaneous reports, everolimus has been associated with cases of amenorrhea (including secondary amenorrhea).</p>	
<p><b>Agents that may decrease everolimus blood concentrations:</b></p> <p>...</p> <p>Other strong inducers of CYP3A4 and/or PgP that may increase the metabolism of everolimus and decrease everolimus blood levels include St. John's wort (<i>Hypericum perforatum</i>), anticonvulsants (e.g. carbamazepine, phenobarbital, phenytoin,) and anti HIV agents (e.g. efavirenz, nevirapine).</p> <p>.....</p>	<p><b>Agents that may decrease everolimus blood concentrations:</b></p> <p>...</p> <p>Other strong inducers of CYP3A4 that may increase the metabolism of everolimus and decrease everolimus blood levels include St. John's wort (<i>Hypericum perforatum</i>), corticosteroids (e.g. dexamethasone, prednisone, prednisolone), anticonvulsants (e.g. carbamazepine, phenobarbital, phenytoin,) and anti HIV agents (e.g. efavirenz, nevirapine).</p>	<p><b>8. Interactions</b></p>

<b>Fertility</b> <p>The potential for everolimus to cause infertility in male and female patients is unknown. However, menstrual irregularities, secondary amenorrhea and associated luteinizing hormone (LH)/follicle stimulating hormone (FSH) imbalance has been observed.</p> <p>Based on non-clinical findings, male and female fertility may be compromised by treatment with Afinitor (see section 14 Non-clinical safety data).</p> <p>.....</p>	<b>Fertility</b> <p>The potential for everolimus to cause infertility in male and female patients is unknown. However, amenorrhea (including secondary amenorrhea) has been observed.</p> <p>Based on non-clinical findings, male fertility may be compromised by treatment with Afinitor Female fertility was not affected (see section 14 Non-clinical safety data).</p>	<b>9. Women of child-bearing potential, pregnancy and breast-feeding and fertility</b>
<p>....</p> <b>Instructions for use and handling</b> <p>The extent of absorption of everolimus through topical exposure is not known. Therefore, caregivers are advised to avoid contact with suspensions of Afinitor Tablets. Wash hands thoroughly before and after preparation of either suspension.</p> <p>.....</p>	<p>....</p> <b>Instructions for use and handling</b> <p>No special requirements.</p>	<b>15. Pharmaceutical information</b>

נספח 1 – Table 4-1 מהעלון לרופא - טקסט נוכחי

Table 4-1 Afinitor dose adjustment and management recommendations for adverse drug reactions

Adverse Drug Reaction	Severity <sup>1</sup>	Afinitor Dose Adjustment <sup>2</sup> and Management Recommendations
Non-infectious pneumonitis	Grade 1	No dose adjustment required. Initiate appropriate monitoring.
	Grade 2	Consider interruption of therapy, rule out infection and consider treatment with corticosteroids until symptoms improve to Grade ≤ 1. Re-initiate Afinitor at a lower dose. Discontinue treatment if failure to recover within 3 wks.
	Grade 3	Interrupt Afinitor until symptoms resolve to Grade ≤ 1. Rule out infection and consider treatment with corticosteroids. Consider re-initiating Afinitor at a lower dose.
	Grade 4	Discontinue Afinitor, rule out infection, and consider treatment with corticosteroids.
Stomatitis	Grade 1	No dose adjustment required. Manage with non-alcoholic or salt water (0.9%) mouth wash

<b>Adverse Drug Reaction</b>	<b>Severity<sup>1</sup></b>	<b>Afinitor Dose Adjustment<sup>2</sup> and Management Recommendations</b>
		several times a day.
	Grade 2	Temporary dose interruption until recovery to Grade $\leq 1$ . Re-initiate Afinitor at same dose. If stomatitis recurs at Grade 2, interrupt dose until recovery to Grade $\leq 1$ . Re-initiate Afinitor at lower dose. Manage with topical analgesic mouth treatments (e.g. benzocaine, butyl aminobenzoate, tetracaine hydrochloride, menthol or phenol) with or without topical corticosteroids (i.e. triamcinolone oral paste). <sup>3</sup>
	Grade 3	Temporary dose interruption until recovery to Grade $\leq 1$ . Re-initiate Afinitor at a lower dose. Manage with topical analgesic mouth treatments (i.e. benzocaine, butyl aminobenzoate, tetracaine hydrochloride, menthol or phenol) with or without topical corticosteroids (i.e. triamcinolone oral paste). <sup>3</sup>
	Grade 4	Discontinue Afinitor and treat with appropriate medical therapy.
Other non-hematologic toxicities (excluding metabolic events)	Grade 1	If toxicity is tolerable, no dose adjustment required. Initiate appropriate medical therapy and monitor.
	Grade 2	If toxicity is tolerable, no dose adjustment required. Initiate appropriate medical therapy and monitor. If toxicity becomes intolerable, temporary dose interruption until recovery to Grade $\leq 1$ . Re-initiate Afinitor at same dose. If toxicity recurs at Grade 2, interrupt Afinitor until recovery to Grade $\leq 1$ . Re-initiate Afinitor at lower dose.
	Grade 3	Temporary dose interruption until recovery to Grade $\leq 1$ . Initiate appropriate medical therapy and monitor. Re-initiate Afinitor at a lower dose.
	Grade 4	Discontinue Afinitor and treat with appropriate medical therapy.
Metabolic events (e.g. hyperglycemia, dyslipidemia)	Grade 1	No dose adjustment required. Initiate appropriate medical therapy and monitor.
	Grade 2	No dose adjustment required. Manage with appropriate medical therapy and monitor.
	Grade 3	Temporary dose interruption. Re-initiate Afinitor at lower dose. Manage with appropriate medical therapy and monitor.
	Grade 4	Discontinue Afinitor and treat with appropriate medical therapy.

<sup>1</sup> Severity Grade description: 1 = mild symptoms; 2 = moderate symptoms; 3 = severe symptoms; 4 = life-threatening symptoms.

<sup>2</sup> If dose reduction is required, the suggested dose is approximately 50% lower than the dose previously administered.

<sup>3</sup> Avoid using agents containing hydrogen peroxide, iodine, and thyme derivatives in management of stomatitis as they may worsen mouth ulcers.

