

הודעה על החמרה (מידע בטיחות) בעלון לרופא
(מעודכן 3102.50)

תאריך: 30.09.2014

Norvasc 5, 10mg שם תכשיר באנגלית:

מספר רישום: **129 49 30947 , 129 48 30946**

שם בעל הרישום: **פייזר פרמצבטיקה בע"מ**

טופס זה מיועד לפרוט החמרות בלבד !

ההחמרות המבוקשות		
טקסט חדש	טקסט נוכחי	פרק בעלון
<p>5mg tablets: White to off-white, emerald-shaped tablets engraved AML-5 on one side and Pfizer logo on the other side.</p> <p>10mg tablets: White to off-white, emerald-shaped tablets engraved AML-10 on one side and Pfizer logo on the other side.</p> <p>The 5 mg tablet can be divided into equal halves.</p>		Pharmaceutical form
<p>Amlodipine is contraindicated in patients with:</p> <p>Hypersensitivity to dihydropyridine derivatives, amlodipine or to any of the excipients.</p> <p>Severe hypotension.</p> <p>Shock (including cardiogenic shock).</p> <p>Obstruction of the outflow tract of the left ventricle (e.g., high grade aortic stenosis).</p> <p>Haemodynamically unstable heart failure after acute myocardial infarction.</p>	<p>Amlodipine is contraindicated in patients with a known sensitivity to dihydropyridines*, amlodipine, or any of the inert ingredients.</p> <p>*Amlodipine is a dihydropyridine calcium channel blocker .</p>	Contraindications
<p>In hypertensive patients, Norvasc has been used as monotherapy or in combination with a thiazide diuretic, alpha blocker, beta blocker, or an angiotensin converting enzyme inhibitor. For angina, Norvasc may be used as monotherapy or in combination with other antianginal</p>	<p>Dosage should be adjusted according to each patient's need. In general, titration should proceed over 7 to 14 days so that the physician can fully assess the patient's response to each dose level. Titration may</p>	Posology, dosage & administration

medicinal products.

Special populations

Elderly

Norvasc used at similar doses in elderly or younger patients is equally well tolerated. Normal dosage regimens are recommended in the elderly, but **increase of the dosage should take place with care** (see sections 4.4 and 5.2).

Hepatic impairment

Dosage recommendations have not been established in patients with mild to moderate hepatic impairment; therefore dose selection should be **cautious and should start at the lower end of the dosing range** (see sections 4.4 and 5.2). The pharmacokinetics of amlodipine have not been studied in severe hepatic impairment. Amlodipine **should be initiated at the lowest dose and titrated slowly in patients with severe hepatic impairment.**

Renal impairment

Changes in amlodipine plasma concentrations are not correlated with degree of renal impairment, therefore the normal dosage is recommended. Amlodipine is not dialysable.

Paediatric population

Children and adolescents with hypertension from 6 years to 17 years of age

The recommended antihypertensive oral dose in paediatric patients ages 6-17 years is 2.5 mg once daily as a starting dose, up-titrated to 5 mg once daily if blood pressure goal is not achieved after 4 weeks. Doses in excess of 5 mg daily have not been studied in paediatric patients (see sections 5.1 and 5.2).

proceed more rapidly, however, if clinically warranted, provided the patient is assessed frequently.

For both Hypertension and Angina, the usual initial dose is 5 mg amlodipine once daily which may be increased to a maximum dose of 10 mg depending on the individual patient's response.

Small, fragile or elderly individuals, or patients with hepatic insufficiency may be started on 2.5 mg once daily, and this dose may be used when adding Norvasc to other antihypertensive or antianginal drugs. Increases in AUC and elimination half life in patients with congestive heart failure were as expected for the patient age group studied.

No dose adjustment of amlodipine is required upon concomitant administration of thiazide diuretics, beta blockers, and angiotensin-converting enzyme inhibitors.

Children under 6 years old

No data are available.

The safety and efficacy of amlodipine in hypertensive crisis has not been established.

