

יוני 2019

רופא/ה נכבד/ה
רוקח/ת נכבד/ה שלום רב,

Seroquel XR 50/150/200/300/400 mg : התכשיר בעלון
prolonged-release tablets

הרכב:

Seroquel XR 50 mg contains 50 mg quetiapine (as quetiapine fumarate)
Excipient : 125.72 mg lactose monohydrate per tablet
Seroquel XR 150 mg contains 150 mg quetiapine (as quetiapine fumarate)
Excipient : 74.65 mg lactose monohydrate per tablet
Seroquel XR 200 mg contains 200 mg quetiapine (as quetiapine fumarate)
Excipient : 52.87 mg lactose monohydrate per tablet
Seroquel XR 300 mg contains 300 mg quetiapine (as quetiapine fumarate)
Excipient : 49.31 mg lactose monohydrate per tablet
Seroquel XR 400 mg contains 400 mg quetiapine (as quetiapine fumarate)
Excipient : 15.50 mg lactose monohydrate per tablet

התוויה:

Seroquel XR is indicated for the treatment of Schizophrenia.
Seroquel XR is effective in preventing relapse in stable schizophrenic patients who have been maintained on Seroquel XR.
Seroquel XR is indicated for the treatment of moderate to severe manic episodes associated with bipolar disorder.
Seroquel XR is indicated for the treatment of major depressive episodes in bipolar disorder. Treatment of acute mania associated with bipolar I disorder as monotherapy or in combination with lithium or sodium valproate.
Seroquel XR is indicated for preventing recurrence in bipolar disorder in patients whose manic, mixed or depressive episode has responded to quetiapine treatment, as monotherapy or in combination with lithium or sodium valproate.
Seroquel XR is indicated for add-on treatment of major depressive episodes in patients with Major Depressive Disorder (MDD) who have had sub-optimal response to antidepressant monotherapy. Prior to initiating treatment, clinicians should consider the safety profile of Seroquel XR.

חברת אסטרזהניקה ישראל מבקשת להודיע על עדכון עלון בהתאם להוראות משרד הבריאות בתאריך אפריל 2019.

העדכון העיקרי בעלון לרופא הוא:

4.4 Special warnings and precautions for use

Paediatric population:

Suicide/suicidal thoughts or clinical worsening:

In shorter-term placebo controlled clinical studies of patients with major depressive episodes in bipolar disorder an increased risk of suicide-related events was observed in young adult patients younger than 25 years of age who were treated with quetiapine as compared to those treated with placebo (3.0% vs. 0%, respectively). In clinical studies of patients with MDD the incidence of suicide-related events observed in young adult patients (younger than 25 years of age) was 2.1% (3/144) for quetiapine and 1.3% (1/75) for placebo. A population-based retrospective study of quetiapine for the treatment of patients with major depressive disorder showed an increased risk of self-harm and suicide in patients aged 25 to 64 years without a history of self-harm during use of quetiapine with other antidepressants.

Elderly patients with Parkinson's disease (PD)/parkinsonism

A population-based retrospective study of quetiapine for the treatment of patients with MDD, showed an increased risk of death during use of quetiapine in patients aged >65 years. This association was not present when patients with PD were removed from the analysis. Caution should be exercised if quetiapine is prescribed to elderly patients with PD.

4.8 Undesirable effects

SOC	Very Common	Common	Uncommon	Rare	Very rare	Not Known
Blood and lymphatic system disorders	Decreased haemoglobin ²²	Leucopenia ^{1, 28} , decreased neutrophil count, eosinophils increased ²⁷	Neutropenia ¹ , Thrombocytopenia, Anaemia, platelet count decreased ¹³	Agranulocytosis ²⁶		
Immune system disorders			Hypersensitivity (including allergic skin reactions)		Anaphylactic reaction ⁵	
Endocrine disorders		Hyperprolactinaemia ¹⁵ , decreases in total T ₄ ²⁴ , decreases in free T ₄ ²⁴ , decreases in total T ₃ ²⁴ , increases in TSH ²⁴	Decreases in free T ₃ ²⁴ , Hypothyroidism ²¹		Inappropriate antidiuretic hormone secretion	
Metabolism	Elevations in	Increased appetite,	Hyponatraemia ¹	Metabolic		