Table 4-1 Afinitor dose adjustment and management recommendations for adverse drug reactions

Adverse Drug Reaction	Severity <sup>1</sup>	Afinitor Dose Adjustment <sup>2</sup> and Management Recommendations
Non-infectious pneumonitis	Grade 1 Asymptomatic, radiographic findings only	No dose adjustment required. Initiate appropriate monitoring.
	Grade 2 Symptomatic, not interfering with ADL <sup>3</sup>	Consider interruption of therapy, rule out infection and consider treatment with corticosteroids until symptoms improve to Grade $\leq 1$ . Re-initiate Afinitor at a lower dose. Discontinue treatment if failure to recover within 4 weeks.
	Grade 3 Symptomatic, interfering with ADL <sup>3</sup> O <sub>2</sub> indicated	Interrupt Afinitor until symptoms resolve to Grade $\leq 1$ . Rule out infection and consider treatment with corticosteroids. Consider re-initiating Afinitor at a lower dose. If toxicity recurs at Grade 3, consider discontinuation.
	Grade 4 Life-threatening, ventilatory support indicated	Discontinue Afinitor, rule out infection, and consider treatment with corticosteroids.
Stomatitis	Grade 1 Minimal symptoms, normal diet	No dose adjustment required. Manage with non-alcoholic or salt water (0.9%) mouth wash several times a day.
	Grade 2 Symptomatic but can eat and swallow modified diet	Temporary dose interruption until recovery to Grade $\leq 1$ . Re-initiate Afinitor at the same dose. If stomatitis recurs at Grade 2, interrupt dose until recovery to Grade $\leq 1$ . Re-initiate Afinitor at lower dose. Manage with topical analgesic mouth treatments (e.g. benzocaine, butyl aminobenzoate, tetracaine hydrochloride, menthol or phenol) with or without topical corticosteroids (i.e. triamcinolone oral paste). <sup>4</sup>
	Grade 3 Symptomatic and unable to adequately eat or hydrate orally	Temporary dose interruption until recovery to Grade $\leq 1$ . Re-initiate Afinitor at a lower dose. Manage with topical analgesic mouth treatments (i.e. benzocaine, butyl aminobenzoate, tetracaine hydrochloride, menthol or phenol) with or without topical corticosteroids (i.e. triamcinolone oral paste). <sup>4</sup>
	Grade 4 Symptoms associated with life-	Discontinue Afinitor and treat with appropriate medical therapy.

Adverse Drug Reaction	Severity <sup>1</sup>	Afinitor Dose Adjustment <sup>2</sup> and Management Recommendations
	threatening Consequences	
Other non-hematologic toxicities (excluding metabolic events)	Grade 1	If toxicity is tolerable, no dose adjustment required. Initiate appropriate medical therapy and monitor.
	Grade 2	If toxicity is tolerable, no dose adjustment required. Initiate appropriate medical therapy and monitor. If toxicity becomes intolerable, temporary dose interruption until recovery to Grade ≤1. Re-initiate Afinitor at the same dose. If toxicity recurs at Grade 2, interrupt Afinitor until recovery to Grade ≤1. Re-initiate Afinitor at lower dose.
	Grade 3	Temporary dose interruption until recovery to Grade ≤1. Initiate appropriate medical therapy and monitor. Consider re-initiating Afinitor at a lower dose. If toxicity recurs at Grade 3, consider discontinuation.
	Grade 4	Discontinue Afinitor and treat with appropriate medical therapy.
Metabolic events (e.g. hyperglycemia, dyslipidemia)	Grade 1	No dose adjustment required. Initiate appropriate medical therapy and monitor.
	Grade 2	No dose adjustment required. Manage with appropriate medical therapy and monitor.
	Grade 3	Temporary dose interruption. Re-initiate Afinitor at lower dose. Manage with appropriate medical therapy and monitor.
	Grade 4	Discontinue Afinitor and treat with appropriate medical therapy.
<sup>1</sup> Severity Grade description: 1 = mild symptoms; 2 = moderate symptoms; 3 = severe symptoms; 4 = life-threatening symptoms. <sup>2</sup> If dose reduction is required, the suggested dose is approximately 50% lower than the dose previously administered. <sup>3</sup> Activities of daily living (ADL) <sup>4</sup> Avoid using agents containing alcohol, hydrogen peroxide, iodine, and thyme derivatives in management of stomatitis as they may worsen mouth ulcers.		

Table 7-1 adverse drug reactions

<b>Infections and infestations</b>	
Very common	Infections <sup>a</sup>
<b>Blood and lymphatic system disorders</b>	
Very common	Lymphocytes decreased <sup>b</sup> , haemoglobin decreased <sup>b</sup> , platelets decreased <sup>b</sup> , neutrophils decreased <sup>b</sup>
Uncommon	Pure red cell aplasia
<b>Immune system disorders</b>	
Not known	Hypersensitivity
<b>Metabolism and nutrition disorders</b>	
Very common	Glucose increased <sup>b</sup> , cholesterol increased <sup>b</sup> , triglycerides increased <sup>b</sup> , phosphate decreased <sup>b</sup> , decreased appetite
Common	Dehydration, diabetes mellitus, exacerbation of pre-existing diabetes mellitus
Uncommon	New-onset diabetes mellitus
<b>Vascular disorders</b>	
Common	Hypertension, haemorrhage (mostly Grade 1 at various locations)
Uncommon	Deep vein thrombosis.
<b>Psychiatric disorders</b>	
Common	Insomnia
<b>Nervous system disorders</b>	
Very common	Dysgeusia (abnormal taste), headache
Common	
Uncommon	Ageusia
<b>Eye disorders</b>	
Common	Conjunctivitis, eyelid oedema
<b>Cardiac disorders</b>	
Uncommon	Congestive cardiac failure
<b>Vascular disorders</b>	
Common	Hypertension
Not known	Haemorrhage
<b>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</b>	
Very common	Pneumonitis <sup>c</sup> , dyspnoea, epistaxis, cough
Common	Pulmonary embolism, haemoptysis
Uncommon	Acute respiratory distress syndrome
<b>Gastrointestinal disorders</b>	
Very common	Stomatitis <sup>d</sup> , diarrhoea, mucosal inflammation, vomiting, nausea
Common	Dry mouth, oral pain, abdominal pain, dysphagia, dyspepsia
<b>Hepatobiliary disorders</b>	
Very common	Alanine aminotransferase increased <sup>b</sup> , aspartate aminotransferase increased <sup>b</sup>
Common	Bilirubin increased <sup>b</sup>
<b>Skin and subcutaneous tissue disorders</b>	
Very common	Rash, dry skin, pruritus, nail disorder



