NOVARTIS

יולי 2020

רופא/ה נכבד/ה, רוקח/ת נכבד/ה,

שלום רב,

הנדון : **עדכוני בטיחות בעלוני התכשיר**

Signifor LAR 20/40/60 mg,
powder and solvent for suspension for injection

סיגניפור לאר 60/40/20 מ"ג,
אבקה וממס להכנת תרחיף להזרקה

חברת נוברטיס ישראל בע"מ מבקשת להודיע על עדכון בעלון לרופא ובעלון לצרכן של התכשירים שבנדון

התווית התכשיר:

Signifor LAR is indicated for the treatment of adult patients with acromegaly for whom surgery is not an option or has not been curative and who are inadequately controlled on treatment with another somatostatin analogue.

חומר פעיל:

Pasireotide (as embonate) 20/ 40/ 60 mg

בהודעה זו מפורטים העדכונים המהווים עדכון במידע בטיחותי 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

העלון לרופא והעלון לצרכן עודכנו ביולי 2020, להלן העדכונים המהווים עדכון במידע בטיחותי (החמרה במידע בטיחותי מודגשת בצהוב):

עלון לרופא:

4.4 Special warnings and precautions for use

Glucose metabolism

....

There have been post-marketing cases of ketoacidosis with Signifor LARin patients with and without a history of diabetes. Patients who present with signs and symptoms consistent with severe metabolic acidosis should be assessed for ketoacidosis regardless of diabetes history.
In patients with poor glycaemic control (as defined by HbA1c values >8% while receiving anti-diabetic therapy), diabetes management and monitoring should be intensified prior to initiation and during pasireotide therapy.

Novartis Israel Ltd.
P.O.Box 7126 6 Tozeret Haaretz street, Tel Aviv
Tel: 972-3-9201111 Fax: 972-3-9229331

נוברטיס ישראל בע"מ.
תוצרת הארץ 6, ת.ד. 7126, תל אביב
טלפון : 03-9201111 פקס: 03-922-9331

....

Hypocortisolism

The suppression of ACTH (adrenocorticotropic hormone) secretion can result in hypocortisolism in patients treated with Signifor LAR.

It is therefore necessary to monitor and instruct patients on the signs and symptoms associated with hypocortisolism (e.g. weakness, fatigue, anorexia, nausea, vomiting, hypotension, hyperkalaemia, hyponatraemia, hypoglycaemia). In the event of documented hypocortisolism, temporary exogenous steroid (glucocorticoid) replacement therapy and/or dose reduction or interruption of Signifor LAR therapy may be necessary. Rapid decreases in cortisol levels may be associated with decreases in white blood cell count.

....

Gallbladder and related events

Cholelithiasis (gallstones) is a recognised adverse reaction associated with ~~long-term use of~~ somatostatin analogues and has frequently been reported in clinical studies with pasireotide (see section 4.8). There have been post-marketing cases of cholangitis in patients taking Signifor LAR, which in the majority of cases was reported as a complication of gallstones. Ultrasonic examination of the gallbladder before and at 6 to 12 month intervals during Signifor LAR therapy is therefore recommended. The presence of gallstones in Signifor LAR -treated patients is largely asymptomatic; symptomatic stones should be managed according to clinical practice.

....

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Signifor LAR may have a minor influence on the ability to drive and use machines. Patients should be advised to be cautious when driving or using machines if they experience fatigue, dizziness or headache during treatment with Signifor LAR.

4.8 Undesirable effects

....

Tabulated list of adverse reactions

Adverse reactions reported up to the cut-off date of the analysis are presented in Table 1. Adverse reactions are listed according to MedDRA primary system organ class. Within each system organ class, adverse reactions are ranked by frequency. Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in the order of decreasing seriousness. Frequencies were defined as follows: Very common (≥1/10); common (≥1/100 to <1/10); uncommon (≥1/1,000 to <1/100); not known (cannot be estimated from the available data).

