

רופא/ה נכבד/ה, רוקח/ת נכבד/ה,**שלום רב,****עדכוני בטיחות בעלוני התכשיר****הנדון :****Afinitor 2.5 mg, 5 mg, 10 mg
אפיניטור 2.5 מ"ג, אפיניטור 5 מ"ג, אפיניטור 10 מ"ג****טבליות/Tablets**

חברת נוברטיס ישראל בע"מ מבקשת להודיע על עדכון בעלון לצרכן ועלון לרופא של התכשירים שבנידון.

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

התוויות התכשיר:

Afinitor 2.5, 5 & 10 mg are indicated for the:

1. Treatment of patients with SEGA associated with tuberous sclerosis complex (TSC) who require therapeutic intervention but are not candidates for curative surgical resection.
The effectiveness of AFINITOR is based on an analysis of change in SEGA volume. Clinical benefit such as improvement in disease-related symptoms or increase in overall survival has not been demonstrated.
2. Treatment of progressive neuroendocrine tumors of pancreatic origin (PNET) in patients with unresectable, locally advanced or metastatic disease.
The safety and effectiveness of AFINITOR® in the treatment of patients with carcinoid tumors have not been established.
3. Treatment of hormone receptor-positive, HER2/neu negative advanced breast cancer, in combination with exemestane, in postmenopausal women without symptomatic visceral disease after recurrence or progression following a non-steroidal aromatase inhibitor.
4. Treatment of adult patients with renal angiomyolipoma and tuberous sclerosis complex (TSC), not requiring immediate surgery. The effectiveness of AFINITOR in treatment of renal angiomyolipoma is based on an analysis of durable objective responses in patients treated for a median of 8.3 months. Further follow-up of patients is required to determine long-term outcomes.
5. Treatment of patients with advanced renal cell carcinoma, whose disease has progressed on or after treatment with VEGF-targeted therapy.
6. Treatment of unresectable, locally advanced or metastatic, well-differentiated (Grade 1 or Grade 2) non-functional neuroendocrine tumours of gastrointestinal or lung origin in adults with progressive disease.

EVEROLIMUS 2.5/ 5/ 10 MG**חומר פעיל:****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

העלונים לרופא ולצרכן עודכנו באוקטובר 2020, להלן העדכונים המהויים עדכון במידע בטיחותי (טקסט מודגש בצהוב) :

בעלון לרופא:

4.4 Special warnings and precautions for use

.....

Radiation therapy complications

Serious and severe radiation reactions (such as radiation oesophagitis, radiation pneumonitis and radiation skin injury), including fatal cases, have been reported when everolimus was taken during, or shortly after, radiation therapy. Caution should therefore be exercised for the potentiation of radiotherapy toxicity in patients taking everolimus in close temporal relationship with radiation therapy.

Additionally, radiation recall syndrome (RRS) has been reported in patients taking everolimus who had received radiation therapy in the past. In the event of RRS, interrupting or stopping everolimus treatment should be considered

.....

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Radiation treatment

Potentiation of radiation treatment toxicity has been reported in patients receiving everolimus (see sections 4.4 and 4.8).

.....

4.8 Undesirable effects

.....

Oncology patients

Tabulated list of adverse reactions in oncology

Table 3 presents the frequency category of adverse reactions reported in the pooled analysis considered for the safety pooling. Adverse reactions are listed according to MedDRA system organ class and frequency category. Frequency categories are defined using the following convention: 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). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

Adverse reactions reported in oncology clinical studies
Table 3

Infections and infestations	
Very common	Infections ^{a, *}
Blood and lymphatic system disorders	
Very common	Anemia
Common	Thrombocytopenia, neutropenia, leukopenia, lymphopenia
Uncommon	Pancytopenia
Rare	Pure red cell aplasia
Immune system disorders	
Uncommon	Hypersensitivity
Metabolism and nutrition disorders	
Very common	Decreased appetite, hyperglycemia, hypercholesterolemia
Common	Hypertriglyceridemia, hypophosphatemia, diabetes mellitus, hyperlipidemia, hypokalemia, dehydration, hypocalcaemia
Psychiatric disorders	
Common	Insomnia
Nervous system disorders	
Very common	Dysgeusia, headache
Uncommon	Ageusia
Eye disorders	
Common	eyelid oedema
uncommon	Conjunctivitis
Cardiac disorders	
Uncommon	Congestive cardiac failure
Vascular disorders	
Common	Hemorrhage ^b , hypertension
Uncommon	Flushing, deep vein thrombosis
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	
Very common	Pneumonitis ^c , epistaxis, cough
Common	Dyspnea
Uncommon	Hemoptysis, pulmonary embolism
Rare	Acute respiratory distress syndrome
Gastrointestinal disorders	