Common	Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome, erythema, skin exfoliation, nail disorder, acneiform dermatitis, onychoclasia, acne
Uncommon	Angioedema
<b>Musculoskeletal and connective tissue disorder</b>	
Common	Arthralgia
<b>Renal and urinary disorders</b>	
Very common	Creatinine increased <sup>b</sup>
Common	Proteinuria, renal failure, including acute renal failure, increased day-time urination
<b>General disorders and administration site conditions</b>	
Very common	Fatigue, asthenia, mucosal inflammation, peripheral oedema, pyrexia
Common	Chest pain,
Uncommon	Impaired wound healing
<b>Investigations</b>	
Very common	Weight decreased
<sup>a</sup> Includes all events within the 'infections and infestations' system organ class (such as pneumonia, sepsis, and isolated cases of opportunistic infections [e.g. aspergillosis, candidiasis and Hepatitis B (see also section 4.4)]) <sup>b</sup> Frequency based on determination of abnormal laboratory value (as part of routine laboratory assessment) <sup>c</sup> Includes pneumonitis, interstitial lung disease, lung infiltration, pulmonary alveolar haemorrhage, pulmonary toxicity, and alveolitis <sup>d</sup> Includes stomatitis and aphthous stomatitis, and mouth and tongue ulceration	

**Table 7-1** Adverse drug reactions from oncology trials

<b>Infections and infestations</b>	
Very common	Infections <sup>a</sup>
<b>Blood and lymphatic system disorders</b>	
Very common	Anemia,
Common	Thrombocytopenia, neutropenia, leukopenia, lymphopenia
Uncommon	Pancytopenia
Rare	pure red cell aplasia
<b>Immune system disorders</b>	
Uncommon	Hypersensitivity
<b>Metabolism and nutrition disorders</b>	
Very common	Decreased appetite, hyperglycemia, hypercholesterolemia
Common	Hypertriglyceridemia, hypophosphatemia, diabetes mellitus, hyperlipidemia, hypokalemia, dehydration
<b>Psychiatric disorders</b>	
Common	Insomnia
<b>Nervous system disorders</b>	
Very common	Dysgeusia, headache
Uncommon	Ageusia
<b>Eye disorders</b>	
Common	Conjunctivitis, eyelid oedema
<b>Cardiac disorders</b>	
Uncommon	Congestive cardiac failure
<b>Vascular disorders</b>	
Common	Hemorrhage <sup>b</sup> , hypertension.
Uncommon	Deep vein thrombosis
<b>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</b>	
Very common	Pneumonitis <sup>c</sup> , epistaxis
Common	Cough, dyspnea
Uncommon	Hemoptysis, pulmonary embolism
Rare	Acute respiratory distress syndrome
<b>Gastrointestinal disorders</b>	
Very common	Stomatitis <sup>d</sup> , diarrhea, nausea
Common	Vomiting, dry mouth, abdominal pain, oral pain, dyspepsia, dysphagia
<b>Skin and subcutaneous tissue disorders</b>	
Very common	Rash, pruritus

Common	Dry skin, nail disorder, acne, erythema, hand-foot syndrome <sup>e</sup> , skin exfoliation, acneiform dermatitis, onychoclasia.
Rare	Angioedema
<b>Musculoskeletal and connective tissue disorders</b>	
Common	Arthralgia
<b>Renal and urinary disorders</b>	
Common	Proteinuria, renal failure
Uncommon	Increased daytime urination, acute renal failure
<b>Reproductive system and breast disorders</b>	
Common	Menstruation irregular <sup>f</sup>
Uncommon	Amenorrhea <sup>f</sup>
<b>General disorders and administration site conditions</b>	
Very common	Fatigue, asthenia, peripheral edema
Common	Pyrexia, mucosal inflammation
Uncommon	Non-cardiac chest pain
Rare	Impaired wound healing
<b>Investigations</b>	
Very common	Weight decreased
Common	Aspartate aminotransferase increased, alanine aminotransferase increased, blood creatinine increased
<sup>a</sup> Includes all reactions within the 'infections and infestations' system organ class including common: pneumonia and uncommon: herpes zoster, sepsis and isolated cases of opportunistic infections (e.g. aspergillosis, candidiasis and hepatitis B)	
<sup>b</sup> Includes different bleeding events not listed individually	
<sup>c</sup> Includes common: pneumonitis, interstitial lung disease, lung infiltration; and rare: alveolitis, pulmonary alveolar hemorrhage, and pulmonary toxicity	
<sup>d</sup> Includes very common: stomatitis; common: aphthous stomatitis, mouth and tongue ulceration; uncommon: glossitis, glossodynia <sup>e</sup> reported as palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	
<sup>f</sup> frequency is based upon number of women age 10 to 55 yrs of age in the safety pool	

**Table 7-2** adverse reactions reported in at least 5% of patients and at a higher rate in the Afinitor arm than in the placebo arm of the phase III trial

System Organ Class	Very common	Common
<b>Infections and infestations</b>		upper respiratory tract infection, pneumonia
<b>Blood and lymphatic system disorders</b>		neutropenia
<b>Metabolism and nutrition disorders</b>		hypercholesterolemia
<b>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</b>		cough
<b>Gastrointestinal disorders</b>	stomatitis <sup>1</sup>	
<b>Skin and subcutaneous tissue disorders</b>		rash <sup>2</sup>
<b>General disorders and administration site conditions</b>		fatigue, irritability, pyrexia
<b>Investigations</b>		blood cholesterol increased, low density lipoprotein increased, neutrophil count decreased

<sup>1</sup> Includes mouth ulceration, stomatitis, and lip ulceration

<sup>2</sup> Includes rash, rash maculo-papular, rash generalized, rash macular

Table 7-3 Adverse drug reactions from clinical trials in TSC

<b>Infections and infestations</b>	
Very common	Upper respiratory tract infection, nasopharyngitis, sinusitis, pneumonia
Common	Otitis media, urinary tract infection, pharyngitis, cellulitis, pharyngitis streptococcal, gastroenteritis viral, gingivitis.
Uncommon	Herpes zoster, bronchitis viral
<b>Blood and lymphatic system disorders</b>	
Common	Neutropenia, anemia, leukopenia, lymphopenia, thrombocytopenia,
<b>Immune system disorders</b>	
Uncommon	Hypersensitivity
<b>Metabolism and nutrition disorders</b>	
Very common	Hypercholesterolemia
Common	Hyperlipidemia, decreased appetite, hypophosphatemia, hypertriglyceridemia
<b>Psychiatric disorders</b>	
Common	Insomnia
Uncommon	Aggression
<b>Nervous system disorders</b>	
Common	Headache, dysgeusia
<b>Vascular disorders</b>	
Common	Hypertension, lymphedema
<b>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</b>	
Common	Cough, epistaxis
Uncommon	Pneumonitis
<b>Gastrointestinal disorders</b>	
Very common	Stomatitis <sup>a</sup>
Common	Diarrhea, nausea, vomiting, abdominal pain, oral pain, flatulence, constipation, gastritis
<b>Skin and subcutaneous tissue disorders</b>	
Very Common	Acne
Common	Rash <sup>b</sup> , dermatitis acneiform, dry skin
Uncommon	Angioedema
<b>Renal and urinary disorders</b>	
Common	Proteinuria
<b>Reproductive system and breast disorders</b>	
Very Common	Amenorrhea <sup>c</sup> , menstruation irregular <sup>c</sup>

