|  |
| --- |
| הודעה על החמרה ( מידע בטיחות) בעלון לרופא  **תאריך \_\_13 July 2014 and 27 January 2015****שם תכשיר באנגלית**Seroquel 25mg:109 39 29313 00Seroquel 100mg: 109 40 29314 00Seroquel 200mg: 109 41 29315Seroquel 100mg:135 33 31257 00**שם בעל הרישום\_\_\_\_אסטרהזניקה(ישראל) בע"מ\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_** **פרטים על השינוי/ים המבוקש/ים** |
| **פרק בעלון** | **טקסט נוכחי** | **טקסט חדש** |
| **בעלון לרופא** |  |  |
|  **3. Warning Box ( before indication)** | **SEROQUEL is not approved for use in pediatric patients under ten years of age** | **SEROQUEL is not approved for use in pediatric patients under 18 years of age**  |
| **4.2 Posology and method of administration**  |  |   |
| **4.4 Special warnings and precautions for use** |  | ***Children and adolescents (10 to 17 years of age):***Seroquel is not recommended for use in children and adolescents below 18 years of age…. or may have different implications for children and adolescents (extrapyramidal symptoms and irritability)…. *Somnolence and dizziness:….* Patients experiencing somnolence of severe intensity may require more frequent contact for a minimum of 2 weeks from onset of somnolence, or until symptoms improve and treatment discontinuation may need to be considered. ***Orthostatic hypotension:***In patients who have a history of or are at risk for sleep apnea, and are receivingconcomitant central nervous system (CNS)depressants, quetiapine should be used withcaution ***Sever Neutropenia and agranulocytosis:…***Patients should be advised to immediately report the appearance of signs/symptoms consistent with agranulocytosis or infection (e.g., fever, weakness, lethargy, or sore throat) at any time during Seroquel therapy. Such patients should have a WBC count and an absolute neutrophil count (ANC) performed promptly, especially in the absence of predisposing factors***Constipation and intestinal obstruction:***…Caution should be exercised treating patients receiving other medications having anticholinergic(muscarinic) effects (see Section 4.4 Special warnings and special precautions .***Tardive dyskinesia***…The symptoms of tardive dyskinesia can worsen or even arise after discontinuation of treatment (see Section 4.8).***Elderly Patients with Dementia:*****…Anti-cholinergic (muscarinic) effects**Norquetiapine, an active metabolite of quetiapine, has moderate to strong affinity forseveral muscarinic receptor subtypes. This contributes to ADRs reflecting anticholinericeffects when quetiapine is used at recommended doses, when used concomitantly withother medications having anticholinergic effects, and in the setting of overdose. Quetiapineshould be used with caution in patients receiving medications having anti-cholinergic(muscarinic) effects. Quetiapine should be used with caution in patients with a currentdiagnosis or prior history of urinary retention, clinically significant prostatic hypertrophy,intestinal obstruction or related conditions, increased intraocular pressure or narrow angleglaucoma. (See Sections 4.5 Interaction with other medicinal products, 4.8 Undesirableeffects, 5.1 Pharmacodynamic properties, Mechanism of Action, and 4.9 Overdose). |
|  |  |
|  |  |
| **4.5 Interactions with other medicinal products and other forms of interaction** |  | …Caution should be exercised treating patients receiving other medications having anticholinergic(muscarinic) effects(see Section 4.4 Special warnings and special precautions…..  |
| **4.6 Pregnancy and lactation** | The safety and efficacy of SEROQUEL during human pregnancy have not been established Up to now there are no indications for harmfulness in animal tests, possible effects on the foetal eye have not been examined, though. Neonates exposed to antipsychotics (including quetiapine) during the third trimester of pregnancy are at risk of adverse reactions including extrapyramidal and/or withdrawal symptoms that may vary in severity and duration following delivery. There have been reports of agitation, hypertonia, hypotonia, tremor, somnolence, respiratory distress or feeding disorder. Consequently, newborns should be monitored carefully Therefore, SEROQUEL should only be used during pregnancy if the benefits justify the potential risks. Following pregnancies in which Seroquel was used, neonatal withdrawal symptoms were observed. There have been published reports of quetiapine excretion into human breast milk, however the degree of excretion was not consistent. Women who are breast feeding should therefore be advised to avoid breast feeding while taking quetiapine | *First trimester*The moderate amount of published data from exposed pregnancies (i.e. between 300-1000 pregnancy outcomes), including individual reports and some observational studies do not suggest an increased risk of malformations due to treatment. However, based on all available data, a definite conclusion cannot be drawn. Animal studies have shown reproductive toxicity (see section 5.3). Therefore, quetiapine should only be used during pregnancy if the benefits justify the potential risks.