



03.01.2019

רופא/ה רוקח/ת נכבד/ה,

ברצוננו להודיעך על עדכון בעלון לרופא ובעלון לצרכן של התכשירים:

**FANAPT TABLETS 1 MG**, each 1 mg tablet contains 1 mg iloperidone, oral tablets.

**FANAPT TABLETS 2 MG**, each 2 mg tablet contains 2 mg iloperidone, oral tablets.

**FANAPT TABLETS 4 MG**, each 4 mg tablet contains 4 mg iloperidone, oral tablets.

**FANAPT TABLETS 6 MG**, each 6 mg tablet contains 6 mg iloperidone, oral tablets.

**FANAPT TABLETS 8 MG**, each 8 mg tablet contains 8 mg iloperidone, oral tablets.

**FANAPT TABLETS 10 MG**, each 10 mg tablet contains 10 mg iloperidone, oral tablets.

**FANAPT TABLETS 12 MG**, each 12 mg tablet contains 12 mg iloperidone, oral tablets.

ההתוויה המאושרת:

**FANAPT®** is an atypical antipsychotic agent indicated for the treatment of schizophrenia in adults.

להלן ההחמרות העיקריות בעלון לרופא. כמו כן קיימים עדכונים נוספים בעלון לרופא שלא מפורטים בהודעה זו. (טקסט מסומן ברקע צהוב משמעותו **החמרה**, טקסט מסומן ברקע ירוק משמעותו עדכון וטקסט אדום עם קו חוצה משמעותו **מחיקה**):

#### 4-5 CONTRAINDICATIONS

Hypersensitivity to the active substance, or to any of the excipients listed in section 13. Anaphylaxis, angioedema, and other hypersensitivity reactions have been reported [see Adverse Reactions (6.2)].

#### 5-6 WARNINGS AND PRECAUTIONS

##### 5.6.1 Increased Risks in Elderly Patients with Dementia-Related Psychosis

###### Increased Mortality

Elderly patients with dementia-related psychosis treated with atypical antipsychotic drugs are at an increased risk of death compared to placebo. FANAPT is not approved for the treatment of patients with dementia-related psychosis [see Boxed Warning].

###### Cerebrovascular Adverse Events, Including Stroke

In placebo-controlled trials with risperidone, aripiprazole, and olanzapine in elderly patients with dementia, there was a higher incidence of cerebrovascular adverse events (cerebrovascular accidents and transient ischemic attacks) including fatalities compared to placebo-treated patients. FANAPT is not approved for the treatment of patients with dementia-related psychosis [see *Boxed Warning*].

### 56.2 QT Prolongation

In an open-label QTc study in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder (n=160), FANAPT was associated with QTc prolongation of 9 msec at an iloperidone dose of 12 mg twice daily. The effect of FANAPT on the QT interval was augmented by the presence of CYP450 2D6 or 3A4 metabolic inhibition (paroxetine 20 mg once daily and ketoconazole 200 mg twice daily, respectively). Under conditions of metabolic inhibition for both 2D6 and 3A4, FANAPT 12 mg twice daily was associated with a mean QTcF increase from baseline of about 19 msec.

No cases of torsade de pointes or other severe cardiac arrhythmias were observed during the pre-marketing clinical program.

[...]

Certain circumstances may increase the risk of torsade de pointes and/or sudden death in association with the use of drugs that prolong the QTc interval, including (1) bradycardia; (2) hypokalemia or hypomagnesemia; (3) concomitant use of other drugs that prolong the QTc interval; and (4) presence of congenital prolongation of the QT interval; (5) recent acute myocardial infarction; and/or (6) uncompensated heart failure.

Caution is warranted when prescribing FANAPT with drugs that inhibit FANAPT metabolism [see *Drug Interactions* (7.1)], and in patients with reduced activity of CYP2D6 [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

It is recommended that patients being considered for FANAPT treatment who are at risk for significant electrolyte disturbances have baseline serum potassium and magnesium measurements with periodic monitoring. Hypokalemia (and/or hypomagnesemia) may increase the risk of QT prolongation and arrhythmia. FANAPT should be avoided in patients with histories of significant cardiovascular illness, e.g., QT prolongation, recent acute myocardial infarction, uncompensated heart failure, or cardiac arrhythmia. FANAPT should be discontinued in patients who are found to have persistent QTc measurements >500 msec.