Common	Vaginal hemorrhage, menorrhagia, ovarian cyst, menstruation delayed <sup>c</sup>
<b>General disorders and administration site conditions</b>	
Common	Fatigue, pyrexia, irritability
<b>Investigations</b>	
Common	Blood lactate dehydrogenase increased, blood luteinizing hormone increased
Uncommon	Blood follicle stimulating hormone increased
<sup>a</sup> Includes very common: stomatitis, mouth ulceration; aphthous stomatitis; uncommon: gingival pain, glossitis, lip ulceration. <sup>b</sup> Includes common: rash, rash erythematous; uncommon: erythema, rash macular, rash maculopapular, rash generalized. <sup>c</sup> frequency is based upon number of women 10 to 55 yrs of age in the safety pool	

מצ"ב העלון, שבו מסומנות ההחמרות המבוקשות על רקע צהוב. שינויים שאינם בגדר החמרות סומנו (בעלון) בצבע שונה. יש לסמן רק תוכן מהותי ולא שינויים במיקום הטקסט.

ההחלטות המבוקשות		
פרק בעלון	טקסט נוכחי	טקסט חדש
1. למה מיועדת התרופה?	<p>אין להשתמש בתרופה מבלי להיוועץ ברופא לפני התחלת הטיפול:</p> <p>אם יש לך זיהומים כלשהם. ייתכן כי יהיה צורך לטפל בזיהום לפני התחלת הטיפול באפיניטור.</p> <p>מה עליך לדעת במהלך הטיפול באפיניטור:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>בעיות בריאה או בנשימה: ....</li> <li>זיהום: ....</li> <li>כיבים בפה: .....</li> <li>....</li> <li>חיסון: אם עליך לקבל חיסון במהלך הטיפול עם אפיניטור, פנה/י קודם לרופא לקבלת ייעוץ. אין לקבל חיסון חי ואין לשהות בקרבת אנשים אשר חוסנו לאחרונה בתרכיב חיסון מסוג זה.</li> </ul>	<p>.....</p> <p>במידה ויש לך שאלות כלשהן על אפיניטור או מדוע תרופה זו נרשמה עבורך, פנה לרופא שלך</p>
2. לפני שימוש בתרופה	<p>אין להשתמש בתרופה מבלי להיוועץ ברופא לפני התחלת הטיפול:</p> <p>אם יש לך זיהומים כלשהם. ייתכן כי יהיה צורך לטפל בזיהום לפני התחלת הטיפול באפיניטור.</p> <p>מה עליך לדעת במהלך הטיפול באפיניטור:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>בעיות בריאה או בנשימה: ....</li> <li>זיהום: ....</li> <li>כיבים בפה: .....</li> <li>....</li> <li>חיסון: אם עליך לקבל חיסון במהלך הטיפול עם אפיניטור, פנה/י קודם לרופא לקבלת ייעוץ. אין לקבל חיסון חי ואין לשהות בקרבת אנשים אשר חוסנו לאחרונה בתרכיב חיסון מסוג זה.</li> </ul>	<p>לפני הטיפול באפיניטור, ספר לרופא אם אחד מהמצבים להלן חל עליך:</p> <p>....</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>אם יש לך זיהומים כלשהם. יש צורך לטפל בזיהום שלך לפני התחלת הטיפול באפיניטור.</li> <li>....</li> <li>מה עליך לדעת במהלך הטיפול באפיניטור:</li> <li>• בעיות בריאה או בנשימה: ... ייתכן והרופא שלך יתחיל מחדש את הטיפול באפיניטור במינון נמוך יותר.</li> <li>• זיהום: .... ייתכן והרופא שלך יצטרך להורות לך להפסיק את הטיפול באפיניטור לזמן מה או באופן קבוע, ולהוסיף תרופה על מנת לעזור עם תופעת לוואי זו.</li> <li>• ....</li> <li>• כיבים בפה: ... ייתכן והרופא שלך יתחיל מחדש את הטיפול באפיניטור באותו המינון או במינון נמוך יותר.</li> <li>• ....</li> <li>• חיסון: אם עליך לקבל חיסון במהלך הטיפול עם אפיניטור, פנה קודם לרופא שלך לקבלת ייעוץ. עבור ילדים חולים עם SEGA שאינם דורשים טיפול מיידי, השלם את סדרת החיסונים החיים המומלצת בגיל הילדות לפני תחילת הטיפול, בהתאם להנחיות הטיפול המקומיות.</li> <li>אין לקבל חיסון חי ואין לשהות בקרבת אנשים אשר חוסנו לאחרונה בתרכיב חיסון מסוג זה.</li> </ul> <p>נטילת תרופות אחרות</p> <p>....</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• מעכבי האנזים angiotensin converting enzyme (ACE), תרופות המשמשות לטיפול בלחץ-דם גבוה או בעיות לב וכלי-דם אחרות.</li> <li>....</li> </ul> <p>הריון והנקה</p> <p>אם הינך בהריון או מניקה, יש להיוועץ ברופא או ברוקח לפני שימוש בתרופות כלשהן.</p>