Patients with cardiac failure

Patients with heart failure should be treated with caution. In a long-term, placebo controlled study in patients with severe heart failure (NYHA class III and IV) the reported incidence of pulmonary oedema was higher in the amlodipine treated group than in the placebo group (see section 5.1). Calcium channel blockers, including amlodipine, should be used with caution in patients with congestive heart failure, **as they may increase the risk of future cardiovascular events and mortality.**

Increased Angina and/or Myocardial Infraction:

Rarely, patients, particularly those with severe obstructive coronary artery disease, have developed documented increased frequency, duration and/or severity of angina or acute myocardial infarction on starting calcium channel blocker therapy or at the time of dosage increase. The mechanism of this effect has not been elucidated.

General: Since the vasodilation induced by NORVASC is gradual in onset, acute hypotension has rarely been reported after oral administration of NORVASC. Nonetheless, caution should be exercised when administering NORVASC as with any other peripheral vasodilator particularly in patients with severe aortic stenosis.

Use in patients with Congestive Heart failure:

Although hemodynamic studies and a controlled trial in NYHA Class II- IV heart failure patients have shown that NORVASC did not lead to clinical deterioration as measured by exercise tolerance, left ventricular ejection fraction, and clinical symptomatology, in general all calcium channel blockers should be used with caution in patients with heart failure.

Special Warnings and Special Precautions for Use

In a long-term, placebo controlled study (PRAISE-2) of amlodipine in patients with NYHA III and IV heart failure of nonischemic etiology, amlodipine was associated with increased reports of pulmonary edema despite no significant difference in the incidence of worsening heart failure as compared to placebo (see section Actions).

Beta-Blocker

Withdrawal: NORVASC is not a beta-blocker and therefore gives no protection against the dangers of abrupt beta-blocker withdrawal; any such withdrawal should be by gradual reduction of the dose of beta-blocker.

Use During Pregnancy and Lactation:

Safety of amlodipine in human pregnancy or lactation has not been established. Amlodipine does not demonstrate toxicity in animal reproductive studies other than to delayed parturition and prolonged labor in rats at a dose level fifty times the maximum recommended dose in humans. Accordingly, use in pregnancy is only recommended when there is no safer alternative and when the disease itself carries greater risk for the mother and fetus.

Use in patients with impaired hepatic function

Use in Patients with Impaired Hepatic Function

The half life of amlodipine is prolonged and AUC values are higher in patients with impaired liver function; dosage recommendations have not been established. Amlodipine should therefore be initiated at the lower end of the dosing range and caution should be used, both on initial treatment and when increasing the dose. Slow dose titration and careful monitoring may be required in patients with severe hepatic impairment.

Use in elderly patients

In the elderly increase of the dosage should take place with care (see sections 4.2 and 5.2).

Amlodipine half-life is prolonged in patients with impaired liver function and dosage recommendations have not been established. The drug should therefore be administered with caution in these patients.

Effects on Ability to Drive and Use Machines

Clinical experience with amlodipine indicates that it is unlikely to impair a patient's ability to drive or use machinery.

CYP3A4 inhibitors: Concomitant use of amlodipine with strong or moderate CYP3A4 inhibitors (protease inhibitors, azole antifungals, macrolides like erythromycin or clarithromycin, verapamil or diltiazem) may give rise to significant increase in amlodipine exposure. The clinical translation of these PK variations may be more pronounced in the elderly. Clinical monitoring and dose adjustment may thus be required.

CYP3A4 inducers: There is no data available regarding the effect of CYP3A4 inducers on amlodipine. The concomitant use of CYP3A4 inducers (e.g., rifampicin, hypericum perforatum) may give a lower plasma concentration of amlodipine. Amlodipine should be used with caution together with CYP3A4 inducers.

Administration of amlodipine with grapefruit or grapefruit juice is not recommended as bioavailability may be increased in some patients resulting in increased blood pressure lowering

Amlodipine has been safely administered with thiazide diuretics, alpha blockers, beta blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, long-acting nitrates, sublingual nitroglycerine, non-steroidal anti-inflammatory drugs, antibiotics, and oral hypoglycemic drugs. In vitro data from studies with human plasma indicate that amlodipine has no effect on protein binding of the drugs tested (digoxin, phenytoin, warfarin, or indomethacin.)