If patients taking FANAPT experience symptoms that could indicate the occurrence of cardiac arrhythmias, e.g., dizziness, palpitations, or syncope, the prescriber should initiate further evaluation, including cardiac monitoring.

### 56.3 Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS)

[...]

The diagnostic evaluation of patients with this syndrome is complicated. In arriving at a diagnosis, it is important to identify cases in which the clinical presentation includes both serious medical illness (e.g., pneumonia, systemic infection, etc.) and untreated or inadequately treated extrapyramidal signs and symptoms (EPS). Other important considerations in the differential diagnosis include central anticholinergic toxicity, heat stroke, drug fever, and primary central nervous system (CNS) pathology.

The management of this syndrome should include: (1) immediate discontinuation of the antipsychotic drugs and other drugs not essential to concurrent therapy, (2) intensive symptomatic treatment and medical monitoring, and (3) treatment of any concomitant serious medical problems for which specific treatments are available. There is no general agreement about specific pharmacological treatment regimens for NMS.

If a patient requires antipsychotic drug treatment after recovery from NMS, the potential reintroduction of drug therapy should be carefully considered. The patient should be carefully monitored, since recurrences of NMS have been reported.

### 56.4 Tardive Dyskinesia

Tardive dyskinesia is a syndrome consisting of potentially irreversible, involuntary, dyskinetic movements, which may develop in patients treated with antipsychotic drugs. Although the prevalence of the syndrome appears to be

highest among the elderly, especially elderly women, it is impossible to rely on prevalence estimates to predict, at the inception of antipsychotic treatment, which patients are likely to develop the syndrome. Whether antipsychotic drug products differ in their potential to cause tardive dyskinesia is unknown.

The risk of developing tardive dyskinesia and the likelihood that it will become irreversible are believed to increase as the duration of treatment and the total cumulative dose of antipsychotic administered increases. However, the syndrome can develop, although much less commonly, after relatively brief treatment periods at low doses.

There is no known treatment for established cases of tardive dyskinesia, although the syndrome may remit, partially or completely, if antipsychotic treatment is withdrawn. Antipsychotic treatment itself, however, may suppress (or partially suppress) the signs and symptoms of the syndrome and thereby may possibly mask the underlying process. The effect that symptomatic suppression has upon the long-term course of the syndrome is unknown.

Given these considerations, FANAPT should be prescribed in a manner that is most likely to minimize the occurrence of tardive dyskinesia. Chronic antipsychotic treatment should generally be reserved for patients who suffer from a chronic illness that (1) is known to respond to antipsychotic drugs, and (2) for whom alternative, equally effective, but potentially less harmful treatments are not available or appropriate. In patients who do require chronic treatment, the smallest dose and the shortest duration of treatment producing a satisfactory clinical response should be sought. The need for continued treatment should be reassessed periodically.

If signs and symptoms of tardive dyskinesia appear in a patient on FANAPT, drug discontinuation should be considered. However, some patients may require treatment with FANAPT despite the presence of the syndrome.

#### **56.5 Metabolic Changes**

Atypical antipsychotic drugs have been associated with metabolic changes that may increase cardiovascular/cerebrovascular risk. These metabolic changes include hyperglycemia, dyslipidemia, and body weight gain *[see Patient Counseling Information (17.3)]*. While all atypical antipsychotic drugs have been shown to produce some metabolic changes, each drug in the class has its own specific risk profile.

##### ***Hyperglycemia and Diabetes Mellitus***

[...]

##### ***Dyslipidemia***

Undesirable alterations in lipids have been observed in patients treated with atypical antipsychotics.

[...]