<p>.....</p> <p><b>פוריות</b></p> <p>ייתכן ויש לאפיניטור השפעה על פוריות הגבר <b>והאשה</b>. היעדרות של מחזור הווסת <b>בנשים שקודם לכן קיבלו ווסת</b> (secondary amenorrhea) נצפתה בנשים מסוימות אשר נטלו אפיניטור. אם הנכם מעוניינים בהריון - היוועצו ברופא.</p>	<p>.....</p> <p>ייתכן ויש לאפיניטור השפעה על פוריות הגבר. בנשים מסוימות אשר נטלו אפיניטור נצפתה היעדרות של מחזור הווסת (amenorrhea). אם הנכם מעוניינים בהריון - היוועצו ברופא.</p>	<p>2. לפני שימוש בתרופה</p>
<p>.....</p> <p>הרופא עשוי להמליץ על מינון גבוה או נמוך יותר לפי צרכי הטיפול האישיים שלך, <b>לדוגמא אם יש לך בעיות בכבד או אם אתה נוטל תרופות מסוימות נוספות</b>.</p> <p>.....</p> <p><b>כיצד ליטול אפיניטור</b></p> <p>.....</p> <p>במידה <b>ואתה נוטל טבליות אפיניטור לטיפול בטרשת קרשית (tuberous sclerosis) עם SEGA</b> ואם אינך מסוגל לבלוע את הטבליות, אתה יכול לערבב אותן בתוך כוס של מים:</p> <p>.....</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>יש לערבב בעדינות את התוכן עד אשר הטבליות (עוברות) פירוק <b>(בקירוב כ-7 דקות)</b> ולשתות באופן מיידי.</li> </ul> <p>.....</p> <p><b>הנחיות לשימוש וטיפול באפיניטור טבליות</b></p> <p>מטפלים מומלצים להימנע ממגע עם התמיסה של אפיניטור. יש לשטוף ידיים ביסודיות לפני ואחרי ההכנה של התמיסה.</p> <p>.....</p> <p><b>בדיקות ומעקב</b></p> <p>בתקופת הטיפול בתרופה זו עליך לעבור בדיקות דם שגרתיות, אשר ינטרו את כמות תאי הדם (תאי דם לבנים, תאי דם אדומים וטסיות) בגופך על מנת לראות אם לאפיניטור יש השפעה שאינה רצויה על תאים אלו. יבוצעו גם בדיקות דם כדי לנטר את תפקוד הכליות שלך (רמות של קראטינין, חנקן אוריאה בדם או חלבון בשתן), תפקוד הכבד (רמה של טרנסאמינאזות) ורמות הסוכר והכולסטרול בדם, היות וגם הללו עשויים להיות מושפעים מאפיניטור.</p> <p>.....</p>	<p>טיפול בסרטן שד מתקדם עם קולטן הורמונאלי חיובי, סרטן כליות מתקדם ובגידולים נירואנדוקריניים מתקדמים שמקורם בבלב:</p> <p>הרופא עשוי להמליץ על מינון גבוה או נמוך יותר לפי צרכי הטיפול האישיים שלך.</p> <p><b>אופן השימוש:</b></p> <p>.....</p> <p>במידה ולא ניתן לבלוע את הטבליות, ניתן לערבב אותן בתוך כוס של מים:</p> <p>.....</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>יש לערבב בעדינות את התוכן עד אשר הטבליות (עוברות) פירוק ולשתות באופן מיידי.</li> </ul> <p>.....</p> <p>בדיקות הדם יעקבו גם אחר תפקוד הכליות (רמה של קראטינין, חנקן אוריאה בדם או חלבון בשתן), תפקוד הכבד (רמה של טרנסאמינאזות) ורמות הסוכר והכולסטרול בדם, היות וגם הללו עשויים להיות מושפעים מאפיניטור.</p> <p>.....</p>	<p>3. כיצד תשתמש בתרופה?</p>

**תופעות לוואי המחייבות התייחסות מיוחדת:**

- דווחו תגובות אלרגיות (תגובות של רגישות יתר הכוללות נפיחות מתחת לעור ו/או של דרכי הנשימה או הלשון). תגובות אלרגיות חמורות דורשות השגחה רפואית באופן מיידי. **יש ליידע את הרופא או האחיות שלכם באופן מיידי** במידה ואת/ה חש/ה תסמינים המרמזים על תגובות אלרגיות לאחר נטילת אפיניטור, כגון צפצוף, קושי בנשימה, נפיחות של הפנים, הצוואר והגרון, פריחות וסרפדת, או חום.
- **בעיות בריאה או בנשימה (כגון דלקת ריאות שאינה על רקע חיידקי, תסחיף ריאתי או תסמונת מצוקה נשימתית חדה): פנה/י לרופא מיד** במידה ואת/ה חש/ה בסימפטומי ריאה/נשימה חדשים או בסימפטומים קיימים מוחמרים כגון: שיעול, כאב בחזה או קוצר נשימה, היות וייתכן כי יהיו לכך השלכות מסכנות חיים. ייתכן והרופא יצטרך להפחית את מינון האפיניטור שאת/ה צריך/ה ליטול או להורות לך להפסיק את הטיפול באפיניטור לזמן מה או באופן קבוע, ולהוסיף תרופה על מנת לעזור עם תופעת לוואי זו.
- **זיהום:** אפיניטור עשוי לגרום לך להיות יותר חשוף/ה לזיהום (כגון דלקת ריאות או זיהום של דרכי השתן). **פנה/י לרופא מיד** במידה ויש לך חום, צמרמורות או סימנים אחרים של זיהום היות וייתכן ותצטרך/י טיפול דחוף. זיהומים מסוימים עלולים להיות עם השלכות מסכנות חיים.
- **תגובות אלרגיות:** אם במהלך הטיפול באפיניטור הינך מפתח/ת סימפטומים כגון נפיחות של דרכי הנשימה או הלשון ו/או קושי בנשימה, אלו עלולים להיות סימנים של תגובה אלרגית חמורה, **במקרה מסוג זה יש לפנות לרופא מיד**.
- **הפרעות כליה:** במספר חולים אשר נטלו אפיניטור נצפתה אי ספיקת כליות. אי ספיקת כליות עלולה להיות חמורה עם השלכות מסכנות חיים. הרופא שלך יעקוב אחר תפקוד הכליה שלך במהלך הטיפול עם אפיניטור.
- **הפעלה מחודשת של דלקת כבד B (הפטיטיס B):** הפעלה מחודשת של דלקת כבד B נצפתה בכמה מטופלים שקיבלו אפיניטור. יש ליידע את הרופא אם במהלך הטיפול באפיניטור יש לך סימפטומים של דלקת כבד B: הסימפטומים הראשונים יכולים להיות לא ספציפיים ולכלול חום, פריחה בעור, כאב או דלקת במפרקים. סימפטומים אחרים יכולים לכלול עייפות, אובדן תיאבון, בחילה, צהבת (הצהבה של העור), או כאב בבטן ימנית עליונה. צואה בהירה או שתן כהה יכולים גם כן להיות סימנים להפטיטיס.

הפסק ליטול אפיניטור ופנה לעזרה רפואית באופן מיידי, אם אתה או ילדך חווה אחד מהסימנים הבאים של תגובה אלרגית:

- קשיים בנשימה או בבליעה
- נפיחות של הפנים, שפתיים, לשון אן גרון
- גירוד חמור בעור, עם פריחה אדומה או נפיחויות בולטות

**תופעות לוואי מסוימות עשויות להיות רציניות:**

**יש לפנות מיד לרופא אם** אתה חווה אחת מתופעות לוואי אלו, היות ויכולות להיות לכך השלכות מסכנות חיים.

**תופעות לוואי רציניות שנצפו במהלך הטיפול בסרטן שד מתקדם עם קולטן הורמונאלי חיובי, סרטן כליות מתקדם ובגידולים נירואנדוקריניים מתקדמים שמקורם בבלב.**

**חלק מתופעות הלוואי שכיחות מאד (very common) תופעות שמופיעות ביותר ממשמש אחד מעשרה**

- עלייה בטמפרטורת הגוף או צמרמורות, סימנים של זיהומים
- חום, שיעול, קשיי נשימה, צפצופים, סימנים של דלקת בריאה (תהליך דלקתי ברקמת הריאה [pneumonitis])

