

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Quetiapin Retard Sandoz 50 mg tabletten met verlengde afgifte  
Quetiapin Retard Sandoz 200 mg tabletten met verlengde afgifte  
Quetiapin Retard Sandoz 300 mg tabletten met verlengde afgifte  
Quetiapin Retard Sandoz 400 mg tabletten met verlengde afgifte

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

*50 mg:*

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 50 mg quetiapine (als quetiapinefumaraat).

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 14,2 mg lactose (watervrij).

*200 mg:*

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 200 mg quetiapine (als quetiapinefumaraat).

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 56,8 mg lactose (watervrij).

*300 mg:*

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 300 mg quetiapine (als quetiapinefumaraat).

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 85,3 mg lactose (watervrij).

*400 mg:*

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 400 mg quetiapine (als quetiapinefumaraat).

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 113,7 mg lactose (watervrij).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met verlengde afgifte.

*50 mg:*

Witte tot crèmekleurige, ronde biconvexe tablet, met een diameter van 7,1 mm en 3,2 mm dik, met opschrift '50' aan één zijde.

*200 mg:*

Witte tot crèmekleurige, ovalen biconvexe tablet, 15,2 mm lang, 7,7 mm breed en 4,8 mm dik, met opschrift '200' aan één zijde.

*300 mg:*

Witte tot crèmekleurige, ovalen biconvexe tablet, 18,2 mm lang, 8,2 mm breed en 5,4 mm dik, met opschrift '300' aan één zijde.

*400 mg:*

Witte tot crèmekleurige, ovalen biconvexe tablet, 20,7 mm lang, 10,2 mm breed en 6,3 mm dik, met opschrift '400' aan één zijde.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Quetiapin Retard Sandoz is geïndiceerd voor:

- de behandeling van schizofrenie.
- de behandeling van bipolaire stoornis:
  - voor de behandeling van matige tot ernstige manische episodes bij bipolaire stoornis
  - voor de behandeling van majeure depressieve episodes bij bipolaire stoornis
  - voor de preventie van recidieven van manische of depressieve episodes bij patiënten met bipolaire stoornis die eerder reageerden op behandeling met quetiapine.
- als toegevoegde behandeling van majeure depressieve episodes bij patiënten met majeure depressieve aandoening die een suboptimale respons vertoonden op monotherapie met antidepressiva (zie rubriek 5.1). Artsen moeten het veiligheidsprofiel van quetiapine in overweging nemen voorafgaand aan het instellen van de behandeling (zie rubriek 4.4).

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

Voor iedere indicatie is er een ander doseringsschema. Het moet daarom gegarandeerd worden dat patiënten duidelijke informatie ontvangen over de juiste dosis voor hun aandoening.

#### **Volwassenen:**

#### **Voor de behandeling van schizofrenie en matige tot ernstige manische episodes bij bipolaire stoornis**

Quetiapin Retard Sandoz moet minstens één uur voorafgaand aan de maaltijd worden toegediend. De dagdosis bij het begin van de therapie is 300 mg op dag 1 en 600 mg op dag 2. De aanbevolen dagdosis is 600 mg. Indien klinisch gerechtvaardigd, kan de dosis echter worden verhoogd tot 800 mg per dag. De dosis moet worden aangepast binnen het werkzame dosisbereik van 400 mg tot 800 mg per dag, afhankelijk van de klinische respons en verdraagbaarheid van de patiënt. Voor onderhoudstherapie bij schizofrenie is er geen dosisaanpassing vereist.

#### **Voor de behandeling van majeure depressieve episodes bij bipolaire stoornis**

Quetiapin Retard Sandoz moet worden toegediend voor het slapengaan. De totale dagdosis voor de eerste vier dagen van de therapie is 50 mg (dag 1), 100 mg (dag 2), 200 mg (dag 3) en 300 mg (dag 4). De aanbevolen dagdosis is 300 mg. In klinische studies is geen bijkomend voordeel waargenomen in de groep van 600 mg in vergelijking met de groep van 300 mg (zie rubriek 5.1). Individuele patiënten kunnen baat hebben bij een dosis van 600 mg. Doses die hoger zijn dan 300 mg, moeten worden geïnitieerd door artsen die ervaring hebben in de behandeling van bipolaire stoornis. In het geval dat er bij een individuele patiënt problemen optreden betreffende de verdraagbaarheid, hebben klinische studies uitgewezen dat een dosisverlaging tot minimaal 200 mg in overweging kan worden genomen.

#### **Voor de preventie van recidieven bij bipolaire stoornis**

Ter voorkoming van recidieven van manische, gemengde of depressieve episodes in het kader van bipolaire stoornis, moeten patiënten die reageerden op Quetiapin Retard Sandoz voor de

acute behandeling van bipolaire stoornis, de behandeling met Quetiapin Retard Sandoz met dezelfde dosis voortzetten toegediend voor het slapengaan. De dosis Quetiapin Retard Sandoz kan, binnen een dosisbereik van 300 mg tot 800 mg/dag, worden aangepast afhankelijk van de klinische respons en verdraagbaarheid van de individuele patiënt. Het is belangrijk dat de laagst mogelijke werkzame dosis wordt gebruikt voor onderhoudsbehandeling.

### **Voor toegevoegde behandeling van majeure depressieve episodes bij majeure depressieve aandoening**

Quetiapin Retard Sandoz moet worden toegediend voor het slapengaan.

De dagdosis bij het begin van de therapie is 50 mg op dag 1 en 2, en 150 mg op dag 3 en 4.

In kortetermijnstudies werd een antidepressief effect waargenomen bij 150 en 300 mg/dag als toegevoegde behandeling (met amitriptyline, bupropion, citalopram, duloxetine, escitalopram, fluoxetine, paroxetine, sertraline en venlafaxine - zie rubriek 5.1) en bij 50 mg/dag tijdens kortetermijnstudies met monotherapie.

Bij hogere doses is er een verhoogd risico op bijwerkingen. Artsen moeten derhalve garanderen dat de laagst mogelijke werkzame dosis wordt gebruikt voor de behandeling, te beginnen met 50 mg/dag. De noodzaak voor een dosisverhoging van 150 naar 300 mg/dag moet worden gebaseerd op de beoordeling van de individuele patiënt.

### ***Overstappen van Quetiapine tabletten met onmiddellijke afgifte:***

Voor een gebruiksvriendelijkere dosis, kunnen patiënten die momenteel worden behandeld met gedeelde doses van Quetiapine tabletten met onmiddellijke afgifte worden overgezet op Quetiapin Retard Sandoz met de equivalente totale dagdosis eenmaal per dag.

Individuele aanpassingen van de dosis kunnen noodzakelijk zijn.

### ***Ouderen:***

Zoals bij andere antipsychotica en antidepressiva moet Quetiapin Retard Sandoz bij ouderen met voorzichtigheid worden gebruikt, met name gedurende de initiële doseringsperiode. Het kan nodig zijn om de dosistitratie van Quetiapin Retard Sandoz langzamer te laten verlopen en een lagere therapeutische dagdosis te gebruiken dan bij jongere patiënten. Bij oudere patiënten was de gemiddelde plasmaklaring van quetiapine 30% tot 50% lager dan bij jongere patiënten. Oudere patiënten moeten worden gestart met 50 mg/dag. De dosis kan verhoogd worden in stappen van 50 mg/dag tot een werkzame dosis, afhankelijk van de klinische respons en de verdraagbaarheid van de individuele patiënt.

Bij oudere patiënten met depressieve episodes bij majeure depressieve aandoening moet de dosering beginnen met 50 mg/dag op dagen 1-3, en verhoogd worden tot 100 mg/dag op dag 4 en tot 150 mg/dag op dag 8. De laagste werkzame dosis, te beginnen vanaf 50 mg/dag, moet gebruikt worden. Als het, op basis van een evaluatie van de individuele patiënt, nodig is om de dosis te verhogen tot 300 mg/dag, mag dit niet gebeuren voorafgaand aan dag 22 van de behandeling.

De werkzaamheid en de veiligheid bij patiënten ouder dan 65 jaar met depressieve episodes in het kader van bipolaire stoornis werden niet geëvalueerd.

### ***Pediatrische patiënten***

Quetiapin Retard Sandoz wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar, omdat er onvoldoende gegevens bestaan om het gebruik in deze leeftijdsgroep te ondersteunen. Het beschikbare bewijs uit placebogecontroleerde klinische studies kunt u vinden in rubrieken 4.4, 4.8, 5.1 en 5.2.

### ***Verminderde nierfunctie:***

Er is geen dosisaanpassing vereist bij patiënten met een verminderde nierfunctie.

### ***Verminderde leverfunctie:***

Quetiapine wordt uitgebreid gemetaboliseerd door de lever. Bijgevolg moet Quetiapin Retard Sandoz met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een bekende verminderde leverfunctie, in het bijzonder tijdens de initiële doseringsperiode. Bij patiënten met een verminderde leverfunctie moet de behandeling gestart worden met 50 mg/dag. De dosis kan verhoogd worden in stappen van 50 mg/dag tot een werkzame dosis, afhankelijk van de klinische respons en de verdraagbaarheid van de individuele patiënt.

#### Wijze van toediening

Quetiapin Retard Sandoz moet eenmaal per dag toegediend worden, zonder voedsel. De tabletten moeten in hun geheel ingeslikt worden en mogen niet gedeeld, gekauwd of geplet worden.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Gelijktijdige toediening van cytochroom P450 3A4 remmers, zoals hiv-proteaseremmers, azool-antimycotica, erythromycine, clarithromycine en nefazodon, is gecontra-indiceerd. (Zie rubriek 4.5).

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Omdat Quetiapin Retard Sandoz verschillende indicaties heeft, moet het veiligheidsprofiel in overweging worden genomen met betrekking tot de diagnose van de individuele patiënt en de dosis die wordt toegediend.

De werkzaamheid en veiligheid op lange termijn bij patiënten met majeure depressieve aandoening werden niet geëvalueerd als toegevoegde behandeling, maar de werkzaamheid en veiligheid op lange termijn werden geëvalueerd bij volwassen patiënten als monotherapie (zie rubriek 5.1).

