

רופא/ה נכבד/ה
 רוקח/ת נכבד/ה,

הריני להודיעכם כי העלונים לרופא ולצרכן של התכשירים הבאים עודכנו:

Cabometyx® 20 mg	קבומטיקס 20 מ"ג
Cabometyx® 40 mg	קבומטיקס 40 מ"ג
Cabometyx® 60 mg	קבומטיקס 60 מ"ג

Film-coated tablets

מרכיב פעיל :

Cabometyx® 20 mg: cabozantinib (S)-malate equivalent to 20 mg cabozantinib

Cabometyx® 40 mg: cabozantinib (S)-malate equivalent to 40 mg cabozantinib

Cabometyx® 60 mg: cabozantinib (S)-malate equivalent to 60 mg cabozantinib

התוויות מאושרות:

Renal cell carcinoma (RCC)

Cabometyx is indicated as monotherapy for advanced renal cell carcinoma

- as first-line treatment of adult patients with intermediate or poor risk, per IMDC criteria.

- in adults following prior vascular endothelial growth factor (VEGF)-targeted therapy.

CABOMETYX, in combination with nivolumab, is indicated for the first-line treatment of advanced renal cell carcinoma in adults (see section 5.1).

Hepatocellular carcinoma (HCC)

Cabometyx is indicated as monotherapy for the treatment of hepatocellular carcinoma (HCC), in adults with Child-Pugh Class A hepatic impairment who have previously been treated with sorafenib.

Differentiated thyroid carcinoma (DTC)

CABOMETYX is indicated as monotherapy for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic differentiated thyroid carcinoma (DTC), refractory or not eligible to radioactive iodine (RAI) who have progressed during or after prior systemic therapy.

להלן העדכונים בעלון לרופא המהווים החמרות:

4.4 Special warnings and precautions for use

Rare instances of vanishing bile duct syndrome have been reported. All cases have occurred in patients who have received immune checkpoint inhibitors, either before or concurrently with cabozantinib treatment.

4.8 Undesirable effects

Table 2: Adverse drug reactions (ADRs) reported in clinical trials or after post-marketing use in patients treated with cabozantinib in monotherapy

Infections and infestations	
Common	abscess
Blood and lymphatic disorders	
Very common	anaemia, thrombocytopenia
Common	neutropenia, lymphopenia
Endocrine disorders	
Very common	hypothyroidism*
Metabolism and nutrition disorders	
Very common	decreased appetite, hypomagnesaemia, hypokalaemia, hypoalbuminaemia
Common	dehydration, hypophosphataemia, hyponatraemia, hypocalcaemia, hyperkalaemia, hyperbilirubinemia, hyperglycaemia, hypoglycaemia
Nervous system disorders	
Very common	dysgeusia, headache, dizziness
Common	peripheral neuropathy ^a
Uncommon	convulsion, cerebrovascular accident, posterior reversible encephalopathy syndrome
Ear and labyrinth disorders	
Common	tinnitus
Cardiac disorders	
Uncommon	acute myocardial infarction
Vascular disorders	
Very common	hypertension, haemorrhage ^{b*}
Common	venous thrombosis ^c ,
Uncommon	hypertensive crisis, arterial thrombosis, <u>embolism arterial</u>
Not known	aneurysms and artery dissections
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	
Very common	dysphonia, dyspnoea, cough
Common	pulmonary embolism
Uncommon	pneumothorax
Gastrointestinal disorders	
Very common	diarrhoea*, nausea, vomiting, stomatitis, constipation, abdominal pain, dyspepsia

Medison Pharma Ltd.