and nutritional disorders	serum triglyceride levels ^{10,30} Elevations in total cholesterol (predominantly LDL cholesterol) ^{11,30} Decreases in HDL cholesterol ^{17,30} , Weight gain ^{8,30}	blood glucose increased to hyperglycaemic levels ^{6, 30}	⁹ , Diabetes Mellitus ^{1,5} Exacerbation of pre-existing diabetes	syndrome ²⁹		
Psychiatric disorders		Abnormal dreams and nightmares, Suicidal ideation and suicidal behaviour ²⁰		Somnambulism and related reactions such as sleep talking and sleep related eating disorder		
Nervous system disorders	Dizziness ^{4, 16} , somnolence ^{2,1} ⁶ , headache, Extrapyramidal symptoms ^{1, 21}	Dysarthria	Seizure ¹ , Restless legs syndrome, Tardive dyskinesia ^{1, 5} , Syncope ^{4,16}			
Cardiac disorders		Tachycardia ⁴ , Palpitations ²³	QT prolongation ^{1,12, 18} Bradycardia ³²			
Eye disorders		Vision blurred				
Vascular disorders		Orthostatic hypotension ^{4,16}		Venous thromboembolism ¹		Stroke ³³
Respiratory, thoracic and mediastinal disorder		Dyspnoea ²³	Rhinitis			
Gastrointestinal disorders	Dry mouth	Constipation, dyspepsia, vomiting ²⁵	Dysphagia ⁷	Pancreatitis ¹ , Intestinal obstruction/Intestinal ileus		
Hepatobiliary disorders		Elevations in serum alanine aminotransferase (ALT) ³ ,	Elevations in serum aspartate aminotransferase (AST) ³	Jaundice ⁵ Hepatitis		

		Elevations in gamma-GT levels ³				
Skin and subcutaneous tissue disorders					Angioedema ⁵ , Stevens-Johnson syndrome ⁵	Toxic Epidermal Necrolysis, Erythema Multiforme Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)
Musculoskeletal and connective tissue disorders					Rhabdomyolysis	
Renal and urinary disorders			Urinary retention			
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions						Drug withdrawal syndrome neonatal ³¹
Reproductive system and breast disorders			Sexual dysfunction	Priapism, galactorrhoea, breast swelling, menstrual disorder		
General disorders and administration site conditions	Withdrawal (discontinuation) symptoms ^{1,9}	Mild asthenia, peripheral oedema, irritability, pyrexia		Neuroleptic malignant syndrome ¹ , hypothermia		
Investigations				Elevations in blood creatine phosphokinase ¹⁴		

Severe cutaneous adverse reactions (SCARs), including Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN), drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) have been reported in association with quetiapine treatment.

4.9 Overdose

Management of overdose

There is no specific antidote to quetiapine. In cases of severe signs, the possibility of multiple drug involvement should be considered, and intensive care procedures are recommended, including establishing and maintaining a patent airway, ensuring adequate oxygenation and ventilation, and monitoring and support of the cardiovascular system.

Based on public literature, patients with delirium 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.

Whilst the prevention of absorption in overdose has not been investigated, gastric lavage can be indicated in severe poisonings and if possible to perform within one hour of ingestion. The administration of activated charcoal should be considered.

In cases of quetiapine overdose refractory hypotension should be treated with appropriate measures such as intravenous fluids and/or sympathomimetic agents. Epinephrine and dopamine should be avoided, since beta stimulation may worsen hypotension in the setting of quetiapine-induced alpha blockade.

Close medical supervision and monitoring should be continued until the patient recovers.

In case of overdose with extended-release quetiapine there is a delayed peak sedation and peak pulse and prolonged recovery compared with IR Quetiapine overdose.

In case of a quetiapine extended-release overdose gastric bezoar formation has been reported and appropriate diagnostic imaging is recommended to further guide patient management.

Endoscopic pharmacobezoar removal has been performed successfully in some cases.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Clinical safety:

~~In placebo-controlled studies in elderly patients with dementia-related psychosis, the incidence of cerebrovascular adverse events per 100 patient years was not higher in quetiapine-treated patients than in placebo-treated patients.~~

In short-term, placebo-controlled clinical trials in schizophrenia and bipolar mania the aggregated incidence of extrapyramidal symptoms was similar to placebo (schizophrenia: 7.8% for quetiapine and 8.0% for placebo; bipolar mania: 11.2% for quetiapine and 11.4% for placebo). Higher rates of extrapyramidal symptoms were seen in quetiapine treated patients compared to those treated with placebo in short-term, placebo-controlled clinical trials in MDD and bipolar depression. In short-term, placebo-controlled bipolar depression trials the aggregated incidence of extrapyramidal symptoms was 8.9% for quetiapine compared to