#### **Pediatrische patiënten**

Quetiapine wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar, omdat er onvoldoende gegevens bestaan om het gebruik in deze leeftijdsgroep te ondersteunen. Klinische studies met quetiapine hebben aangetoond dat er naast het bekende veiligheidsprofiel dat werd geïdentificeerd bij volwassenen (zie rubriek 4.8), bepaalde bijwerkingen optraden in een hogere frequentie bij kinderen en adolescenten dan bij volwassenen (toegenomen eetlust, verhogingen van serumprolactine, braken, rhinitis en syncope) of andere implicaties kunnen hebben voor kinderen en adolescenten (extrapiramidale symptomen en prikkelbaarheid) en er werd één bijwerking geïdentificeerd die niet eerder werd waargenomen in studies met volwassenen (verhoogde bloeddruk). Bij kinderen en adolescenten werden ook veranderingen in de schildklierfunctietesten waargenomen.

Bovendien werden de veiligheidsimplicaties op lange termijn van de behandeling met quetiapine op de groei en de maturatie niet onderzocht na 26 weken. De implicaties op lange termijn op de cognitieve en gedragsontwikkeling zijn niet bekend.

In placebogecontroleerde klinische studies met kinderen en adolescenten patiënten, werd quetiapine in verband gebracht met een verhoogde incidentie van extrapiramidale symptomen in vergelijking met placebo bij patiënten die behandeld werden voor schizofrenie, bipolaire manie en bipolaire depressie (zie rubriek 4.8).

#### **Zelfmoord/zelfmoordgedachten of klinische verergering**

Depressie is in verband gebracht met een verhoogd risico op zelfmoordgedachten, zelfverminking en zelfmoord (suïciderelateerde voorvallen). Dit risico blijft aanwezig totdat significante remissie optreedt. Omdat verbetering mogelijk niet optreedt tijdens de eerste behandelingsweken, moeten de patiënten nauwlettend in de gaten worden gehouden totdat verbetering optreedt. Uit algemene klinische ervaring blijkt dat het risico op zelfmoord kan toenemen in de vroege stadia van het herstel.

Bovendien moeten artsen rekening houden met het mogelijke risico op suïciderelateerde gebeurtenissen na plotselinge stopzetting van de behandeling met quetiapine, omwille van de bekende risicofactoren voor de ziekte die behandeld wordt.

Andere psychiatrische aandoeningen waarvoor quetiapine wordt voorgeschreven, kunnen ook in verband worden gebracht met een verhoogd risico op suïciderelateerde gebeurtenissen. Bovendien kunnen deze aandoeningen comorbide zijn met majeure depressieve episodes. Dezelfde voorzorgen die in acht genomen worden bij de behandeling van patiënten met majeure depressieve episodes, moeten bijgevolg in acht genomen worden bij de behandeling van patiënten met andere psychiatrische aandoeningen.

Patiënten met een voorgeschiedenis van suïciderelateerde voorvallen, of patiënten die blijken te geven van significante zelfmoordgedachten vóór het begin van de behandeling, lopen een groter risico op zelfmoordgedachten of -pogingen en moeten tijdens de behandeling zorgvuldig worden opgevolgd. Een meta-analyse van placebogecontroleerde klinische studies naar antidepressiva bij volwassen patiënten met psychiatrische stoornissen bracht een verhoogd risico op zelfmoordgedrag onder antidepressiva aan het licht in vergelijking met placebo bij patiënten jonger dan 25 jaar.

Nauwlettend toezicht op patiënten en in het bijzonder diegenen met een hoog risico is belangrijk, vooral in het begin van de behandeling en bij dosiswijzigingen. Patiënten (en zorgverleners van patiënten) moeten op de hoogte worden gebracht van de noodzaak om te letten op klinische verergering, zelfmoordgedrag of zelfmoordgedachten en ongewone gedragsveranderingen en de noodzaak om onmiddellijk medisch advies in te winnen als deze symptomen zich voordoen.

In placebogecontroleerde klinische kortetermijnstudies bij patiënten met majeure depressieve episodes bij bipolaire stoornis werd een verhoogd risico op suïciderelateerde voorvallen waargenomen bij jongvolwassenen (jonger dan 25 jaar) die behandeld werden met quetiapine in vergelijking met patiënten die behandeld werden met placebo (respectievelijk 3,0% vs. 0%). In klinische studies bij patiënten met majeure depressieve aandoening bedroeg de incidentie van suïciderelateerde voorvallen bij jongvolwassenen (jonger dan 25 jaar) 2,1% (3/144) voor quetiapine en 1,3% (1/75) voor placebo. In een op populatie gebaseerde retrospectieve studie met quetiapine voor de behandeling van patiënten met unipolaire depressie werd een verhoogd risico op zelfverminking en zelfmoord waargenomen bij patiënten van 25 tot 64 jaar zonder voorgeschiedenis van zelfverminking tijdens het gebruik van quetiapine en andere antidepressiva.

### ***Metabool risico***

Vanwege het tijdens klinische studies waargenomen risico op verslechtering van hun metabool profiel, waaronder veranderingen in gewicht, bloedglucose (zie hyperglykemie) en lipiden, moeten de metabole parameters van de patiënt worden beoordeeld bij het titreren van de behandeling en veranderingen in deze parameters moeten regelmatig worden gecontroleerd tijdens het verloop van de behandeling. Een verslechtering van deze parameters moet op een klinisch verantwoorde wijze behandeld worden (zie ook rubriek 4.8).

### ***Extrapiramidale symptomen***

In placebogecontroleerde klinische studies bij volwassen patiënten werd quetiapine in verband gebracht met een verhoogde incidentie van extrapiramidale symptomen in vergelijking met placebo bij patiënten die behandeld werden voor majeure depressieve episodes bij bipolaire stoornis en majeure depressieve aandoening (zie rubrieken 4.8 en 5.1).

Het gebruik van quetiapine werd in verband gebracht met de ontwikkeling van acathisie, die gekenmerkt wordt door een subjectief onaangename of beangstigende rusteloosheid en de drang om veel te bewegen, vaak in combinatie met het onvermogen om stil te zitten of te staan. De meeste kans hierop bestaat in de eerste weken van de behandeling. Bij patiënten die deze symptomen ontwikkelen, kan een verhoging van de dosis schadelijk zijn.

### ***Tardieve dyskinesie***

Als de tekenen en symptomen van tardieve dyskinesie optreden, moet een dosisverlaging of een stopzetting van de behandeling met quetiapine overwogen worden. De symptomen van tardieve dyskinesie kunnen verergeren of zelfs optreden na stopzetting van de behandeling (zie rubriek 4.8).

### ***Slaperigheid en duizeligheid***

De behandeling met quetiapine werd in verband gebracht met slaperigheid en aanverwante symptomen, zoals sedatie (zie rubriek 4.8). In klinische studies voor de behandeling van patiënten met bipolaire depressie en majeure depressieve aandoening, begon dit gewoonlijk binnen de eerste 3 dagen van de behandeling en de intensiteit was voornamelijk mild tot matig. Patiënten die ernstige slaperigheid ondervinden, kunnen vaker contact nodig hebben gedurende een minimale periode van 2 weken vanaf het begin van de slaperigheid, of totdat de symptomen verbeteren en het kan nodig zijn om een stopzetting van de behandeling te overwegen.

### ***Orthostatische hypotensie***

De behandeling met quetiapine werd in verband gebracht met orthostatische hypotensie en gerelateerde duizeligheid (zie rubriek 4.8) die, zoals de slaperigheid, gewoonlijk begint tijdens de initiële dosistitratieperiode. Dit kan het optreden van accidentele verwondingen (vallen) verhogen, vooral bij de oudere populatie. Bijgevolg moet patiënten geadviseerd worden om voorzichtig te zijn totdat ze vertrouwd zijn met de mogelijke effecten van het geneesmiddel.

Quetiapine moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een bekende cardiovasculaire ziekte, een cerebrovasculaire ziekte of andere aandoeningen die predisponeren voor hypotensie. Een dosisverlaging of een meer geleidelijke titratie moet overwogen worden in geval van orthostatische hypotensie, in het bijzonder bij patiënten met een onderliggende cardiovasculaire ziekte.

### ***Slaapapneusyndroom***

Bij patiënten die quetiapine gebruiken, is slaapapneusyndroom gemeld. Voorzichtigheid is geboden als quetiapine gebruikt wordt bij patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen krijgen die het centrale zenuwstelsel onderdrukken en die een voorgeschiedenis van of een risico op slaapapneu hebben, zoals patiënten met overgewicht/obesitas of mannen.

### ***Convulsies***

In gecontroleerde klinische studies was er geen verschil in de incidentie van convulsies onder de patiënten die behandeld werden met quetiapine of placebo. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de incidentie van convulsies bij patiënten met een voorgeschiedenis van aandoeningen met convulsies. Zoals ook bij andere antipsychotica, wordt voorzichtigheid aanbevolen bij de behandeling van patiënten met een voorgeschiedenis van convulsies (zie rubriek 4.8).

### ***Maligne neurolepticasyndroom***

Maligne neurolepticasyndroom werd in verband gebracht met behandeling met antipsychotica, waaronder quetiapine (zie rubriek 4.8). Klinische manifestaties zijn hyperthermie, een gewijzigde mentale toestand, spierrigiditeit, autonome instabiliteit en verhoogd creatinefosfokinase. In een dergelijk geval moet de behandeling met quetiapine stopgezet worden en moet een aangepaste medische behandeling worden gegeven.

### ***Ernstige neutropenie en agranulocytose***

Ernstige neutropenie (aantal neutrofielen  $<0,5 \times 10^9 /l$ ) werd gemeld in klinische studies met quetiapine. De meeste gevallen van ernstige neutropenie traden op binnen enkele maanden na het begin van de behandeling met quetiapine. Er was geen aanwijsbaar verband met de dosis. Tijdens de postmarketingervaring zijn er een aantal gevallen gemeld met een fatale afloop. Mogelijke risicofactoren voor neutropenie zijn een vooraf bestaand laag aantal witte bloedcellen en een voorgeschiedenis van geneesmiddelengeïnduceerde neutropenie. Sommige gevallen deden zich echter voor bij patiënten zonder vooraf bestaande risicofactoren. Quetiapine moet stopgezet worden bij patiënten met een aantal neutrofielen  $<1,0 \times 10^9/l$ . De patiënten moeten geobserveerd worden voor tekenen en symptomen van infectie en het aantal neutrofielen moet opgevolgd worden (totdat dit aantal hoger dan  $1,5 \times 10^9/l$  is) (zie rubriek 5.1).

Neutropenie moet worden overwogen bij patiënten die een infectie of koorts vertonen, in het bijzonder wanneer er geen duidelijke predisponerende factor(en) is (zijn) en moet worden behandeld zoals klinisch aangewezen.

