

תאריך: מרץ 2020

רופא/ה, רוקח/ת נכבד/ה

חברת טבע מודיעה שמשרד הבריאות אישר את העדכונים הבאים בעלון לצרכן ובעלון לרופא של התכשיר

קלונקס® טבליות Clonex® tablets

Contains: Clonazepam 0.5 mg, 2 mg

עדכונים בעלון לצרכן ולרופא

התוויה כפי שאושרה בתעודת הרישום:

Typical or atypical petit mal, Lennox - Gastaut syndrome (petit mal variant), generalized primary or secondary tonic-clonic seizures including grand mal and focal seizures. Panic disorder.

ברצוננו להודיע שהעלונים לצרכן ולרופא עודכנו, בפירוט שלהלן כלולים העדכונים העיקריים בלבד (תוספות מסומנות באדום והסרות מידע כטקסט מחוק):

עדכונים בעלון לרופא

(...)

WARNING: RISKS FROM CONCOMITANT USE WITH OPIOIDS

Concomitant use of benzodiazepines and opioids may result in profound sedation, respiratory depression, coma, and death (see WARNINGS and PRECAUTIONS).

- Reserve concomitant prescribing of these drugs for use in patients for whom alternative treatment options are inadequate.
- Limit dosages and durations to the minimum required.
- Follow patients for signs and symptoms of respiratory depression and sedation.

(...)

CONTRAINDICATIONS

Clonazepam is contraindicated in patients with the following conditions:

- Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in DESCRIPTION
- History of sensitivity to benzodiazepines
- Clinical or biochemical evidence of significant liver disease
- Acute narrow angle glaucoma (it may be used in patients with open angle glaucoma who are receiving appropriate therapy).

WARNINGS

Risks from Concomitant Use with Opioids

Concomitant use of benzodiazepines, including clonazepam, and opioids may result in profound sedation, respiratory depression, coma, and death. Because of these risks, reserve concomitant prescribing of benzodiazepines and opioids for use in patients for whom alternative treatment options are inadequate.

Observational studies have demonstrated that concomitant use of opioid analgesics and benzodiazepines increases the risk of drug-related mortality compared to use of opioids alone. If a decision is made to prescribe clonazepam concomitantly with opioids, prescribe the lowest effective dosages and minimum durations of concomitant use, and follow patients closely for signs and symptoms of respiratory depression and sedation. Advise both patients and caregivers about the risks of respiratory depression and sedation when clonazepam is used with opioids (see **PRECAUTIONS, Information for Patients** and **PRECAUTIONS, Drug Interactions**).

(...)

PRECAUTIONS

General

(...)

Loss of Effect: In some studies, up to 30% of patients who initially responded have shown a loss of anticonvulsant activity, often within 3 months of administration. In some cases, dosage adjustment may reestablish efficacy.

Laboratory Testing During Long-Term Therapy

Periodic blood counts and liver function tests are advisable during long-term therapy with clonazepam.



Psychiatric and Paradoxical Reactions: Paradoxical reactions, such as agitation, irritability, aggression, anxiety, anger, nightmares, hallucinations, and psychoses are known to occur when using benzodiazepines (see **ADVERSE REACTIONS: Psychiatric**). **Should this occur, the use of the drug should be discontinued gradually** (see **PRECAUTIONS: Risks of Abrupt Withdrawal** and **DRUG ABUSE AND DEPENDENCE: Physical and Psychological Dependence**). **Paradoxical reactions are more likely to occur in children and in the elderly.**

(...)

Inactive ingredients

Clonex 0.5 mg and Clonex 2 mg contain lactose monohydrate. **Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, total lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicine.**

Clonex 0.5 mg and contains color FD&C yellow No. 6 (E 110) which may cause allergic reactions.

Information for Patients

Patients should be instructed to take clonazepam only as prescribed. Physicians are advised to discuss the following issues with patients for whom they prescribe clonazepam:

Risks from Concomitant Use with Opioids

Inform patients and caregivers that potentially fatal additive effects may occur if clonazepam is used with opioids and not to use such drugs concomitantly unless supervised by a health care provider (see **WARNINGS, Risks from Concomitant Use With Opioids and **PRECAUTIONS, Drug Interactions**).**

(...)