SIMVASTATIN: Co-administration of multiple doses of 10 mg of amlodipine with 80 mg simvastatin resulted in a 77% increase in exposure to simvastatin compared to simvastatin alone. Limit the dose of simvastatin in patients on amlodipine to 20 mg daily.

GRAPEFRUIT JUICE: Co-administration of 240 mL of

Interaction with Other Medicaments and Other Forms of Interaction

effects.

Dantrolene (infusion): In animals, lethal ventricular fibrillation and cardiovascular collapse are observed in association with hyperkalemia after administration of verapamil and intravenous dantrolene. Due to risk of hyperkalemia, it is recommended that the co-administration of calcium channel blockers such as amlodipine be avoided in patients susceptible to malignant hyperthermia and in the management of malignant hyperthermia.

grapefruit juice with a single oral dose of amlodipine 10 mg in 20 healthy volunteers had no significant effect on the pharmacokinetics of amlodipine. The study did not allow examination of the effect of genetic polymorphism in CYP3A4, the primary enzyme responsible for metabolism of amlodipine; therefore, administration of amlodipine with grapefruit or grapefruit juice is not recommended as bioavailability may be increased in some patients resulting in increased blood pressure lowering effects.

LITHIUM: Concurrent use with amlodipine potentially may result in neurotoxicity in the form of nausea, vomiting, diarrhea, ataxia, tremors, and/or tinnitus; caution is recommended.

ESTROGENS: Estrogen-induced fluid retention may tend to increase blood pressure; the patient should be carefully monitored to confirm that the desired effect is being obtained.

In the following studies listed below, there were no significant changes in the pharmacokinetics of either amlodipine or another drug within the study, when co-administered.

Pregnancy

The safety of amlodipine in human pregnancy has not been established.

In animal studies, reproductive toxicity was observed at high doses (see section 5.3).

Use in pregnancy is only recommended when there is no safer alternative and when the disease itself carries greater risk for the mother and

Use During Pregnancy and Lactation:

Safety of amlodipine in human pregnancy or lactation has not been established. Amlodipine does not demonstrate toxicity in animal reproductive studies other than to delayed parturition and prolonged labor in rats at a dose level fifty times the maximum

Fertility, Pregnancy and Lactation

<p>foetus.</p> <p>Breast-feeding</p> <p>It is not known whether amlodipine is excreted in breast milk. A decision on whether to continue/discontinue breast-feeding or to continue/discontinue therapy with amlodipine should be made taking into account the benefit of breast-feeding to the child and the benefit of amlodipine therapy to the mother.</p> <p>Fertility</p> <p>Reversible biochemical changes in the head of spermatozoa have been reported in some patients treated by calcium channel blockers. Clinical data are insufficient regarding the potential effect of amlodipine on fertility. In one rat study, adverse effects were found on male fertility (see section 5.3).</p>	<p>recommended dose in humans. Accordingly, use in pregnancy is only recommended when there is no safer alternative and when the disease itself carries greater risk for the mother and fetus.</p>	
<p>Immune system disorders Very rare Allergic reactions</p> <p>Psychiatric disorders Uncommon mood changes (including anxiety), depression Rare Confusion</p> <p>Nervous system disorders Common headache (especially at the beginning of the treatment)</p> <p>Eye disorders Uncommon Visual disturbance (including diplopia)</p> <p>Gastrointestinal disorders Uncommon Vomiting, dyspepsia, altered bowel habits (including diarrhoea and constipation), dry mouth</p> <p>Skin and subcutaneous tissue disorders Uncommon exanthema Very rare Angioedema, erythema, multiforme, urticaria, exfoliative dermatitis,</p>	<p>Psychiatric disorders insomnia, mood altered</p> <p>Nervous System Disorders hypertonia, hypoaesthesia/paraesthesia neuropathy peripheral, syncope, dysgeusia, tremor</p> <p>Eye disorders visual impairment</p> <p>Gastrointestinal Disorders abdominal pain, nausea</p> <p>Skin and subcutaneous tissue disorders alopecia, , hyperhidrosis, purpura, skin discoloration, urticaria</p>	<p>Adverse events</p>

