

הודעה על החמרה (מידע בטיחות) בעלון לרופא

אישר – 7.16

06/07/2016

Zelboraf

147-24-33558-00

Roche Pharmaceuticals (Israel) Ltd

טופס זה מיועד לפרוט החמרות בלבד!

תאריך:

שם התכשיר באנגלית:

מספרי רישום:

שם בעל הרישום:

ההחמרות המבוקשות – עלון לרופא

טקסט חדש	טקסט נוכחי	פרק בעלון
<p>[...] <u>Liver injury</u> Liver injury, including cases of severe liver injury, has been reported with vemurafenib (see section 4.8). Liver enzymes (transaminases and alkaline phosphatase) and bilirubin should be measured before initiation of treatment and monitored monthly during treatment, or as clinically indicated. Laboratory abnormalities should be managed with dose reduction, treatment interruption or with treatment discontinuation (see sections 4.2 and 4.8).</p> <p>Renal Toxicity Renal toxicity, ranging from serum creatinine elevations to acute interstitial nephritis and acute tubular necrosis, has been reported with vemurafenib. Serum creatinine should be measured before initiation of treatment and monitored during treatment as clinically indicated (see sections 4.2 and 4.8). [...]</p>	<p>[...] <u>Liver injury</u> Liver injury, including cases of severe liver injury, has been reported with vemurafenib (see section 4.8). Liver enzymes (transaminases and alkaline phosphatase) and bilirubin should be monitored before initiation of treatment and monthly during treatment, or as clinically indicated. Laboratory abnormalities should be managed with dose reduction, treatment interruption or with treatment discontinuation (see sections 4.2 and 4.8). [...]</p>	<p>4.4 Special warnings and precautions for use</p>
<p><u>Effects of vemurafenib on CYP substrates</u> Vemurafenib is a moderate CYP1A2 inhibitor. Repeated doses of 960 mg BID vemurafenib increased C_{max} and AUC_{inf} of a single 2 mg dose of tizanidine (a CYP1A2 sensitive substrate) approximately 2.2 (geometric mean ratio, range 0.7-4.9-fold) and 4.7 (geometric mean ratio, range 0.9-16-fold)-fold, respectively. In another clinical trial when a single dose of caffeine was co-administered after repeat dosing with vemurafenib for 15 days, an average 2.6-fold (maximum up to 10-fold) increase in caffeine plasma exposure after vemurafenib treatment was observed. Vemurafenib may thus increase the plasma exposure of substances predominantly metabolized by CYP1A2 (e.g. agomelatine, alosetron, duloxetine, melatonin, ramelteon, tacrine, tizanidine, theophylline) and dose adjustments may be considered, if clinically</p>	<p><u>Effects of vemurafenib on CYP substrates</u> CYP1A2 inhibition was observed in a clinical trial when a single dose of caffeine was co-administered after repeat dosing with vemurafenib for 15 days. This resulted in, an average 2.6-fold increase (maximum up to 10-fold) in caffeine plasma exposure after vemurafenib treatment. Vemurafenib may increase the plasma exposure of substances predominantly metabolized by CYP1A2 and dose adjustments may be considered, if clinically indicated. [...]</p>	<p>4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction</p>

