03.2018

Gattex

5 mg powder and solvent for solution for injection

רופא/ה, רוקח/ת נכבד/ה,

- העלונים לרופא ולצרכן עודכנו בינואר 2018.
- עדכון כולל שינוי התוויה.
- בהודעה זו מצוינים השינויים המהווים שינויי בטיחות והחמרות. בעלונים בוצעו שינויים נוספים.
- בהודעה זו טקסט שהתווסף מסומן בקו תחתי, טקסט שהוסר מסומן בקו חוצה.

החומר הפעיל:

Teduglutide 5 mg

נוסח ההתוויה החדש המאושר:

Gattex is indicated for the treatment of patients aged 1 year and above with Short Bowel Syndrome. Patients should be stable following a period of intestinal adaptation after surgery.

העדכונים העיקריים בעלון לרופא נעשו בסעיפים הבאים:

4.1 Therapeutic indications

Gattex is indicated for the treatment of ~~adult~~ patients aged 1 year and above with Short Bowel Syndrome (SBS). Patients should be stable following a period of intestinal adaptation after surgery.

4.2 Posology and method of administration

[...]

Paediatric population (≥1 year)

Treatment should be initiated under the supervision of a medical professional with experience in the treatment of paediatric SBS.

The recommended dose of Gattex in children and adolescents (aged 1 to 17 years) is the same as for adults (0.05 mg/kg body weight once daily). The injection volume per body weight is provided in Table 2 below.

If a dose is missed, that dose should be taken as soon as possible on that day. A treatment period of 12 weeks is recommended after which treatment effect should be evaluated. There are no data available in paediatric patients after 12 weeks.

Table 2

Body weight	Volume to be injected
10-11 kg	0.05 ml
12-13 kg	0.06 ml
14-17 kg	0.08 ml
18-21 kg	0.10 ml
22-25 kg	0.12 ml
26-29 kg	0.14 ml
30-33 kg	0.16 ml
34-37 kg	0.18 ml
38-41 kg	0.20 ml
42-45 kg	0.22 ml
46-49 kg	0.24 ml
≥50 kg	See Table 1 under “Adults” section.

[...]

Renal impairment
No dose adjustment is necessary for adult or paediatric patients with mild renal impairment. In adult or paediatric patients with moderate and severe renal impairment (creatinine clearance less than 50 ml/min), and end-stage renal disease, the daily dose should be reduced by 50% (see section 5.2).
[...]
Paediatric population
The safety and efficacy of Gattex in children below 1~~8~~ year~~s~~ of age ~~old has~~ have not been established. No data are available.
[...]

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1, or trace residues of tetracycline.

Active or suspected malignancy.

Patients with a history of malignancies in the gastrointestinal tract including the hepatobiliary system and pancreas within the last five years.

4.4 Special warnings and precautions for use

[...]
Fluid overload
Fluid overload has been observed in clinical trials.
Fluid overload adverse events occurred most frequently during the first 4 weeks of therapy and decreased over time.
[...]
Management of fluids during treatment with Gattex
In patients receiving Gattex, parenteral support should be reduced carefully and should not be discontinued abruptly. The subject's fluid status should be evaluated following parenteral support reduction and corresponding adjustment performed, as needed.
[...]

Excipients
Gattex contains 0.644 mg monobasic sodium phosphate monohydrate, 3.434 mg dibasic sodium phosphate heptahydrate as excipients.~~less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose. This means that it is essentially 'sodium-free'.~~

Caution is needed when administering Gattex to persons with a known hypersensitivity to tetracycline.

Paediatric population

See also general precautions for adults under this section.

Colo-rectal polyps/Neoplasia

Prior to initiating treatment with Gattex, faecal occult blood testing should be performed in all children. Subsequent testing should be conducted annually in children while they are receiving Gattex.