**חלק מתופעות הלוואי שכיחות (common) תופעות שמופיעות ב 1 - 10 משתמשים מתוך 100**

- צמא מופרז, מתן שתן בתדירות גבוהה, תאבון מוגבר עם ירידה במשקל, עייפות (סוכרת)
- דימום, לדוגמא בדופן המעיים
- ירידה חמורה במתן השתן, סימנים של כשל כליתי (אי ספיקת כליות)

<p><b>חלק מתופעות הלוואי אינן שכיחות (uncommon) תופעות שמופיעות ב 1 - 10 משתמשים מתוך 1,000</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• קוצר נשימה, קשיים בנשימה בזמן שכיבה, נפיחות בכפות הרגליים או הרגליים, סימנים של אי ספיקת לב</li> <li>• פריחה, גירוד, סרפדת, קשיים בנשימה או בבליעה, סחרחורת, סימנים של תגובה אלרגית חמורה (רגישות יתר) נפיחות ו/או כאב באחת הרגליים, בדרך כלל בשוק. אדמומיות או עור חמים באזור המושפע, סימנים של חסימת כלי דם (וריד/עורק) ברגליים עקב קריש דם.</li> <li>• התקפה פתאומית של קוצר נשימה, כאב בחזה או שיעול דמי, סימנים פוטנציאליים של תסחיף ריאתי (מצב המתרחש כאשר כאשר עורק אחד או יותר בריאות שלך נחסם)</li> <li>• ירידה חמורה במתן השתן, נפיחות ברגליים, הרגשת בלבול וכאב בגב, סימנים של כשל כלייתי פתאומי (אי ספיקת כליות חדה)</li> <li>• עייפות, אבדן תאבון, בחילה, צהבת (הצהבה של העור) או כאב בבטן ימנית עליונה, צואה בהירה או שתן כהה (יכולים גם כן להיות סימנים להפעלה מחודשת של דלקת הכבד מסוג B [הפטיטיס B])</li> </ul> <p><b>חלק מתופעות הלוואי נדירות (rare) תופעות שמופיעות ב 1 - 10 משתמשים מתוך 10,000</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•</li> <li>• קוצר נשימה או נשימה מהירה (סימנים של תסמונת מצוקה נשימתית חדה)</li> <li>• נפיחות של דרכי-הנשימה או הלשון, עם או ללא הפרעה בנשימה (אנגיואדמה)</li> </ul>	<p><b>4.תופעות לוואי</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>תסחיף ריאתי:</b> תסחיף ריאתי נצפה במספר חולים אשר קיבלו אפיניטור. תסחיף ריאתי הינו מצב אשר מתרחש כאשר עורק אחד או יותר בריאות שלך נחסם. ייתכנו סימפטומים אשר יופיעו כהופעה פתאומית של קוצר נשימה, כאב בחזה או שיעול דמי. פנה/י לרופא מיד אם יש לך אחד מהסימפטומים המפורטים לעיל במהלך הטיפול באפיניטור.</li> </ul>	
---	---	--

<p><b>תופעות לוואי רציניות שנצפו במהלך הטיפול בטרשת קרשית.</b></p> <p><b>חלק מתופעות הלוואי שכיחות מאוד (very common) תופעות שמופיעות ביותר ממשתמש אחד מעשרה</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• חום, שיעול, קשיי נשימה, צפצופים, סימנים של דלקת בריאה (דלקת ריאות [pneumonia])</li> </ul> <p><b>חלק מתופעות הלוואי שכיחות (common) תופעות שמופיעות ב 1 - 10 משתמשים מתוך 100</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• נפיחות, תחושת כובד או הידוק, כאב, תנועתיות מוגבלת של חלקי הגוף, סימון אפשרי להצטברות נוזלים חריגה ברקמה רכה עקב חסימה במערכת-הלימפה (lymphedema).</li> </ul> <p><b>חלק מתופעות הלוואי אינן שכיחות (uncommon) תופעות שמופיעות ב 1 - 10 משתמשים מתוך 1,000</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• פריחה של שלפוחיות קטנות מלאות נוזל המופיעות על עור אדמומי, סימנים של זיהום וירלי בעל פוטנציאל להיות חמור (הרפס זוסטר [שלבקת חוגרת])</li> <li>• פריחה, גירוד, סרפדת, קשיים בנשימה או בבליעה, סחרחורת, סימנים של תגובה אלרגית חמורה (רגישות יתר)</li> <li>• נפיחות של דרכי-הנשימה או הלשון, עם או ללא הפרעה בנשימה (אנגיואדמה)</li> <li>• חום, שיעול, קשיי נשימה, צפצופים, סימנים של דלקת בריאה (תהליך דלקתי ברקמת הריאה [pneumonitis])</li> </ul> <p>....</p>		<p>4.תופעות לוואי</p>
--	--	-----------------------