Pregnancy

Patients should be advised to notify their physician if they become pregnant or intend to become pregnant during therapy with clonazepam (see **PRECAUTIONS: Pregnancy**).

Nursing

Patients should be advised to notify their physician if they are breastfeeding or intend to breastfeed during therapy.

(...)

Alcohol

Patients should be advised to avoid alcohol while taking clonazepam.

Drug Interactions

Effect of Concomitant Use of Benzodiazepines and Opioids

The concomitant use of benzodiazepines and opioids increases the risk of respiratory depression because of actions at different receptor sites in the CNS that control respiration.

Benzodiazepines interact at GABAA sites, and opioids interact primarily at mu receptors. When benzodiazepines and opioids are combined, the potential for benzodiazepines to significantly worsen opioid-related respiratory depression exists. Limit dosage and duration of concomitant use of benzodiazepines and opioids, and follow patients closely for respiratory depression and sedation.

Effect of Clonazepam on the Pharmacokinetics of Other Drugs

Clonazepam does not appear to alter the pharmacokinetics of carbamazepine or phenobarbital. Clonazepam has the potential to influence concentrations of phenytoin. Monitoring of phenytoin concentration is recommended when clonazepam is coadministered with phenytoin. The effect of clonazepam on the metabolism of other drugs has not been investigated.

(...)

Pharmacodynamic Interactions

The CNS-depressant action of the benzodiazepine class of drugs may be potentiated by alcohol, narcotics, barbiturates, nonbarbiturate hypnotics, antianxiety agents, the phenothiazines, thioxanthene and butyrophenone classes of antipsychotic agents, monoamine oxidase inhibitors and the tricyclic antidepressants, and by other anticonvulsant drugs.

(...)

Pregnancy

There are no adequate and well-controlled studies of clonazepam in pregnant women. Available human data on the risk of teratogenicity are inconclusive. There is insufficient evidence in humans to assess the effect of benzodiazepine exposure during pregnancy on neurodevelopment. Administration of benzodiazepines immediately prior to or during childbirth can result in a syndrome of hypothermia, hypotonia, respiratory depression, and difficulty feeding. In addition, infants born to mothers who have taken benzodiazepines during the later stages of pregnancy can develop dependence, and subsequently withdrawal, during the postnatal period.

(...)

Nursing Mothers

The effects of clonazepam on the breastfed infant and on milk production are unknown. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for clonazepam and any potential adverse effects on the breastfed infant from clonazepam or from the underlying maternal condition.

ADVERSE REACTIONS

(...)



Treatment-Emergent Depressive Symptoms

In the pool of two short-term placebo-controlled trials, adverse events classified under the preferred term “depression” were reported in 7% of clonazepam-treated patients compared to 1% of placebo-treated patients, without any clear pattern of dose relatedness. In these same trials, adverse events classified under the preferred term “depression” were reported as leading to discontinuation in 4% of clonazepam-treated patients compared to 1% of placebo-treated patients. While these findings are noteworthy, Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) data collected in these trials revealed a larger decline in HAM-D scores in the clonazepam group than the placebo group suggesting that clonazepam-treated patients were not experiencing a worsening or emergence of clinical depression.

Other Adverse Events Observed During the Premarketing Evaluation of Clonazepam in Panic Disorder

Following is a list of modified CIGY terms that reflect treatment-emergent adverse events reported by patients treated with clonazepam at multiple doses during clinical trials. All reported events are included except those already listed in **Table 3** or elsewhere in labeling, those events for which a drug cause was remote, those event terms which were so general as to be uninformative, and events reported only once and which did not have a substantial probability of being acutely life-threatening. It is important to emphasize that, although the events occurred during treatment with clonazepam, they were not necessarily caused by it.

Events are further categorized by body system and listed in order of decreasing frequency. These adverse events were reported infrequently, which is defined as occurring in 1/100 to 1/1000 patients.