10 Hashiloach St., P.O.B 7090, Petach-Tikva 4917002 Israel

Tel. +972. 3. 925. 0250, Fax. +972. 3. 922. 5740

medisonpharma.com

Common	gastrointestinal perforation*, pancreatitis, fistula*, gastroesophageal reflux disease, haemorrhoids, oral pain, dry mouth, dysphagia,
Hepatobiliary disorders	
Common	hepatic encephalopathy*
Uncommon	hepatitis cholestatic
Skin and subcutaneous tissue disorders	
Very common	palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome, rash
Common	pruritus, alopecia, dry skin, dermatitis acneiform, hair colour change, hyperkeratosis, erythema
Not known	cutaneous vasculitis
Musculoskeletal and connective tissue disorders	
Very common	pain in extremity
Common	muscle spasms, arthralgia
Uncommon	osteonecrosis of the jaw
Renal and urinary disorders	
Common	proteinuria
General disorders and administration site conditions	
Very common	fatigue, mucosal inflammation, asthenia, peripheral oedema
Investigations^d	
Very common	weight decreased, serum ALT increased, AST increased
Common	blood ALP increased, GGT increased, blood creatinine increased, amylase increased, lipase increased, blood cholesterol increased, blood triglycerides increased
Injury, poisoning and procedural complications	
Uncommon	wound complications ^e

Table 3: Adverse reactions with cabozantinib in combination with nivolumab

Infections and infestations	
Very Common	upper respiratory tract infection
Common	pneumonia
Blood and lymphatic system disorders	
Common	eosinophilia
Immune system disorders	
Common	hypersensitivity (including anaphylactic reaction)
Uncommon	infusion related hypersensitivity reaction
Endocrine disorders	
Very common	hypothyroidism, hyperthyroidism
Common	adrenal insufficiency

Uncommon	hypophysitis, thyroiditis
Metabolism and nutrition disorders	
Very common	decreased appetite
Common	dehydration
Nervous system disorders	
Very common	dysgeusia, dizziness, headache
Common	peripheral neuropathy
Uncommon	encephalitis autoimmune, Guillain-Barré syndrome, myasthenic syndrome
Ear and labyrinth disorders	
Common	tinnitus
Eye disorders	
Common	dry eye, blurred vision
Uncommon	uveitis
Cardiac disorders	
Common	atrial fibrillation, tachycardia
Uncommon	myocarditis
Vascular disorders	
Very common	hypertension
Common	thrombosis ^a
<u>Uncommon</u>	<u>embolism arterial</u>
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	
Very common	dysphonia, dyspnoea, cough
Common	pneumonitis, pulmonary embolism, epistaxis, pleural effusion
Uncommon	pneumothorax
Gastrointestinal disorders	
Very common	diarrhoea, vomiting, nausea, constipation, stomatitis, abdominal pain, dyspepsia
Common	colitis, gastritis, oral pain, dry mouth, haemorrhoids
Uncommon	pancreatitis, small intestine perforation ^b , glossodynia
Hepatobiliary disorders	
Common	hepatitis
<u>Not known</u>	<u>vanishing bile duct syndrome^c</u>
Skin and subcutaneous tissue disorders	
Very common	palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome, <u>rash^d</u> , pruritus
Common	alopecia, dry skin, erythema, hair colour change
Uncommon	psoriasis, urticaria
Not known	cutaneous vasculitis
Musculoskeletal and connective tissue disorders	
Very common	musculoskeletal <u>pain^e</u> , arthralgia, muscle spasm,
Common	arthritis
Uncommon	myopathy, osteonecrosis of the jaw, fistula
Renal and urinary disorders	
Very common	proteinuria
Common	renal failure, acute kidney injury
Uncommon	nephritis

General disorders and administration site conditions	
Very common	fatigue, pyrexia, oedema
Common	pain, chest pain
Investigations^f	
Very common	increased ALT, increased AST, hypophosphataemia, hypocalcaemia, hypomagnesaemia, hyponatraemia, hyperglycaemia, lymphopenia, increased alkaline phosphatase, increased lipase, increased amylase, thrombocytopaenia, increased creatinine, anaemia, leucopenia, hyperkalaemia, neutropenia, hypercalcaemia, hypoglycaemia, hypokalaemia, increased total bilirubin, hypermagnesaemia, hypernatraemia, weight decreased
Common	blood cholesterol increased, hypertriglyceridaemia

להלן המידע שהתעדכן בעלון לצרכן:

4 תופעות לוואי

פנה מייד לרופא אם אתה מבחין באחת מתופעות הלוואי הבאות – ייתכן שתזדקק לטיפול רפואי דחוף:

- תסמינים הכוללים כאב בבטן, בחילה, הקאה, עצירות או חום. אלו עלולים להיות סימנים של נקב במערכת העיכול – חור שמתפתח בקיבה או במעי שעלול להיות מסכן חיים. **נקב במערכת העיכול שכיח (עלול להשפיע על עד 1 מתוך 10 אנשים).**
- דימום חמור או בלתי נשלט עם תסמינים כגון הקאת דם, צואה שחורה, שתן דמי, כאב ראש, שיעול דמי **(עלול להשפיע על 1 מתוך 10 אנשים).**
- נפיחות, או קוצר נשימה **(עלול להשפיע על 1 מתוך 100 אנשים).**
- פצע שאינו נרפא. **(עלול להשפיע על 1 מתוך 100 אנשים).**
- פרכוסים, כאבי ראש, בלבול או קושי להתרכז. אלו עלולים להיות סימנים של מצב הנקרא תסמונת אנצפלופתיה אחורית הפיכה (- posterior reversible encephalopathy syndrome PRES). מצב זה הינו נדיר (משפיע על פחות מ-1 מתוך 100 משתמשים).
- כאב בפה, בשיניים ו/או בלסת, נפיחות או פצעים בתוך הפה, חוסר תחושה או תחושת כבדות בלסת, או התרופפות של השיניים. אלו יכולים להיות סימנים של זקק לעצם בלסת (אוסטאונקרוזיס) **(עלול להשפיע על עד 1 מתוך 100 אנשים).**

תופעות לוואי שאינן שכיחות (עלולות להשפיע על 1 מתוך 100 משתמשים)

- שבץ
- יתר לחץ דם חמור
- קרישי דם בעורקים
- הפחתה בזרימת המרה מהכבד
- תחושת צריבה או עקצוץ בלשון
- **התקף לב**
- **קריש/ תסחיף שעובר דרך העורקים שלך ונתקע**
- קריסת ריאה עם אוויר כלוא בחלל שבין הריאה לחזה, לעיתים קרובות גורמת לקוצר נשימה (חזה אוויר)

תופעות לוואי שכיחות מאוד (עלולות להשפיע על יותר ממשתמש אחד מעשרה)

- זיהומים של דרכי הנשימה העליונות
- פעילות מופחתת של בלוטת התריס; התסמינים עשויים לכלול עייפות, עלייה במשקל, עצירות, תחושת קור ועור יבש
- פעילות מוגברת של בלוטת התריס; התסמינים עשויים לכלול קצב לב מהיר, הזעה וירידה במשקל
- תיאבון ירוד, שינויים בחוש הטעם
- כאב ראש, סחרחורת
- יתר לחץ דם (לחץ דם גבוה)
- קושי בדיבור, צרידות, שיעול, וקוצר נשימה
- קלקול קיבה, כולל שלשול, בחילה, הקאה, קשיי עיכול, כאב בטן ועצירות
- אודם, נפיחות או כאב בפה או בגרון (דלקת בריריות הפה)
- פריחה עורית לעיתים עם שלפוחיות, גרד, כאב של הידיים או כפות הרגליים, פריחה או גירוד חמור
- כאבי מפרקים (ארתרלגיה), עוויתות שרירים, חולשת שרירים וכאבי שרירים
- חלבון בשתן (נראה בבדיקות)
- תחושת עייפות או חולשה, חום ובצקת (נפיחות)
- בדיקות תפקודי כבד חריגות (כמויות מוגברות של אנזימי הכבד אספרטאט אמינוטרנספראז, אלנין אמינוטרנספראז או פוספטאז אלקליין בדם, רמות גבוהות יותר של תוצרי הפסולת בילירובין).
- בדיקות תפקודי כליה חריגות (כמויות מוגברות של קריאטינין בדם)
- רמות סוכר גבוהות (היפרגליקמיה) או נמוכות (היפוגליקמיה) בדם
- אנמיה (ירידה במספר תאי הדם האדומים) (המובילים חמצן), תאי הדם הלבנים (החשובים במלחמה בזיהום) או טסיות הדם (תאים המסייעים לקרישת הדם))
- רמה מוגברת של האנזים המפרק שומנים (ליפאז) ושל האנזים המפרק עמילן (עמילאז)
- ירידה ברמות כמות הפוספט
- עלייה או ירידה בכמות של סידן או אשלגן
- ירידה ברמות של מגנזיום או נתרן בדם
- ירידה במשקל הגוף

