

נובמבר 2024

רופא/ה נכבד/ה,
רוקח/ת נכבד/ה,

חברת תרו אינטרנשיונל בע"מ מבקשת להודיע על עדכונים בעלון לצרכן ובעלון לרופא של התכשיר שבנדון:

Entumin

אנטומין

התוויה מאושרת:

For the treatment of severe mental and emotional disorders (neuroleptic).

מרכיב פעיל: Clotiapine 40 mg

צורת המתן של התכשיר: Tablets

שינויים בעלוני המהווים החמרה מודגשים ברקע צהוב. כמו כן, בעלונים בוצעו שינויים נוספים הכוללים תוספת מידע, השמטת מידע ועדכוני נוסח שאינם מהווים החמרה.

העלון מפורסם במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות: <https://israel drugs.health.gov.il>, ניתן לקבלו מודפס על ידי פנייה לבעל הרישום: חברת תרו אינטרנשיונל בע"מ, רחוב הקיטור 14. מפרץ חיפה 2624761, טל. 04-8475700

להלן העדכונים העיקריים בעלון לרופא

4.4 Special warnings and precautions for use

- In elderly patients with:
 - increased susceptibility to orthostatic hypotension, sedation and extrapyramidal effects
 - chronic constipation (risk of paralytic ileus)
 - possible prostatic hyperplasia

[...]

Neuroleptic malignant syndrome

Neuroleptic malignant syndrome (NMS) is a potentially fatal syndrome associated with antipsychotic drugs. In the event of unexplained hyperthermia, treatment must be suspended, as this hyperthermia may be one of the features of the malignant syndrome described with neuroleptics (pallor, hyperthermia, muscle rigidity, autonomic instability, altered consciousness, instability of heart rate and blood rate, tachycardia, excessive sweating, and heart rhythm disorders). Signs such as elevated serum creatine phosphokinase levels, myoglobinuria (rhabdomyolysis), and acute kidney injury may additionally occur.

If a patient shows signs or symptoms suggesting NMS, or unexplained hyperthermia not accompanied by other signs of NMS, all antipsychotic drugs, including clotiapine, must be stopped immediately, and appropriate supportive treatment together with close monitoring must be instituted.

[...]

Seizures

Antipsychotics can lower the seizure threshold. The occurrence of seizures is dose-dependent. For this reason, the recommended total daily dose of Entumin must not be exceeded.

Hyperglycaemia, metabolic syndrome

Rare cases of impaired glucose tolerance and/or the development or exacerbation of diabetes have been reported on treatment with clotiapine. Regular monitoring is recommended in order to detect any blood glucose abnormality in diabetic patients or those with risk factors increasing the risk of developing diabetes (see section 4.8).

Deterioration in the metabolic situation associated with weight gain, elevated blood glucose and dyslipidaemia has been observed on treatment with certain atypical antipsychotics. For this reason, regular checks should be conducted, particularly in patients with pre-existing changes in these parameters.

[...]

Nervous system disorders

Sedation/drowsiness, confusional states, agitation and extrapyramidal symptoms are undesirable effects reported with clotiapine.

Tardive dyskinesia has been observed chiefly after prolonged administration. In the event of the appearance of signs and symptoms of tardive dyskinesia, a dose reduction or cessation of clotiapine treatment should be considered. These symptoms may temporarily worsen or even newly occur after cessation of the treatment.

Enhanced monitoring of clotiapine treatment is necessary in elderly patients with higher susceptibility to sedation and extrapyramidal effects.

Orthostatic hypotension

Hypotension (orthostatic) may occur, mainly during the gradual treatment introduction period, and may cause syncope in elderly people. A dose reduction should be considered if hypotension occurs. Blood pressure must be checked regularly in patients aged 65 years and over.

Prolonged QT interval

As with other antipsychotics, caution is recommended in the prescribing of Entumin to patients with known cardiovascular disease, a family history of prolonged QT interval, bradycardia or electrolyte imbalances (hypokalaemia, hypomagnesaemia), as they can increase the risk of heart rhythm disturbances; this also applies to the concomitant use of medicinal products known to prolong the QT interval (see section 4.5).