Stevens-Johnson syndrome, Quincke oedema, photosensitivity skin discoloration

Musculoskeletal and connective tissue disorders
Common Ankle swelling

Renal and urinary disorders
Uncommon Micturition disorder, nocturia, increased urinary frequency

Musculoskeletal and connective tissue disorders
arthralgia; back pain, muscle spasms, myalgia

Renal and Urinary Disorders
pollakiuria, micturition disorder, nocturia

Amlodipine can have minor or moderate influence on the ability to drive and use machines. If patients taking amlodipine suffer from dizziness, headache, fatigue or nausea the ability to react may be impaired. Caution is recommended especially at the start of treatment.

Effects on ability to drive and use machines

Table 1. Incidence of significant clinical outcomes for CAMELOT

Nonfatal MI	14 (2.9)	19 (2.9)	11 (1.6)	0.73 (0.37)	.37
Stroke or TIA	6 (0.9)	12 (1.8)	8 (1.2)	0.50 (0.19)	.15
Cardiovascular death	5 (0.8)	2 (0.3)	5 (0.7)	2.46 (0.48)	.27
Hospitalization for CHF	3 (0.5)	5 (0.8)	4 (0.6)	0.59 (0.14)	.46
Resuscitated cardiac arrest	0	4 (0.6)	1 (0.1)	NA	.04
New-onset peripheral vascular disease	5 (0.8)	2 (0.3)	8 (1.2)	2.6 (0.50)	.24

Clinical Outcomes
N (%) Amlodipine (N=663) Placebo (N=655) Risk Reduction (p-value)

Composite CV Endpoint*
110 (16.6) 151 (23.1) 31% (0.003)

Hospitalization for Angina
51 (7.7) 84 (12.8) 42% (0.002)

Coronary Revascularization 78 (11.8) 103 (15.7) 27% (0.033)

Pharmacodynamic properties

Use in children (aged 6 years and older)

In a study involving 268 children aged 6-17 years with predominantly secondary hypertension, comparison of a 2.5 mg dose, and 5.0 mg dose of amlodipine with placebo, showed that both doses reduced Systolic Blood Pressure significantly more than placebo. The difference between the two doses was not statistically significant.

The long-term effects of amlodipine on growth, puberty and general development have not been studied. The long-term efficacy of amlodipine on therapy in childhood to reduce cardiovascular morbidity and mortality in adulthood have also not been established.

Use in hepatic impairment

Very limited clinical data are available regarding amlodipine administration in patients with hepatic impairment. Patients with hepatic insufficiency have decreased clearance of amlodipine resulting in a longer half-life and an increase in AUC of approximately 40-60%.

....

Use in children

A population PK study has been conducted in 74 hypertensive children aged from 1 to 17 years (with 34 patients aged 6 to 12 years and 28 patients aged 13 to 17 years) receiving amlodipine between 1.25 and 20 mg given either once or twice daily. In children 6 to 12 years and in adolescents 13-17 years of age the typical oral clearance (CL/F) was 22.5 and 27.4 L/hr respectively in males and 16.4 and 21.3 L/hr respectively in females. Large variability in exposure between individuals was observed.

Data reported in children below 6 years is limited.

Absorption

After oral administration of therapeutic doses, amlodipine is well absorbed with peak blood levels between 6-12 hours postdose. Absolute bioavailability has been estimated to be between 64 and 80%. The volume of distribution is approximately 21 l/kg. Absorption of amlodipine is unaffected by consumption of food.

Biotransformation/Elimination

The terminal plasma elimination half life is about 35-50 hours and is consistent with once daily dosing. Steady state plasma levels are reached after 7-8 days of consecutive dosing. Amlodipine is extensively metabolized by the liver to inactive metabolites with 10% of the parent compound and 60% of metabolites excreted in the urine.

In patients with hypertension once daily

Pharmacokinetic properties

dosing provides clinically significant reductions of blood pressure in both the supine and standing positions throughout the 24 hour interval. Due to the slow onset of action, acute hypotension is not a feature of amlodipine administration.