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

Very common	Stomatitis ^d , diarrhea, nausea
Common	Vomiting, dry mouth, abdominal pain, mucosal inflammation, oral pain, dyspepsia, dysphagia
Hepatobiliary disorders	
Common	Aspartate aminotransferase increased, alanine aminotransferase increased
Skin and subcutaneous tissue disorders	
Very common	Rash, pruritus
Common	Dry skin, nail disorder, mild alopecia, acne, erythema, onychoclasia, palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome, skin exfoliation, skin lesion
Rare	Angioedema*
Musculoskeletal and connective tissue disorders	
Common	Arthralgia
Renal and urinary disorders	
Common	Proteinuria*, blood creatinine increased* renal failure*
Uncommon	Increased daytime urination, acute renal failure*
Reproductive system and breast disorders	
Common	Menstruation irregular ^e
Uncommon	Amenorrhea ^{e,*}
General disorders and administration site conditions	
Very common	Fatigue, asthenia, oedema peripheral
Common	Pyrexia
Uncommon	Non-cardiac chest pain, impaired wound healing
Investigations	
Very common	Weight decreased
Injury, poisoning and procedural complications	
Not known ^f	Radiation recall syndrome, potentiation of radiation reaction

*	See also subsection "Description of selected adverse reactions"
a	Includes all reactions within the 'infections and infestations' system organ class including (common) pneumonia, urinary tract infection; (uncommon) bronchitis, herpes zoster, sepsis, abscess, and isolated cases of opportunistic infections [e.g. aspergillosis, candidiasis, PJP/PCP] and hepatitis B (see also section 4.4)] and (rare) viral myocarditis
b	Includes different bleeding events from different sites not listed individually
c	Includes (very common) pneumonitis, (common) interstitial lung disease, lung infiltration and (rare) pulmonary alveolar haemorrhage, pulmonary toxicity, and alveolitis
d	Includes (very common) stomatitis, (common) aphthous stomatitis, mouth and tongue ulceration and (uncommon) glossodynia, glossitis
e	Frequency based upon number of women from 10 to 55 years of age in the pooled data
f	Adverse reaction identified in the post-marketing setting

.....

Tuberous sclerosis complex (TSC)

.....

Tabulated list of adverse reactions

Table 3-1 shows the incidence of adverse reactions based on pooled data of patients receiving everolimus in the three TSC studies (including both the double-blind and open-label extension phase, where applicable). Adverse reactions are listed according to MedDRA system organ class. Frequency categories are defined using the following convention: 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). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

Infections and infestations	
Very common	Nasopharyngitis, upper respiratory tract infection, pneumonia ^a , urinary tract infection, sinusitis, pharyngitis
Common	Otitis media, cellulitis, pharyngitis streptococcal, gastroenteritis viral, gingivitis
Uncommon	Herpes zoster, sepsis, bronchitis viral
Blood and lymphatic system disorders	
Common	Anaemia, neutropenia, leucopenia, thrombocytopenia, lymphopenia
Immune system disorders	
Common	Hypersensitivity
Metabolism and nutrition disorders	
Very common	Decreased appetite, hypercholesterolaemia
Common	Hypertriglyceridaemia, hyperlipidaemia, hypophosphataemia, hyperglycemia
Psychiatric disorders	
Common	Insomnia, aggression, irritability
Nervous system disorders	