#### **56.7 Orthostatic Hypotension and Syncope**

FANAPT can induce orthostatic hypotension associated with dizziness, tachycardia, and syncope. This reflects its alpha1-adrenergic antagonist properties. In double-blind placebo-controlled short-term studies, where the dose was increased slowly, as recommended above, syncope was reported in 0.4% (5/1344) of patients treated with FANAPT, compared with 0.2% (1/587) on placebo. Orthostatic hypotension was reported in 5% of patients given 20-24 mg/day, 3% of patients given 10-16 mg/day, and 1% of patients given placebo. More rapid titration would be expected to increase the rate of orthostatic hypotension and syncope.

FANAPT should be used with caution in patients with known cardiovascular disease (e.g., heart failure, history of myocardial infarction, ischemia, or conduction abnormalities), cerebrovascular disease, or conditions that predispose the patient to hypotension (dehydration, hypovolemia, and treatment with antihypertensive medications). Monitoring of orthostatic vital signs should be considered in patients who are vulnerable to hypotension.

#### **56.9 Hyperprolactinemia**

As with other drugs that antagonize dopamine D2 receptors, FANAPT elevates prolactin levels.

Hyperprolactinemia may suppress hypothalamic GnRH, resulting in reduced pituitary gonadotropin secretion. This, in turn, may inhibit reproductive function by impairing gonadalsteroidogenesis in both female and male patients. Galactorrhea, amenorrhea, gynecomastia, and impotence have been reported with prolactin-elevating compounds. Long-standing hyperprolactinemia when associated with hypogonadism may lead to decreased bone density in both female and male patients.

Tissue culture experiments indicate that approximately one-third of human breast cancers are prolactin-dependent *in vitro*, a factor of potential importance if the prescription of these drugs is contemplated in a patient with previously detected breast cancer. Mammary gland proliferative changes and increases in serum prolactin were seen in mice and rats treated with FANAPT [see *Nonclinical Toxicology* ([13](#)/[14.1](#))]. Neither clinical studies nor epidemiologic studies conducted to date have shown an association between chronic administration of this class of drugs and tumorigenesis in humans; the available evidence is considered too limited to be conclusive at this time.

[...]

56.12 Suicide

The possibility of a suicide attempt is inherent in psychotic illness, and close supervision of high-risk patients should accompany drug therapy. Prescriptions for FANAPT should be written for the smallest quantity of tablets consistent with good patient management in order to reduce the risk of overdose.

[...]

6-7 ADVERSE REACTIONS

67.1 Clinical Studies Experience

[...]

Table 7: Percentage of Treatment-Emergent Adverse Reactions in Short-Term, Fixed- or Flexible-Dose, Placebo-Controlled Trials in Adult Patients\*

| Body System or Organ Class        | Placebo<br>%<br>(N=587) | FANAPT 10-16 mg/day<br>%<br>(N=483) | FANAPT 20-24 mg/day<br>%<br>(N=391) |
|-----------------------------------|-------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| Dictionary-derived Term           |                         |                                     |                                     |
| <b>Body as a Whole</b>            |                         |                                     |                                     |
| Arthralgia                        | 2                       | 3                                   | 3                                   |
| Fatigue                           | 3                       | 4                                   | 6                                   |
| Musculoskeletal Stiffness         | 1                       | 1                                   | 3                                   |
| Weight Increased                  | 1                       | 1                                   | 9                                   |
| <b>Cardiac Disorders</b>          |                         |                                     |                                     |
| Tachycardia                       | 1                       | 3                                   | 12                                  |
| <b>Eye Disorders</b>              |                         |                                     |                                     |
| Vision Blurred                    | 2                       | 3                                   | 1                                   |
| <b>Gastrointestinal Disorders</b> |                         |                                     |                                     |
| Nausea                            | 8                       | 7                                   | 10                                  |
| Dry Mouth                         | 1                       | 8                                   | 10                                  |
| Diarrhea                          | 4                       | 5                                   | 7                                   |
| Abdominal Discomfort              | 1                       | 1                                   | 3                                   |
| <b>Infections</b>                 |                         |                                     |                                     |
| Nasopharyngitis                   | 3                       | 4                                   | 3                                   |
| Upper Respiratory Tract Infection | 1                       | 2                                   | 3                                   |
| <b>Nervous System Disorders</b>   |                         |                                     |                                     |
| Dizziness                         | 7                       | 10                                  | 20                                  |