Concomitant use of neuroleptics

The concomitant use of neuroleptics (particularly those known to prolong the QTc interval) must be avoided.

[...]

Anticholinergic effects

Entumin has anticholinergic action, which can lead to undesirable effects. Careful monitoring is required if prostatic hyperplasia is present. Probably as a result of its anticholinergic properties, Entumin has been linked to variable disturbances of intestinal transit, from constipation to paralytic ileus (see section 4.8). Particular vigilance is necessary in patients concomitantly receiving medicinal products known to cause constipation (in particular, medicinal products with anticholinergic properties such as certain antipsychotics, certain antidepressants, and certain anti-Parkinson's drugs) and in patients with a history of colonic disease or lower abdominal surgery, which could risk aggravating the situation. Screening for and active treatment of constipation are recommended.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

[...]

Antimuscarinic drugs

It must be borne in mind that antimuscarinic substances may have additive undesirable effects and more readily cause urine retention, an acute attack of glaucoma, constipation, dry mouth, etc.

The various antimuscarinic drugs are represented by imipramine antidepressants, most antimuscarinic H1 antihistamines, anticholinergic anti-Parkinson's drugs, antimuscarinic antispasmodics, disopyramide, phenothiazine neuroleptics, and clozapine.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

Animal studies have not revealed evidence of teratogenicity (see section 5.3). There are no clinical data on use in pregnant women. Caution is required in the case of use during pregnancy.

Entumin should not be administered during pregnancy unless it is absolutely necessary.

4.8 Undesirable effects

[...]

Immune system disorders

Frequency not known

Hypersensitivity

Endocrine disorders

Frequency not known

Hyperprolactinaemia (and associated symptoms such as gynaecomastia, menstrual disorders, amenorrhoea, anovulation, galactorrhoea, fertility problems, reduced libido, erectile dysfunction)

Metabolism and nutrition disorders

Frequency not known

Weight gain

Impaired glucose tolerance

Increase in blood glucose

Occurrence or exacerbation of diabetes (see section 4.4)

Dyslipidaemia

[...]

Nervous system disorders

Uncommon

Akathisia

Dyskinesia

Tardive dyskinesia

Dystonia

Frequency not known

Sedation or drowsiness

Parkinsonism

Seizures

Neuroleptic malignant syndrome (see section 4.4)

Hyperkinesia, EEG changes

[...]

Cardiac disorders

Rare

Ventricular arrhythmias such as *torsade de pointes*, ventricular tachycardia, which can lead to ventricular fibrillation or cardiac arrest

Frequency not known

Sudden cardiac death

Vascular disorders

Frequency not known

Cases of venous thromboembolism, including sometimes fatal pulmonary embolism, as well as deep vein thrombosis, have been reported with antipsychotics.

Syncope

Gastrointestinal disorders

[...]

Frequency not known

Paralytic ileus

Pancreatitis

Gastroenteritis

Skin and subcutaneous tissue disorders

Frequency not known

Rash

Photosensitivity reaction

Sweating

Renal and urinary disorders

Frequency not known

Urine retention connected with the anticholinergic effect of clotiapine

להלן העדכונים העיקריים בעלון לצרכן

2. לפני שימוש בתרופה

אין להשתמש בתרופה אם:

- [...]
- אתה סובל מדיכוי משמעותי של מערכת העצבים המרכזית (מערכת העצבים המרכזית מורכבת מהמוח ומחוט השדרה. כאשר התפקוד של מערכת העצבים המרכזית מואט, אנו מכנים זאת דיכוי מערכת העצבים המרכזית) או ממצבים לאחר אנצפליטיס (מצב פתולוגי הנובע מדלקת במוח).
- [...]

אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה

לפני הטיפול באנטומין ספר לרופא:

- אם אתה סובל ממחלה לב (לרבות הפרעה הידועה כהארכת מקטע QT)
- אם אתה סובל מאחת הבעיות שלהלן: מחלת בלוטת הערמונית, הפרעת מעיים (עצירות כרונית), כליות או כבד, מחלת פרקינסון, לחץ דם נמוך (תת-לחץ דם).
- במטופלים קשישים, במיוחד אם סובלים מדמנציה.
- אם אתה סובל מהפרעות תנועה (דיסקינזיה מאוחרת).
- אם אתה סובל מסוכרת או יש לך גורמי סיכון לסוכרת.
- אם לך או למישהו מבני המשפחה שלך יש היסטוריה של קרישי דם, מאחר שתרופות מסוג זה קשורות להיווצרות של קרישי דם.

- אם יש לך גורמי סיכון לאירוע מוחי (ידוע גם כ"שבץ מוחי", המתרחש כאשר זרימת הדם מופסקת באופן פתאומי בחלק מהמוח).
- אם יש לך היסטוריה של היפרפרולקטינמיה (עודף פרולקטין בדם, הורמון המפעיל הפרשת חלב) או גידול תלוי פרולקטין, לדוגמה סרטן שד. במקרה זה, הרופא צריך לעקוב אחריו בקפידה במהלך הטיפול.
- אם אתה סובל ממחלת כבד או כליות, עליך ליטול תרופה זו רק בהמלצת הרופא. הרופא עשוי לבצע בדיקות נוספות במהלך נטילת תרופה זו.

אנטומין יכול להפחית את סף הפרכוסים.

יש להפסיק את הטיפול בהדרגה.

במהלך הטיפול:

עליך לידע את הרופא מייד במקרים הבאים:

- אם אתה חווה נוקשות שרירים בשילוב עם פגיעה במצב ההכרה וחום (תסמונת נירולפטית ממאירה).
- במקרה זה, עליך להפסיק את הטיפול מייד וליידע את הרופא.
- אם אתה סובל מחום או מבחין בסימן אחר לזיהום. במקרים חריגים, תרופה זו יכולה לגרום לירידה בספירת תאי הדם הלבנים, אשר מגבירה את הסבירות לזיהום.
- אם אתה סובל מעצירות ממושכת, המלווה בנפיחות ובכאב בטן. במקרים נדירים מאוד, תרופה זו יכולה לגרום לעצירת המעבר דרך המעי. הרופא ירשום לך תרופה למניעת סיבוכים נוספים.

- אם אתה חווה ישונויות מופרזות.

אינטראקציות/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 אם אתה לוקח:

תרופות רבות משפיעות על (או מושפעות על ידי) הטיפול באנטומין. עליך לידע את הרופא אם אתה נוטל תרופות אחרות (כגון תרופות לטיפול בלחץ דם מוגבר, בבעיות בקצב הלב, בדיכאון, באלרגיות, בפרקינסון, בבעיות שינה או במלריה, תרופות הרגעה, ליתיום, תרופות נירולפטיות) ולהתייעץ עם הרופא או הרוקח טרם נטילת כל תרופה אחרת.

4. תופעות לוואי

כמו בכל תרופה, השימוש באנטומין עלול לגרום לתופעות לוואי בחלק מהמשתמשים. אל תיבהל למקרא רשימת תופעות הלוואי. ייתכן שלא תסבול מאף אחת מהן.

התייעץ מייד עם הרופא אם תבחין באחד התסמינים שלהלן:

- קרישי דם בוורידים, במיוחד ברגליים (התסמינים כוללים נפיחות, כאב ואודם ברגליים), אשר עלולים להיסחף דרך כלי הדם אל הריאות, ולגרום לכאב בחזה ולקשיי נשימה (שכיחות בלתי ידועה).
- שילוב של חום, פגיעה במצב ההכרה ונוקשות שרירים (תסמונת נירולפטית ממאירה) (שכיחות בלתי ידועה).
- אתה סובל מדמנציה וחווה שינוי פתאומי במצב הנפשי, או הופעה פתאומית של חולשה או חוסר תחושה בפנים, בידיים או ברגליים, במיוחד בצד אחד, או קשיי דיבור, גם למשך פרק זמן קצר. אלה עלולים להיות סימנים לאירוע מוחי (שכיחות בלתי ידועה).
- אתה סובל מדיסקינזיה מאוחרת (תנועות עוויתיות או רעידות בפנים, בלשון או באזורים אחרים בגוף שאינן נשלטות) (תופעה שאינה שכיחה). דווח לרופא מייד אם אתה חווה תנועות קצביות בלתי רצוניות בלשון, בפה ובפנים. ייתכן שהפסקת הטיפול תהיה הכרחית.