In patients with angina, once daily administration of amlodipine increases total exercise time and decreases both angina attack frequency and nitroglycerine tablet consumption.

Amlodipine has not yet been associated with any adverse metabolic effects or changes in plasma lipids and is suitable for use in patients with asthma, diabetes, and gout.

In vitro studies have shown that approximately 97.5% of circulating amlodipine is bound to plasma proteins.

Use in the Elderly

The time to reach peak plasma concentrations of amlodipine is similar in elderly and younger subjects. Amlodipine clearance tends to be decreased with resulting increases in AUC and elimination half-life in elderly patients. Increases in AUC and elimination half life in patients with congestive heart failure were as expected for the patient age group studied.

Reproductive toxicology

Reproductive studies in rats and mice have shown delayed date of delivery, prolonged duration of labour and decreased pup survival at dosages approximately 50 times greater than the maximum recommended dosage for humans based on mg/kg.

*Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility - Rats and mice treated with amlodipine in the diet for two years, at concentrations calculated to provide daily dosage levels of 0.5, 1.25, and 2.5 mg/kg/day showed no evidence of carcinogenicity. The highest dose (for mice, similar to, and for rats twice**

Preclinical safety data

<p>Impairment of fertility</p> <p>There was no effect on the fertility of rats treated with amlodipine (males for 64 days and females 14 days prior to mating) at doses up to 10 mg/kg/day (8 times* the maximum recommended human dose of 10 mg on a mg/m² basis). In another rat study in which male rats were treated with amlodipine besilate for 30 days at a dose comparable with the human dose based on mg/kg, decreased plasma follicle-stimulating hormone and testosterone were found as well as decreases in sperm density and in the number of mature spermatids and Sertoli cells.</p>	<p>the maximum recommended clinical dose of 10 mg on a mg/m² basis) was close to the maximum tolerated dose for mice but not for rats.</p> <p>Mutagenicity studies revealed no drug related effects at either the gene or chromosome levels.</p> <p>There was no effect on the fertility of rats treated with amlodipine (males for 64 days and females 14 days prior to mating) at doses up to 10 mg/kg/day (8 times* the maximum recommended human dose of 10 mg on a mg/m² basis).</p> <p>*Based on patient weight of 50 kg.</p>	
--	---	--

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

הועבר בדואר אלקטרוני בתאריך 11.08.2014 עדכון טבלת החמרות נשלחה בתאריך 30.09.2014



- כל השינויים עולים בקנה אחד עם תנאי הרישום (תעודת הרישום, תעודת האיכות וטופס פרטי התכשיר העדכני).
- כל הכתוב בהצעת העלון, תואם את תנאי הרישום.
- קיים עלון לצרכן והוא מעודכן בהתאם.
- אסמכתא לבקשה: עלון הבריטי

האסמכתא מצ"ב.

- השינוי הנ"ל אושר על ידי רשויות הבריאות באנגליה בתאריך Feb 2013
- אני, הרוקח הממונה של חברת פיזר פרמצבטיקה בע"מ מצהיר בזה כי אין שינויים נוספים, מלבד אלה שסומנו בהצעת העלון.
- אני מצהיר כי השינויים אינם יוצרים סתירה פנימית במידע בעלון.

עלון זה לא מטופל במקביל במסגרת אחרת (כגון: עדכון עלון במסגרת בקשה לתוספת התויה, החמרה וכו'). במידה וקיים טיפול מקביל במסגרת אחרת- יש לציין זאת.

חתימת הרוקח הממונה (שם וחתימה)



הודעה על החמרה (מידע בטיחות) בעלון לצרכן (מעודכן 3102.50)

תאריך: 30.09.2014

שם תכשיר באנגלית: **Norvasc 5, 10mg**

מספר רישום: **129 48 30946, 129 49 30947**

שם בעל הרישום: **פיזר פרמצבטיקה בע"מ**

טופס זה מיועד לפרוט החמרות בלבד !