*Third trimester*Neonates exposed to antipsychotics (including quetiapine) during the third trimester of pregnancy are at risk of adverse reactions including extrapyramidal and/or withdrawal symptoms that may vary in severity and duration following delivery. There have been reports of agitation, hypertonia, hypotonia, tremor, somnolence, respiratory distress, or feeding disorder. Consequently, newborns should be monitored carefully. Breast-feedingBased on very limited data from published reports on quetiapine excretion into human breast milk, excretion of quetiapine at therapeutic doses appears to be inconsistent. Due to lack of robust data, a decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue Seroquel therapy taking into account the benefit of breast feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.FertilityThe effects of quetiapine on human fertility have not been assessed. Effects related to elevated prolactin levels were seen in rats, although these are not directly relevant to humans (see section 5.3 preclinical data). |
| **4.8 Undesirable effects**  | The most commonly reported Adverse Drug Reactions (ADRs) with Seroquel are somnolence, dizziness, dry mouth, mild asthenia, constipation, tachycardia, orthostatic hypotension, and dyspepsia.  | The most commonly reported Adverse Drug Reactions (ADRs) with quetiapine (≥10%)are somnolence, dizziness, headache,, dry mouth withdrawal (discontinuation) symptoms, elevations in serum triglyceride levels, elevations in total cholesterol (predominantly LDL cholesterol), decreases in HDL cholesterol, weight gain, decreased haemoglobin and extrapyramidal symptoms.  **Very Rare** -Exacerbation of pre-existing diabetes |
|  |  | Rare: Jaundice 6 Hepatitis (with or without Jandice) |
| **4.9 Overdose** |  | …Overdose could lead to QT-prolongation, seizures, status epilepticus, rhabdomyolysis, respiratory depression, urinary retention, confusion, delirium and/or agitation, coma and death……and anticholinergic effects8....Based on public literature, patients with delerium and agitation and a clear anticholinergic syndrome may be treated with physostigmine, 1-2 mg (under continuous ECG monitoring). This is not recommended as standard treatment, because of potential negative effect of physostigmine on cardiac conductance. Physostigmine may be used if there are no ECG aberrations. Do not use physostigmine in case of dysrhythmias, any degree of heart block or QRS-widening…  |
| **5.1 Pharmacodynamic properties** |  | Quetiapine also has low or no affinity for muscarinic receptors, while norquetiapine has moderate to high affinity for several muscarinic receptor subtypes which may explain anti-cholinergic (muscarinic)effects |
| **5.2 Pharmacokinetic properties** |  | **Special populations**GenderThe kinetics of quetiapine do not differ between men and women.Elderly The mean clearance of quetiapine in the elderly is approximately 30 to 50% lower than that seen in adults aged 18 to 65 years.Renal ImpairmentThe mean plasma clearance of quetiapine was reduced by approximately 25% in subjects with severe renal impairment (creatinine clearance less than 30 ml/min/1.73m2), but the individual clearance values are within the range for normal subjects.Hepatic ImpairmentThe mean quetiapine plasma clearance decreases with approx. 25% in persons with known hepatic impairment (stable alcohol cirrhosis). As quetiapine is extensively metabolised by the liver, elevated plasma levels are expected in the population with hepatic impairment. Dose adjustments may be necessary in these patients (see section 4.2). |
|  |   |  There was no evidence of genotoxicity……… In an embryofetal toxicity study in rabbits the foetal incidence of carpal/tarsal flexure was increased. This effect occurred in the presence of overt maternal effects such as reduced body weight gain. These effects were apparent at maternal exposure levels similar or slightly above those in humans at the maximal therapeutic dose. The relevance of this finding for humans is unknown.In a fertility study in rats, marginal reduction in male fertility and pseudopregnancy, protracted periods of diestrus, increased precoital interval and reduced pregnancy rate were seen. These effects are related to elevated prolactin levels and not directly relevant to humans because of species differences in hormonal control of reproduction  |