Patiënten moet worden geadviseerd om tekenen/symptomen die overeenkomen met agranulocytose of infectie (bijvoorbeeld koorts, zwakte, lethargie of keelpijn) op enig moment tijdens de behandeling met quetiapine onmiddellijk te melden. Het aantal witte bloedcellen en het absoluut aantal neutrofielen van deze patiënten moeten zo snel mogelijk gemonitord worden, in het bijzonder in afwezigheid van predisponerende factoren.

### ***Anticholinerge (muscarine) effecten***

Norquetiapine, een actieve metabooliet van quetiapine, heeft een matig tot sterke affiniteit voor diverse subtypes van muscarinereceptoren. Dit draagt bij aan bijwerkingen die een gevolg zijn van anticholinerge effecten wanneer quetiapine wordt gebruikt in de aanbevolen doseringen, wanneer het gelijktijdig gebruikt wordt met andere geneesmiddelen die anticholinerge effecten hebben, en in geval van overdosering. Voorzichtigheid is geboden als quetiapine gebruikt wordt bij patiënten die geneesmiddelen krijgen met anticholinerge (muscarine) effecten. Voorzichtigheid is geboden als quetiapine gebruikt wordt bij patiënten met een huidige diagnose of een voorgeschiedenis van urineretentie, klinisch significante prostaathypertrofie, darmobstructie of aanverwante aandoeningen, verhoogde intra-oculaire druk of nauwehoekglaucoom. (Zie rubrieken 4.5, 4.8, 5.1 en 4.9)

### ***Interacties***

Zie ook rubriek 4.5.

Het gelijktijdige gebruik van quetiapine met een sterke leverenzyminductor zoals carbamazepine of fenytoïne, verlaagt aanzienlijk de plasmaconcentraties van quetiapine, wat de werkzaamheid van de behandeling met quetiapine kan beïnvloeden. Bij patiënten die een leverenzyminductor krijgen, mag de behandeling met quetiapine alleen gestart worden als de arts meent dat de voordelen van quetiapine opwegen tegen de risico's van het staken van de leverenzyminductor. Het is belangrijk dat elke verandering in de inductor geleidelijk gebeurt, en indien nodig, vervangen wordt door een niet-inductor (bijv. natriumvalproaat).

### ***Gewicht***

Gewichtstoename werd gemeld bij patiënten die behandeld werden met quetiapine, en dit moet opgevolgd en behandeld worden zoals klinisch aangewezen en in overeenstemming met de gebruikte richtlijnen voor antipsychotica (zie rubrieken 4.8 en 5.1).

### ***Hyperglykemie***

Hyperglykemie en/of de ontwikkeling of exacerbatie van diabetes die occasioneel in verband worden gebracht met ketoacidose of coma, werd zelden gemeld, inclusief enkele fatale gevallen (zie rubriek 4.8). In sommige gevallen werd een vroegere toename van het lichaamsgewicht gemeld, wat een predisponerende factor kan zijn. Aangepaste klinische monitoring in overeenstemming met de gebruikte richtlijnen voor antipsychotica wordt aanbevolen. Patiënten die behandeld worden met een antipsychoticum inclusief quetiapine, moeten geobserveerd worden voor tekenen en symptomen van hyperglykemie, (zoals polydipsie, polyurie, polyfagie en zwakte) en patiënten met diabetes mellitus of met risicofactoren voor diabetes mellitus moeten regelmatig gecontroleerd worden op een verslechtering van de glucosecontrole. Het gewicht moet regelmatig gecontroleerd worden.

### ***Lipiden***

Stijgingen van triglyceriden, LDL en totale cholesterol, en dalingen van HDL-cholesterol werden waargenomen in klinische studies met quetiapine (zie rubriek 4.8). Lipidenveranderingen moeten behandeld worden zoals klinisch aangewezen.

### ***QT-verlenging***

In klinische studies en bij gebruik in overeenstemming met de SPK, werd quetiapine niet in verband gebracht met een aanhoudende toename van de absolute QT-intervallen. In post-marketing werd QT-verlenging gemeld met quetiapine bij gebruik van de therapeutische dosissen (zie rubriek 4.8) en bij overdosering (zie rubriek 4.9). Zoals bij andere antipsychotica is voorzichtigheid vereist als quetiapine wordt voorgeschreven bij patiënten met een cardiovasculaire ziekte of een familiale voorgeschiedenis van QT-verlenging. Voorzichtigheid is ook vereist als quetiapine wordt voorgeschreven samen met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen, of samen met neuroleptica, in het bijzonder bij ouderen, bij patiënten met congenitaal lang QT-syndroom, congestief hartfalen, hypertrofie van het hart, hypokaliëmie of hypomagnesiëmie (zie rubriek 4.5).

### ***Cardiomyopathie en myocarditis***

Cardiomyopathie en myocarditis zijn gemeld in klinische studies en tijdens postmarketingervaring (zie rubriek 4.8). Bij patiënten met vermoedelijke cardiomyopathie of myocarditis dient het stopzetten van de behandeling met quetiapine overwogen te worden.

### ***Ernstige cutane bijwerkingen***

Ernstige cutane bijwerkingen (SCAR's), waaronder het Stevens-Johnson-syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN), acuut gegeneraliseerd pustuleus exantheem (AGEP), erythema multiforme (EM) en geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, werden zeer zelden gemeld bij behandeling met quetiapine.

Bij SCAR's ziet men meestal een of meer van de volgende symptomen: uitgebreide huiduitslag die pruritisch kan zijn of geassocieerd kan zijn met puisten, exfoliatieve dermatitis, koorts, lymfadenopathie en mogelijke eosinofilie of neutrofilie. De meeste van deze reacties traden binnen 4 weken na het starten van de behandeling met quetiapine op, enkele DRESS reacties traden op binnen 6 weken na het starten van de behandeling met quetiapine. Als er tekenen en symptomen optreden die wijzen op deze ernstige huidreacties, moet quetiapine onmiddellijk worden stopgezet en moet een alternatieve behandeling worden overwogen.

### ***Staken van de behandeling***

Acute ontweningsverschijnselen zoals slapeloosheid, misselijkheid, hoofdpijn, diarree, braken, duizeligheid en prikkelbaarheid werden beschreven na plots staken van quetiapine. Het is raadzaam om de behandeling geleidelijk te stoppen, over een periode van minstens één tot twee weken (zie rubriek 4.8).

### ***Oudere patiënten met dementiegerelateerde psychose***

Quetiapine is niet goedgekeurd voor de behandeling van dementiegerelateerde psychose.

In gerandomiseerde placebogecontroleerde studies met enkele atypische antipsychotica bij de demente populatie werd een ongeveer 3-voudig verhoogd risico op cerebrovasculaire bijwerkingen waargenomen. Het mechanisme van dit verhoogd risico is niet bekend. Een verhoogd risico kan niet uitgesloten worden voor andere antipsychotica of andere patiëntenpopulaties. Quetiapine moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met risicofactoren voor beroerte.

In een meta-analyse van atypische antipsychotica werd gemeld dat oudere patiënten met dementiegerelateerde psychose een verhoogd risico op overlijden hebben in vergelijking met placebo. In twee placebogecontroleerde studies met quetiapine gedurende 10 weken bij dezelfde patiëntenpopulatie (n=710; gemiddelde leeftijd: 83 jaar; bereik: 56-99 jaar) bedroeg de incidentie van mortaliteit bij de patiënten behandeld met quetiapine 5,5% versus 3,2% in de placebogroep. De patiënten in deze studies overleden aan verschillende oorzaken die consistent waren met de verwachtingen voor deze populatie.

### ***Oudere patiënten met de ziekte van Parkinson/parkinsonisme***

In een op populatie gebaseerde retrospectieve studie met quetiapine voor de behandeling van patiënten met unipolaire depressie (MDD), werd een verhoogd risico op overlijden waargenomen bij gebruik van quetiapine bij patiënten ouder dan 65 jaar. Deze associatie was niet langer aanwezig wanneer de patiënten met de ziekte van Parkinson uit de analyse werden verwijderd. Voorzichtigheid is geboden wanneer quetiapine wordt voorgeschreven aan oudere patiënten met de ziekte van Parkinson.

### ***Dysfagie***

Dysfagie (zie rubriek 4.8) werd gemeld met quetiapine. Quetiapine moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een risico op aspiratiepneumonie.

### ***Constipatie en darmobstructie***

Constipatie is een risicofactor voor darmobstructie. Constipatie en darmobstructie werden gemeld bij gebruik van quetiapine (zie rubriek 4.8 Bijwerkingen), waaronder fatale gevallen bij patiënten met een hoger risico op darmobstructie, onder wie patiënten die gelijktijdig meerdere geneesmiddelen krijgen die de darmmotiliteit verlagen en/of die constipatiesymptomen wellicht niet melden. Patiënten met darmobstructie/ileus moeten worden behandeld door middel van nauwkeurige controle en spoedeisende zorg.

### ***Veneuze trombo-embolie (VTE)***

Er werden gevallen van veneuze trombo-embolie (VTE) gemeld met antipsychotica. Aangezien patiënten die behandeld worden met antipsychotica, vaak verworven risicofactoren voor VTE hebben, moeten alle mogelijke risicofactoren voor VTE geïdentificeerd worden voor en tijdens de behandeling met quetiapine en er moeten preventieve maatregelen genomen worden.

### ***Pancreatitis***

Pancreatitis is gemeld in klinische studies en tijdens postmarketingervaring. In de postmarketingmeldingen hadden vele patiënten factoren waarvan bekend is dat ze in verband worden gebracht met pancreatitis zoals verhoogde triglyceriden (zie rubriek 4.4),

galstenen en alcoholgebruik, hoewel niet alle gevallen veroorzaakt werden door risicofactoren.

### ***Bijkomende informatie***

De gegevens van quetiapine in combinatie met divalproex of lithium bij acute matige tot ernstige manische episodes zijn beperkt; de combinatietherapie werd echter goed verdragen (zie rubriek 4.8 en 5.1). De gegevens toonden een additief effect in week 3.

### ***Lactose***

Quetiapin Retard Sandoz tabletten met verlengde afgifte bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, totale lactase-deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

### ***Verkeerd gebruik en misbruik***

Er zijn gevallen van verkeerd gebruik en misbruik gerapporteerd. Voorzichtigheid kan geboden zijn bij het voorschrijven van quetiapine aan patiënten met een voorgeschiedenis van alcohol- of drugmisbruik.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Omwille van de primaire effecten van quetiapine op het centraal zenuwstelsel, moet quetiapine met voorzichtigheid worden gebruikt in combinatie met andere centraal werkende geneesmiddelen en alcohol.

Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten die andere geneesmiddelen krijgen met anticholinerge (muscarine) effecten (zie rubriek 4.4).

Cytochroom P450 (CYP) 3A4 is het enzym dat voornamelijk verantwoordelijk is voor het cytochroom P450 gemedieerd metabolisme van quetiapine. In een interactiestudie bij gezonde vrijwilligers leidde de gelijktijdige toediening van quetiapine (dosis van 25 mg) met ketoconazol, een CYP3A4 remmer, tot een 5- tot 8-voudige stijging van de AUC van quetiapine. Op basis hiervan is het gelijktijdige gebruik van quetiapine met CYP3A4-remmers gecontra-indiceerd. Het wordt ook niet aanbevolen om pompelmoessap te drinken tijdens een behandeling met quetiapine.

In een studie met meerdere doses bij patiënten om de farmacokinetiek van quetiapine te evalueren vóór en tijdens een behandeling met carbamazepine (een bekende inductor van leverenzymen), verhoogde de gelijktijdige toediening van carbamazepine significant de klaring van quetiapine. Deze verhoogde klaring verminderde de systemische blootstelling aan quetiapine (gemeten als AUC) tot gemiddeld 13% van de blootstelling bij de toediening van quetiapine alleen, hoewel een groter effect werd waargenomen bij sommige patiënten. Als gevolg van deze interactie kunnen lagere plasmaconcentraties voorkomen, wat de werkzaamheid van de behandeling met quetiapine kan beïnvloeden. De gelijktijdige toediening van quetiapine en fenytoïne (een andere inductor van microsomale enzymen) leidde tot een sterk verhoogde klaring van quetiapine met ongeveer 450%. Bij patiënten die een leverenzyminductor krijgen, mag de behandeling met quetiapine alleen gestart worden als de arts meent dat de voordelen van quetiapine opwegen tegen de risico's van het staken van de leverenzyminductor. Het is belangrijk dat elke verandering van de inductor geleidelijk gebeurt en indien nodig vervangen wordt door een niet-inductor (bv. natriumvalproaat) (zie rubriek 4.4).

De farmacokinetiek van quetiapine werd niet significant beïnvloed door de gelijktijdige toediening van de antidepressiva imipramine (een bekende CYP 2D6-remmer) of fluoxetine (een bekende CYP 3A4- en CYP 2D6-remmer).

De farmacokinetiek van quetiapine werd niet significant gewijzigd door de gelijktijdige toediening van de antipsychotica risperidon of haloperidol. Het gelijktijdige gebruik van quetiapine en thioridazine leidde tot een verhoogde klaring van quetiapine met ongeveer 70%.

De farmacokinetiek van quetiapine werd niet beïnvloed door de gelijktijdige toediening van cimetidine.

De farmacokinetiek van lithium werd niet beïnvloed door de gelijktijdige toediening met quetiapine.

In een gerandomiseerde 6 weken durende studie met lithium en quetiapine in vergelijking met placebo en quetiapine bij volwassen patiënten met acute manie, werd een hogere incidentie van extrapiramidale gerelateerde voorvallen (met name tremor), slaperigheid en gewichtstoename waargenomen in de groep die lithium als toevoeging kreeg in vergelijking met de groep die placebo als toevoeging kreeg (zie rubriek 5.1).

De farmacokinetiek van natriumvalproaat en quetiapine werd niet in klinisch relevante mate beïnvloed in geval van gelijktijdige toediening. Een retrospectieve studie bij kinderen en adolescenten die behandeld werden met valproaat, quetiapine, of beide, wees op een hogere incidentie van leukopenie en neutropenie in de combinatiegroep vergeleken met de monotherapiegroepen.

Er werden geen formele interactiestudies met vaak gebruikte cardiovasculaire geneesmiddelen uitgevoerd.

Voorzichtigheid is vereist als quetiapine wordt toegediend samen met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze de elektrolytenbalans verstoren of het QT-interval verlengen.

Er zijn meldingen geweest van vals positieve resultaten in enzym-immunoassays voor methadon en tricyclische antidepressiva bij patiënten die quetiapine hebben gebruikt. Het wordt aanbevolen om twijfelachtige immunoassay-screeningresultaten te bevestigen met een geschikte chromatografische techniek.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

###### *Eerste trimester*

De matige hoeveelheid gepubliceerde gegevens van blootgestelde zwangerschappen (d.w.z. tussen 300-1000 zwangerschapsuitkomsten), inclusief individuele rapporten en enkele observationele studies, duiden niet op een verhoogd risico op misvormingen als gevolg van de behandeling. Gebaseerd op alle beschikbare gegevens kan er echter geen definitieve conclusie getrokken worden. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Bijgevolg mag quetiapine alleen tijdens de zwangerschap gebruikt worden als de voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's.

###### *Derde trimester*

Pasgeborenen die blootgesteld zijn aan antipsychotica (inclusief quetiapine) tijdens het derde trimester van de zwangerschap, hebben na de bevalling een risico op bijwerkingen, inclusief extrapiramidale symptomen en/of ontweningsverschijnselen die kunnen variëren in ernst en duur. Er waren meldingen van agitatie, hypertonie, hypotonie, tremor, slaperigheid, respiratoire insufficiëntie of problemen met de voeding. Bijgevolg moeten pasgeborenen nauwgezet opgevolgd worden.

##### Borstvoeding

Gebaseerd op zeer beperkte gegevens uit gepubliceerde rapporten over de uitscheiding van quetiapine in de moedermelk, bleek de uitscheiding van quetiapine bij therapeutische doseringen inconsistent. Vanwege een gebrek aan robuuste gegevens moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met quetiapine moet worden gestaakt, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

#### Vruchtbaarheid

De effecten van quetiapine op de humane vruchtbaarheid zijn niet onderzocht. Effecten gerelateerd aan verhoogde prolactinespiegels werden gezien bij ratten, maar deze zijn niet direct relevant voor de mens (zie rubriek 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek).

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Omwille van zijn primaire effecten op het centraal zenuwstelsel, kan quetiapine interfereren met activiteiten die mentale alertheid vereisen. Bijgevolg moeten patiënten het advies krijgen om geen voertuig te besturen of machines te bedienen, totdat de individuele gevoeligheid van de patiënt hiervoor bekend is.

#### **4.8 Bijwerkingen**

De meest frequent gemelde bijwerkingen met quetiapine (>10%) zijn slaperigheid, hoofdpijn, duizeligheid, droge mond, ontweningsverschijnselen (bij stopzetten), verhoging van serumtriglyceridewaarden, verhoging van totaal cholesterol (voornamelijk LDL-cholesterol), verlaging van HDL-cholesterol, gewichtstoename, afname van hemoglobine en extrapiramidale symptomen.

De incidenties van bijwerkingen die in verband zijn gebracht met de behandeling met quetiapine, zijn in onderstaande tabel (Tabel 1) weergegeven volgens de indeling die aanbevolen wordt door de Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS III Working Group 1995).

**Tabel 1 Bijwerkingen die gepaard gaan met quetiapinebehandeling**

De frequenties van de bijwerkingen zijn als volgt gerangschikt: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ) en frequentie onbekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaan-klasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Frequentie onbekend
<i>Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen</i>	Verlaagde hemoglobine <sup>2</sup>	Leukopenie <sup>1,28</sup> , verlaagde neutrofielentelling, eosinofielen verhoogd <sup>27</sup>	Neutropenie <sup>1</sup> , trombocytopenie, anemie, bloedplaatjes-telling verlaagd <sup>13</sup>	Agranulocytose <sup>26</sup>		
<i>Immuunsysteem-aandoeningen</i>			Overgevoeligheid (inclusief allergische huidreacties)		Anafylactische reactie <sup>5</sup>	
<i>Endocriene aandoeningen</i>		Hyperprolactinemie <sup>15</sup> , afname van totaal T <sub>4</sub> <sup>24</sup> , afname van vrij T <sub>4</sub> <sup>24</sup> , afname van totaal T <sub>3</sub> <sup>24</sup> ,	Afname van vrij T <sub>3</sub> <sup>24</sup> , Hypothyroïdisme <sup>21</sup>		Inadequate antidiuretische hormoon-secretie	

		verhoging van TSH <sup>24</sup>				
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>	Verhoging van serumtriglyceridewaarden <sup>10,30</sup> Verhoging van totaal cholesterol (voornamelijk LDL-cholesterol) <sup>11,30</sup> Verlaging van HDL-cholesterol <sup>17,30</sup> , gewichtstoename <sup>8,30</sup>	Verhoogde eetlust, bloedglucose verhoogd tot hypoglykemische waarden <sup>6,30</sup>	Hyponatriëmie <sup>19</sup> , diabetes mellitus <sup>1,5</sup> Exacerbatie van vooraf bestaande diabetes	Metabool syndroom <sup>29</sup>		
<i>Psychische stoornissen</i>		Abnormale dromen en nachtmerries, zelfmoordgedachten en -gedrag <sup>20</sup>		Somnambulisme en gerelateerde reacties zoals praten in de slaap en slaaperelateerde eetstoornis		
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	Duizeligheid <sup>4,16</sup> , slaperigheid <sup>2,16</sup> , hoofdpijn, extrapiramidale symptomen <sup>1,21</sup>	Dysartrie	Convulsie <sup>1</sup> , rusteloze-benensyndroom, tardieve dyskinesie <sup>1,5</sup> , syncope <sup>4,16</sup> , verwarde toestand			
<i>Hartaandoeningen</i>		Tachycardie <sup>4</sup> , palpities <sup>23</sup>	QT-verlenging <sup>1,12,18</sup> , bradycardie <sup>32</sup>			Cardiomyopathie, myocarditis
<i>Oogaandoeningen</i>		Wazig zicht				
<i>Bloedvataandoeningen</i>		Orthostatische hypotensie <sup>4,16</sup>		Veneuze tromboembolie <sup>1</sup>		Beroerte <sup>33</sup>
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen</i>		<i>Dyspneu</i> <sup>23</sup>	<i>Rhinitis</i>			
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>	Droge mond	Constipatie, dyspepsie, braken <sup>25</sup>	Dysfagie <sup>7</sup>	Pancreatitis <sup>1</sup> , darmobstructie/ Ileus		
<i>Lever- en galaandoeningen</i>		Verhoging van serumalanine-amino-transferase (ALT) <sup>3</sup> Verhoging van gamma-GT-waarden <sup>3</sup>	Verhoging van serumaspartaat-aminotransferase (AST) <sup>3</sup>	Geelzucht <sup>6</sup> , hepatitis		
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>					Angio-oedeem <sup>5</sup> , syndroom van Stevens-Johnson <sup>5</sup>	Toxische epidermale necrolyse, erythema multiforme, acuut gegeneraliseerd pustuleus exantheem (AGEP),

						Geneesmiddel- enreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), cutane vasculitis
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefsel- aandoeningen</i>					Rhabdomyolyse	
<i>Nier- en urineweg- aandoeningen</i>			Urineretentie			
<i>Zwangerschap, perinatale periode en puerperium</i>						Geneesmiddel- ontwenning- verschijnselen- syndroom neonataal <sup>11</sup>
<i>Voorplantings- stelsel- en borstaan- doeningen</i>			Seksuele disfunctie	Priapisme, gallactorroe, gezwollen borsten, verstoorde menstruatie		
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen</i>	Ontwenning- symptomen (na staken van de therapie) <sup>1,</sup> <sup>9</sup>	Milde asthenie, perifeer oedeem, prikkelbaarheid, pyrexie		Maligne neurolepticasyndroom <sup>1,</sup> hypothermie		
<i>Onderzoeken</i>				Verhoging van bloedcreatineniveaus fosfokinase <sup>14</sup>		

(1) Zie rubriek 4.4.