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

Very common	Headache
Uncommon	Dysgeusia
Vascular disorders	
Very common	Hypertension
Common	Lymphoedema
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	
Very common	Cough
Common	Epistaxis, pneumonitis
Gastrointestinal disorders	
Very common	Stomatitis ^b , diarrhoea, vomiting
Common	Constipation, nausea, abdominal pain, flatulence, oral pain, gastritis
Skin and subcutaneous tissue disorders	
Very common	Rash ^c , acne
Common	Dry skin, acneiform dermatitis, pruritus, alopecia
Uncommon	Angioedema
Musculoskeletal and connective tissue disorders	
Uncommon	Rhabdomyolysis
Renal and urinary disorders	
Common	Proteinuria
Reproductive system and breast disorders	
Very common	Amenorrhea ^d , menstruation irregular ^d
Common	Menorrhagia, ovarian cyst, vaginal hemorrhage
Uncommon	Menstruation delayed ^d
General disorders and administration site conditions	
Very common	Pyrexia, fatigue
Investigations	
Common	Blood lactate dehydrogenase increased, blood luteinizing hormone increased, weight decreased
Uncommon	Blood follicle stimulating hormone increased

Injury, poisoning and procedural complications
Not known^a Radiation recall syndrome, potentiation of radiation reaction

- ^a Includes pneumocystis jirovecii (carinii) pneumonia (PJP, PCP)
- ^b Includes (very common) stomatitis, mouth ulceration, aphthous ulcer; (common) tongue ulceration, lip ulceration and (uncommon) gingival pain, glossitis
- ^c Includes (very common) rash; (common) rash erythematous, erythema and (uncommon) rash generalized, rash maculo-papular, rash macular
- ^d Frequency is based upon number of women from 10 to 55 years of age while on treatment in the pooled data
- ^e Adverse reaction identified in the post-marketing setting

בעלון לצרכן:

אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה:
! לפני הטיפול באפיניטור, ספר לרופא אם:

- הינך עברת או עומד לעבור טיפול בקרינה (רדיותרפיה)

בנוסף אפיניטור עלולה:

- לגרום לסיבוכים של טיפול בקרינה. סיבוכים חמורים של טיפול בקרינה (כגון קוצר נשימה, בחילות, שלשולים, פריחות בעור וכאבים בפה, בחניכיים ובגרון), כולל מקרים קטלניים, נצפו בחלק מהחולים שנטלו אוורולימוס במקביל לטיפול בקרינה או נטלו אוורולימוס זמן קצר לאחר שעברו טיפול בקרינה. בנוסף, דווח על תופעה שמכונה כתסמונת זיכרון קרינה (radiation recall syndrome) הכוללת אדמומיות בעור או דלקת ריאות באזור טיפול בקרינה קודם, בחולים שעברו טיפול קרינה בעבר.
- ספר לרופא אם אתה מתכנן לעבור טיפול בקרינה בזמן הקרוב, או אם עברת טיפול בקרינה בעבר.

4. תופעות לוואי

תופעות לוואי נוספות:

תופעות לוואי אחרות נוספות במהלך הטיפול בסרטן שד מתקדם עם קולטן הורמונאלי חיובי, סרטן כליות מתקדם או גידולים נירואנדוקרינים מתקדמים שמקורם בבלב, במערכת העיכול או בריאות כוללות:

תופעות לוואי ששכיחותן אינה ידועה (תופעות ששכיחותן טרם נקבעה)
 תגובה באזור טיפול בקרינה קודם, כגון אדמומיות בעור או דלקת ריאות (שמכונה תסמונת זיכרון קרינה/ radiation recall); החמרה בתופעות הלוואי של טיפול בקרינה.

תופעות לוואי אחרות נוספות במהלך הטיפול בחולים עם גידול בכליה הנקרא אנגיומיוליפומה הקשור בטרשת קרשית ובחולים עם גידול מוחי מסוג אסטרוציטומה סאבאפנדימאלית של תאים ענקיים הקשור בטרשת קרשית כוללות:

תופעות לוואי ששכיחותן אינה ידועה (תופעות ששכיחותן טרם נקבעה)
 תגובה באזור טיפול בקרינה קודם, כגון אדמומיות בעור או דלקת ריאות (שמכונה תסמונת זיכרון קרינה/ radiation recall); החמרה בתופעות הלוואי של טיפול בקרינה.

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