ההחמרות המבוקשות		
פרק בעלון	טקסט נוכחי	טקסט חדש
לפני השימוש בתרופה	<p>אם הינך בהריון שליש ראשון/ אחרון או מניקה.</p> <p>אם הינך סובלת/ת או סבלת בעבר מליקוי בתיפקוד: הלב ו/או כלי הדם, הכבד.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • אם הינך סובל או סבלת בעבר מליקוי בתפקוד הלב ו/או כלי דם. • אם הינך סובל או סבלת בעבר מעליה חמורה בלחץ הדם • אם הינך סובל או סבלת בעבר מליקוי בתפקוד הכבד.
מתי אין להשתמש בתכשיר?	<p>אין להשתמש אם ידועה רגישות לאחד ממרכיבי התרופה או לתרופות ממשפחת ה-דיהידרופירידינים.</p>	<p>× אין להשתמש אם אתה רגיש (אלרגי) לחומרים הפעילים או לכל אחד מהמרכיבים הנוספים אשר מכילה התרופה או לתרופות אחרות ממשפחת הדיהידרופירידינים.</p> <p>× אם אתה סובל מתת לחץ דם חמור</p> <p>× אם אתה סובל מהיצרות של המסתם האורטלי (אאורטיק סטנוזיס)</p> <p>× אם הינך סובל משוק, כולל שוק קרדיוגני</p> <p>× אם הינך סובל מאי ספיקת לב לאחר ארוע לבבי</p>
אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה:	<p>בתקופת הטיפול בתרופה זו יש לערוך בדיקות: לחץ דם, קצב לב, ו-א.ק.ג.</p>	<p>אם אתה רגיש/ה למזון כלשהו או לתרופה כלשהי, עליך להודיע על-כך לרופא לפני נטילת התרופה.</p> <p>בתקופת הטיפול בתרופה זו יש לערוך בדיקות: לחץ דם, קצב לב וא.ק.ג.</p> <p>אין מידע לגבי ילדים מתחת לגיל 6, השימוש בתרופה זו הינו למבוגרים ו/או בילדים ונוער מגיל 6 ועד גיל 17.</p> <p>התרופה עלולה להוריד אף יותר את לחץ הדם במידה ואתה כבר נוטל תרופות אחרות להורדת לחץ הדם.</p>
אין להשתמש בתרופה מבלי להיוועץ ברופא לפני התחלת הטיפול:		
תגובות בין תרופתיות:	<p>תרופות המשפיעות על מערכת העצבים המרכזית (כגון: תרופות הרגעה, לשינה, פרקינסון, אפילפסיה), תרופות נגד קרישת דם, תרופות אחרות להורדת לחץ דם, תרופות להפרעות בזקפה (כגון ויאגרה), תרופות נגד דלקות שאינן סטרואידיות, ליתיום, אסטרוגנים, אנטיביוטיות (כגון אריתרומיצין, קלריתרומיצין), איטראקונזול, ריטונאויר, היפריקום (St. John's wort), תרופות נגד קרישת דם</p>	<p>תרופות להורדת כולסטרול מקבוצת הסטטינים - מכיוון שהשילוב מעלה את רמת הסטטינים בדם.</p> <p>איטראקונזול, קטוקונאזול (לטיפול בפטרות), אינדינאויר, נלפינאויר, ריטונאויר (לטיפול באידס), אנטיביוטיקות (כגון אריתרומיצין, קלריתרומיצין) תרופות אחרות להורדת לחץ דם (כגון דילתיאזם, ורפמיל) - מכיוון שהשילוב מעלה את רמת הנורוסק בדם.</p>

