

אפריל 2020

רופא/ה נכבד/ה,

רוקח/ת נכבד/ה,

חברת נוברטיס ישראל בע"מ מבקשת להודיעכם כי העלוניו לרופא ולצרכן של תכשירי Binocrit עודכנו. מדובר בעדכוני בטיחות ועדכוני עריכה. כמו כן, על פי הנחיית משרד הבריאות, נוסח ההתוויה בעלון לצרכן עודכן ועתה הוא תרגום של נוסח ההתוויה בעלון לרופא.

המרכיב הפעיל הינו: Epoetin alfa

**ההתוויה הרשומה לתכשירים בישראל הינה:**

Binocrit is indicated for the treatment of symptomatic anemia associated with chronic renal failure (CRF):

- in adults and children aged 1 to 18 years on haemodialysis and adult patients on peritoneal dialysis (see section 4.4).
- in adults with renal insufficiency not yet undergoing dialysis for the treatment of severe anemia of renal origin accompanied by clinical symptoms in patients (see section 4.4).

Binocrit is indicated in adult patients receiving chemotherapy for solid tumours, malignant lymphoma or multiple myeloma, and at risk of transfusion as assessed by the patient's general status (e.g. cardiovascular status, pre-existing anemia at the start of chemotherapy) for the treatment of anaemia and reduction of transfusion requirements.

Binocrit is indicated in adults in a predonation programme to increase the yield of autologous blood. Treatment should only be given to patients with moderate anemia (haemoglobin (Hb) concentration range between 10-13 g/dl (6.2-8.1 mmol/l), no iron deficiency), if blood saving procedures are not available or insufficient when the scheduled major elective surgery requires a large volume of blood (4 or more units of blood for females or 5 or more units for males).

Binocrit is indicated for non-iron deficient adult prior to major elective orthopaedic surgery, having a high perceived risk for transfusion complications to reduce exposure to allogeneic blood transfusions. Use should be restricted to patients with moderate anemia (e.g. Hb concentration range between 10-13 g/dl or 6.2-8.1 mmol/l) who do not have an autologous predonation programme available and with an expected blood loss (900 to 1800 ml).

בהודעה זו מצויינים רק הסעיפים בהם בוצעו שינויים מהותיים ועדכוני בטיחות בעלוניו לרופא ולצרכן. החמרות הודגשו בצהוב, עדכוני שאינם החמרות סומנו בצבע שונה, ומידע שהוסר סומן עם קו חוצה.

העלוניו לרופא ולצרכן נשלחו לפרסום במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות:

<https://data.health.gov.il/drugs/index.html#/byDrug>



**Novartis Israel Ltd.**

P.O.Box 7126, Tel Aviv

Tel: 972-3-9201111 Fax: 972-3-9229244

**נוברטיס ישראל בע"מ.**

ת.ד. 7126, תל אביב

טלפון: 03-9201111 פקס: 03-9229244

לעדכונכם בברכה,

מגר' דפנה סנדובסקי

רוקחת ממונה חטיבת סנדוז

נוברטיס ישראל בע"מ

#### השינויים בעלון לחופא:

#### 4.8 Undesirable effects

##### Summary of the safety profile

The most frequent adverse drug reaction during treatment with epoetin alfa is a dose-dependent increase in blood pressure or aggravation of existing hypertension. Monitoring of the blood pressure should be performed, particularly at the start of therapy (see section 4.4: "Special warnings and precautions for use").

The most frequently occurring adverse drug reactions observed in clinical trials of epoetin alfa are diarrhoea, nausea, vomiting, pyrexia and headache. Influenza-like illness may occur especially at the start of treatment.

Respiratory tract congestion, which includes events of upper respiratory tract congestion, nasal congestion and nasopharyngitis, have been reported in studies with extended interval dosing in adult patients with renal insufficiency not yet undergoing dialysis.

An increased incidence of thrombotic vascular events (TVEs) has been observed in patients receiving ESAs (see section 4.4: "Special warnings and precautions for use").