(2) Slaperigheid kan optreden, gewoonlijk tijdens de eerste twee weken van de behandeling, maar dit verdwijnt meestal bij voortzetting van de behandeling met quetiapine.

(3) Asymptomatische verhogingen (verschuiving van normaal naar > 3 x ULN op eender welk moment) van serumtransaminasen (ALT, AST) of gamma-GT-spiegels werden waargenomen bij sommige patiënten die quetiapine toegediend kregen. Deze verhogingen waren meestal reversibel bij voortzetting van de behandeling met quetiapine.

(4) Zoals bij andere antipsychotica met alfa1-adrenerge blokkerende activiteit, kan quetiapine vaak orthostatische hypotensie induceren, geassocieerd met duizeligheid, tachycardie en bij sommige patiënten, syncope, vooral tijdens de initiële dosisinstitutieperiode. (Zie rubriek 4.4).

(5) De berekening van de frequentie van deze bijwerkingen werd alleen afgeleid van de postmarketinggegevens van de formulering met onmiddellijke afgifte van quetiapine.

(6) Nuchtere bloedglucose  $\geq 126$  mg/dl ( $\geq 7,0$  mmol/l) of niet-nuchtere bloedglucose  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 11,1$  mmol/l) bij minstens één meting.

(7) Een toename in het optreden van dysfagie met quetiapine versus placebo werd alleen waargenomen in klinische studies naar bipolaire depressie.

(8) Gebaseerd op >7% toename van het lichaamsgewicht ten opzichte van de uitgangswaarde. Treedt voornamelijk op tijdens de eerste weken van de behandeling bij volwassenen.

(9) De volgende ontwenningverschijnselen werden het meest frequent waargenomen in acute placebogecontroleerde monotherapiestudies waarin ontwenningverschijnselen werden geëvalueerd: slapeloosheid, misselijkheid, hoofdpijn, diarree, braken, duizeligheid en prikkelbaarheid. De incidentie van deze reacties was significant afgenomen 1 week na stopzetting van de behandeling.

(10) Triglyceriden  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 2,258$  mmol/l) (patiënten  $\geq 18$  jaar) of  $\geq 150$  mg/dl ( $\geq 1,694$  mmol/l) (patiënten <18 jaar) bij minstens één meting.

(11) Cholesterol  $\geq 240$  mg/dl ( $\geq 6,2064$  mmol/l) (patiënten  $\geq 18$  jaar) of  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 5,172$  mmol/l) (patiënten <18 jaar) bij minstens één meting. Een verhoging van LDL-cholesterol van  $\geq 30$  mg/dl ( $\geq 0,769$  mmol/l) werd zeer vaak waargenomen. De gemiddelde verandering bij patiënten die deze verhoging vertoonden, was 41,7 mg/dl ( $\geq 1,07$  mmol/l).

(12) Zie tekst hieronder.

(13) Bloedplaatjes  $\leq 100 \times 10^9 / l$  bij minstens één meting.

(14) Gebaseerd op meldingen van bijwerkingen in klinische studies van een verhoging van bloedcreatineniveaus niet geassocieerd met maligne neurolepticasyndroom.

(15) Prolactinespiegels (patiënten >18 jaar): >20  $\mu g/l$  (>869,56 pmol/l) bij mannen; >30  $\mu g/l$  (>1304,34 pmol/l) bij vrouwen op elk tijdstip.

- (16) Kan leiden tot vallen.
- (17) HDL-cholesterol: <40 mg/dl (1,025 mmol/l) bij mannen; <50 mg/dl (1,282 mmol/l) bij vrouwen op eender welk moment.
- (18) Incidentie van patiënten met een QTc-verschuiving van <450 msec tot  $\geq$ 450 msec met een toename van  $\geq$ 30 msec. In placebogecontroleerde studies met quetiapine waren de gemiddelde verandering en de incidentie van patiënten met een verschuiving naar een klinisch significant niveau vergelijkbaar tussen quetiapine en placebo.
- (19) Verschuiving van >132 mmol/l tot  $\leq$ 132 mmol/l bij minstens één meting.
- (20) Gevallen van zelfmoordgedachten en -gedragingen zijn gemeld tijdens de behandeling met quetiapine of kort na stopzetting van de behandeling (zie rubrieken 4.4 en 5.1).
- (21) Zie rubriek 5.1.
- (22) Daling van hemoglobine tot  $\leq$ 13 g/dl (8,07 mmol/l) bij mannen,  $\leq$ 12 g/dl (7,45 mmol/l) bij vrouwen bij minstens één meting gebeurde bij 11% van de quetiapine patiënten in alle studies inclusief open-label verlengingen. Bij deze patiënten was de gemiddelde maximale daling van hemoglobine op eender welk moment -1,50 g/dl.
- (23) Deze rapporten kwamen vaak voor in de context van tachycardie, duizeligheid, orthostatische hypotensie en/of onderliggende cardiale/respiratoire aandoeningen.
- (24) Gebaseerd op verschuivingen van normale uitgangswaarden naar een mogelijk klinisch belangrijke waarde op eender welk moment na de uitgangswaarde in alle studies. Verschuivingen in totaal T4, vrij T4, totaal T3 en vrij T3 zijn gedefinieerd als <0,8 x LLN (pmol/l) en verschuiving in TSH is > 5 mIE/l op elk tijdstip.
- (25) Gebaseerd op de verhoogde frequentie van braken bij oudere patiënten (> 65 jaar).
- (26) Gebaseerd op de verschuiving in neutrofielen van  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  als uitgangswaarde naar <0,5 x  $10^9/l$  op eender welk moment tijdens de behandeling en gebaseerd op patiënten met ernstige neutropenie (<0,5 x  $10^9/l$ ) en infectie bij alle klinische studies met quetiapine (zie rubriek 4.4).
- (27) Gebaseerd op verschuivingen van normale uitgangswaarden naar een mogelijk klinisch belangrijke waarde op eender welk moment na de uitgangswaarde in alle studies. Verschuivingen in eosinofielen zijn gedefinieerd als >  $1 \times 10^9$  cellen/l op eender welk moment.
- (28) Gebaseerd op verschuivingen van normale uitgangswaarden naar een mogelijk klinisch belangrijke waarde op eender welk moment na de uitgangswaarde in alle studies. Verschuivingen in WBC zijn gedefinieerd als  $\leq 3 \times 10^9$  cellen/l op eender welke moment.
- (29) Gebaseerd op meldingen van bijwerkingen van metabool syndroom in alle klinische studies met quetiapine.
- (30) Bij sommige patiënten werd een verslechtering van meer dan één van de metabole factoren gewicht, bloedglucose en lipiden waargenomen in klinische studies (zie rubriek 4.4).
- (31) Zie rubriek 4.6.
- (32) Kan optreden bij of kort na de start van de behandeling en kan gepaard gaan met hypotensie en/of syncope. De frequentie is gebaseerd op meldingen van bijwerkingen van bradycardie en gerelateerde voorvallen in alle klinische studies met quetiapine.
- (33) Gebaseerd op één retrospectieve niet gerandomiseerde epidemiologische studie.

Gevallen van QT-verlenging, ventriculaire aritmie, plotse onverklaarde dood, hartstilstand en torsades de pointes werden gemeld bij het gebruik van neuroleptica en worden beschouwd als klasse-effecten.

Ernstige cutane bijwerkingen (SCAR's) waaronder het Stevens-Johnson-syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN), geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) zijn gemeld in verband met de behandeling met quetiapine.

### **Pediatrie patiënten**

Bij kinderen en adolescenten moet rekening worden gehouden met dezelfde bijwerkingen als deze die hierboven werden beschreven voor volwassenen. De volgende tabel geeft een overzicht van de bijwerkingen die in een hogere frequentie voorkomen bij kinderen en adolescenten (10-17 jaar) dan bij de volwassen populatie of bijwerkingen die niet geïdentificeerd werden bij de volwassen populatie.

### **Tabel 2 Bijwerkingen bij kinderen en adolescenten die gepaard gaan met de behandeling met quetiapine en die in een hogere frequentie voorkomen dan bij volwassenen of niet gezien zijn bij de volwassen populatie**

De frequenties van de bijwerkingen zijn als volgt gerangschikt: zeer vaak ( $\geq$ 1/10), vaak ( $\geq$ 1/100, <1/10), soms ( $\geq$ 1/1.000, <1/100), zelden ( $\geq$ 1/10.000 <1/1.000) en zeer zelden (<1/10.000).

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak
----------------------	-----------	------

Endocriene aandoeningen	Verhogingen van prolactine <sup>1</sup>	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Toegenomen eetlust	
Zenuwstelselaandoeningen	Extrapiramidale symptomen <sup>3, 4</sup>	Syncope
Bloedvataandoeningen	Verhoogde bloeddruk <sup>2</sup>	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Rhinitis
Maagdarmsstelselaandoeningen	Braken	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Prikkelbaarheid <sup>3</sup>

1. Prolactinespiegels (patiënten < 18 jaar): >20 µg/l (>869,56 pmol/l) bij mannen; >26 µg/l (>1130,428 pmol/l) bij vrouwen op eender welk tijdstip. Minder dan 1% van de patiënten had een stijging van de prolactinespiegel >100 µg/l.