<p>ריפאמפיצין, היפריקום (St. John's wort) - מכיוון שהשילוב מוריד את רמת הנורוסק בדם.</p> <p>דנטרולן (מרפה שרירי חלק)</p> <p>בזמן הטיפול בתרופה אין לאכול אשכוליות או לשתות מיץ אשכוליות – מכיוון שהשילוב מעלה את רמת הנורוסק בדם.</p>	<p>(כגון ווארפרין), תרופות להורדת כולסטרול מקבוצת הסטטינים, בזמן הטיפול בתכשיר אין לאכול אשכוליות או לשתות מיץ אשכוליות.</p>	
<p>לא נבחנה השפעת התרופה ובטיחות התרופה על נשים לא ידוע עם התרופה עוברת בהנקה לחלב אם. לפני נטילת התרופה, עליך להיוועץ ברופא אם הינך בהריון שלישי ראשון/ אחרון, מתכננת הריון, מניקה או מתכננת להניק.</p>		<p>הריון והנקה</p>
<p>נורוסק עלול להשפיע על כושר הנהיגה והיכולת להפעיל מכונות. במידה והתרופה גורמת לך לתחושת חולי, סחרחורת, עייפות או כאב ראש המנע מנהיגה או שימוש במכונות והיוועץ ברופא מיד.</p>		<p>נהיגה ושימוש במכונות:</p>
<p>עבור 10 מ"ג - אסור לכתוש/לחצות/ללעוס! מכיוון שההשפעה של צורות מתן אלו לא נבדקה. עבור 5 מ"ג ניתן לחצות את הטבליה.</p>	<p>בלעו את התרופה עם מעט מים. לא ניתן לחצות ו/או לרסק את הטבליה.</p>	<p>כיצד תשתמש בתרופה</p>
<p>יש להפסיק את השימוש ולפנות מיד לרופא אם: צפצופים פתאומיים, כאב בחזה, קשיי נשימה, קוצר נשימה, נפיחות בעפעפיים, פנים, שפתיים, לשון או גרון אשר יכולות לגרום לקשיי נשימה, חרלת, אודם בעור בכל הגוף, גרד, פריחה, שלפוחיות בעור, קילוף או נפיחות בעור, דלקת בממברנות מוקוזיות (סטיב ג'ונס סינדרום), או כל תגובה אלרגית אחרת, התקף לב, שינויים בקצב פעימות הלב, דלקת בלב- אשר יכולה לגרום לכאב גב וכאב בטן המלווה בתחושת חולי.</p> <p>יש להמשיך בטיפול ולפנות לרופא בהקדם האפשרי אם (בייחוד אם התופעות נמשכות מעל שבוע): תופעות לוואי המופיעות לעיתים קרובות (שכיחות של בין 1 ל 10 מתוך 100) כאב ראש, ישנוניות עייפות, סחרחורת (במיוחד בתחילת הטיפול), דפיקות לב, אודם בפנים, כאב בטן, תחושת חולי (בחילה), נפיחות בקרסול.</p> <p>תופעות לוואי נוספות המופיעות לעיתים רחוקות (שכיחות של בין 1 ל 10 מתוך 1000): שינויים במצבי רוח, חרדה, דיכאון, קשיי שינה, רעד, שינויים בטעם, תחושת עילפון, חולשה, תחושת שיתוק בגפיים, תחושת עקצוץ בגפיים, איבוד תחושת כאב, הפרעות בראייה, ראייה כפולה, צלצולים באוזניים, לחץ דם נמוך, נזלת הנגרמת מדלקת בדופן הפנימי באף (ריניטיס), שינויים בהרגלי היציאות, שלשול, עצירות, קשיי עיכול, יובש בפה, הקאות (חולי), נשירה, הזעה מוגברת, גרד בעור, שינוי בצבע העור, כתמים אדומים על העור, קושי בהטלת שתן, עלייה בדחיסות למתן שתן בלילה, עלייה בתכיפות מתן שתן, בעיות זיקפה, חוסר נוחות או הגדלה בחזה אצל גברים, חולשה, כאב, תחושת חולי, כאב שרירים, כאב מפרקים, התכווצות שרירים, כאבי גב, עלייה במשקל או ירידה במשקל.</p> <p>תופעות לוואי המופיעות לעיתים נדירות (שכיחות של בין 1 ל 10 מתוך 10,000) בלבול</p> <p>תופעות לוואי המופיעות לעיתים נדירות מאוד (שכיחות של פחות מ 1:10,000)</p>	<p>בנוסף לפעילות הרצויה של התרופה, בזמן השימוש בה עלולות להופיע השפעות לוואי כגון: בחילה, הקאה, יובש בפה, צרבת, שינויים בחוש הטעם, כאב ראש, עייפות, בצקת, אדמומיות בפנים, סחרחורת, כאבי-בטן, ישנוניות או עייפות, נפיחות ברגליים, שיעול, נזלת, הזעה מוגברת, עלייה בתדירות הטלת שתן כולל בלילות, חולשה, תחושת חולי, שינויים במשקל. אם תופעות אלו נמשכות ומטרידות יש לפנות לרופא!</p> <p>תופעות המחייבות התייחסות מיוחדת: שינויים בקצב פעימות הלב, כאב בחזה, תת לחץ דם (נדיר): המשך בטיפול ופנה לרופא מיד! תגובה אלרגית כגון: גרד, פריחה (נדיר): פנה לרופא מיד! שינויים בספירות דם, עלייה ברמות הסוכרים בדם, קשיי שינה, שינויים במצבי הרוח, רעד, תחושת שיתוק, חולשת שרירים, הפרעות בראייה, צלצולים באזניים, קשיי נשימה, שינויים בחניכיים (נפיחות), נשירת שיער, כאבי גב או שרירים, התכווצויות שרירים, נפיחות בשדיים, הפרעות בזקפה, הצהבת העור או העיניים: המשך בטיפול ופנה לרופא. בכל מקרה שבו הינך מרגישה תופעות לוואי שלא צוינו בעלון זה, או אם חל שינוי בהרגשתך הכללית, עליך להתייעץ עם הרופא מיד.</p>	<p>תופעות לוואי:</p>