NOVARTIS

Table 1 Adverse reactions by preferred term for pasireotide intramuscular use

System Organ Class	Very common	Common	Uncommon	Not known
Blood and lymphatic system disorders		Anaemia		
Endocrine disorders		Adrenal insufficiency*		
Metabolism and nutrition disorders	Hyperglycaemia, diabetes mellitus	Type 2 diabetes mellitus, glucose tolerance impaired, decreased appettite		Diabetic ketoacidosis
Nervous system disorders		Headache, dizziness		
Cardiac disorders		Sinus bradycardia*, QT prolongation		
Gastrointestinal disorders	Diarrhoea, nausea, abdominal pain*	Abdominal distension, vomiting		
Hepatobiliary disorders	Cholelithiasis	Cholecystitis*, cholestasis		
Skin and subcutaneous tissue disorders		Alopecia, pruritus		
General disorders and administration site conditions	Fatigue*	Injection site reaction*		
Investigations		Glycosylated haemoglobin increased, alanine aminotransferase increased, aspartate aminotransferase increased, gamma-glutamyltransferase increased, blood glucose increased, blood creatine phosphokinase increased, lipase increased	Amylase increased, prothrombin time prolonged	
* Grouped terms: Adrenal insufficiency includes adrenal insufficiency and blood cortisol decreased. Sinus bradycardia includes bradycardia and sinus bradycardia. Abdominal pain includes abdominal pain and abdominal pain upper. Injection site reaction includes injection site pain, injection site nodule, injection site discomfort, injection site bruising, injection site pruritus, injection site reaction and injection site hypersensitivity and injection site swelling. Cholecystitis includes cholecystitis acute and cholecystitis chronic. Fatigue includes fatigue and asthenia.				

Novartis Israel Ltd.
P.O.Box 7126 6 Tozeret Haaretz street, Tel Aviv
Tel: 972-3-9201111 Fax: 972-3-9229331

נוברטיס ישראל בע"מ.
תוצרת הארץ 6, ת.ד. 7126, תל אביב
טלפון : 03-9201111 פקס: 03-922-9331

Description of selected adverse reactions

Glucose metabolism disorders

....

The degree and frequency of hyperglycaemia observed in the two pivotal studies in acromegaly patients were higher with Signifor LAR intramuscular use than with active control (octreotide intramuscular use or lanreotide deep subcutaneous injection). In a pooled analysis of the two pivotal studies, the overall incidence of hyperglycaemia-related adverse reactions was 58.6% (all grades) and 9.9% (CTC Grade 3 and 4) for Signifor LAR intramuscular use versus 18.0% (all grades) and 1.1% (CTC Grade 3 and 4) for the active control. In the pivotal study with patients inadequately controlled on another somatostatin analogue, the proportion of patients not previously treated with anti-diabetic agents who required commencement of anti-diabetic therapy during the study was 17.5% and 16.1% in the Signifor LAR 40 mg and 60 mg arms compared to 1.5% in the active control arm. In the pivotal study with patients who did not receive prior medical treatment, the proportion of patients who required commencement of anti-diabetic therapy during the study was 36% in the Signifor arm compared to 4.4% in the active control arm.

עלון לצרכן:

2. לפני השימוש בתרופה

....

! אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה

! לפני הטיפול בסיגניפור לאר, ספר לרופא אם יש לך כעת או היו לך אי פעם בעבר:

- בעיות עם רמות הסוכר בדם, בין אם הרמות גבוהות מדי (כמו בהיפרגליקמיה/סוכרת) ובין אם נמוכות מדי (היפוגליקמיה);

....

- הפרעה בקצב הלב, כגון דופק שאינו סדיר או נמוך מדי או איתות חשמלי חריג הנקרא "הארכת מקטע QT" או "הארכת QT";

....

! אינטרקציות/תגובות בין תרופתיות

אם אתה לוקח או אם לקחת לאחרונה תרופות אחרות כולל תרופות ללא מרשם ותוספי תזונה, ספר על כך לרופא או לרוקח.

....

במיוחד יש ליידע את הרופא אם אתה לוקח אחת מהתרופות הבאות:

....

- תרופות נוגדות קרישת דם (תרופות המשמשות להפחתת יכולת קרישת הדם).

! היריון, הנקה ופוריות

Novartis Israel Ltd.
P.O.Box 7126 6 Tozeret Haaretz street, Tel Aviv
Tel: 972-3-9201111 Fax: 972-3-9229331

נוברטיס ישראל בע"מ.
תוצרת הארץ 6, ת.ד. 7126, תל אביב
טלפון: 03-9201111 פקס: 03-922-9331

יש להיוועץ ברופא או ברוקח לפני שימוש בתרופה כלשהי.

- אין להשתמש בסיגניפור לאר במהלך היריון אלא אם השימוש הכרחי. אם את בהיריון, חושבת שייתכן שאת בהיריון או מתכננת להיכנס להיריון, היוועצי ברופא שלך לפני נטילת תרופה זו.
- אם את מיניקה, היוועצי ברופא שלך לפני נטילת תרופה זו, מכיוון שלא ידוע אם סיגניפור לאר עוברת לחלב אם. יש להפסיק הנקה במהלך הטיפול בסיגניפור לאר
- אם את אישה פעילה מינית, עליך להשתמש בשיטה יעילה למניעת היריון במהלך הטיפול. שאלי את הרופא שלך לגבי הצורך באמצעי מניעה לפני נטילת התרופה.