3.8% for placebo. In short-term, placebo-controlled monotherapy clinical trials in major depressive disorder the aggregated incidence of extrapyramidal symptoms was 5.4% for Seroquel XR and 3.2% for placebo. In a short-term placebo-controlled monotherapy trial in elderly patients with major depressive disorder, the aggregated incidence of extrapyramidal symptoms was 9.0% for Seroquel XR and 2.3% for placebo. In both bipolar depression and MDD, the incidence of the individual adverse events (e.g. akathisia, extrapyramidal disorder, tremor, dyskinesia, dystonia, restlessness, muscle contractions involuntary, psychomotor hyperactivity and muscle rigidity) did not exceed 4% in any treatment group.

העדכון העיקרי בעלון לצרכן הוא:

2. לפני השימוש בתרופה

אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בסרוקואל XR

לפני הטיפול בסרוקואל XR ספר לרופא אם:

- יש לך לחץ דם נמוך.
- הינך סובל מבעיות בכבד.
- היו לך אי פעם פרכוסים (כפיון).
- היה לך שבץ, בעיקר אם הנך קשיש.
- הייתה לך בעבר ספירת תאי דם לבנים נמוכה (אשר יכולה להיגרם או יכולה לא להיגרם כתוצאה משימוש בתרופות אחרות).
- אתה או מישהו מבני משפחתך סובל או סבל בעבר מבעיות בלב, כגון הפרעות בקצב לב, החלשות או דלקת של שריר הלב או אם הנך נוטל תרופות המשפיעות על קצב הלב.
- יש לך או לבן משפחתך היסטוריה רפואית של קרישי דם, כיון שתרופות מסוג זה מעורבות ביצירת קרישי דם.
- הנך סובל מסוכרת או אם הנך בקבוצת סיכון לחלות בסוכרת. במקרה כזה, ייתכן והרופא יבדוק את רמות הסוכר בדמך בזמן שאתה מטופל בסרוקואל XR.
- אין ליטול סרוקואל XR אם הנך קשיש עם שיטיון (דמנציה), כיוון שסרוקואל XR עלולה להגביר את הסיכון לשבץ, או במקרים מסוימים עלולה להגביר את הסיכון למוות אצל קשישים עם דמנציה.
- **הנך קשיש הסובל ממחלת פרקינסון/פרקינסוניזם**
- יש לך או היה לך: מצב של הפסקות נשימה קצרות בעת שינת הלילה (נקרא דום נשימה - אפניאה) ואתה נוטל תרופות אשר מאטות את הפעילות הרגילה של המוח
- יש לך או היה לך: מצב של חוסר יכולת לרוקן לגמרי את שלפוחית השתן (אצירת שתן), פרוסטטה מוגדלת, חסימת מעי או עלייה בלחץ התוך עיני. אלו מצבים הנגרמים לעיתים על-ידי תרופות (הנקראות אנטיכולינרגיות), המשפיעות על האופן בו תא עצב מתפקד במטרה לטפל במצב רפואי כלשהו.
- יש לך היסטוריה של התמכרות לאלכוהול או לתרופות.

ידע את הרופא בהקדם האפשרי אם הנך חש באחד מהבאים לאחר נטילת סרוקואל XR:

- חום, סימנים של שפעת, כאב גרון או כל דלקת אחרת, כיוון שהדבר יכול להיות תוצאה של רמה נמוכה מאוד בספירת כדוריות דם לבנות, דבר שייתכן וידרוש הפסקת טיפול בסרוקואל XR 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 ידוע כגור הסיכון למחשבות אובדניות. עלייה במחשבות אובדניות יכולה להתרחש בתחילת הטיפול עם סרוקואל, כיוון שלוקח זמן עד שהתרופה מתחילה לפעול, כשבועיים ולעיתים יותר מכך.
מחשבות אלה יותר נפוצות בקרב מבוגרים צעירים. מידע ממחקרים קליניים מראה עליה בסיכון למחשבות אובדניות ו/או התנהגות אובדנית בקרב מבוגרים צעירים מתחת לגיל 25 שנים הסובלים מדכאון.
במידה ויש לך מחשבות אובדניות, יש לפנות מיידית לרופא או לבית חולים. שיתוף תחושת הדכאון עם קרוב משפחה או חבר קרוב יכול לסייע, ויש להפנותם לקרוא עלון זה. תוכל לבקש מהם לומר לך במידה והם חשים כי הדכאון מחמיר או שהם מודאגים משינויים בהתנהגות שלך.
- **תסמונת DRESS – תסמונת הרגישות התרופתית עם אאזינופיליה ותסמינים מערכתיים**
פריחה ממושטת, חום גבוה, עלייה ברמת אנזימי כבד, אאזינופיליה, בלוטות לימפה מוגדלות ומעורבות של איברים נוספים. במידה והנך סובל מתסמינים אלה יש להפסיק מיד לטול סרוקואל XR ולדווח לרופא או לפנות לטיפול רפואי.
עלייה במשקל