Prior to initiating treatment with Gattex, children 12 years of age and older should undergo a colonoscopy/sigmoidoscopy, unless one has been done within the past year. Children under 12 years of age should also have the procedure if they have unexplained blood in their stool. Colonoscopy is recommended for all children after one year of treatment, and at least every 5 years thereafter of continuous treatment with Gattex.
[...]

4.8 Undesirable effects

[...]

Paediatric population
In one completed clinical study, there were 37 paediatric subjects (aged 1 to 14 years) enrolled and exposed to Gattex for a duration of 12 weeks. No subject discontinued the study due to an adverse event. Overall, the safety profile of Gattex in children and adolescents (ages 1-17 years) was similar to that in adults. The following terms were reported at a higher frequency in paediatric subjects when compared to adults: fatigue (very common), painful defaecation (very common), and dizziness (common). However, the safety database in children is limited.

Long-term safety data are not yet available for this paediatric population. No data are available for children under 1 year of age.

5.1 Pharmacodynamic properties

[...]

Paediatric population
Gattex was studied in a 12-week, open-label, clinical study in 42 paediatric subjects aged 1 year through 14 years with SBS who were dependent on parenteral nutrition. The objectives of the study were to evaluate safety, tolerability, and efficacy of teduglutide compared to standard of care. Three doses of teduglutide, 0.0125 mg/kg/day (n=8), 0.025 mg/kg/day (n=14), and 0.05 mg/kg/day (n=15), were investigated for 12 weeks. Five subjects were enrolled in a standard of care cohort.

Complete weaning
Three subjects (3/15, 20%) on the recommended teduglutide dose were weaned off parenteral nutrition by Week 12. After a 4-week washout period, two of these patients had reinitiated parenteral nutrition support.

Reduction in parenteral nutrition volume
The mean change in parenteral nutrition volume from baseline at Week 12 in the ITT population, based on physician-prescribed data, was -2.57 (±3.56) l/week, correlating to a -39.11% (±40.79) mean decrease, compared to 0.43 (±0.75) l/week, correlating to a 7.38% (±12.76) increase in the standard of care cohort. At Week 16 (4 weeks following the end of treatment) parenteral nutrition volume reductions were still evident but less than observed at Week 12 when subjects were still on teduglutide (mean decrease of -31.80% (±39.26) compared to a 3.92% (±16.62) increase in the standard of care group).

Reduction in parenteral nutrition calories
At Week 12, there was a -35.11% (±53.04) mean change from baseline in parenteral nutrition calorie consumption in the ITT population based on physician-prescribed data. The corresponding change in the standard of care cohort was 4.31% (±5.36). At Week 16, the parenteral nutrition calories consumption continued to decrease with percentage mean changes from baseline of -39.15% (±39.08) compared to -0.87% (±9.25) for the standard of care cohort.

Increase in enteral nutrition volume
Based on prescribed data, the mean percentage change from baseline at Week 12 in enteral volume, in the ITT population, was 25.82% (±41.59) compared to 53.65% (±57.01) in the standard of care cohort. At Week 16, both the teduglutide and the standard of care cohort showed an increase in enteral volume.

Increase in enteral calories
The increases in enteral nutritional volume corresponded to increases in enteral calories, which were highest at the recommended dose. At Week 12, in the ITT population, the percentage increase from baseline in prescribed enteral calories was 58.80% (±64.20) compared to 57.02% (±55.25) in the standard of care cohort. At Week 16, the enteral calories intake continued to rise with percentage increases from baseline of 64.57% (±57.53) compared to 59.63% (±52.62) in the standard of care cohort.

Reduction in infusion time
The mean decrease from baseline at Week 12 in the number of days/week on parenteral nutrition, in the ITT population based on physician-prescribed data, was -1.36 (±2.37) days/week corresponding to a percentage decrease of -24.49% (±42.46). There was no change from baseline in the standard of care cohort. Four subjects (26.7%) on the recommended teduglutide dose achieved at least a three-day reduction in parenteral nutrition needs.