קשישים עם דמנציה המטופלים בתרופות אנטי-פסיכוטיות קונבנציונליות מצויים בסיכון מעט מוגבר למוות בהשוואה לאלה שאינם מטופלים.

תופעות לוואי נוספות

תופעות לוואי שאינן שכיחות (תופעות שמופיעות בפחות ממשתמש אחד מתוך 100):

- טשטוש ראייה
- עצבנות ובלבול
- תחושת יובש בפה, עצירות או אף היעדר מעבר דרך המעי
- לחץ דם נמוך בעת מעבר לעמידה משכיבה (או מישיבה) (תת-לחץ דם אורתוסטטי)
- קושי להישאר במנוחה, פחד מישיבה
- הפרעות תנועה (דיסקינזיה)
- תנועות שרירים בלתי רצוניות (דיסטוניה)
- מקטע QTc מוארך (מקטע QT הוא מדד הנרשם באלקטרוקרדיוגרם, אשר משמש להערכת תכונות חשמליות מסוימות של הלב) (ראה פרק 2, "אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה").

תופעות לוואי נדירות (תופעות שמופיעות בפחות ממשתמש אחד מתוך 1000):

- קצב לב מהיר ובלתי סדיר, גם במנוחה, פלפיטציות.
- תופעות לוואי ששכיחותן אינה ידועה (תופעות ששכיחותן טרם נקבעה)
- שינויים ברמות של שורות תאי דם מסוימות, לרבות ירידה משמעותית במספרם של תאי דם לבנים מסוימים, אשר יכולה להוביל לזיהומים חמורים (אגרנולוציטוזיס) או ירידה בספירת הטסיות, אשר יכולה להוביל לשטפי דם (חבורות) או לדימומים
 - עלייה במשקל
 - שינוי ברמת הסוכר בדם, התפתחות סוכרת או החמרת סוכרת
 - שינוי ברמות השומנים (טריגליצרידים) והכולסטרול בדם
 - טשטוש (סדציה) וישנוניות
 - עילפון
 - תשישות
 - דלקת הלב
 - דלקת בקיבה ובמעיים (גסטרואנטריטיס)
 - אצירת שתן
 - הזעה
 - היפרפרולקטינימיה (עודף פרולקטין בדם, הורמון המפעיל הפרשת חלב) עם בעיות וסת נלוות, בעיות פוריות, ירידה בחשק המיני, הפרעת זקפה, התפתחות שדיים בגברים
 - תסמונת גמילה ביילוד (ראה פרק 2, "היריון")
 - רעד, נוקשות שרירים (פרקינסוניזם)
 - פרכוסים (התכווצויות בלתי רצוניות של שריר אחד או מספר שרירים)
 - עלייה בלתי תקינה במהירות ובטווח התנועות
 - בעיות ראייה (קוצר ראייה וכו')
 - בצקת
 - חום
 - תגובות אלרגיות אשר יכולות לגרום לאודם בעור, לגרד (רגישות יתר), וכן לתגובה עורית מוגברת בעת חשיפה לאור השמש או לקרניים אולטרה-סגולות
 - מוות פתאומי מדום לב
 - שינויים בא"ג (אלקטרואנצפלוגרם [אא"ג (EEG)]: בדיקה נירולוגית המאפשרת רישום של הפעילות החשמלית של המוח באמצעות הנחת אלקטרודות על הקרקפת)
 - שיתוק המעי (אילאוס פרליטי)
 - פריחה.