##### Tabulated List of Adverse reactions

~~Of a total 3,262 subjects in 23 randomized, double-blinded, placebo or standard of care controlled studies, the overall safety profile of epoetin alfa was evaluated in 1,992 anemic subjects. Included were 228 epoetin alfa-treated CRF subjects in 4 chronic renal failure studies (2 studies in predialysis [N = 131 exposed CRF subjects] and 2 in dialysis [N = 97 exposed CRF subjects]); 1,404 exposed cancer subjects in 16 studies of anemia due to chemotherapy; 147 exposed subjects in 2 studies for autologous blood donation; and 213 exposed subjects in 1 study in the perisurgical period. Adverse drug reactions reported by  $\geq 1\%$  of subjects treated with epoetin alfa in these trials are shown below.~~

Of a total 3,417 subjects in 25 randomised, double-blinded, placebo or standard of care controlled studies, the overall safety profile of epoetin alfa was evaluated in 2,094 anaemic subjects. Included were 228 epoetin alfa-treated CRF subjects in 4 chronic renal failure studies (2 studies in pre-dialysis [N = 131 exposed CRF subjects] and 2 in dialysis [N = 97 exposed CRF subjects]); 1,404 exposed cancer subjects in 16 studies of anaemia due to chemotherapy; 147 exposed subjects in 2 studies for autologous blood donation; 213 exposed subjects in 1 study in the perisurgical period, and 102 exposed subjects in 2 MDS studies. Adverse drug reactions reported by  $\geq 1\%$  of subjects treated with epoetin alfa in these trials are shown in the table below.

Frequencies estimate Very common ( $\geq 1/10$ ); common ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ); uncommon ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ ); very rare ( $< 1/10,000$ ), not known (cannot be estimated from the available data).

System-Organ Class	Frequency					
	Very common	common	Uncommon	Rare	Very Rare	Not Known
Blood and lymphatic system disorders					Erythropoietin antibody-mediated pure cell aplasia <sup>1,4</sup> ; Thrombocyth-aemia <sup>1</sup>	
Metabolism and nutrition disorders			Hyperkalaemia <sup>2</sup>			
Immune system disorders						Anaphylactic reaction <sup>3</sup> ; Hypersensitivity <sup>4</sup>
Nervous system disorders		Headache	Convulsions			
Vascular disorders		Venous and arterial Thromboses <sup>3</sup> ; Hypertension				Hypertensive crisis <sup>4</sup>
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		Cough	Respiratory tract congestion			
Gastrointestinal disorders	Diarrhoea; Nausea; Vomiting					
Skin And subcutaneous tissue disorders		Rash				Angioneurotic oedema <sup>4</sup> ; Urticaria <sup>4</sup>
Musculoskeletal and connective tissue disorders		Arthralgia; Bone pain; Myalgia; Pain in Extremity				
Congenital and familial/genetic disorders						Porphyria <sup>4</sup>
General disorders and administration site conditions	Pyrexia	Chills; Influenza-like illness; Injection site reaction; Oedema; Peripheral				Medicinal product ineffective <sup>4</sup>

<sup>1</sup>Identified during postmarketing experience and frequency category estimated from spontaneous reporting rates

<sup>2</sup>Common in dialysis

<sup>3</sup>Includes arterial and venous, fatal and non-fatal events, such as deep venous thrombosis, pulmonary emboli, retinal thrombosis, arterial thrombosis (including myocardial infarction), cerebrovascular accidents (including cerebral infarction and cerebral haemorrhage) transient ischaemic attacks, and shunt thrombosis (including dialysis equipment) and thrombosis within arteriovenous shunt aneurisms

<sup>4</sup>Addressed in the subsection below and/or in section 4.4: "Special warnings and precautions for use".

MedDRA System Organ Classification (SOC)	Adverse Reaction (Preferred Term Level)	Frequency
Blood and lymphatic system disorders	Pure red cell aplasia <sup>3</sup> , Thrombocythaemia	Rare
Metabolism and nutrition disorders	Hyperkalaemia <sup>1</sup>	Uncommon
Immune system disorders	Hypersensitivity <sup>3</sup>	Uncommon
	Anaphylactic reaction <sup>3</sup>	Rare
Nervous system disorders	Headache	Common
	Convulsion	Uncommon
Vascular disorders	Hypertension, Venous and arterial thromboses <sup>2</sup>	Common
	Hypertensive crisis <sup>3</sup>	Not known
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Cough	Common
	Respiratory tract congestion	Uncommon
Gastrointestinal disorders	Diarrhoea, Nausea, Vomiting	Very common
Skin and subcutaneous tissue disorders	Rash	Common
	Urticaria <sup>3</sup>	Uncommon
	Angioneurotic oedema <sup>3</sup>	Not known
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Arthralgia, Bone pain, Myalgia, Pain in extremity	Common
Congenital, familial and genetic disorders	Porphyria acute <sup>3</sup>	Rare
General disorders and administration site conditions	Pyrexia	Very common
	Chills, Influenza like illness, Injection site reaction, Oedema peripheral	Common
	Medicinal product ineffective <sup>3</sup>	Not known
Investigations	Anti-erythropoietin antibody positive	Rare
<sup>1</sup> Common in dialysis <sup>2</sup> Includes arterial and venous, fatal and non fatal events, such as deep venous thrombosis, pulmonary emboli, retinal thrombosis, arterial thrombosis (including myocardial infarction), cerebrovascular accidents (including cerebral infarction and cerebral haemorrhage) transient ischaemic attacks, and shunt thrombosis (including dialysis equipment) and thrombosis within arteriovenous shunt aneurisms <sup>3</sup> Addressed in the subsection below and/or in section 4.4		