Body as a Whole: weight increase, accident, weight decrease, wound, edema, fever, shivering, abrasions, ankle edema, edema foot, edema periorbital, injury, malaise, pain, cellulitis, inflammation localized

Cardiovascular Disorders: chest pain, hypotension postural

Central and Peripheral Nervous System Disorders: migraine, paresthesia, drunkenness, feeling of enuresis, paresis, tremor, burning skin, falling, head fullness, hoarseness, hyperactivity, hypoesthesia, tongue thick, twitching

Gastrointestinal System Disorders: abdominal discomfort, gastrointestinal inflammation, stomach upset, toothache, flatulence, pyrosis, saliva increased, tooth disorder, bowel movements frequent, pain pelvic, dyspepsia, hemorrhoids

Hearing and Vestibular Disorders: vertigo, otitis, earache, motion sickness

Heart Rate and Rhythm Disorders: palpitation

Metabolic and Nutritional Disorders: thirst, gout

Musculoskeletal System Disorders: back pain, fracture traumatic, sprains and strains, pain leg, pain nape, cramps muscle, cramps leg, pain ankle, pain shoulder, tendinitis, arthralgia, hypertonia, lumbago, pain feet, pain jaw, pain knee, swelling knee

Platelet, Bleeding and Clotting Disorders: bleeding dermal

Psychiatric Disorders: insomnia, organic disinhibition, anxiety, depersonalization, dreaming excessive, libido loss, appetite increased, libido increased, reactions decreased, aggression, apathy, disturbance in attention, excitement, anger, hunger abnormal, illusion, nightmares, sleep disorder, suicide ideation, yawning

Reproductive Disorders, Female: breast pain, menstrual irregularity

Reproductive Disorders, Male: ejaculation decreased

Resistance Mechanism Disorders: infection mycotic, infection viral, infection streptococcal, herpes simplex infection, infectious mononucleosis, moniliasis

Respiratory System Disorders: sneezing excessive, asthmatic attack, dyspnea, nosebleed, pneumonia, pleurisy

Skin and Appendages Disorders: acne flare, alopecia, xeroderma, dermatitis contact, flushing, pruritus, pustular reaction, skin burns, skin disorder

Special Senses Other, Disorders: taste loss

Urinary System Disorders: dysuria, cystitis, polyuria, urinary incontinence, bladder dysfunction, urinary retention, urinary tract bleeding, urine discoloration

Vascular (Extracardiac) Disorders: thrombophlebitis leg

Vision Disorders: eye irritation, visual disturbance, diplopia, eye twitching, styes, visual field defect, xerophthalmia

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorization of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Any suspected adverse events should be reported to the Ministry of Health according to the National Regulation by using an online form <https://sideeffects.health.gov.il/>

DRUG ABUSE AND DEPENDENCE

Physical and Psychological Dependence

Withdrawal symptoms, similar in character to those noted with barbiturates and alcohol (e.g., convulsions, psychosis, hallucinations, behavioral disorder, **mood changes**, tremor, abdominal and muscle cramps) have occurred following abrupt discontinuance of clonazepam.

(...)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Clonazepam tablets should be administered with water.

Clonex 0.5 mg can be divided into equal halves

Clonex 2 mg can be divided into 4 equal quarters.

(...)

עדכונים בעלון לצרכן

(...)

נטילת תרופה זו עם תרופות ממשפחת האופיאידים, עם תרופות אחרות המדכאות את מערכת העצבים המרכזית (כולל סמים) או עם אלכוהול, עלולה לגרום לתחושת ישנוניות עמוקה, קשיי נשימה (דיכוי נשימתי), תרדמת ומוות.

(...)

אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה

לפני הטיפול בקלונקס ספר לרופא על מצבך הרפואי, כולל אם:

- יש לך בעיות בכבד או בכליות
 - יש לך בעיות בריאות (מחלות בדרכי הנשימה)
 - יש לך או חווית בעבר דיכאון, מבעיות במצב הרוח, או ממחשבות או מהתנהגות אובדנית.
- (...)

מחשבות או פעולות אובדניות

(...)

- יש לשים לב לכל שינוי, במיוחד שינוי פתאומי במצב הרוח, בהתנהגות, במחשבות או ברגשות.
 - יש לקיים כמתוכנן את כל הביקורים אצל הרופא המטפל.
- היוועץ ברופא המטפל בין הביקורים במידת הצורך, במיוחד אם אתה מודאג מהתסמינים.

(...)

