

יולי 2024

רופא/ה נכבד/ה
רוקח/ת נכבד/ה

חברת אלי לילי מבקשת להודיעכם על עדכון העלונים לרופא ולצרכן של התכשיר Yentreve 20 mg ו-Yentreve 40 mg. בהודעה זו מצוינים רק הסעיפים בהם נעשה שינוי המהווה החמרה המודגש בקו תחתון ומסומן בצהוב. קיימים עדכונים נוספים.

העלונים המעודכנים מפורסמים במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות וניתן לקבלם מודפסים על ידי פנייה לבעל הרישום: אלי לילי ישראל בע"מ, השיזף 4, רעננה, טל': 09-9606234.

בברכה,
הדס השכל
רוקחת ממונה**Yentreve 20 mg, Yentreve 40 mg**

צורת מינון: Capsules

מרכיב פעיל: duloxetine (as hydrochloride)

התוויה המאושרת לתכשיר:

Yentreve is indicated for women for the treatment of moderate to severe Stress Urinary Incontinence (SUI).

להלן העדכונים העיקריים בעלון לרופא:**4.4 Special warnings and precautions for use**

[...]

Serotonin syndrome/ Neuroleptic malignant syndrome

As with other serotonergic agents, serotonin syndrome, **or neuroleptic malignant syndrome (NMS)**, a potentially life-threatening condition, may occur with duloxetine treatment, particularly with concomitant use of other serotonergic agents (including SSRIs, SNRIs, tricyclic antidepressants or triptans), with agents that impair metabolism of serotonin such as MAOIs, or with antipsychotics or other dopamine antagonists that may affect the serotonergic neurotransmitter systems (see sections 4.3 and 4.5).

Serotonin syndrome symptoms may include mental status changes (e.g., agitation, hallucinations, coma), autonomic instability (e.g., tachycardia, labile blood pressure, hyperthermia), neuromuscular aberrations (e.g. hyperreflexia, incoordination) and/or gastrointestinal symptoms (e.g., nausea, vomiting, diarrhoea). **Serotonin syndrome in its most severe form can resemble NMS, which includes hyperthermia, muscle rigidity, elevated serum creatine kinase levels, autonomic instability with possible rapid fluctuation of vital signs and mental status changes.**

If concomitant treatment with duloxetine and other serotonergic/neuroleptic agents that may affect the serotonergic and/or dopaminergic neurotransmitter systems in clinically warranted, careful observation of the patient is advised, particularly during treatment initiation and dose increases.

[...]

4.8 Undesirable effects

[...]

Table 1: Adverse reactions

Frequency 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).

Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

Very common	Common	Uncommon	Rare	Very rare	<u>Not known</u>
<i>Infections and infestations</i>					
		Laryngitis			
<i>Immune system disorders</i>					
		Hyper-sensitivity disorder	Anaphylactic reaction		
<i>Endocrine disorders</i>					
		Hypo-thyroidism			
<i>Metabolism and nutrition disorders</i>					
	Appetite decreased	Dehydration	Hyperglycemia (reported especially in diabetic patients) Hyponatremia SIADH ⁶		
<i>Psychiatric disorders</i>					
	Insomnia Agitation Libido decreased Anxiety Sleep disorder	Bruxism Disorientation Apathy Orgasm abnormal Abnormal dreams	Suicidal behaviour ^{5,6} Suicidal ideation ^{5,7} Mania ⁶ Hallucinations Aggression and anger ^{4,6}		
<i>Nervous system disorders</i>					

Very common	Common	Uncommon	Rare	Very rare	<u>Not known</u>
	Headache Dizziness Lethargy Somnolence Tremor Paraesthesia	Nervousness Disturbance in attention Dysgeusia Poor quality sleep	Serotonin syndrome ⁶ Convulsions ^{1,6} Myoclonus Akathisia ⁶ Psychomotor restlessness ⁶ Extra-pyramidal symptoms ⁶ Dyskinesia Restless legs syndrome		
<i>Eye disorders</i>					
	Blurred vision	Mydriasis Visual impairment Dry eye	Glaucoma		
<i>Ear and labyrinth disorders</i>					
	Vertigo	Tinnitus ¹ Ear pain			
<i>Cardiac disorders</i>					
		Palpitations Tachycardia	Supra-ventricular arrhythmia, mainly atrial fibrillation ⁶		Stress cardiomyopathy (Takotsubo cardiomyopathy)
<i>Vascular disorders</i>					
	Hypertension ^{3,7} Flushing	Syncope ² Blood pressure increase ³	Hypertensive crisis ³ Orthostatic hypotension ² Peripheral coldness		
<i>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</i>					
		Yawning	Throat tightness Epistaxis Interstitial lung disease ¹⁰ Eosinophilic pneumonia ⁶		
<i>Gastrointestinal disorders</i>					