2. Op basis van verschuivingen boven klinisch significante drempels (overgenomen van de National Institutes of Health criteria) of stijgingen >20 mmHg voor de systolische bloeddruk of >10 mmHg voor de diastolische bloeddruk op om het even welk moment in twee acute (3-6 weken) placebogecontroleerde studies bij kinderen en adolescenten.

3. Opmerking: De frequentie komt overeen met deze die waargenomen werd bij volwassenen, maar kan geassocieerd zijn met andere klinische implicaties bij kinderen en adolescenten dan bij volwassenen.

4. Zie rubriek 5.1.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Postbus 97, B-1000 BRUSSEL Madou, Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be), e-mail: [adr@fagg.be](mailto:adr@fagg.be).

## 4.9 Overdosering

### Symptomen

In het algemeen waren de gemelde tekenen en symptomen deze die het gevolg zijn van een versterking van de bekende farmacologische effecten van de werkzame stof, d.w.z. slaperigheid en sedatie, tachycardie, hypotensie en anticholinerge effecten.

Overdoseringen kunnen leiden tot QT-verlenging, convulsies, status epilepticus, rhabdomyolyse, respiratoire depressie, urineretentie, verwardheid, delirium en/of agitatie, coma en overlijden.

Patiënten met vooraf bestaand ernstig cardiovasculair lijden kunnen een verhoogd risico hebben op de effecten van een overdosis. (Zie rubriek 4.4: Orthostatische hypotensie).

### Behandeling van overdosering

Er bestaat geen specifiek antidotum voor quetiapine. In gevallen van ernstige tekenen moet de mogelijkheid van de betrokkenheid van meerdere geneesmiddelen overwogen worden, en intensieve-zorgprocedures worden aanbevolen, inclusief het instellen en behouden van een open luchtweg, waardoor een voldoende oxygenatie en ventilatie worden verzekerd, en monitoring en ondersteuning van het cardiovasculair systeem.

Op basis van gepubliceerde literatuur kunnen patiënten met delirium en agitatie en een duidelijk anticholinergisch syndroom worden behandeld met 1-2 mg fysostigmine (met continue ecg-monitoring). Dit wordt niet aanbevolen als standaardbehandeling, vanwege

de mogelijk negatieve effecten van fysostigmine op de cardiale geleiding. Fysostigmine kan worden gebruikt als er geen ecg-afwijkingen zijn. Gebruik fysostigmine niet in geval van dysritmieën, enige vorm van hartblok of QRS-verwijding.

Hoewel het voorkomen van de absorptie bij overdosering niet werd onderzocht, kan maagspoeling aangewezen zijn bij ernstige intoxicatie en indien mogelijk moet dit binnen 1 uur na inname gebeuren. De toediening van geactiveerde kool moet overwogen worden.

In geval van overdosering met quetiapine moet refractaire hypotensie behandeld worden met aangepaste maatregelen zoals intraveneuze vloeistoffen en/of sympathomimetische middelen. Epinefrine en dopamine moeten vermeden worden, omdat bèta-stimulatie de hypotensie als gevolg van quetiapine-geïnduceerde alfablokkade kan verergeren.

In geval van overdosering met quetiapine met verlengde afgifte is er een vertraagde pieksedatie en piekheartslag en een verlengd herstel in vergelijking met een overdosis met quetiapine IR.

In geval van een overdosering met quetiapine met verlengde afgifte, is er vorming van gastrische bezoar gemeld en passende diagnostische beeldvorming wordt aanbevolen om de behandeling van de patiënt te bepalen.

De endoscopische verwijdering van farmacobezoar is in sommige gevallen met succes uitgevoerd.

Strikt medisch toezicht en monitoring moeten voortgezet worden totdat de patiënt hersteld is.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antipsychotica; Diazepinen, oxazepinen en thiazepinen.  
ATC-code: N05A H04

#### ***Werkingsmechanisme:***

Quetiapine is een atypisch antipsychoticum. Quetiapine en de werkzame humane plasma metaboliet, norquetiapine, interageren met een breedspectrum van neurotransmitter receptoren. Quetiapine en norquetiapine hebben affiniteit voor de cerebrale serotonine (5HT<sub>2</sub>) en dopamine D<sub>1</sub>- en D<sub>2</sub>-receptoren. Het is deze combinatie van receptorantagonisme met een hogere selectiviteit voor 5HT<sub>2</sub> ten opzichte van D<sub>2</sub>-receptoren die vermoedelijk bijdraagt tot de klinische antipsychotische eigenschappen en de geringe neiging van quetiapine om extrapiramidale bijwerkingen te veroorzaken in vergelijking met de typische antipsychotica. Quetiapine en norquetiapine hebben geen merkbare affiniteit voor de benzodiazepinereceptoren, maar een hoge affiniteit voor de histaminerge en adrenerge  $\alpha_1$ -receptoren, een gemiddelde affiniteit voor de adrenerge  $\alpha_2$ -receptoren. Quetiapine heeft ook een geringe of geen affiniteit voor muscarinereceptoren, terwijl norquetiapine een matige tot hoge affiniteit heeft voor diverse muscarinereceptoren, wat de anticholinerge (muscarine) effecten kan verklaren. Remming van NET en gedeeltelijke agonistenactie op 5HT<sub>1A</sub>-locaties door norquetiapine kunnen mogelijk bijdragen aan de therapeutische werkzaamheid van quetiapine als een antidepressivum.

#### ***Farmacodynamische effecten:***

Quetiapine is actief in testen voor antipsychotische activiteit, zoals geconditioneerde vermijding. Het blokkeert ook de werking van de dopamineagonisten, beoordeeld aan de hand van gedragsmetingen of elektrofysiologische metingen, en het verhoogt de concentraties van de dopaminemetaboliet, een neurochemische index van D<sub>2</sub>-receptor blokkade.

In EPS-predictieve preklinische testen is quetiapine anders dan de typische antipsychotica en het heeft een atypisch profiel. Quetiapine veroorzaakt geen dopamine D2-receptor overgevoeligheid na chronische toediening. Quetiapine veroorzaakt slechts lichte katalepsie bij dosissen waarbij de dopamine D2-receptor effectief geblokkeerd is. Quetiapine toont selectiviteit voor het limbisch systeem door een depolarisatieblokkade te induceren van de mesolimbische maar niet de nigrostriatale dopaminebevattende neuronen na chronische toediening. Quetiapine vertoont een minimale neiging tot het veroorzaken van dystonie bij haloperidol-geïmpulserde of geneesmiddelen-naïeve Cebusapen na acute en chronische toediening. (zie rubriek 4.8)

### ***Klinische werkzaamheid:***

#### **Schizofrenie**

De werkzaamheid van quetiapine met verlengde afgifte voor de behandeling van schizofrenie werd aangetoond in één placebogecontroleerde, 6 weken durende studie bij patiënten die voldeden aan de DSM-IV-criteria voor schizofrenie, en één actief gecontroleerde switch studie van quetiapine met onmiddellijke afgifte naar quetiapine met verlengde afgifte bij klinisch stabiele ambulante patiënten met schizofrenie.

Het primaire eindpunt in de placebogecontroleerde studie was de verandering ten opzichte van de uitgangswaarden tot de definitieve evaluatie van de totale PANSS-score.

Quetiapine met verlengde afgifte 400 mg/dag, 600 mg/dag en 800 mg/dag werden in verband gebracht met statistisch significante verbeteringen van de psychotische symptomen in vergelijking met placebo. De grootte van het effect van de doses van 600 mg en 800 mg was groter dan dit van de dosis van 400 mg. In de 6 weken durende actief gecontroleerde switch studie was de primaire uitkomstvariabele het deel van patiënten die onvoldoende werkzaamheid vertoonden, d.w.z. die de studiebehandeling stopzetten omwille van onvoldoende werkzaamheid of bij wie de totale PANSS-score met 20% of meer gestegen was vanaf de randomisatie tot aan eender welk bezoek. Bij patiënten die stabiel waren onder quetiapine met onmiddellijke afgifte van 400 mg tot 800 mg bleef de werkzaamheid behouden indien de patiënten overschakelden naar een equivalente dagdosis van quetiapine met verlengde afgifte, eenmaal per dag toegediend.

In een langetermijnstudie bij stabiele schizofrene patiënten die quetiapine met verlengde afgifte gebruikten gedurende 16 weken, was quetiapine met verlengde afgifte effectiever dan placebo om een recidief te voorkomen. De geschatte risico's op recidieven na 6 maanden behandeling bedroegen 14,3% voor de groep die behandeld werd met quetiapine met verlengde afgifte in vergelijking met 68,2% voor placebo. De gemiddelde dosis was 669 mg. Er waren geen bijkomende veiligheidsbevindingen die geassocieerd werden met de behandeling met quetiapine met verlengde afgifte gedurende maximaal 9 maanden (mediaan 7 maanden). Het aantal meldingen van bijwerkingen gerelateerd aan EPS en gewichtstoename was niet verhoogd bij een langduriger behandeling met quetiapine met verlengde afgifte.

#### **Bipolaire stoornis**

In twee monotherapiestudies bij de behandeling van matige tot ernstige manische episodes toonde quetiapine superieure werkzaamheid aan ten opzichte van placebo voor de afname van de manische symptomen na 3 en 12 weken. De werkzaamheid van quetiapine met verlengde afgifte werd verder met significantie versus placebo aangetoond in een bijkomende studie gedurende 3 weken. Quetiapine met verlengde afgifte werd toegediend in een dosisbereik van 400 tot 800 mg/dag en de gemiddelde dosis was ongeveer 600 mg/dag. De gegevens over quetiapine in combinatie met divalproex of lithium bij acute matige tot ernstige manische episodes na 3 en 6 weken zijn beperkt; de combinatietherapie werd echter goed verdragen. De gegevens toonden een additief effect in week 3. Een tweede studie toonde geen additief effect in week 6.

In een klinische studie bij patiënten met depressieve episodes bij bipolaire-I- of bipolaire-II-stoornis toonde quetiapine met verlengde afgifte 300 mg/dag een superieure werkzaamheid aan ten opzichte van placebo voor de afname van de totale MADRS-score.