<p>ירידה בכמות כדוריות דם לבנות, ירידה בכמות טסיות הדם, עליית רמת הסוכר בדם, הפרעה במערכת העצבים היכולה לגרום לחולשה, עקצוץ או נימול, שיעול, נפיחות בחניכיים, נפיחות בטנית (גסטריטיס), אי תפקוד תקין של הכבד: דלקת בכבד (צהבת), עור צהבהב, עליה ברמת אנזימי הכבד בדם. עליה בטונוס השרירים, דלקת בכלי הדם (מלווה בד"כ עם פריחה בעור), רגישות לאור, הפרעה המלווה בנוקשות, רעד ו/או קושי בתנועתיות.</p>		
<p>נורוסק 5 מ"ג: טבליה עם פס חצייה בצורת מתומן בצבע לבן - אופויט עם עם המילה "AML-5" מוטבעת בצד אחד ו "Pfizer" בצד השני. נורוסק 10 מ"ג: טבליה בצורת מתומן בצבע לבן - אופויט עם עם המילה "AML-10" מוטבעת בצד אחד ו "Pfizer" בצד השני.</p>		<p>כיצד נראית התרופה ומה תוכן האריזה :</p>

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

הועבר בדואר אלקטרוני בתאריך 11.08.2014 עדכון טבלת החמרות נשלחה בתאריך 30.09.2014

- כל השינויים עולים בקנה אחד עם תנאי הרישום (תעודת הרישום, תעודת האיכות וטופס פרטי התכשיר העדכני).
 - כל הכתוב בהצעת העלון, תואם את תנאי הרישום.
 - קיים עלון לרופא והוא מעודכן בהתאם.
 - אסמכתא לבקשה: העלון האנגלי
- האסמכתא מצ"ב.**
- השינוי הני"ל אושר על ידי רשויות הבריאות באנגליה בתאריך Feb 2014
 - אני, הרוקח הממונה של חברת פיזר פרמצבטיקה בע"מ מצהיר בזה כי אין שינויים נוספים, מלבד אלה שסומנו בהצעת העלון.
 - אני מצהיר כי השינויים אינם יוצרים סתירה פנימית במידע בעלון.

עלון זה לא מטופל במקביל במסגרת אחרת (כגון: עדכון עלון במסגרת בקשה לתוספת התוויה, החמרה וכו'). במידה וקיים טיפול מקביל במסגרת אחרת- יש לציין זאת.

חתימת הרוקח הממונה (שם וחתימה): _____

.....
.....