ההחמרות המבוקשות – עלון לרופא

טקסט חדש	טקסט נוכחי	פרק בעלון																					
<p>indicated. [...]</p>																							
<p><u>Summary of the safety profile</u> [...] Table 3: ADRs occurring in patients treated with vemurafenib in the phase II or phase III study and events originating from safety reports across all trials⁽¹⁾ and post-marketing sources⁽²⁾.</p> <p>Renal and Urinary Disorders- Rare- Acute interstitial nephritis^{(1)(2)(h)}, acute tubular necrosis^{(1)(2)(h)}</p> <p>Investigations- Common- ...blood creatinine increased^{(1)(2)(h)}</p> <p><u>Description of selected adverse reactions</u> [...] <i>Acute kidney injury^(h)</i> Cases of renal toxicity have been reported with vemurafenib ranging from creatinine elevations to acute interstitial nephritis and acute tubular necrosis, some observed in the setting of dehydration events. Serum creatinine elevations were mostly mild (>1-1.5x ULN) to moderate (>1.5-3x ULN) and observed to be reversible in nature (see table 4).</p> <p>Table 4: Creatinine changes from baseline in the phase III study</p> <table border="1" data-bbox="76 1384 671 1877"> <thead> <tr> <th></th> <th>Vemurafenib (%)</th> <th>Dacarbazine (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Change ≥ 1 grade from baseline to any grade</td> <td>27.9</td> <td>6.1</td> </tr> <tr> <td>Change ≥ 1 grade from baseline to grade 3 or higher</td> <td>1.2</td> <td>1.1</td> </tr> <tr> <td>• To grade 3</td> <td>0.3</td> <td>0.4</td> </tr> <tr> <td>• To grade 4</td> <td>0.9</td> <td>0.8</td> </tr> </tbody> </table> <p>Table 5: Acute kidney injury cases in the phase III study</p> <table border="1" data-bbox="92 2011 671 2107"> <thead> <tr> <th></th> <th>Vemurafenib (%)</th> <th>Dacarbazine (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Acute kidney</td> <td>10.0</td> <td>1.4</td> </tr> </tbody> </table>		Vemurafenib (%)	Dacarbazine (%)	Change ≥ 1 grade from baseline to any grade	27.9	6.1	Change ≥ 1 grade from baseline to grade 3 or higher	1.2	1.1	• To grade 3	0.3	0.4	• To grade 4	0.9	0.8		Vemurafenib (%)	Dacarbazine (%)	Acute kidney	10.0	1.4	<p>Table 3: ADRs occurring in patients treated with vemurafenib in the phase II or phase III study and events originating from safety reports across all trials⁽¹⁾ and post-marketing sources⁽²⁾.</p> <p>N/R</p>	<p>4.8 Undesirable effects</p>
	Vemurafenib (%)	Dacarbazine (%)																					
Change ≥ 1 grade from baseline to any grade	27.9	6.1																					
Change ≥ 1 grade from baseline to grade 3 or higher	1.2	1.1																					
• To grade 3	0.3	0.4																					
• To grade 4	0.9	0.8																					
	Vemurafenib (%)	Dacarbazine (%)																					
Acute kidney	10.0	1.4																					

ההחמרות המבוקשות – עלון לרופא

טקסט חדש		טקסט נוכחי	פרק בעלון
injury cases*			
Acute kidney injury cases associated with dehydration events	5.5	1.0	
Dose modified for acute kidney injury	2.1	0	
<p>All percentages are expressed as cases out of total patients exposed to each medicinal product. * Includes acute kidney injury, renal impairment, and laboratory changes consistent with acute kidney injury.</p>			

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.

הודעה על החמרה (מידע בטיחות)

06/07/2016
 Zelboraf
 147-24-33558-00
 Roche Pharmaceuticals (Israel) Ltd

תאריך:
 שם התכשיר באנגלית:
 מספרי רישום:
 שם בעל הרישום:

טופס זה מיועד לפרוט החמרות בלבד!

ההחמרות המבוקשות – בעלון לצרכן

טקסט חדש	טקסט נוכחי	פרק בעלון
<p>אזהרות מיוחדות הנוגעות בשימוש בתרופה [...] <u>בעיות בכליות או בכבד</u> בעיות בכליות או בכבד עלולות להשפיע על פעילות התרופה זלבוראף. במידה ויש לך בעיות בכליות או בכבד - דווח זאת לרופא. הרופא יערוך לך בדיקות דם לבדיקת תפקודי הכבד והכליה לפני תחילת הטיפול ובמהלך הטיפול עם זלבוראף. [...]</p>	<p>אזהרות מיוחדות הנוגעות בשימוש בתרופה [...] <u>בעיות בכליות או בכבד</u> בעיות בכליות או בכבד עלולות להשפיע על פעילות התרופה זלבוראף. במידה ויש לך בעיות בכליות או בכבד - דווח זאת לרופא. הרופא יערוך לך בדיקות דם למעקב אחר תפקוד הכבד. [...]</p>	<p>(2) לפני השימוש בתרופה</p>
<p>[...] תופעות לוואי נוספות: תופעות לוואי שכיחות - תופעות שמופיעות ב 1-10 משתמשים מתוך 100 • תוצאות לא תקינות של בדיקת דם לתפקודי כליה (עלייה ברמות הקראטינין) [...]</p>	N/A	<p>(4) תופעות לוואי</p>

ההחמרות המבוקשות – בעלון לצרכן

טקסט חדש	טקסט נוכחי	פרק בעלון
<p>תופעות לוואי נדירות - תופעות שמופיעות ב 1-10 משתמשים מתוך 10,000</p> <ul style="list-style-type: none"> • סוגים של פגיעה בכליה המאופיינים על-ידי דלקת (דלקת חריפה של הרקמה הבין-תאית בכליה = acute interstitial nephritis) או נזק לצינוריות הכליה (נמק חריף לצינוריות הכליה = acute tubular necrosis) <p>[...]</p>		

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.