At Week 12, based on subject diary data, subjects showed mean percentage reductions of 35.55% (±35.23) hours per day compared to baseline, which corresponded to reductions in the hours/day of parenteral nutrition usage of -4.18 (±4.08), while subjects in the standard of care cohort showed minimal change in this parameter at the same time point.

No new unexpected safety signals were observed in this trial.
[...]
5.2 Pharmacokinetic properties
[...]
Paediatric population
Following subcutaneous administration, similar C_{max} of teduglutide across age groups was demonstrated by population pharmacokinetics modeling. However, lower exposure (AUC) and shorter half-life were seen in paediatric patients 1 to 17 years of age, as compared with adults. The pharmacokinetic profile of teduglutide in this paediatric population, as evaluated by clearance and volume of distribution, was different from that observed in adults after correcting for body weights. Specifically, clearance decreases with increasing age from 1 year old to adults. No data are available for paediatric patients with moderate to severe renal impairment and end-stage renal disease (ESRD).

העדכונים העיקריים בעלון לצרכן נעשו בסעיפים הבאים:

1. למה מיועדת התרופה?

גאטקס מכילה את החומר הפעיל טדוגלוטייד המשפר את ספיגתם של נוטריינטים ונוזלים לאורך מה שנותר ממערכת העיכול שלך.
גאטקס מיועדת לטיפול במבוגרים, מתבגרים ובילדים (מגיל שנה ומעלה) הסובלים מתסמונת המעי הקצר (SBS) ~~וזקוקים לתוספת של תזונה ונוזלים בהזנה תוך וריידית.~~ תסמונת המעי הקצר (Short Bowel Syndrome – SBS) הינה הפרעה הנובעת מחוסר יכולת ספיגת נוזלים ונוטריינטים לאורך המעי. בדרך כלל ההפרעה נגרמת מהסרה מלאה או חלקית של המעי הדק.
~~התרופה אינה מיועדת לילדים ומתבגרים מתחת לגיל 18.~~ אין מידע לגבי היעילות והבטיחות בילדים מתחת לגיל שנה.

2. לפני שימוש בתרופה

אין להשתמש בתרופה אם:

- אתה רגיש (אלרגי) לחומר הפעיל או לאחד מהמרכיבים הנוספים אשר מכילה התרופה או טטרהציקלינים. לרשימת המרכיבים הבלתי פעילים ראה סעיף 6 "מידע נוסף".
- יש לך או קיים חשד שיש לך גידול סרטני.
- היה לך סרטן לאורך מערכת העיכול, כולל את הכבד, כיס המרה או צינור המרה בחמש השנים האחרונות.

אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה
לפני התחלת השימוש בגאטקס, ספר לרופא אם:

- הנך רגיש (אלרגי) לחומר הפעיל או לאחד מהמרכיבים הנוספים אשר מכילה התרופה. לרשימת המרכיבים הבלתי פעילים ראה סעיף 6 "מידע נוסף".
- ~~הנך בהריון, מתכננת הריון או מניקה. לא ידוע אם התרופה עוברת בחלב אם. ראי סעיף "הריון והנקה".~~
- הנך סובל מירידה חדה בתפקוד הכבדי. רופאך ייקח זאת בחשבון בעת מתן מרשם לתרופה זו.
- הנך סובל ממחלות לב וכלי דם מסוימות לדוגמה: יתר לחץ דם, אי ספיקת לב. התסמינים כוללים עלייה פתאומית במשקל, נפיחות ~~וכפות רגליים~~ בקרסוליים ו/או קוצר נשימה.
- הנך סובל מליקוי בתפקוד הכליות. ייתכן והרופא יצטרך לרשום לך מנה נמוכה יותר.
- הנך סובל ממחלות אחרות שאינן מאוזנות. רופאך ייקח זאת בחשבון בעת מתן מרשם לתרופה זו.
- ~~הנך חולה בסרטן, יש חשד לסרטן או אם חלית בעבר בסרטן.~~
- ~~יש לך או היו לך בעבר פוליפים במעיים או בפי הטבעת.~~
- ~~הנך סובל מהפרעות בכיס המרה, דרכי המרה, הכבד או הלבלב.~~
- ~~הנך סובל ממחלות אחרות.~~

[...]