4. תופעות לוואי

- תופעות לוואי לא שכיחות** (מופיעות בפחות מאדם 1 מתוך 100 אנשים):
- פרכוסים או עוויתות
 - **תגובות אלרגיות שיכולות לכלול גושים מורמים על העור, נפיחות בעור ונפיחות מסביב לפה**
 - תסמונת הרגליים העצבניות (תחושה לא נעימה ברגליים)
 - קשיים בבליעה
 - **תנועות לא נשלטות, בעיקר של הפנים והלשון**
 - קשיים בתפקוד מיני
 - שינוי הפעילות החשמלית של הלב שנראית בבדיקת ECG (הארכת מקטע QT)
 - קצב לב איטי מהרגיל, דבר שיכול לקרות בתחילת הטיפול, ויכול להיות קשור ללחץ דם נמוך ולהתעלפויות
 - התפתחות סוכרת, או החמרה בסוכרת קיימת
 - קשיים במתן שתן
 - גודש באף
 - התעלפות (עלול לגרום לנפילות)
 - ירידה בכמות של תאי דם אדומים
 - ירידה בכמות של נתרן בדם
- תופעות לוואי נדירות** (מופיעות בפחות מאדם 1 מתוך 1000 אנשים):
- שילוב של חום, הזעה, נוקשות שרירים, עייפות חריפה או עילפון, עלייה גדולה בלחץ הדם או בדפיקות הלב (neuroleptic malignant syndrome)
 - **הצהבה של העור והעיניים (צהבת)**
 - **דלקת בכבד (צהבת)**
 - זקפה ארוכה וכואבת
 - **נפיחות בשד ויצור חלב בלתי צפוי**
 - קרישי דם בוורידים, במיוחד ברגליים (מתבטא בנפיחות, כאב ואדמומיות של הרגל), העלולים להגיע עם זרם הדם לריאות ולגרום כאבי חזה וקשיי נשימה. אם אתה מבחין באחד מהתסמינים האלה יש לפנות מיידית לקבלת סיוע רפואי
 - שיבוש בהופעת המחזור החודשי בנשים

- הליכה, דיבור, אכילה ופעילויות אחרות בעת שינה
- ירידה בטמפרטורת הגוף (היפותרמיה)
- דלקת הלב, לב, דלקת הלב
- מצב בו יש שילוב של שלושה או יותר מהתסמינים הבאים: עלייה בשומן הבטני, ירידה ברמת "הכולסטרול הטוב" (HDL-C), עלייה ברמות טריגליצרידים בדם, לחץ דם גבוה ועלייה בסוכר בדם (מטבוליק סינדרום)
- שילוב של חום, תסמינים דמויי שפעת, כאב גרון, כיבים בפה או כל זיהום אחר יחד עם ספירה מאוד נמוכה של תאי דם לבנים, מצב הנקרא אגרנולוציטוזיס
- חסימת מעי
- עלייה ברמות קראטינין פוספוקינאז בדם

תופעות לוואי ששכיחותן אינה ידועה:

- פריחה בעור עם נקודות אדומות לא סדירות
- תגובה אלרגית חריפה פתאומית עם תסמינים כגון חום ושלפוחיות על העור וקילוף העור
- תסמיני גמילה עלולים להתרחש בילודים של אמהות שנטלו סרוקואל בהיריון
- שבץ

העלונים מפורסמים במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות, וניתן לקבלם מודפסים על ידי פניה לבעל הרישום.

בכבוד רב,

קארין קנבל דובסון
רוקחת ממונה
אסטרזהניקה (ישראל) בע"מ

אסטרזהניקה (ישראל) בע"מ, ת.ד. 1455, הוד השרון 4524075
טלפון 09-7406528 פקס 09-7406527