|                            |    |    |    |
|----------------------------|----|----|----|
| Somnolence                 | 5  | 9  | 15 |
| Extrapyramidal Disorder    | 4  | 5  | 4  |
| Tremor                     | 2  | 3  | 3  |
| Lethargy                   | 1  | 3  | 1  |
| <b>Reproductive System</b> |    |    |    |
| Ejaculation Failure        | <1 | 2  | 2  |
| <b>Respiratory</b>         |    |    |    |
| Nasal Congestion           | 2  | 5  | 8  |
| Dyspnea                    | <1 | 2  | 2  |
| <b>Skin</b>                |    |    |    |
| Rash                       | 2  | 3  | 2  |
| <b>Vascular Disorders</b>  |    |    |    |
| Orthostatic Hypotension    | 1  | 3  | 5  |
| Hypotension                | <1 | <1 | 3  |

\* Table includes adverse reactions that were reported in 2% or more of patients in any of the FANAPT dose groups and which occurred at greater incidence than in the placebo group. Figures rounded to the nearest integer.

#### Dose-Related Adverse Reactions in Clinical Trials

Based on the pooled data from 4 placebo-controlled, 4- or 6-week, fixed- or flexible-dose studies, adverse reactions that occurred with a greater than 2% incidence in the patients treated with FANAPT, and for which the incidence in patients treated with FANAPT 20-24 mg/day were twice than the incidence in patients treated with FANAPT 10-16 mg/day were: abdominal discomfort, dizziness, hypotension, musculoskeletal stiffness, tachycardia, and weight increased.

#### Common and Drug-Related Adverse Reactions in Clinical Trials

Based on the pooled data from 4 placebo-controlled, 4- or 6-week, fixed- or flexible-dose studies, the following adverse reactions occurred in  $\geq 5\%$  incidence in the patients treated with FANAPT and at least twice the placebo rate for at least 1 dose: dizziness, dry mouth, fatigue, nasal congestion, somnolence, tachycardia, orthostatic hypotension, and weight increased. Dizziness, tachycardia, and weight increased were at least twice as common on 20-24 mg/day as on 10-16 mg/day.

#### Extrapyramidal Symptoms (EPS) in Clinical Trials

Pooled data from the 4 placebo-controlled, 4- or 6-week, fixed- or flexible-dose studies provided information regarding treatment-emergent EPS. Adverse event data collected from those trials showed the following rates of EPS-related adverse events as shown in Table 8.

Table 8: Percentage of EPS Compared to Placebo

| Adverse Event Term | Placebo (%) | FANAPT 10-16 mg/day | FANAPT 20-24 mg/day |
|--------------------|-------------|---------------------|---------------------|
|                    | (N=587)     | (N=483)             | (N=391)             |
| All EPS events     | 11.6        | 13.5                | 15.1                |
| Akathisia          | 2.7         | 1.7                 | 2.3                 |
| Bradykinesia       | 0           | 0.6                 | 0.5                 |
| Dyskinesia         | 1.5         | 1.7                 | 1.0                 |
| Dystonia           | 0.7         | 1.0                 | 0.8                 |
| Parkinsonism       | 0           | 0.2                 | 0.3                 |
| Tremor             | 1.9         | 2.5                 | 3.1                 |

[...]