In 4 bijkomende klinische studies met quetiapine gedurende 8 weken bij patiënten met matige tot ernstige depressieve episodes bij bipolaire-I- of bipolaire-II-stoornis was quetiapine met onmiddellijke afgifte 300 mg en 600 mg significant superieur ten opzichte van placebo voor de relevante uitkomstmaten: gemiddelde verbetering op de MADRS en voor de respons gedefinieerd als minstens 50% verbetering van de totale MADRS-score ten opzichte van de uitgangswaarden. Er was geen verschil in de grootte van het effect tussen de patiënten die 300 mg quetiapine met onmiddellijke afgifte kregen en deze die een dosis van 600 mg kregen.

In de voortzettingfase van twee van deze studies werd aangetoond dat de langetermijnbehandeling van patiënten die reageerden op quetiapine met onmiddellijke afgifte 300 of 600 mg effectief was in vergelijking met placebo met betrekking tot depressieve symptomen, maar niet met betrekking tot manische symptomen.

In twee studies in verband met de preventie van recidieven waarin quetiapine in combinatie met stemmingsstabilisatoren werd geëvalueerd bij patiënten met manische, depressieve of gemengde stemmingsepisoden, was de combinatie met quetiapine superieur ten opzichte van monotherapie met stemmingsstabilisatoren voor het verlengen van de tijd tot een recidief van om het even welke stemmingsstoornis (manisch, gemengd of depressief). Quetiapine werd toegediend tweemaal per dag voor een totaal van 400 mg tot 800 mg per dag als combinatietherapie met lithium of valproaat.

In een 6 weken durende gerandomiseerde studie met lithium en quetiapine met verlengde afgifte in vergelijking met placebo en quetiapine met verlengde afgifte bij volwassen patiënten met acute manie, was het verschil in gemiddelde verbetering op de YMRS tussen de groep die lithium als toevoeging kreeg en de groep die placebo als toevoeging kreeg 2,8 punten, en het verschil in % personen dat op de behandeling reageerde (gedefinieerd als 50% verbetering vanaf baseline op de YMRS) was 11% (79% in de groep die lithium als toevoeging kreeg versus 68% in de groep die placebo als toevoeging kreeg).

In één langetermijnstudie (tot 2 jaar behandeling) waarin de preventie van recidieven werd geëvalueerd bij patiënten met manische, depressieve of gemengde stemmingsepisoden, was quetiapine superieur ten opzichte van placebo voor het verlengen van de tijd tot een recidief van om het even welke stemmingsstoornis (manisch, gemengd of depressief) bij patiënten met een bipolaire I-stoornis. Het aantal patiënten met een stemmingsstoornis was respectievelijk 91 (22,5%) in de quetiapinegroep, 208 (51,5%) in de placebogroep en 95 (26,1%) in de lithiumgroep. Als het voortzetten van de behandeling met quetiapine vergeleken werd met het overschakelen naar lithium bij patiënten die reageerden op quetiapine, toonden de resultaten aan dat een overschakeling naar lithium niet geassocieerd was met een toename van de tijd tot recidief van een stemmingsstoornis.

### **Majeure depressieve episodes bij majeure depressieve aandoening**

In twee kortetermijnstudies (6 weken) werden patiënten ingeschreven die een inadequate respons vertoonden op minstens één antidepressivum. Quetiapine met verlengde afgifte 150 mg en 300 mg/dag, toegediend als een toegevoegde behandeling bij de huidige behandeling met een antidepressivum (amitriptyline, bupropion, citalopram, duloxetine, escitalopram, fluoxetine, paroxetine, sertraline of venlafaxine) toonde superioriteit aan ten opzichte van de behandeling met het antidepressivum alleen voor het verminderen van depressieve symptomen. Dit werd gemeten als een verbetering van de totale MADRS-score (verandering van het kleinste kwadraten gemiddelde vs. placebo van 2-3,3 punten).

De werkzaamheid en veiligheid op lange termijn bij patiënten met majeure depressieve aandoening werden niet geëvalueerd als toegevoegde behandeling, maar de werkzaamheid en veiligheid op lange termijn werden geëvalueerd bij volwassen patiënten als monotherapie (zie hieronder).

De volgende studies werden uitgevoerd met quetiapine met verlengde afgifte als monotherapie; quetiapine met verlengde afgifte is echter alleen geïndiceerd voor gebruik als toegevoegde therapie:

In drie van de vier monotherapiestudies op korte termijn (tot 8 weken) toonde quetiapine met verlengde afgifte 50 mg, 150 mg en 300 mg/dag bij patiënten met majeure depressieve aandoening een superieure werkzaamheid ten opzichte van placebo aan voor het verminderen van de depressieve symptomen zoals gemeten door een verbetering van de totale score op de Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) (verandering van het kleinste kwadraten gemiddelde versus placebo van 2-4 punten).

In een monotherapiestudie in verband met de preventie van recidieven werden patiënten met depressieve episodes die gedurende minstens 12 weken stabiel waren voor open-label quetiapine met verlengde afgifte, gerandomiseerd naar quetiapine met verlengde afgifte eenmaal per dag of placebo gedurende maximaal 52 weken. De gemiddelde dosis van quetiapine met verlengde afgifte tijdens de gerandomiseerde fase was 177 mg/dag. De incidentie van recidieven bedroeg 14,2% voor patiënten behandeld met quetiapine met verlengde afgifte en 34,4% voor patiënten behandeld met placebo.

In een kortetermijnstudie (9 weken) bij niet-demente bejaarde patiënten (66 tot 89 jaar) met majeure depressieve aandoening toonde quetiapine met verlengde afgifte bij een flexibele dosering binnen het bereik van 50 mg tot 300 mg/dag een superieure werkzaamheid ten opzichte van placebo voor het verminderen van depressieve symptomen gemeten als een verbetering van de totale MADRS-score (verandering van het kleinste kwadraten gemiddelde versus placebo van -7,54). In deze studie kregen de patiënten die gerandomiseerd waren naar quetiapine met verlengde afgifte, 50 mg/dag op dagen 1-3; de dosis kon verhoogd worden tot 100 mg/dag op dag 4, 150 mg/dag op dag 8 en tot maximaal 300 mg/dag afhankelijk van de klinische respons en verdraagbaarheid. De gemiddelde dosis van quetiapine met verlengde afgifte was 160 mg/dag. Naast de incidentie van extrapiramidale symptomen (zie rubriek 4.8 en 'Klinische veiligheid' hieronder) was de verdraagbaarheid van quetiapine met verlengde afgifte eenmaal per dag bij oudere patiënten vergelijkbaar met deze die waargenomen werd bij volwassenen (18 tot 65 jaar). Het percentage gerandomiseerde patiënten ouder dan 75 jaar bedroeg 19%.

#### ***Klinische veiligheid:***

In kortetermijn-, placebogecontroleerde klinische studies bij schizofrenie en bipolaire manie was de verzamelde incidentie van extrapiramidale symptomen vergelijkbaar met placebo (schizofrenie: 7,8% voor quetiapine en 8,0% voor placebo; bipolaire manie: 11,2% voor quetiapine en 11,4% voor placebo). Hogere percentages van extrapiramidale symptomen werden waargenomen bij de patiënten behandeld met quetiapine in vergelijking met deze behandeld met placebo in kortetermijn-, placebogecontroleerde klinische studies bij majeure depressieve aandoening en bipolaire depressie. In kortetermijn-, placebogecontroleerde studies over bipolaire depressie was de verzamelde incidentie van extrapiramidale symptomen 8,9% voor quetiapine in vergelijking met 3,8% voor placebo. In kortetermijn-, placebogecontroleerde klinische studies in monotherapie bij majeure depressieve aandoening was de verzamelde incidentie van extrapiramidale symptomen 5,4% voor quetiapine met verlengde afgifte en 3,2% voor placebo. In een kortetermijn- placebogecontroleerde studie in monotherapie bij oudere patiënten met majeure depressieve aandoening, was de verzamelde incidentie van extrapiramidale symptomen 9,0% voor quetiapine met verlengde afgifte en 2,3% voor placebo. Bij zowel

bipolaire depressie als majeure depressieve aandoening was de incidentie van de individuele bijwerkingen (bv. acathisie, extrapiramidale stoornis, tremor, dyskinesie, dystonie, rusteloosheid, onwillekeurige spiercontracties, psychomotorische hyperactiviteit en spierrigiditeit) in geen enkele behandelingsgroep hoger dan 4%.

In kortetermijn-, placebogecontroleerde studies (gedurende 3 tot 8 weken) met een vaste dosering (50 mg/dag tot 800 mg/dag) varieerde de gemiddelde gewichtstoename bij de patiënten behandeld met quetiapine van 0,8 kg voor de dagelijkse dosis van 50 mg tot 1,4 kg voor de dagelijkse dosis van 600 mg (met minder gewichtstoename voor de dagelijkse dosis van 800 mg), in vergelijking met 0,2 kg voor de patiënten behandeld met placebo. Het percentage patiënten behandeld met quetiapine met een toename van  $\geq 7\%$  lichaamsgewicht varieerde van 5,3% voor de dagelijkse dosis van 50 mg tot 15,5% voor de dagelijkse dosis van 400 mg (met minder gewichtstoename voor de dagelijkse dosissen van 600 mg en 800 mg) in vergelijking met 3,7% voor de patiënten behandeld met placebo.

Een 6 weken durende gerandomiseerde studie met lithium en quetiapine met verlengde afgifte in vergelijking met placebo en quetiapine met verlengde afgifte bij volwassen patiënten met acute manie toonde aan dat de combinatie van quetiapine met verlengde afgifte met lithium tot meer bijwerkingen leidde (63% versus 48% bij quetiapine met verlengde afgifte in combinatie met placebo). De veiligheidsresultaten lieten een verhoogde incidentie zien van extrapiramidale symptomen die werden gerapporteerd bij 16,8% van de patiënten in de groep die lithium als toevoeging kreeg en bij 6,6 % van de patiënten in de groep die placebo als toevoeging kreeg. Het ging meestal om tremor gerapporteerd bij 15,6% van de patiënten die lithium als toevoeging kregen en bij 4,9% van de patiënten die placebo als toevoeging kregen. De incidentie van slaperigheid was hoger in de groep van quetiapine met verlengde afgifte met toevoeging lithium (12,7%) in vergelijking met de groep van quetiapine met verlengde afgifte met toevoeging placebo (5,5%). Bovendien had een hoger percentage patiënten die lithium als toevoeging kreeg (8,0%) een gewichtstoename ( $\geq 7\%$ ) aan het einde van de behandeling in vergelijking met patiënten die placebo als toevoeging kregen (4,7%).