### השינויים בעלון לצרכן:

#### . למה מיועדת התרופה?

- לטיפול באנמיה הקשורה עם מחלת כליה.
- לטיפול באנמיה בחולים המקבלים טיפולים כימותרפיים.
- לחולים עם אנמיה בדרגה בינונית התורמים דם לפני ניתוח.

• לחולים עם אנמיה בדרגה בינונית העומדים לעבור ניתוח אורתופדי גדול (מג'ור):

- לטיפול באנמיה סימפטומטית הקשורה לאי ספיקת כליות כרונית (CRF):  
מבוגרים וילדים בגילאי 1-18 שנים המטופלים בהמודיאלזה ובמבוגרים המטופלים בדיאליזה פריטוניאלית.  
מבוגרים עם אי ספיקת כליות שאינם מטופלים עדיין בדיאליזה לטיפול באנמיה חמורה ממקור כלייתי המלווה בתסמינים קליניים.
- לטיפול באנמיה בחולים מבוגרים המקבלים טיפול כימותרפי לגידולים סולידיים, לימפומה ממאירה, או מיאלומה נפוצה.  
ושעשויים להזדקק לקבלת עירוי על פי הערכת מצבם הכללי (כגון מצב קרדיו וסקולרי, אנמיה קיימת בתחילת הטיפול הכימותרפי) לטיפול באנמיה והפחתת הצורך בעירויים.
- לטיפול באנמיה בחולים מבוגרים התורמים דם לעצמם לקראת ניתוח מג'ור על מנת להגביר את הניצולת של הדם העצמי. יש לתת הטיפול רק לחולים עם אנמיה בדרגה בינונית (ריכוז המוגלובין בטווח של 10-13 גרם/דציילטר (6.2-8.1 מילימול/ליטר). ללא מחסור בברזל), אם הליכים של 'חיסכון בדם' לא זמינים או לא מספיקים כשהניתוח המתוכנן דורש נפח גדול של דם (4 יחידות ומעלה לנשים, או 5 יחידות ומעלה לגברים).
- לחולים מבוגרים עם אנמיה שאינה עקב מחסור בברזל לפני ניתוח אורתופדי מג'ור הנמצאים בסיכון גבוה לסיבוכים עקב עירוי, על מנת להפחית את החשיפה לעירוי דם שמקורם בתורם. יש להגביל את השימוש לחולים עם אנמיה בדרגה בינונית (ריכוז המוגלובין בטווח של 10-13 גרם/דציילטר או 6.2-8.1 מילימול/ליטר) שלא יכולים לתרום דם לעצמם ושצפי אובדן הדם שלהם הינו 900-1800 מיליטר.

### תופעות לוואי

כמו בכל תרופה, השימוש בביוקרטי עלול לגרום לתופעות לוואי בחלק מהמשתמשים. את תיבה למקרא רשימת תופעות הלוואי ייתכן ולא תסבול מאף אחת מהן.  
ידע רופא או אחות מיד עם הופעת אחת מתופעות הלוואי המפורטות להלן.

#### תופעות לוואי נפוצות מאוד (משפיעות על יותר מ-1 מתוך 10 מטופלים):

שלשולים, הקאות, בחילות, חום.  
גודש בדרכי הנשימה, כגון גודש באף וכאב גרון דוחו בחולי כליה שטרם עברו דיאליזה.

#### תופעות לוואי נפוצות (משפיעות על 1-10 מטופלים מתוך 100):

עלייה בלחץ הדם. כאבי ראש, במיוחד פתאומיים, דוקרניים הולמים ודמויי מיגרנה.  
תחושת בלבול או פרכוסים עשויים להיות סימנים לעלייה פתאומית בלחץ הדם. הדבר דורש טיפול מיידי. ייתכן ויהיה צורך לטפל בעלייה בלחץ הדם בתרופות נוספות (או שינוי בתרופות שאתה כבר נוטל לטיפול ביתר לחץ דם).  
קרישי דם (כולל פקקת תרומבוזות) בוורידים העמוקים ותסחיף (אמבוליזם) עלולים לדרוש טיפול חירום. ייתכן ותחושת כאב בחזה, קוצר נשימה, והתנפחות כואבת ואדומה של הרגל שיעול.