Blood and Lymphatic Disorders: *Infrequent* – anemia, iron deficiency anemia; *Rare* – leukopenia

*Cardiac Disorders:* Frequent – palpitations; Rare – arrhythmia, atrioventricular block first degree, cardiac failure (including congestive and acute)

*Ear and Labyrinth Disorders:* Infrequent – vertigo, tinnitus

*Endocrine Disorders:* Infrequent – hypothyroidism

*Eye Disorders:* Frequent - conjunctivitis (including allergic); Infrequent – dry eye, blepharitis, eyelid edema, eye swelling, lenticular opacities, cataract, hyperemia (including conjunctival)

*Gastrointestinal Disorders:* Infrequent – gastritis, salivary hypersecretion, fecal incontinence, mouth ulceration; Rare - aphthous stomatitis, duodenal ulcer, hiatus hernia, hyperchlorhydria, lip ulceration, reflux esophagitis, stomatitis

*General Disorders and Administrative Site Conditions:* Infrequent – edema (general, pitting, due to cardiac disease), difficulty in walking, thirst; Rare - hyperthermia

*Hepatobiliary Disorders:* Infrequent – cholelithiasis

*Investigations:* Frequent: weight decreased; Infrequent – hemoglobin decreased, neutrophil count increased, hematocrit decreased

*Metabolism and Nutrition Disorders:* Infrequent – increased appetite, dehydration, hypokalemia, fluid retention

*Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders:* Frequent – myalgia, muscle spasms; Rare – torticollis

*Nervous System Disorders:* Infrequent – paresthesia, psychomotor hyperactivity, restlessness, amnesia, nystagmus; Rare – restless legs syndrome

*Psychiatric Disorders:* Frequent – restlessness, aggression, delusion; Infrequent – hostility, libido decreased, paranoia, anorgasmia, confusional state, mania, catatonia, mood swings, panic attack, obsessive-compulsive disorder, bulimia nervosa, delirium, polydipsia psychogenic, impulse-control disorder, major depression

*Renal and Urinary Disorders:* Frequent – urinary incontinence; Infrequent – dysuria, pollakiuria, enuresis, nephrolithiasis; Rare – urinary retention, renal failure acute

*Reproductive System and Breast Disorders:* Frequent – erectile dysfunction; Infrequent – testicular pain, amenorrhea, breast pain; Rare – menstruation irregular, gynecomastia, menorrhagia, metrorrhagia, postmenopausal hemorrhage, prostatitis.

*Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders:* Infrequent – epistaxis, asthma, rhinorrhea, sinus congestion, nasal dryness; Rare – dry throat, sleep apnea syndrome, dyspnea exertional

## 6.7.2 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during post-approval use of FANAPT: retrograde ejaculation and hypersensitivity reactions (including anaphylaxis; angioedema; throat tightness; oropharyngeal swelling; swelling of the face, lips, mouth, and tongue; urticaria; rash; and pruritus). Because these reactions were reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

[...]

**Midazolam (a sensitive CYP 3A4 substrate):** A study in patients with schizophrenia showed a less than 50% increase in midazolam total exposure at iloperidone steady state (14 days of oral dosing at up to 10 mg iloperidone twice daily) and no effect on midazolam C<sub>max</sub>. Thus, an interaction between iloperidone and other CYP3A4 substrates is unlikely.

## **8-9 USE IN SPECIFIC POPULATIONS**

### **89.1 Pregnancy**

Pregnancy Category C

FANAPT caused developmental toxicity, but was not teratogenic, in rats and rabbits.

In an embryo-fetal development study, pregnant rats were given 4, 16, or 64 mg/kg/day (1.6, 6.5, and 26 times the maximum recommended human dose (MRHD) of 24 mg/day on a mg/m<sup>2</sup> basis) of iloperidone orally during the period of organogenesis. The highest dose caused increased early intrauterine deaths, decreased fetal weight and length, decreased fetal skeletal ossification, and an increased incidence of minor fetal skeletal anomalies and variations; this dose also caused decreased maternal food consumption and weight gain.

In an embryo-fetal development study, pregnant rabbits were given 4, 10, or 25 mg/kg/day (3, 8, and 20 times the MRHD on a mg/m<sup>2</sup> basis) of iloperidone during the period of organogenesis. The highest dose caused increased early intrauterine deaths and decreased fetal viability at term; this dose also caused maternal toxicity.