! נהיגה ושימוש במכונות

סיגניפור לאר עשויה להיות בעלת השפעה מעטה על היכולת לנהוג או להפעיל מכונות מכיוון שחלק מתופעות הלוואי שאתה עשוי לחוות במהלך השימוש בסיגניפור לאר, כגון כאבי ראש, סחרחורת ועייפות, עלולות להפחית את יכולתך לנהוג ולהשתמש במכונות בבטחה.

....

4. תופעות לוואי

....

תופעות לוואי מסוימות עלולות להיות רציניות. ספר לרופא מיד אם מופיעות אצלך אחת מהבאות:

תופעות לוואי שכיחות מאוד (very common - תופעות שמופיעות ביותר ממשתמש אחד מעשרה):

- רמות גבוהות של סוכר בדם. אתה עלול לחוות תחושת צימאון מוגברת, תפוקת שתן גבוהה, עלייה בתיאבון המלווה בירידה במשקל, עייפות, בחילות, הקאות, כאב בטן.
- אבני מרה או סיבוכים הקשורים לאבני מרה. אתה עלול לחוות חום, צמרמורות, הצהבה של העור/עיניים, כאב פתאומי בגב או כאב בצד הימני של הבטן.

תופעות לוואי שכיחות (common - תופעות שמופיעות ב 1-10 משתמשים מתוך 100):

- רמות נמוכות של קורטיזול. אתה עלול לחוות חולשה קיצונית, עייפות, ירידה במשקל, בחילות, הקאות ולחץ דם נמוך.
- דופק איטי.
- הארכה של מקטע QT (סיגנל חשמלי חריג בלב שלך שניתן לראות בבדיקות).
- בעיות בזרימת המרה (כולסטזיס). אתה עלול לחוות הצהבה של העור, שתן כהה, צואה בהירה וגרד.
- דלקת של כיס המרה (כולציסטיטיס).

תופעות לוואי נוספות:

תופעות לוואי שכיחות מאוד (very common - תופעות שמופיעות ביותר ממשתמש אחד מעשרה):

- שלשול.
- בחילות.
- כאב בטן.
- תשישות.

תופעות לוואי שכיחות (common - תופעות שמופיעות ב 1-10 משתמשים מתוך 100):

- עייפות, תשישות, חיוורון (סימנים לרמה נמוכה של תאי דם אדומים).
- איבוד תיאבון.

Novartis Israel Ltd.
P.O.Box 7126 6 Tozeret Haaretz street, Tel Aviv
Tel: 972-3-9201111 Fax: 972-3-9229331

נוברטיס ישראל בע"מ.
תוצרת הארץ 6, ת.ד. 7126, תל אביב
טלפון : 03-9201111 פקס: 03-922-9331

- כאב ראש.
- נפיחות במערכת העיכול.
- הקאות.
- סחרחורת.
- כאב, אי נוחות, גרד ונפיחות באתר ההזרקה.
- שינוי בתוצאות בדיקות תפקודי כבד.
- תוצאות חריגות של בדיקות דם (סימן לרמה גבוהה של קריאטין פוספוקינאז, המוגלובין מסוכרר, ליפאז בדם).
- נשירת שיער.
- גרד.

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

- שינוי בתוצאות בדיקות דם של תפקודי לבלב (עמילאז).
- חריגה במאפייני קרישת דם.

תופעות לוואי ששכיחותן אינה ידועה (תופעות ששכיחותן טרם נקבעה):

- עלייה ברמות גופי הקטון (קבוצת תרכובות המיוצרות בכבד) בשתן או בדם (קטואצידוזיס סוכרתי), כסיבוך הנובע מעלייה ברמות הסוכר בדם. ייתכן שתחווה ריח פירותי מהפה , קושי נשימתי ובלבול.

בברכה,

לריסה חייקין
רוקחת ממונה

Novartis Israel Ltd.
P.O.Box 7126 6 Tozeret Haaretz street, Tel Aviv
Tel: 972-3-9201111 Fax: 972-3-9229331

נוברטיס ישראל בע"מ.
תוצרת הארץ 6, ת.ד. 7126, תל אביב
טלפון : 03-9201111 פקס: 03-922-9331