פריחות בעור, העלולות להיות תוצאה של תגובה אלרגית.  
כאבי עצמות או שרירים.

תסמינים סימפטומים דמויי שפעת, כגון כאב ראש, כאבי מפרקים, תחושת חולשה, צמרמורת, עייפות וסחרחורת. תסמינים סימפטומים אלה עשויים להיות שכיחים יותר בתחילת הטיפול. אם אתה חווה תסמינים סימפטומים אלה בעת הזרקה לוריד, ייתכן והזרקה אטית יותר תעזור בהפחתתם בעתיד.  
אודם, תחושת צריבה וכאב באתר ההזרקה.  
התנפחות הקרסוליים, הרגליים, או האצבעות.  
כאבים בזרועות או ברגליים.

#### תופעות לוואי שאינן נפוצות (משפיעות על עד 1 מתוך 100 מטופלים):

רמות גבוהות של אשלגן בדם העלולות לגרום להפרעות בקצב הלב (תופעה זו שכיחה מאוד בחולים המטופלים בדיאליזה).  
התקפים אפילפטיים.  
גודש באף או בדרכי הנשימה.

#### תגובה אלרגית

חרלת.

#### תופעות לוואי נדירות מאוד (משפיעות על עד פחות מ-1 מתוך 10,000 מטופלים):

אנמיה קשה ופתאומית כתוצאה מדיכוי מרכז יצירת תאי הדם האדומים בלשד העצם (Pure Red Cell Aplasia – PRCA).  
התסמינים למצב זה הם: עייפות בלתי רגילה, תחושת סחרור וקוצר נשימה.  
PRCA דווחה לעתים נדירות מאוד בעיקר בחולים עם מחלת כליה שטופלו במשך חודשים עד שנים עם אפואטין אלפא ותרופות אחרות המעודדות את ייצור תאי הדם האדומים.  
עלייה ברמות של טסיות הדם, המעורבות באופן נורמלי ביצירת קרישי דם עלולה לקרות, במיוחד בתחילת הטיפול. הרופא יבדוק את הדבר.

#### תגובה אלרגית חריפה העשויה לכלול:

נפיחות של הפנים, השפתיים, הפה, הלשון או הגרון

**קושי בבליעה או בנשימה  
פריחה מגרדת (חרלת).**

**בעיות בדם העלולות לגרום לכאב, שתן בצבע כהה, או עליה ברגישות העור לאור השמש (פורפיריה).**

אם אתה עובר טיפולי המודיאליזה:

- קרישי דם עלולים להופיע בשאנט של הדיאליזה. הדבר עלול לקרות לעתים קרובות יותר אם יש לך לחץ דם נמוך או אם יש לך סיבוכים בפיסטולה.
- קרישי דם עלולים להיווצר במערכת ההמודיאליזה שלך. הרופא יחליט האם להעלות לך את מינון ההפרין במהלך הדיאליזה.

תופעות עוריות חמורות הכוללות תסמונת סטיבנס-ג'ונסון (SJS) ונמק טוקסי של האפידרמיס העורי (TEN) דווחו לאחר טיפול עם אפואטין. תופעות אלו עשויות להתבטא ככתמים אדומים או נגעים מעגליים, לעיתים מלווים בהופעת שלפוחיות על גבי הגוף, קילוף העור, כיבים בפה, בגרון, באף, באברי המין ובעיניים. התסמונת עלולה להיות מלווה בחום או בתסמינים דמויי שפעת. הפסק ליטול בינוקריט במידה שהנך מפתח את התסמינים המפורטים, ופנה מייד לרופא המטפל או גש לקבלת סיוע רפואי מיידי (חדר מיון).

אם הופיעה תופעת לוואי, אם אחת מתופעות הלוואי מחמירה, או כאשר אתה סובל מתופעת לוואי שלא הוזכרה בעלון, עליך להתייעץ עם הרופא.

ניתן לדווח על תופעות לוואי למשרד הבריאות באמצעות לחיצה על הקישור "דיווח על תופעות לוואי עקב טיפול תרופתי" שנמצא בדף הבית של אתר משרד הבריאות ([www.health.gov.il](http://www.health.gov.il)) המפנה לטופס המקוון לדיווח על תופעות לוואי, או ע"י כניסה לקישור:

<https://sideeffects.health.gov.il>