In additional studies in which rats were given iloperidone at doses similar to the above beginning from either pre-conception or from day 17 of gestation and continuing through weaning, adverse reproductive effects included prolonged pregnancy and parturition, increased stillbirth rates, increased incidence of fetal visceral variations, decreased fetal and pup weights, and decreased post-partum pup survival. There were no drug effects on the neurobehavioral or reproductive development of the surviving pups. No-effect doses ranged from 4 to 12 mg/kg except for the increase in stillbirth rates which occurred at the lowest dose tested of 4 mg/kg, which is 1.6 times the MRHD on a mg/m<sup>2</sup> basis. Maternal toxicity was seen at the higher doses in these studies.

The iloperidone metabolite P95, which is a major circulating metabolite of iloperidone in humans but is not present in significant amounts in rats, was given to pregnant rats during the period of organogenesis at oral doses of 20, 80, or 200 mg/kg/day. No teratogenic effects were seen. Delayed skeletal ossification occurred at all doses. No significant maternal toxicity was produced. Plasma levels of P95 (AUC) at the highest dose tested were 2 times those in humans receiving the MRHD of iloperidone.

There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women.

#### **Non-teratogenic Effects**

Neonates exposed to antipsychotic drugs, during the third trimester of pregnancy are at risk for extrapyramidal and/or withdrawal symptoms following delivery. There have been reports of agitation, hypertonia, hypotonia, tremor, somnolence, respiratory distress and feeding disorder in these neonates. These complications have varied in severity; while in some cases symptoms have been self-limited, in other cases neonates have required intensive care unit support and prolonged hospitalization.

FANAPT should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

### **89.2 Labor and Delivery**

The effect of FANAPT on labor and delivery in humans is unknown.

### **89.3 Nursing Mothers**

FANAPT was excreted in milk of rats during lactation. It is not known whether FANAPT or its metabolites are excreted in human milk. It is recommended that women receiving FANAPT should not breast-feed.

### **89.4 Pediatric Use**

Safety and effectiveness in pediatric and adolescent patients have not been established.

## 89.5 Geriatric Use

Clinical Studies of FANAPT in the treatment of schizophrenia did not include sufficient numbers of patients aged 65 years and over to determine whether or not they respond differently than younger adult patients. Of the 3210 patients treated with FANAPT in premarketing trials, 25 (0.5%) were  $\geq 65$  years old and there were no patients  $\geq 75$  years old.

Studies of elderly patients with psychosis associated with Alzheimer's disease have suggested that there may be a different tolerability profile (i.e., increased risk in mortality and cerebrovascular events including stroke) in this population compared to younger patients with schizophrenia [see Boxed Warning and Warnings and Precautions (5.6.1)]. The safety and efficacy of FANAPT in the treatment of patients with psychosis associated with Alzheimer's disease has not been established. If the prescriber elects to treat such patients with FANAPT, vigilance should be exercised.

[...]

להלן ההחמרות העיקריות בעלון לצרכן. כמו כן קיימים עדכונים נוספים בעלון לצרכן שלא מפורטים בהודעה זו. (טקסט מסומן ברקע צהוב משמעותו **החמרה**, טקסט מסומן ברקע **ירוק** משמעותו עדכון וטקסט אדום עם קו חוצה משמעותו **מחיקה**)

[...]

### **אזהרה: סיכון מוגבר למוות אצל קשישים הסובלים ממחלת השיטיון**

חולים קשישים הסובלים מפסיכוזה הקשורה למחלת השיטיון (דמנציה) ומטופלים בתרופות אנטי-פסיכוטיות נמצאים בסיכון מוגבר למוות.

תרופה זו אינה מאושרת לטיפול בחולים עם פסיכוזה הקשורה לדמנציה.

[...]

## 2. לפני השימוש בתרופה אין להשתמש בתכשיר אם:

- אתה רגיש (אלרגי) לחומר הפעיל אילופרידון, או לכל אחד מהמרכיבים הנוספים אשר מכילה התרופה (אנא ראה סעיף 6 "מידע נוסף"). דווח על מקרים של הלם אלרגי, נפיחויות תת-עוריות ותגובות אלרגיות אחרות (אנא ראה סעיף 4 "תופעות לוואי").