<p><b>תופעות לוואי נוספות:</b></p>	<p><b>תופעות לוואי:</b></p>	<p><b>4. תופעות לוואי</b></p>
<p>תופעות לוואי אחרות כוללות את הבאות הרשומות מטה. אם תופעות לוואי אלו מחמירות, אנא פנה לרופא שלך, רוקח או איש צוות רפואי. רוב תופעות הלוואי הן קלות עד בינוניות ובדרך-כלל יעלמו לאחר מספר ימים של הפסקת טיפול.</p> <p><b>תופעות לוואי אחרות שנצפו במהלך הטיפול בסרטן שד מתקדם עם קולטן הורמונאלי חיובי, סרטן כליות מתקדם או גידולים נירואנדוקריניים מתקדמים שמקורם בבלב.</b></p> <p><b>חלק מתופעות הלוואי שכיחות מאוד (very common) (common) תופעות שמופיעות ב יותר מ-1 מתוך 10 ממשתמש אחד מעשרה</b></p> <p><b>רמות גבוהות של סוכר בדם (היפרגליקמיה);</b> ..... עייפות, קוצר נשימה, סחרחורת, חיוורון, סימנים של רמה נמוכה בתאי דם אדומים (אנמיה)....</p> <p><b>חלק מתופעות הלוואי שכיחות (common) תופעות שמופיעות ב 1 - 10 משתמשים מתוך 100</b></p> <p>דימום או חבלה ספונטניים, סימנים של רמה נמוכה של טסיות (תרומבוציטופניה); צמא, ירידה במתן השתן, שתן כהה, עור סמוק ויבש, אי שקט (סימנים של התייבשות); בעיות בשינה (נדודי שינה); כאב ראש, סחרחורת, סימנים של לחץ דם גבוה (יתר לחץ דם); חום, כאב גרון או כיבים בפה עקב זיהומים, סימנים של רמה נמוכה של תאי דם לבנים (לויקופניה, לימפופניה, נייטרופניה); שיעול; קוצר נשימה (דיספניאה); חום; זיהום בדופן הפנימית של הפה, קיבה, מעיים; יובש בפה; צרבת (קשיי עיכול); הקאות; קושי בבליעה (דיספגיה); כאב בטן; אקנה; פריחה וכאב של כפות הידיים או כפות הרגליים (hand foot syndrome); האדמה של העור (אדמנת); כאב במפרקים; כאב בפה; הפרעות במחזור הווסת כגון מחזורי ווסת לא סדירים; רמה גבוהה של שומנים בדם (יתר שומן בדם, עלייה בטריגליצרידים); רמה נמוכה של אשלגן בדם (היפוקלמיה); רמה נמוכה של זרחן בדם (היפוספטמיה); יובש בעור; הפרעות בציפורן; בדיקות דם של הכבד שאינן תקינות (עלייה באלאנין ובאספרטט אמינוטרנספראז) בדיקות דם של הכליה שאינן תקינות (עלייה בקריאטינין); חלבון בשתן;</p>	<p>כמו עם כל התרופות, מטופלים הנוטלים אפניטור יכולים לסבול מתופעות לוואי, למרות שלא כל אחד סובל מהם. אפניטור יכול גם להשפיע על תוצאות בדיקות דם מסוימות.</p> <p><b>טיפול בסרטן שד מתקדם עם קולטן הורמונאלי חיובי, סרטן כליות מתקדם ובגידולים נירואנדוקריניים מתקדמים שמקורם בבלב:</b></p> <p><b>תופעות לוואי שכיחות מאוד</b> (תופעות לוואי אלה עלולות להשפיע על יותר מ-1 מתוך 10 מטופלים):</p> <p>זיהומים; איבוד תיאבון; הפרעה בטעם; כאב ראש; שיעול; בעיות בנשימה או בריאות (דלקת ריאות); דימום מהאף; <b>כיבים בפה</b>; אפניטור יכול לגרום לכיבים ופצעים בפה. <b>ידע/י את הרופא</b> אם את/ה חש/ה בכאב או אי נוחות בפה או אם יש לך פצעים פתוחים בפה. ייתכן ויהיה צורך בטיפול עם שטיפת פה או ג'ל. שטיפות פה וגילים מסוימים יכולים לגרום להחמרה בכיבים, אי לכך, אל תנסה/י דבר ללא בדיקה מוקדמת עם הרופא; אי נוחות בבטן כגון בחילה, הקאה, שלשול; פריחה; עור יבש; גרד (pruritus); הפרעה בציפורן; הרגשת חולשה או עייפות; דלקת של הריאת; נפיחות בזרועות, ידיים, כפות הרגליים, קרסוליים או אזור אחר בגוף (סימנים של בצקת); חום; איבוד משקל; שינויים בתוצאות בדיקות דם כגון: עלייה ברמות הכולסטרול, ירידה ברמת ההמוגלובין והטסיות. ....</p> <p><b>תופעות לוואי שכיחות</b> (תופעות לוואי אלה עלולות להשפיע על בין 1 ל-10 מתוך 100 מטופלים):</p> <p>רמות גבוהות של סוכר בדם (סוכרת); החמרה של מחלת הסוכרת; התייבשות; בעיות בשינה (insomnia) לחץ דם גבוה (יתר לחץ דם); דימום, כגון: בדופן המעי; תסחיף ריאתי (מצב שמתרחש כאשר עורק אחד או יותר בריאות שלך נחסם. הסימפטומים עשויים להופיע כהתחלה פתאומית של קוצר נשימה, כאב בחזה או שיעול דמי); שיעול דמי (haemoptysis); יובש בפה; צרבת (dyspepsia); קושי בבליעה (dysphagia); כאב בטן; אקנה; פריחה וכאב של כפות הידיים או כפות הרגליים (hand foot syndrome); האדמה של העור (erythema); כאב במפרקים; הופעת חלבון בשתן; אי ספיקת כליות; מתן שתן בתדירות גבוהה יותר במהלך היום; כאב בחזה; הפרשות מהעיניים המלוות בגרד, אודם ונפיחות. ....</p>	

הפרשות מהעיניים המלוות בגרד, אודם ונפיחות; נפיחות של העפעפיים; השרה של שכבות עור ותאים, מצב דלקתי של העור המאופיין באודם, גרד, ציסטות המדליפות נוזלים שלאחר מכן עוטות קליפה, מתקלפות או נעשות קשיחות (dermatitis acneiform); ציפורניים פריכות, שבירה של ציפורני הידיים והרגליים.

....

**חלק מתופעות הלוואי אינן שכיחות (uncommon) תופעות שמופיעות ב 1 - 10 משתמשים מתוך 1,000**

.... חולשה, דימום או חבלה ספונטניים וזיהומים שכיחים עם סימנים כגון חום, צמרמורות, גרון כואב או כיבים בפה, סימנים של רמה נמוכה של תאי דם (פנציטופניה); .... העדר מחזור (אל-וסת); מתן שתן בתדירות גבוהה יותר במהלך היום; כאבים בחזה.

....

**תופעות לוואי נוספות שנצפו במהלך הטיפול בטרשת קרשית (tuberous sclerosis complex).**

**חלק מתופעות הלוואי שכיחות מאוד (very common) תופעות שמופיעות ביותר ממשמש אחד מעשרה**

.... כאב גרון ונזלת (nasopharyngitis), כאב ראש, לחץ בעיניים, באף או באזור הלחיים, סימנים של דלקת בסינוסים והמעברים של האף (סינוסיטיס) .... הפרעות במחזור הווסת כגון היעדר של מחזור הווסת (אל-וסת), מחזורי ווסת לא סדירים.

....

