

ינואר 2020

רופא/ה נכבד/ה, רוקח/ת נכבד/ה,

**הנדון: הודעה לצוות הרפואי על עדכוני בטיחות בעלוני התכשיר**

**Votrient 200 mg and 400 mg, Film Coated Tablets**

**וטריוינט 200 מ"ג ו- 400 מ"ג, טבליות מצופות**

חברת נוברטיס ישראל בע"מ מבקשת להודיע על עדכון בעלון לצרכן ועלון לרופא של התכשיר .Votrient 200mg/400mg. בהודעה זו מפורטים העדכונים המהווים החמרה במידע הבטיחותי בלבד. למידע מלא יש לעיין בעלוני התכשיר. העלונים נשלחו לפרסום במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות, וניתן לקבלם מודפסים על-ידי פניה לבעל הרישום:

נוברטיס ישראל בע"מ.  
תוצרת הארץ 6, ת.ד. 7126, תל אביב  
טלפון: 03-92011110

**התוויה כפי שאושרה בתעודת הרישום:**

**Renal cell carcinoma (RCC)**

Votrient is indicated in adults for the first line treatment of advanced Renal Cell Carcinoma (RCC) and for patients who have received prior cytokine therapy for advanced disease.

**Soft tissue sarcoma (STS)**

Votrient is indicated for the treatment of adult patients with selective subtypes of advanced Soft Tissue Sarcoma (STS) who have received prior chemotherapy for metastatic disease or who have progressed within 12 months after (neo) adjuvant therapy.

PAZOPANIB (AS HYDROCHLORIDE) 200 mg and 400 mg

**חומר פעיל:**

העלונים לרופא ולצרכן עודכנו בדצמבר 2019. להלן העדכונים המהווים החמרה במידע הבטיחותי ( מסומנים בצהוב):

#### **4.4 Special warnings and precautions for use**

.....

##### Arterial thrombotic events

In clinical studies with pazopanib, myocardial infarction, myocardial ischaemia, ischaemic stroke and transient ischaemic attack were observed (see section 4.8). Fatal events have been observed.

Pazopanib should be used with caution in patients who are at increased risk of thrombotic events or who have had a history of thrombotic events. Pazopanib has not been studied in patients who have had an event within the previous 6 months. A treatment decision should be made based on the assessment of individual patient's benefit/risk.

.....

##### Aneurysms and artery dissections

The use of VEGF pathway inhibitors in patients with or without hypertension may promote the formation of aneurysm and/or artery dissections. Before initiating pazopanib, this risk should be carefully considered in patients with risk factors such as hypertension or history of aneurysm.

.....

#### **4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction**

.....

##### Effects of pazopanib on other medicinal products

.....

Pazopanib resulted in an increase of approximately 30% in the mean AUC and  $C_{max}$  of midazolam (CYP3A4 probe substrate) and increases of 33% to 64% in the ratio of dextrometorphan to dextrophan concentrations in the urine after oral administration of dextromethorphan (CYP2D6 probe substrate). Co-administration of pazopanib 800 mg once daily and paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> (CYP3A4 and CYP2C8 substrate) once weekly resulted in a mean increase of 26% and 31% in paclitaxel AUC and  $C_{max}$ , respectively.

.....

#### **4.6 Fertility, pregnancy and lactation**

.....

##### Breast-feeding

The safe use of pazopanib during breast-feeding has not been established. It is not known whether pazopanib or its metabolites are excreted in human milk. There are no animal data on the excretion of pazopanib in animal milk. A risk to the breast-fed child cannot be excluded. Breast-feeding should be discontinued during treatment with pazopanib.

.....

#### 4.8 Undesirable effects

##### Summary of the safety profile

.....

The most important serious adverse reactions identified in the RCC or STS studies were transient ischaemic attack, ischaemic stroke, myocardial ischaemia, myocardial and cerebral infarction, cardiac dysfunction, gastrointestinal perforation and fistula, QT prolongation, **Torsade de Pointes** and pulmonary, gastrointestinal and cerebral haemorrhage, all adverse reactions being reported in <1% of treated patients. Other important serious adverse reactions identified in STS studies included venous thromboembolic events, left ventricular dysfunction and pneumothorax.

.....

##### Tabulated list of adverse reactions

**Table 2 Treatment-related adverse reactions reported in RCC studies (n = 1149) or during post-marketing period**

System Organ Class	Frequency (all grades)	Adverse reactions	All grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
Infections and Infestations	<b>Common</b>	Infections (with or without neutropenia)†	not known	not known	not known
	.....				
Vascular disorders	.....				
	.....				
	<b>Not known</b>	<b>Aneurysms and artery dissections</b>	<b>Not known</b>	<b>Not known</b>	<b>Not known</b>

†Treatment related adverse reaction reported during post marketing period (spontaneous case reports and serious adverse reactions from all pazopanib clinical trials).