תופעות לוואי שכיחות (עלולות להשפיע על עד 1 מתוך 10 משתמשים)

- זיהום ריאה חמור (דלקת ריאות)
- עלייה בכמות תאי דם לבנים מסוימים הנקראים אוזינופילים
- תגובה אלרגית (כולל תגובה אנפילקטית)
- הפרשה מופחתת של הורמונים המיוצרים על ידי בלוטות האדרנל (בלוטות הנמצאות מעל הכליות)
- התייבשות
- דלקת של העצבים (גורמת לחוסר תחושה, חולשה, עקצוץ או כאב צורב בזרועות וברגליים)
- צלולים באוזניים (טינטון)
- עיניים יבשות וראייה מטושטשת
- שינויים במהירות או בקצב פעימות הלב, קצב לב מהיר
- קרישי דם בכלי הדם
- דלקת ריאות (מאופיינת בשיעול וקושי בנשימה), קרישי דם בריאה, נזלים סביב הריאות
- דימום מהאף
- דלקת המעי הגס (קוליטיס), יובש בפה, כאב בפה, דלקת של הקיבה (גסטריטיס) וטחורים
- דלקת של הכבד (הפטיטיס)
- יובש בעור ואדמומיות
- אלופסיה (הידלדלות ונשירת השיער), שינוי בצבע השיער
- דלקת מפרקים (ארטריטיס)
- כשל כלייתי (כולל אובדן פתאומי בתפקוד הכליה)

- כאב, כאב חזה
- עלייה ברמות הטריגליצרידים בדם
- עלייה ברמות הכולסטרול בדם

תופעות לוואי שאינן שכיחות (עלולות להשפיע על 1 מתוך 100 משתמשים)

- תגובות אלרגיות הקשורות לעירוי התרופה ניבולומאב
- דלקת של בלוטת יותרת המוח הנמצאת בבסיס המוח (היפופיזה), נפיחות של בלוטת התירואיד (תירואידיטיס).
- דלקת זמנית של העצבים הגורמת לכאב, חולשה ושיתוק בגפיים (תסמונת גיליאן-ברה); חולשה ועייפות של השרירים ללא ניוון (תסמונת מיאסתנית)
- דלקת של המוח
- דלקת של העין (הגורמת לכאב ואודם)
- דלקת של שריר הלב
- קריש/ תסחיף שעובר דרך העורקים שלך ונתקע
- דלקת של הלב (פנקריאטיטיס), ניקוב המעי, תחושת כאב או צריבה בלשון
- מחלת עור עם טלאים עבים של עור אדום, בדרך כלל מלווה בקשקשים כסופים (פסוריאזיס)
- סרפדת (פריחה מגרדת)
- רגישות וחולשה בשרירים אשר לא נגרמה על ידי פעילות גופנית (מיופתיה), נזק לעצם בלסת, קרע כואב או חיבור לא תקין של הרקמות בגוף (פיסטולה)
- דלקת בכליה
- קריסת ריאה עם אוויר כלוא בחלל שבין הריאה לחזה, לעיתים קרובות גורמת לקוצר נשימה (חזה אוויר)

תופעות לוואי ששכיחותן אינה ידועה (תופעות ששכיחותן טרם נקבעה)

- דלקת של כלי הדם בעור
- הרס מתקדם ואובדן של דרכי מרה תוך-כבדיות וצהבת

בברכה,

מדיון פארמה בע"מ