Very common	Common	Uncommon	Rare	Very rare	<u>Not known</u>
Nausea Dry mouth Constipation	Diarrhoea Abdominal pain Vomiting Dyspepsia	Gastrointestinal haemorrhage ⁷ Gastroenteritis Stomatitis Eructation Gastritis Dysphagia Flatulence Breath odour	Haematochezia Microscopic colitis ⁹		
<i>Hepato-biliary disorders</i>					
		Hepatitis ³ Elevated liver enzymes (ALT, AST, alkaline phosphatase) Acute liver injury	Hepatic failure ⁶ Jaundice ⁶		
<i>Skin and subcutaneous tissue disorders</i>					
	Sweating increased	Rash Night sweats Urticaria Dermatitis contact Cold sweat Increased tendency to bruise	Stevens-Johnson Syndrome ⁶ Angio-neurotic oedema ⁶ Photo-sensitivity reactions	Cutaneous vasculitis	
<i>Musculoskeletal and connective tissue disorders</i>					
		Musculo-skeletal pain Muscle spasm Muscle tightness Trismus	Muscle twitching		
<i>Renal and urinary disorders</i>					
		Urinary hesitation Dysuria Nocturia Pollakiuria Urine odour abnormal	Urinary retention ⁶ Polyuria Urine flow decreased		
<i>Reproductive system and breast disorders</i>					

Very common	Common	Uncommon	Rare	Very rare	<u>Not known</u>
		Gynaecological haemorrhage Menopausal symptoms	Menstrual disorder Galactorrhoea Hyperprolactinaemia Postpartum haemorrhage ⁶		
<i>General disorders and administration site conditions</i>					
Fatigue	Asthenia Chills	Chest pain ⁷ Falls ⁸ Feeling abnormal Feeling cold Thirst Malaise Feeling hot	Gait disturbance		
<i>Investigations</i>					
		Weight decrease Weight increase Blood cholesterol increased Blood creatine phosphokinase increased	Blood potassium increased		

¹ Cases of convulsion and cases of tinnitus have also been reported after treatment discontinuation.

² Cases of orthostatic hypotension and syncope have been reported especially at the initiation of treatment.

³ See section 4.4

⁴ Cases of aggression and anger have been reported particularly early in treatment or after treatment discontinuation.

⁵ Cases of suicidal ideation and suicidal behaviours have been reported during duloxetine therapy or early after treatment discontinuation (see section 4.4).

⁶ Estimated frequency of post-marketing surveillance reported adverse reactions; not observed in placebo-controlled clinical trials.

⁷ Not statistically significantly different from placebo.

⁸ Falls were more common in the elderly (≥ 65 years old).

⁹ Estimated frequency based on all clinical trial data.

¹⁰ Estimated frequency based on placebo-controlled clinical trials.

להלן העדכונים העיקריים בעלון לצרכן**2. לפני השימוש בתרופה**

[...]

אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה:

[...]

עליך גם לפנות לרופא:

אם את חווה סימנים ותסמינים של חוסר מנוחה, הזיות, אובדן קואורדינציה, דופק לב מהיר, עלייה בטמפרטורת הגוף, שינויים מהירים בלחץ הדם, רפלקסים פעילים יתר על המידה, שלשולים, תרדמת, בחילות, הקאות, מכיוון שיכול להיות שאת סובלת מתסמונת סרטונין.

בצורתה החמורה ביותר, תסמונת סרטונין יכולה להידמות לתסמונת ממאירה נירולפטית (NMS). סימנים ותסמינים של NMS עשויים לכלול שילוב של חום, דופק לב מהיר, הזעה, נוקשות שרירים חמורה, בלבול, עלייה באנזימי שריר (נקבעת על ידי בדיקת דם).

[...]

4. תופעות לוואי

[...]

תופעות לוואי ששכיחותן אינה ידועה (לא ניתן להעריך מהנתונים הזמינים)

- סימנים ותסמינים של מצב הנקרא קרדיומיופתיה במתח (stress cardiomyopathy) אשר עשויים לכלול כאב בחזה, קוצר נשימה, סחרחורת, התעלפות, דופק לב לא סדיר.