[...]

## תופעות לוואי

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



### יש לפנות מיד לרופא אם מופיעות תופעות הלוואי הבאות:

- תגובה אלרגית קשה – התנפחות של הפה, השפתיים או הלשון, קוצר נשימה, גירוד, פריחה, חום או ירידה בלחץ הדם.
- מבוגרים הסובלים משיטיון ונוטלים תרופות אנטי פסיכוטיות אחרות כגון פנאפט, עלולים לסבול מתופעות לוואי המהוות סימן לשבץ כגון:
  - חולשה פתאומית, חוסר תחושה בפנים, ידיים או רגליים, דיבור לא ברור או ראייה מטושטשת. אם אחת מתופעות הלוואי אלו מופיעות, אפילו לזמן קצר, יש לגשת לרופא מיד.

תופעות לוואי שכיחות (frequent) – תופעות שמופיעות אצל לפחות משתמש אחד מתוך 100 תופעות לוואי שאינן שכיחות (infrequent) תופעות שמופיעות ב 10-1 משתמשים מתוך 1,000 תופעות לוואי נדירות (rare) תופעות שמופיעות אצל פחות ממשתמש אחד מתוך 1,000

### הפרעות במערכת הדם והלימפה:

תופעות לוואי שכיחות: תת-לחץ דם בעמידה, תת-לחץ דם, תופעות לוואי שאינן שכיחות: ירידה בהימוגלובין, אנמיה, אנמיה הנובעת מחוסר ברזל. תופעות לוואי נדירות: לויקופניה [ירידה במספר תאי דם לבנים (לויקוציטים) בדם], עלייה במספר התאים הנויטרופילים בדם, ירידה בהימטוקריט.

### הפרעות בלב:

תופעות לוואי שכיחות: קצב לב מהיר, דפיקות לב. תופעות לוואי נדירות: הפרעות בקצב הלב, חסם הולכה פרזדורי-חדרי דרגה 1, אי ספיקת לב (כולל גדשתית וחריפה)

### הפרעות באוזניים:

תופעות לוואי שאינן שכיחות: סחרחורת סיבובית (ורטיגו), צפצופים באוזניים.

### הפרעות אנדוקריניות:

תופעות לוואי שאינן שכיחות: תת-פעילות בלוטת התריס.

### הפרעות בעיניים:

תופעות לוואי שכיחות: ראייה מטושטשת, דלקת לחמית העין (כולל אלרגית). תופעות לוואי שאינן שכיחות: עין יבשה, דלקת של העפעפיים ושורשי הריסים, בצקת בעפעפיים, נפיחות בעין, קטרקט, עכירות בעדשת העין, אדמומיות (כולל הלחמית).

### הפרעות במערכת העיכול:

תופעות לוואי שכיחות: בחילה, יובש בפה, שלשול, אי-נוחות בבטן. תופעות לוואי שאינן שכיחות: דלקת בקיבה, הפרשת רוק מוגברת, אי-שליטה בהטלת צואה, כיבים בפה. תופעות לוואי נדירות: אפתות בפה, כיב תריסריון, בקע סרעפתי, חומציות יתר בקיבה, כיבים בשפתיים, דלקת הוושט כתוצאה מהחזר קיבתי-ושטי, דלקת רירית הפה (סטומטיטיס).

### הפרעות כלליות והפרעות באזור המתן:

תופעות לוואי שכיחות: כאב פרקים, תשישות, נוקשות בשרירי השלד.

תופעות לוואי שאינן שכיחות: בצקת (כללית, גומתית, עקב מחלות לב), קושי בהליכה, צמא.

תופעות לוואי נדירות: היפרתרמיה (חום יתר).

תופעות לוואי בשכיחות לא ידועה: רגישות (כוללת הלם אלרגי; נפיחויות תת-עוריות; היצרות בגרון; נפיחות בפה ובגרון; נפיחות בפנים, בשפתיים, בפה ובלשון; פריחה אורטיקריאלית; פריחה וגרד).