ילדים ומתבגרים:
בדיקות ומעקב רפואי לפני ובמהלך הטיפול בילדים ומתבגרים:
לפני שמתחילים טיפול בתרופה זו, אם אתה לפחות בן 12 שנים, יש לוודא כי עברת בדיקת קולונוסקופיה (הליך לבדיקת תוכן המעי הגס והרקטום) לאחרונה (בשנה האחרונה), בכדי לבדוק הימצאותם של פוליפים (גידולים קטנים חריגים) במעי ולהסירם. הליך זה יבוצע גם אם אתה מתחת ל-12 שנים ונמצא אצלך דם בצואה שאינו מוסבר. אם נמצאו פוליפים לפני תחילת הטיפול שלך בגאטקס, רופאך יחליט אם ניתן יהיה לטפל בך בתרופה זו. אין להשתמש בגאטקס אם אובחן אצלך גידול סרטני במהלך הקולונוסקופיה. רופאך יבצע בדיקת קולונוסקופיה נוספות אם תמשיך טיפול בגאטקס.

אין להשתמש בתרופה זו בילדים מתחת לגיל שנה וזאת מכיוון שאין ניסיון בשימוש בתרופה בקבוצת גיל זו.

[...]

נהיגה ושימוש במכונות
תרופה זו עשויה לגרום לך סחרחורת. אין לנהוג או להפעיל מכונות מסוכנות בזמן השימוש בתרופה. באשר לילדים יש להזהירם מרכיבה על אופניים או ממשחקים בקרבת הכביש וכדומה.

מידע חשוב על חלק מהמרכיבים של התרופה:
תרופה זו מכילה נתרן לפי הפירוט הבא:
0.644 mg monobasic sodium phosphate monohydrate, 3.434 mg dibasic sodium phosphate heptahydrate.
זהירות מתבקשת אם אתה רגיש לטטרהציקלינים (עקב חשש לשאריות).

3. כיצד להשתמש בתרופה?

[...]

שימוש בילדים ומתבגרים:
גאטקס מאושר לשימוש במתבגרים ובילדים מעל גיל שנה. השתמש בתרופה בדיוק לפי הנחיית רופאך.

[...]

4. תופעות לוואי

[...]

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

- **אי ספיקת לב** ~~כתוצאה מאצירת נוזלים~~ ~~(הצטברות נוזלים בגוף). יתר נוזלים בגוף עלול להוביל לאי ספיקת לב, במיוחד אם אתה סובל מבעיות לב.~~ פנה לרופא אם הנך חש עייפות, קוצר נשימה, עלייה פתאומית במשקל (נוזלים), נפיחות בקרסוליים ~~וכפות~~ ברגליים.
- **חסימת מעיים**. פנה לרופא או למיון אם הנך חש בכאב בטן חד או נפיחות בבטן, חוסר תנועות מעיים, חוסר יכולת לשחרר גזים, בחילה, הקאות, עצירות, ~~נפיחות וחסימת פתח הסטומה (פתח מלאכותי להוצאת צרכים). במידה והופיעה חסימת מעיים, ייתכן ויהיה צורך בהפסקה זמנית של הטיפול בתרופה.~~
- **דלקת** ~~**או חסימה**~~ **של הלבלב (פנקריאטיטיס)** ~~**או כיס המרה/דרכי המרה**~~. פנה לרופא או למיון אם הנך חש ~~באחד או יותר מהתסמינים הבאים:~~ כאב בטן חד וחום, ~~צמרמורת, הקאות, בחילות, הצהבת העור והחלק הלבן של העיניים, שתן כהה, שינויים בצואה או כאב ורגישות בבטן, גרד.~~
- **~~או~~ ירידה בזרימה בכיס המרה/דרכי המרה** או דלקת בכיס המרה. פנה לרופא או למיון אם הנך חש באחד או יותר מהתסמינים הבאים: ~~חום, צמרמורת, הקאות, בחילות,~~ הצהבת העור והחלק הלבן של העיניים, שתן כהה, שינויים בצבע הצואה (צבע בהיר), ~~או~~ כאב ורגישות ~~בבטן~~ בחלק העליון הימני או האמצעי של הבטן, וגרד.