.....

**Table 3 Treatment-related adverse reactions reported in STS studies (n=382)**

.....

System Organ Class	Frequency (all grades)	Adverse reactions	All grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
Vascular disorders	.....				
	<b>Not known</b>	<b>Aneurysms and artery dissections</b>	<b>Not known</b>	<b>Not known</b>	<b>Not known</b>

## עלון לצרכן:

.....

### 2. לפני השימוש בתרופה

אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה

לפני הטיפול בוטריינט ספר לרופא שלך אם:

- יש לך מחלת לב.
- יש לך מחלת כבד.
- היו לך אי ספיקת לב או התקף לב.
- היה לך תמט קודם של הריאה (אובדן נפח הריאה).
- היו לך בעיות עם דימום, קרישי דם או היצרות של העורקים.
- היו לך בעיות קיבה או מעי כגון התנקבות (חור) או פיסטולה (מעבר חריג הנוצר בין חלקים של המעי).
- יש לך בעיות בבלוטת התריס.
- יש לך או הייתה לך מפרצת (הרחבה והחלשות של דופן כלי הדם) או קרע בדופן כלי הדם.

**ספר לרופא שלך** אם אחד מאלה מתייחס אליך. הרופא שלך יחליט אם ווטריינט מתאימה לך. יתכן שתצטרך בדיקות נוספות כדי לבדוק שהלב והכבד שלך מתפקדים כהלכה.

.....

### 4. תופעות לוואי

כמו בכל תרופה, השימוש בוטריינט עלול לגרום לתופעות לוואי בחלק מהמשתמשים. אל תיבהל למקרא רשימת תופעות הלוואי. יתכן ולא תסבול מאף אחת מהן.

#### **תופעות לוואי חמורות אפשריות**

**נפיחות של המוח** (reversible posterior leukoencephalopathy syndrome)

ווטריינט יכולה במקרים נדירים לגרום לנפיחות של המוח, שעלולה להיות מסכנת חיים. תסמינים כוללים:

- איבוד יכולת הדיבור
- שינוי בראיה
- פירכוסים (התקפים)
- בלבול
- **לחץ דם גבוה**

**הפסק לקחת ווטריינט ופנה מיד לקבלת סיוע רפואי** אם אתה מפתח כל אחד מתסמינים אלה, או אם אתה מפתח כאב ראש המלווה בכל אחד מתסמינים אלה.

#### **משבר היפרטנסיבי** (עליה פתאומית וחמורה בלחץ דם)

ווטריינט יכולה לגרום במקרים מסוימים לעליה פתאומית וחמורה בלחץ הדם. התופעה מכונה משבר היפרטנסיבי (hypertensive crisis). הרופא ינטר את לחץ הדם שלך בזמן לקיחת התרופה. סימנים ותסמינים של משבר היפרטנסיבי עלולים לכלול:

- **כאב חמור בחזה**

- כאב ראש חמור
- ראייה מעורפלת
- בלבול
- בחילה
- הקאה
- חרדה חמורה
- קוצר נשימה
- פירכוסים (התקפים)
- התעלפות

**הפסק לקחת ווטריינט ופנה מיד לקבלת סיוע רפואי אם אתה מפתח משבר היפרטנסיבי.**

#### **מצבים לבביים**

הסיכונים לבעיות לב עלולים להיות גבוהים יותר עבור אנשים עם בעיית לב קיימת, או אנשים שלוקחים תרופות אחרות. אתה תבדק לבעיות לב כלשהן כשאתה נוטל ווטריינט.

**בעיה בתפקוד הלב/ אי ספיקת לב, התקף לב**

ווטריינט יכולה להשפיע על יעילות פעימות הלב שלך או יכולה להעלות את הסבירות להתקף לב.

**סימנים ותסמינים כוללים:**

- פעימות לב לא סדירות או מהירות
- פרפור מהיר של הלב
- התעלפות
- כאב או לחץ בחזה
- כאב בזרועות, גב, צוואר או לסת
- קוצר נשימה
- נפיחות ברגל

**פנה מיד לקבלת סיוע רפואי אם אתה מפתח כל אחד מתסמינים אלה.**

.....

#### **שבץ מוחי**

ווטריינט יכולה להעלות את הסבירות שלך ללקות בשבץ מוחי. סימנים ותסמינים של שבץ מוחי עלולים לכלול:

- חולשה או חוסר תחושה בצד אחד של הגוף
- קושי בדיבור
- כאב ראש
- סחרחורת

**פנה מיד לקבלת סיוע רפואי אם אתה מפתח כל אחד מתסמינים אלה.**

.....