אזהרות נוספות

- אין להפסיק ליטול קלונקס ללא התייעצות עם הרופא. הפסקה פתאומית של נטילת קלונקס עלולה לגרום לתופעות לוואי חמורות, כולל התקף אפילפטי מתמשך (status epilepticus - סטטוס אפילפטיקוס). ראה מידע נוסף בפרק 3 תחת סעיף "אם אתה מפסיק את נטילת התרופה".
- קלונקס עלול לגרום לתלות ושימוש לרעה. יש לשמור את התרופה במקום בטוח למניעת שימוש לא נכון ושימוש לרעה.
- תלות פיזית אינה זהה להתמכרות לתרופה. הרופא יוכל לספר לך על ההבדלים בין תלות פיזית בתרופה להתמכרות.
- קלונקס עלול לגרום לישנוניות או לסחרחורת ולהאט את החשיבה ואת המיומנויות המוטוריות. ייתכן שיפור עם הזמן. ייתכנו גם בעיות קואורדינציה, במיוחד בעת הליכה או הרמת חפצים. אין לנהוג ולהפעיל מכונות עד שתדע כיצד התרופה משפיעה עליך, ראה גם סעיף "נהיגה ושימוש במכונות".

ילדים ומתבגרים

אין מידע לגבי בטיחות ויעילות התרופה בטיפול במצבי חרדה בילדים מתחת לגיל 18 שנים.

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:

- (...)
 - אין ליטול תרופה זו עם תרופות ממשפחת האופיואידים, עם תרופות אחרות המדכאות את מערכת העצבים המרכזית (כולל סמים) או עם אלכוהול - ראה אזהרה במסגרת שבתחילת העלון.
 - אין ליטול יחד עם אלכוהול או תרופות אחרות אשר יכולות לגרום לישנוניות או סחרחורת ללא היוועצות ברופא המטפל. בעת נטילה עם אלכוהול או תרופות אשר גורמות לישנוניות או סחרחורת, קלונקס עלול להחמיר את הישנוניות או הסחרחורת.

(...)

היריון והנקה

היריון

- אם את בהיריון, מתכננת היריון או חושבת שאת בהיריון היוועצי ברופא לפני השימוש בתרופה. לא ידוע האם התרופה עלולה להזיק לעובר.
- אם נכנסת להיריון במהלך נטילת קלונקס, הודיעי מיד לרופא המטפל. את והרופא המטפל צריכים להחליט האם תמשיכי בנטילת קלונקס במהלך ההיריון.
- מחקרים שנעשו על בעלי חיים הראו השפעות מזיקות של תרופות מקבוצת הבנזודיאזפינים (כולל תרופות המכילות קלונזפאם, המרכיב הפעיל בקלונקס) על העובר המתפתח.
- ילדים שנולדו לאימהות אשר קיבלו בשלבי ההיריון המתקדמים תרופות מקבוצת הבנזודיאזפינים (כולל תרופות עם קלונזפאם), עלולים להיות בסיכון לבעיות נשימה, בעיות האכלה, תת-חום (היפותרמיה) ותסמיני גמילה.

הנקה

- אם את מניקה או מתכננת להניק היוועצי ברופא לפני השימוש בתרופה. התרופה יכולה לעבור לחלב אם. אם את נוטלת קלונקס, את והרופא המטפל צריכים להחליט איך נכון שתאכילי את תינוקך.

נהיגה ושימוש במכונות

התרופה עלולה לגרום לישנוניות או לסחרחורת ולהאט את החשיבה ואת המיומנויות המוטוריות. אין לנהוג, להפעיל מכונות כבדות, או לעסוק בפעילויות מסוכנות אחרות, עד שתדע כיצד התרופה משפיעה עליך.

מידע חשוב על חלק מהמרכיבים של התרופה

קלונקס מכילה לקטוז. אם הרופא שלך אמר לך שיש לך אי-סבילות לסוגים מסוימים של סוכר, התייעץ עם הרופא לפני שאתה נוטל את התרופה הזו.

קלונקס 0.5 מ"ג מכילה חומר צבוע סנסט FCF (Sunset yellow FCF – E 110) העלול לגרום לתגובות אלרגיות.

1. כיצד תשתמש בתרופה?

(...)