- ~~גאוטקס עלול לגרום לתופעת לוואי חמורה של גדילה מהירה ולא תקינה של תאים העלולה לגרום לסרטן. אם חלית בסרטן המעי, הכבד, כיס המרה או הלבלב במהלך הטיפול בתרופה, יש להפסיק את הטיפול. אם חלית בסרטן מסוג אחר, על הרופא לשקול את המשך הטיפול בתרופה.~~
- ~~פוליפים במעי הגס.~~

תופעות לוואי ~~בשכיחות נמוכה~~ שאינן שכיחות(~~עשויות להופיע באדם אחד מתוך 100 אנשים לכל היותר~~ **תופעות שמופיעות ב 1-10 משתמשים מתוך 1000**):

- איבוד הכרה. אם הנשימה וקצב הלב בטווח הנורמה ואתה מתעורר במהרה, דבר עם רופאך. במקרים אחרים יש לפנות לעזרה מיידית.

תופעות לוואי נוספות

תופעות לוואי שכיחות מאוד (תופעות שמופיעות ביותר ממשתמש אחד מתוך 10):

- זיהום במערכת הנשימה ~~העליונה~~ (~~כגון התקררות או תסמינים דמויי שפעת~~ כל זיהום בסינוסים, גרון, ~~נתיבי אויר~~ דרכי הנשימה או הריאות)
- כאב ראש
- כאב בטן
- נפיחות בבטן
- הרגשת בחילה
- התנפחות סטומה (פתח מלאכותי בגוף לסילוק פסולת)
- הקאות
- תגובה באתר ההזרקה (כגון: אודם, כאב, נפיחות)

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

- שפעת (influenza) או תסמינים דמויי שפעת
- ~~בעיות~~ ירידה בתיאבון
- בחולי סטומה: סיבוכים בסטומה
- בעיות שינה, חרדה
- שיעול, קוצר נשימה
- פוליפים (גידולים קטנים חריגים) במעי הגס התנפחות בכפות הידיים והרגליים
- גזים
- הצרה או חסימה בדרכי הלבלב, שעלולים לגרום לדלקת בלבלב
- דלקת בכיס המרה
- ~~אצירת נוזלים~~
- ~~רגישות יתר~~
- ~~דימום עורי~~

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

- פוליפים (גידולים קטנים חריגים) במעי הדק

תופעות לוואי ששכיחותן אינה ידועה

- תגובות אלרגיות (רגישות יתר)
- אצירת נוזלים
- פוליפים בקיבה

שימוש בילדים ומתבגרים:

באופן כללי, תופעות הלוואי ילדים ובמתבגרים דומות לאלו הנצפות במבוגרים. תופעות הלוואי הבאות נצפו בתדירות יותר גבוהה בילדים ובמתבגרים במהלך המחקר הקליני: עייפות (שכיחות גבוהה), כאבים בעת תנועת המעיים (שכיחות גבוהה) ותחושת סחרחורת (שכיח).

אין מידע לגבי טיפול בילדים מתחת לגיל שנה.

העלון לרופא ולצרכן מפורסמים במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות.
ניתן לקבל עלונים אלה מודפסים על ידי פניה ישירה לבעל הרישום:
ניאופרם סיינטיפיק בע"מ, רח' השילוח 6, ת.ד. 7063, פתח תקווה 4917001, טלפון: 03-9373753.

בברכה,
עוז וולך
רוקח ממונה
ניאופרם-קיור (2005) בע"מ