### הפרעות בכבד:

תופעות לוואי שאינן שכיחות: עימרון מרה.

### הפרעות מטבוליות ותזונתיות:

תופעות לוואי שכיחות: ירידה במשקל או עלייה במשקל.

תופעות לוואי שאינן שכיחות: תיאבון מוגבר, התייבשות, היפוקלמיה (אשלגן נמוך בדם), אצירת נוזלים.

### הפרעות בשרירי השלד וברקמות חיבור:

תופעות לוואי שכיחות: כאבי שרירים, עוויתות שרירים.

תופעות לוואי נדירות: פיתול צוואר.

### הפרעות במערכת העצבים:

תופעות לוואי שכיחות: סחרחורת, ישנוניות, הפרעות במערכת החוץ-פירמידלית (קשורה בעיקר לוויסות תנועות שריר רפלקסיות), רעד, רדמת (מצב של חוסר פעילות וחוסר תגובה).  
תופעות לוואי שאינן שכיחות: נימול, היפראקטיביות פסיכו-מוטורית, אי-שקט, שכחה (אובדן מלא או חלקי של הזיכרון או של היכולת לשלוף מידע המאוחסן בזיכרון), תנועות לא-רצוניות מהירות של העיניים.  
תופעות לוואי נדירות: תסמונת הרגל הקופצת.

### הפרעות פסיכיאטריות:

תופעות לוואי שכיחות: חוסר מנוחה, תוקפנות, אשליות.

תופעות לוואי שאינן שכיחות: עוינות, ירידה בתשוקה המינית, פרנויה (מחשבות שווא), חוסר יכולת להגיע לסיפוק מיני, מצב מבולבל, מאניה, קטטוניה (התנהגות מוטורית שהינה מאופיינת בירידה משמעותית בתגובתיות לסביבה), מצבי רוח, התקף חרדה, הפרעה כפייתית-טורדנית, בולימיה נרבוזה (הפרעה באכילה), דליריום, שתיית יתר פסיכולוגית, הפרעות שליטה בדחף, דיכאון קליני.

### הפרעות בכליות ובדרכי השתן:

תופעות לוואי שכיחות: אי-שליטה במתן שתן.

תופעות לוואי שאינן שכיחות: כאב בהשתנה, תכיפות בהשתנה, הרטבה, חצצת כליה.

תופעות לוואי נדירות: אצירת שתן, אי-ספיקת כליות חריפה.

### הפרעות במערכת הרבייה ובשדיים:

תופעות לוואי שכיחות: חוסר יכולת לפלוט זרע, הפרעה בזקפה.

תופעות לוואי שאינן שכיחות: כאב באשכים, היעדר או הפסקה של מחזור הווסת, כאבים בשדיים.

תופעות לוואי נדירות: אי-סדירות במחזור הווסת, גינקומסטיה, יתר וסת (דימומים מוגברים בווסת), דימום בין-מחזורי, דימום לאחר הבלות, דלקת ערמונית.

הפרעות במערכת הנשימה, בבית החזה ובמיצר בית החזה:

תופעות לוואי שכיחות: גודש באף, קוצר נשימה, דלקת של האף והגרונ, זיהום בדרכי הנשימה העליונות.

תופעות לוואי שאינן שכיחות: דימום מהאף, אסתמה, נזלת באף, גודש בסינוסים, יובש באף.

תופעות לוואי נדירות: יובש בגרון, תסמונת דום נשימה בשינה, קוצר נשימה במאמץ.

הפרעות בעור:

תופעות לוואי שכיחות: פריחה.

העלון לרופא והעלון לצרכן נשלחו למאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות [www.health.gov.il](http://www.health.gov.il) לצורך העלאתם לאתר, וניתן לקבל אותם מודפסים על ידי פניה לבעל הרישום מגאפארם בע"מ, ת.ד. 519 הוד השרון 45105

בברכה,

דיוויד וגנר – רוקח ממונה