אם אתה מפסיק את נטילת התרופה

- אין להפסיק את נטילת התרופה מבלי להיוועץ ברופא.
- הפסקת נטילת התרופה באופן פתאומי, עלולה לגרום לבעיות רציניות כגון, פרכוסים שלא מפסיקים (status epilepticus - סטטוס אפילפטיקוס), הזיות (שמיעת דברים או ראייה של דברים שלא קיימים), רעידות והתכווצויות בבטן ובשרירים.
- יש להיוועץ ברופא על הפסקה איטית של נטילת התרופה, כדי להימנע מתסמיני גמילה. (...)

2. תופעות לוואי

כמו בכל תרופה, השימוש בקלונקס עלול לגרום לתופעות לוואי בחלק מהמשתמשים. אל תיבהל למקרא רשימת תופעות הלוואי. יתכן ולא תסבול מאף אחת מהן.

תופעות לוואי חמורות

יש לפנות לרופא מיד אם מופיע אצלך אחד או יותר מהתסמינים המפורטים מטה, במיוחד אם אלו תסמינים חדשים, אם התסמינים מחריפים או אם הם מדאיגים אותך:

- מחשבות או פעולות אובדניות (...)
- הופעת חרדה, או החמרה של חרדה קיימת
- סערת רגשות או חוסר שקט
- התקפי חרדה
- בעיות שינה (נדודי שינה)
- הופעת רגזנות או החרפה של רגזנות
- התנהגות תוקפנית, כעוסה או אלימה
- התנהגות אימפולסיבית מסוכנת
- עליה קיצונית בפעילות ובדיבור (מאניה)
- קלונקס עלולה לגרום להחרפת פרכוסים או לעלייה בתדירות הפרכוסים. יש לפנות מיד לרופא אם הפרכוסים שלך מחמירים בעקבות נטילת קלונקס.

תופעות הלוואי השכיחות ביותר:

- בעיות בהליכה ובקואורדינציה
- בעיות בזיכרון

תופעות לוואי נוספות:

פלפיטציות, איבוד שיער, שיעור יתר בנשים, פריחה, בצקת בקרסול ובצקת בפנים, אנורקסיה, לשון מצופה, עצירות, שלשול, פה יבש, הפרשת צואה בלתי רצונית, דלקת קיבה, עליה בתיאבון, בחילה, חניכיים רגישות, כאב בהשתנה, הרטבה, הרטבת לילה, החזקת שתן, אנמיה, לויקופניה, טרומבוציטופניה, איאוזינופיליה, כבד מוגדל, עליה זמנית ברמות בסרום של טרנסאמינזות ואלקליינפוספאטאז, חולשת שרירים, כאבים, התייבשות, הדרדרות כללית, חום, הגדלה של קשרי לימפה (lymphadenopathy), איבוד משקל או עליה במשקל, תנועות עיניים לא נורמליות, העדר קול, תנועות דמויות כוריאה, קומה, כפל ראייה, ליקוי היגוי בדיבור, dysdiadochokinesis, הופעה של חוסר הבעה, כאב ראש, שיתוק קל הפוגע במחצית הגוף, היפותוניה, התרוצצות גלגל העין, דיכוי נשימתי, בליעת מילים בדיבור, רעד, בלבול, מחלת השכחה, היסטריה,



עליה בליבדו, פסיכוזזה (השפעות התנהגותיות מופיעות יותר במטופלים עם היסטוריה של הפרעות פסיכיאטריות). נצפו התגובות הפרדוקסליות הבאות: אי שקט, אגרסיה, עוינות, סיוטים, חלומות לא רגילים והזיות. גודש בחזה, נזלת, קוצר נשימה, הפרשות יתר במעבר הנשימה העליון.

דיווח על תופעות לוואי

ניתן לדווח על תופעות לוואי למשרד הבריאות באמצעות לחיצה על הקישור "דיווח על תופעות לוואי עקב טיפול תרופתי" שנמצא בדף הבית של אתר משרד הבריאות (www.health.gov.il) או על-ידי כניסה לקישור: [/https://sideeffects.health.gov.il](https://sideeffects.health.gov.il)

(...)

העלונים לצרכן ולרופא נשלח לפרסום במאגר התרופות שבאתר האינטרנט של משרד הבריאות

<http://www.health.gov.il>, וניתן לקבלם מודפסים ע"י פניה לחברת טבע.