#### **חור (התנקבות) במערכת העיכול ופיסטולה**

ווטריינט יכולה לגרום לקרע (התנקבות) בקיבה או בדופן המעי או להווצרות חיבורים לא תקינים בין שני חלקים של מערכת העיכול (פיסטולה). סימנים ותסמינים עלולים לכלול:

**כאב בטן חמור**

- בחילה ו/או הקאה
- חום
- הווצרות חור (התנקבות) בקיבה, במעי הדק או הגס, שממנו יוצאת מוגלה דמית או בעלת ריח רע. **פנה מיד לקבלת סיוע רפואי אם אתה מפתח כל אחד מתסמינים אלה.**

#### **בעיות בכבד**

ווטריינט יכולה לגרום לבעיות בכבד שעלולות להתפתח למצבים חמורים כגון תפקוד לקוי של הכבד ואי ספיקת כבד שעלולים לגרום למוות. הרופא יבדוק את אנזימי הכבד שלך בזמן נטילת התרופה. סימנים לכך שהכבד לא מתפקד כשורה עלולים לכלול:

- הצהבה של העור או של לובן העיניים (צהבת)
  - שתן כהה
  - עייפות
  - בחילה
  - הקאה
  - אובדן תיאבון
  - כאב בצד ימין של הבטן שלך
  - שטפי דם המופיעים בקלות
- פנה מיד לקבלת סיוע רפואי אם אתה מפתח כל אחד מתסמינים אלה.**

#### **קרישי דם**

**פקקת ורידים עמוקה (DVT) ותסחיף ריאתי**

ווטריינט עלולה לגרום לקרישי דם בורידים, ביחוד ברגליים (פקקת ורידים עמוקה או DVT), אשר עלולים להגיע לריאות שלך (תסחיף ריאתי). סימנים ותסמינים עלולים לכלול:

- כאב חד בחזה
- קוצר נשימה
- נשימה מהירה
- כאב ברגל
- נפיחות בזרועות ובידיים או ברגליים ובכפות הרגליים

**קרישי דם המלווים בירידה בתאי דם אדומים ובתאים המעורבים בקרישה (Thrombotic microangiopathy, TMA)**

ווטריינט עלולה לגרום להווצרות קרישי דם בכלי הדם הקטנים בכליות ובמוח המלווים בירידה בתאי דם אדומים ובתאים המעורבים בקרישה. סימנים ותסמינים עלולים לכלול:

- שטפי דם המופיעים בקלות
  - לחץ דם גבוה
  - חום
  - בלבול
  - תחושת נימנום
  - פירכוסים (התקפים)
  - ירידה בתפוקת שתן
- פנה מיד לקבלת סיוע רפואי אם אתה מפתח כל אחד מתסמינים אלה.**

#### **זיהומים**

זיהומים שקורים בזמן נטילת ווטריינט עלולים להפוך לחמורים. תסמינים של זיהומים עלולים לכלול:

- חום
  - תסמינים דמויי שפעת כגון שיעול, עייפות וכאב בגוף שאינם עוברים
  - קוצר נשימה ו/ או צפצופים
  - כאב בעת מתן שתן
  - חתכים, שריטות או פצעים אדומים, חמים, נפוחים או כואבים.
- פנה מיד לקבלת סיוע רפואי אם אתה מפתח כל אחד מתסמינים אלה.**

#### דלקת ריאות

וטרנינט יכולה, במקרים נדירים, לגרום לדלקת ריאות [מחלה בין-רקמתית של הריאה (interstitial lung disease)], פנאומוניטיס], שבחלק מהאנשים עלולה לגרום למוות. התסמינים כוללים קוצר נשימה או שיעול מתמשך. אתה תיבדק לבעיות ריאות כלשהן בזמן שאתה לוקח וטרנינט.

**פנה מיד לקבלת סיוע רפואי אם אתה מפתח כל אחד מתסמינים אלה.**

#### בעיות בלוטת התריס

וטרנינט יכולה להפחית את כמות הורמון בלוטת התריס המיוצר בגופך. מצב זה יכול לגרום לעליה במשקל ועייפות. רמות הורמוני בלוטת התריס שלך יבדקו בזמן שאתה נוטל וטרנינט.

**ספר לרופא שלך אם אתה מבחין בעלייה משמעותית במשקל או בעייפות.**

.....

תופעות לוואי שאינן שכיחות (תופעות שמופיעות ב 10-1 מתוך 1000 אנשים):

- שבץ מוחי
- נפילה זמנית באספקת דם למוח (התקף איסכמי חולף)
- הפרעה באספקת דם לחלק מהלב או התקף לב (אוטם שריר הלב)
- הפרעה חלקית באספקת דם לחלק מהלב (איסכמיה של שריר הלב)

.....

תופעות לוואי ששכיחותן אינה ידועה (תופעות שאת שכיחותן לא ניתן לאמוד מהנתונים הזמינים):

- הרחבה והחלשות של דופן כלי הדם או קרע בדופן כלי הדם (מפרצת ובתירת העורק- דיסקציה של העורק)

.....

בברכה,

לריסה הייקין

רוקחת ממונה