**חלק מתופעות הלוואי שכיחות (common) תופעות שמופיעות ב 1 - 10 משתמשים מתוך 100**

זיהום בדרכי השתן; ; חניכיים נפוחות ומדממות, סימנים לזיהום בחניכיים (gingivitis); זיהום באוזן התיכונה; דלקת בעור (צלוליטיס); גרון כואב (דלקת לוע); דימום או חבלה ספונטניים, סימנים של רמה נמוכה של טסיות (תרומבוציטופניה); רמה נמוכה של זרחן בדם (היפופוספטמיה); רמה גבוהה של שומנים בדם (יתר שומן בדם, עלייה בטריליגליצרידים); ירידה בתאבון; ; עייפות, קוצר נשימה, סחרחורת, חיוורון, סימנים של רמה נמוכה של תאי דם אדומים (אנמיה);

**תופעות לוואי שאינן שכיחות (תופעות לוואי אלה עלולות להשפיע על בין 1 ל- 10 מתוך 1,000 מטופלים):**

סוג של אנמיה הנקראת pure red cell aplasia; התחלה של סוכרת; אובדן חוש הטעם (ageusia); סימפטומים של אי ספיקת לב כגון: קוצר נשימה, קושי בנשימה בזמן שכיבה, נפיחות של הרגליים או כף הרגל; חסם או הפרעה של כלי דם (ורידים) ברגליים (פקקת בווריד עמוק). התסמינים העלולים להופיע: התנפחות ו/או כאב באחת מהרגליים שלך בדרך כלל בשר השוק שלך. אודם או עור חם באזור הנגוע; קוצר נשימה או נשימה מהירה (תסמונת מצוקה נשימתית חדה); החלמה לא תקינה של פצעים.

....

בנשים מסוימות אשר נטלו אפיניטור נצפתה היעדרות של מחזור הווסת (amenorrhea).

**טיפול בטרשת קרשית (tuberous sclerosis) עם SEGA:**

**תופעות לוואי שכיחות מאוד (תופעות לוואי אלה עלולות להשפיע על יותר מ- 1 מתוך 10 מטופלים):**

זיהומים, כגון דלקות של הסינוסים והמעברים של האף (סינוסיטיס), זיהום של האוזן החיצונית או התיכונה, דלקת של הקיבה, גרון כואב ונזלת, זיהומים בעור, גזזת (זיהום פטרייתי של העור), זיהומים של זקיק השערה, זיהום של דרכי השתן, דלקת של הלחמית, דלקת של דרכי הנשימה העליונות, דלקת ריאות; רמה נמוכה של תאי דם לבנים (סוג של תאי דם אשר נאבק בזיהומים: הרופא יבדוק זאת באופן תקופתי); רמה גבוהה של כולסטרול בדם; רמה גבוהה של שומנים בדם (עלייה בטריליגליצרידים); שיעול; **כיבים בפה**; אפיניטור יכול לגרום לכיבים ופצעים בפה. **ידע/י את הרופא** אם את/ה חשה/ה בכאב או אי נוחות בפה או אם יש לך פצעים פתוחים בפה. ייתכן ויהיה צורך בטיפול עם שטיפת פה או גיל. שטיפות פה וגילים מסוימים יכולים לגרום להחמרה בכיבים, אי לכך, אל תנסה/י דבר ללא בדיקה מוקדמת עם הרופא; שלשול; פריחה בעור גופך כמו אקנה (חטטת); אקנה (חטטת); חום.

....

<p>חום, כאב גרון או כיבים בפה עקב זיהומים, סימנים של רמה נמוכה של תאי דם לבנים (לויקופניה, לימפופניה, נויטרופניה); כאב ראש, סחרחורת, סימנים של לחץ דם גבוה (יתר לחץ דם); כאב ראש; הפרעה בטעם; שיעול; דימום מהאף; שלשול; כאב בפה; אי נוחות בבטן כמו בחילה; הקאה; כאב בטן; כאב חמור בבטן התחתונה ובאזור האגן שעשוי להיות חד, עם שיבושים במחזור הווסת (ציסטה בשחלה); כמות עודפת של גזים במעי (נפיחות); עצירות; כאב בטן, בחילה, הקאה, שלשול, נפיחות של הבטן, סימנים לדלקת של הקרום הירי המרפד את הקיבה (דלקת קיבה, דלקת קיבה ומעי ויראלית); פריחה בעור; מצב דלקתי של העור המאופיין באודם, גרד, ציסטות המדליפות נוזלים שלאחר מכן עוטות קליפה, מתקלפות או נעשות קשיחות (dermatitis acneiform); יובש בעור; חלבון בשתן; הרגשת עייפות; חוסר יכולת לישון (נדודי שינה); הפרעות במחזור הווסת כגון עיכוב במחזור הווסת, דימום יתר בווסת (menorrhagia) או דימום וגינלי; חוסר שקט; חום; רמה גבוהה של אנזים בדם הנקרא לקטאט דהידרוגנאז, הנותן מידע על בריאותם של איברים מסויימים; רמה גבוהה יותר של ההורמון בדם המעורר ביוץ (עליה בהורמון הצהבה LH);</p> <p>....</p> <p><b>חלק מתופעות הלוואי אינן שכיחות (uncommon) תופעות שמופיעות ב 10-1 משתמשים מתוך 1,000</b></p> <p>שיעול עם ליחה, כאב בחזה, חום, סימנים של דלקת בדרכי הנשימה (דלקת סימפונות ויראלית/ברונכיטיס ויראלי); תוקפנות; רמה גבוהה יותר של ההורמון הרבייה הנשי בדם (עליה בהורמון מגרה זקיק, FSH).</p>	<p><b>תופעות לוואי שכיחות (תופעות לוואי אלה עלולות להשפיע על בין 1 ל- 10 מתוך 100 מטופלים):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• כיב בגפיים</li> <li>• דלקת סימפונות ויראלית</li> <li>• רמות נמוכות של תאי דם אדומים (אנמיה)</li> <li>• תוקפנות</li> <li>• חוסר יכולת לישון</li> <li>• חוסר מנוחה</li> <li>• התקפים (עוויתות)</li> <li>• דימום מהאף</li> <li>• דלקת גרון</li> <li>• הפרעה במערכת הנשימה או הריאות (כגון: קוצר נשימה, שיעול יבש, קושי לנשום)</li> <li>• דלקת של הקרום הירי המרפד את הקיבה (גסטריטיס)</li> <li>• הקאה</li> <li>• פריחה בעור</li> <li>• הופעת חלבון בשתן</li> <li>• הפרעות במחזור הווסת כגון היעדר של מחזור הווסת (amenorrhea), מחזורי וסת לא סדירים</li> <li>• עייפות</li> <li>• חוסר שקט</li> <li>• בעיית שיווי משקל בהליכה ( gait disturbance)</li> <li>• ירידה ברמות נוגדנים בדם (יש לפנות לרופא)</li> <li>• עלייה ברמות הליפופרוטאינים בעלי צפיפות נמוכה בדם</li> </ul>	<p><b>4. תופעות לוואי</b></p>
<p>.....</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• פתח את אריזת הבליסטר מיד לפני נטילת טבליות אפיניטור.</li> </ul> <p>.....</p>		<p><b>5. איך לאחסן את התרופה?</b></p>

מצ"ב העלון, שבו מסומנות החמורות המבוקשות על רקע צהוב. שינויים שאינם בגדר החמורות סומנו (בעלון) בצבע שונה. יש לסמן רק תוכן מהותי ולא שינויים במיקום הטקסט.