העלון, שבו מסומנים השינויים המבוקשים על רקע צהוב הועבר

 בדואר אלקטרוני בתאריך 13.07.2014

מצ"ב העלון, שבו מסומנות ההחמרות המבוקשות **על רקע צהוב**.

שינויים שאינם בגדר החמרות סומנו (בעלון) בצבע שונה. יש לסמן רק תוכן מהותי ולא שינויים במיקום הטקסט.

 X כל השינויים עולים בקנה אחד עם תנאי הרישום (תעודת הרישום, תעודת האיכות וטופס

 פרטי התכשיר העדכני).

 X כל הכתוב בהצעת העלון, תואם את תנאי הרישום.

X

בעלון לצרכן

|  |
| --- |
| **פרטים על השינוי/ים המבוקש/ים** |
| **פרק בעלון** | **טקסט נוכחי** | **טקסט חדש** |
| **אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בסרוקוואל לפני נטילת התרופה, יש לידע את הרופא אם:** |  | * אתה או מישהו מבני משפחתך סובל או סבל בעבר מבעיות בלב, כגון: בעיות בקצב הלב, קצב לב מהיר מאוד , החלשות שריר הלב או דלקת של הלב, או ממצא של QT מוארך בבדיקת א.ק.ג, או אם הנך נוטל תרופות המשפיעות על קצב הלב.
* יש לך או היה לך: מצב של הפסקות נשימה קצרות בעת שינת הלילה (נקרא דום נשימה- אפנאיה), והינך לוקח תרופות המאיטות את הפעילות המוחית הרגילה.
* יש לך או היה לך: מצב של חוסר יכולת לרוקן לגמרי את שלפוחית השתן (אצירת שתן), פרוסטטה מוגדלת, חסימת מעי או עליה בלחץ התוך עיני. אלו מצבים הנגרמים לעיתים על ידי תרופות (הנקראות אנטיכולנרגיות), המשפיעות על האופן בו תא עצב מתפקד במטרה לטפל במצב רפואי כלשהו.
 |
| **ידע את הרופא באופן מיידי אם הינך חש ב:** |  | * רמה נמוכה מאוד בספירת כדוריות דם לבנות, דבר שיתכן וידרוש הפסקת טיפול בסרוקואל ו/או מתן טיפול.
* עצירות עם כאב בטן מתמשך, או עצירות שלא הגיבה לטיפול תרופתי, הדבר יכול להוביל למצב חמור יותר של חסימת המעי.
* חום, סימנים של שפעת, כאב גרון או כל דלקת אחרת, כיוון שהדבר יכול להיות תוצאה של רמה נמוכה מאוד בספירת כדוריות דם לבנות, דבר שיתכן וידרוש הפסקת טיפול בסרוקואל ו/או מתן טיפול.
* עצירות עם כאב בטן מתמשך, או עצירות שלא הגיבה לטיפול תרופתי, הדבר יכול להוביל למצב חמור יותר של חסימת המעי.

מחשבות אובדניות והחמרה של דיכאון.* דיכאון והפרעות פסיכיאטריות חמורות נוספות ידועים כגורמי הסיכון הגבוהים ביותר לאובדנות. עליה במחשבות אובדניות יכולה להתרחש בתחילת הטיפול עם סרוקואל, כיוון שלוקח זמן עד שהתרןפה מתחילה לפעול, כשבויים לעיתים יותר מכך. עליה במחשבות אובדניות יכולה לקרות אם הטיפול בסרוקואל מופסק באופן פתאומי

עליה במשקל נצפתה אצל מטופלים שנטלו סרוקואל, יש לעקוב אחר המשקל באופן סדיר  |
| **אם אתה לוקח תרופות אחרות** |  | * תרופות (הנקראות אנטיכולינרגיות) המשפיעות על האופן בו תא עצב מתפקד במטרה לטפל במצבים רפואיים מסויימים.
 |
| **תופעות לוואי** | צהבת הצהבת העור ולובן הענייםדלקת הכבד | * דלקת הכבד עם או ללא צהבת (הצהבת העור/כף היד או לובן העיניים)
* שינויים ברמות של שומנים מסויימים (טריגליצרידים וכולסטרול)
* שינויים ברמות הורמון בלוטת התריס בדם
* ירידה במספר תאי דם מסוגים מסויימים
* עליה ברמת אנזימי הכבד הנמדדים בדם
* עליה ברמת ההורמון פרולקטין בדם. עליה בהורמון פרולקטין במקרים נדירים עלולה להוביל ל:

חזה נפוח בגברים ובנשים ומתן חלב באופן בלתי צפויהפסקת מחזור חודשי אצל נשים, או זמנים לא רגילים בהופעת המחזור* התקפי כפיון- תופעת לואי לא שכיחה
* תסמיני גמילה עלולים להתרחש בילודים של אמהות שנטלו סרוקואל בהריון- תופעת לואי בשכיחות לא ידועה

**תופעות לוואי אחרות****תופעות לוואי מאוד שכיחות (המשפעיות על יותר מאדם 1 מתוך 10 אנשים):*** שינויים ברמות של שומנים מסויימים (טריגליצרידים וכולסטרול)

**תופעות לוואי שכיחות (המשפיעות על פחות מאדם 1 מתוך 10 אנשים):*** שינויים ברמות הורמון בלוטת התריס בדם
* ירידה במספר של סוגים מסוימים של תאי דם
* עליה ברמת אנזימי הכבד הנמדדים בדם
* עליה ברמת ההורמון פרולקטין בדם. עליה בהורמון פרולקטין במקרים נדירים עלולה להוביל ל:

חזה נפוח בגברים ובנשים ומתן חלב באופן בלתי צפויהפסקת מחזור חודשי אצל נשים, או זמנים לא רגילים בהופעת המחזור **תופעות לוואי בילדים ומתבגרים****אותן תופעות לוואי שיתכנו במבוגרים יכולים להתרחש אצל ילדים ומתבגרים. תועפות הלוואי הבאות נראו בשכיחות גבוהה יותר בילדים ומתבגרים או שלא נראו במבוגרים.****תופעות לוואי מאוד שכיחות (המשפיעות על יותר מאדם 1 מתוך 10 אנשים):*** עליה ברמת ההורמון פרולקטין בדם. עליה בהורמון פרולקטין במקרים נדירים עלולה להוביל ל:

בנים ובנות- חזה נפוח ומתן חלב באופן בלתי צפויהפסקת מחזור חודשי אצל נשים, או זמנים לא רגילים בהופעת המחזור * עליה בתאבון
* הקאות
* בעיות בתנועות שרירים (קושי בהתחלת תנועה, רעד, תחושת חוסר מנוחה או קשיון שרירים ללא כאב).
* עליה בלחץ הדם

תופעות לוואי שכיחות (המשפיעות על פחות מאדם 1 מתוך 10 אנשים):* חולשה, התעלפות (יכול לגרום לנפילה)
* גודש באף
* רוגז

  |