De studies op langere termijn in verband met de preventie van recidieven hadden een open-label periode (gedurende 4 tot 36 weken) waarin de patiënten behandeld werden met quetiapine, gevolgd door een gerandomiseerd staken van de behandeling waarin de patiënten gerandomiseerd werden naar quetiapine of placebo. Bij de patiënten die gerandomiseerd werden naar quetiapine, was de gemiddelde gewichtstoename tijdens de open-label periode 2,56 kg, en tegen week 48 van de gerandomiseerde periode bedroeg de gemiddelde gewichtstoename 3,22 kg, in vergelijking met de open-label baseline. Bij de patiënten die gerandomiseerd werden naar placebo, was de gemiddelde gewichtstoename tijdens de open-label periode 2,39 kg, en tegen week 48 van de gerandomiseerde periode bedroeg de gemiddelde gewichtstoename 0,89 kg, in vergelijking met de open-label baseline.

In placebogecontroleerde studies bij oudere patiënten met dementiegerelateerde psychose was de incidentie van cerebrovasculaire bijwerkingen per 100 patiëntjaren niet hoger bij de patiënten behandeld met quetiapine dan bij de patiënten behandeld met placebo.

In alle placebogecontroleerde monotherapiestudies op korte termijn bij patiënten met een aantal neutrofielen bij baseline  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , was de incidentie van minstens één meting van een verandering in aantal neutrofielen  $< 1,5 \times 10^9/l$  1,9% bij de patiënten behandeld met quetiapine in vergelijking met 1, 5% bij de patiënten behandeld met placebo. De incidentie van de veranderingen tot  $> 0,5 - < 1,0 \times 10^9/l$  was hetzelfde (0,2%) bij patiënten behandeld met quetiapine als bij de patiënten behandeld met placebo. In alle klinische studies (placebogecontroleerd, open-label, actieve comparator) bij patiënten met een baseline aantal neutrofielen  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , was de incidentie van minstens één meting met een verandering in

aantal neutrofielen  $<1,5 \times 10^9/l$  2.9% bij de patiënten behandeld met quetiapine en tot  $<0,5 \times 10^9/l$  was 0,21%.

De behandeling met quetiapine ging gepaard met dosisafhankelijke dalingen in schildklierhormoonconcentraties. De incidentie van de verschuivingen in TSH bedroeg 3,2% voor quetiapine in vergelijking met 2,7% voor placebo. De incidentie van mogelijk klinisch relevante verschuivingen in beide richtingen van zowel T3 of T4 als TSH in deze studies was zelden, en de waargenomen veranderingen in schildklierhormoonconcentraties waren niet in verband te brengen met klinisch symptomatisch hypothyroïdisme. De daling in totaal en vrij T4 was maximaal binnen de eerste zes weken van de behandeling met quetiapine, zonder verdere daling tijdens een langdurige behandeling. In bijna 2/3 van de gevallen werd de beëindiging van de behandeling met quetiapine geassocieerd met omkering van de effecten op totaal en vrij T4, ongeacht de duur van de behandeling.

#### Cataracten/lensopaciteiten

In een klinische studie waarin het cataractogene vermogen van quetiapine (200-800 mg/dag) versus risperidon (2-8 mg/dag) werd geëvalueerd bij patiënten met schizofrenie of schizoaffectieve stoornis, was het percentage patiënten met verhoogde lensopaciteitgraad niet hoger voor quetiapine (4%) dan voor risperidon (10%), bij patiënten die gedurende minstens 21 maanden waren blootgesteld.

### **Pediatrische patiënten**

#### Klinische werkzaamheid

De werkzaamheid en de veiligheid van quetiapine werden bestudeerd in een 3 weken durende placebogecontroleerde studie voor de behandeling van manie (n=284 patiënten uit de VS, 10-17 jaar). Ongeveer 45% van de patiëntenpopulatie had een bijkomende diagnose van ADHD. Bovendien werd een 6 weken durende placebogecontroleerde studie voor de behandeling van schizofrenie (n = 222 patiënten, 13-17 jaar) uitgevoerd. In beide studies werden patiënten uitgesloten waarvan bekend was dat ze geen respons op quetiapine vertoonden. De behandeling met quetiapine werd gestart met 50 mg/dag en op dag 2 verhoogd tot 100 mg/dag; daarna werd de dosis met stappen van 100 mg dag verhoogd naar een doeldosis (manie 400-600 mg/dag; schizofrenie 400-800 mg/dag) die twee- of driemaal per dag werd toegediend.

In de studie in verband met manie was het verschil in verandering van het kleinste kwadraten gemiddelde ten opzichte van de baseline in YMRS totale score (actieve min placebo) -5,21 voor quetiapine 400 mg/dag en -6,56 voor quetiapine 600 mg/dag. De percentages responders (verbetering van YMRS  $\geq 50\%$ ) bedroegen 64% voor quetiapine 400 mg/dag, 58% voor 600 mg/dag en 37% in de placebogroep.

In de studie in verband met schizofrenie was het verschil in verandering van het kleinste kwadraten gemiddelde ten opzichte van de baseline in PANSS totale score (actieve min placebo) -8,16 voor quetiapine 400 mg/dag en -9,29 voor quetiapine 800 mg/dag. Noch de lage dosis (400 mg/dag), noch de hoge dosis (800 mg/dag) quetiapine was superieur ten opzichte van placebo met betrekking tot het percentage patiënten die een respons bereikten, gedefinieerd als  $\geq 30\%$  reductie ten opzichte van de baseline in PANSS totale score. Zowel bij manie als bij schizofrenie leidden hogere dosissen tot numeriek lagere responspercentages.

In een derde placebogecontroleerde monotherapiestudie op korte termijn met quetiapine met verlengde afgifte bij kinderen en adolescenten (10-17 jaar) met bipolaire depressie, werd de werkzaamheid niet aangetoond.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het behoud van het effect of de preventie van recidieven in deze leeftijdsgroep.

### Klinische veiligheid

In de hierboven beschreven pediatrie kortetermijnstudies met quetiapine waren de percentages van EPS in de actieve groep in vergelijking met placebo 12,9% versus 5,3% in de studie naar schizofrenie, 3,6% versus 1,1% in de studie naar bipolaire manie en 1,1% versus 0% in de studie naar bipolaire depressie. De percentages van gewichtstoename  $\geq 7\%$  ten opzichte van het baseline lichaamsgewicht in de actieve groep versus placebo waren 17% versus 2,5% in de studies naar schizofrenie en bipolaire manie, en 13,7% versus 6,8% in de studie naar bipolaire depressie. De percentages van suïcidegerelateerde voorvallen in de actieve groep versus placebo waren 1,4% versus 1,3% in de studie naar schizofrenie, 1,0% versus 0% in de studie naar bipolaire manie, en 1,1% versus 0% in de studie naar bipolaire depressie. Tijdens een uitgebreide follow-upfase na behandeling in de studie naar bipolaire depressie, waren er twee bijkomende suïcidegerelateerde voorvallen bij twee patiënten; één van deze patiënten nam quetiapine op het moment van het voorval.

### Veiligheid op lange termijn

Een 26 weken durende open-label extensie van de acute studies (n= 380 patiënten), met een flexibele dosering van quetiapine van 400-800 mg/dag, bood bijkomende veiligheidsgegevens. Verhogingen van de bloeddruk werden gemeld bij kinderen en adolescenten en een toegenomen eetlust, extrapiramidale symptomen en verhogingen van serumprolactine werden met een hogere frequentie gemeld bij kinderen en adolescenten dan bij volwassen patiënten (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

Met betrekking tot gewichtstoename, wanneer aangepast voor normale groei op langere termijn, werd een toename van minstens 0,5 standaarddeviatie ten opzichte van de baseline in BMI (Body Mass Index) gebruikt als maat van een klinisch significante verandering; 18,3% van de patiënten die behandeld werden met quetiapine gedurende minstens 26 weken, voldeed aan dit criterium.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie:

Quetiapine wordt goed geabsorbeerd na orale toediening. Quetiapine met verlengde afgifte bereikt piekplasmaconcentraties van quetiapine en norquetiapine ongeveer 6 uur na toediening (T<sub>max</sub>). Steady-state piek molaire concentraties van de actieve metaboliet norquetiapine zijn 35% van deze die waargenomen worden voor quetiapine.

De farmacokinetiek van quetiapine en norquetiapine is lineair en dosisafhankelijk voor doses tot 800 mg die eenmaal per dag worden toegediend. Als quetiapine met verlengde afgifte eenmaal per dag toegediend wordt vergeleken met dezelfde totale dagelijkse dosis van quetiapinefumaraat tweemaal per dag toegediend, is de oppervlakte onder de plasmaconcentratie-tijd curve (AUC) equivalent, maar de maximale plasmaconcentratie (C<sub>max</sub>) is 13% lager in steady-state. Als quetiapine met verlengde afgifte wordt vergeleken met quetiapine met onmiddellijke afgifte, is de AUC van de metaboliet norquetiapine 18% lager.

In een studie waarin de effecten van voedsel op de biologische beschikbaarheid van quetiapine werden onderzocht, bleek een vetrijke maaltijd statistisch significante verhogingen van de C<sub>max</sub> en AUC van quetiapine met verlengde afgifte van respectievelijk ongeveer 50% en 20% te veroorzaken. Het kan niet uitgesloten worden dat het effect van een vetrijke maaltijd op de formulering groter kan zijn. Ter vergelijking, een lichte maaltijd had geen significant effect op de C<sub>max</sub> of AUC van quetiapine. Het wordt aanbevolen om quetiapine met verlengde afgifte eenmaal per dag zonder voedsel in te nemen.

#### Distributie:

Quetiapine is voor ongeveer 83% gebonden aan plasma-eiwitten.

#### Biotransformatie:

Quetiapine wordt uitgebreid gemetaboliseerd door de lever, waarbij minder dan 5% onveranderd wordt uitgescheiden in de urine of de feces na toediening van radioactief gemerkt quetiapine.

*In vitro* onderzoeken toonden aan dat CYP3A4 het belangrijkste enzym is dat verantwoordelijk is voor het cytochroom P450 gemedieerd metabolisme van quetiapine. Norquetiapine wordt voornamelijk gevormd en geëlimineerd via CYP3A4.

Quetiapine en verschillende van zijn metabolieten (inclusief norquetiapine) bleken zwakke remmers te zijn van humaan cytochroom P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 en 3A4 activiteiten *in vitro*. *In vitro* CYP-remming wordt alleen waargenomen in concentraties die ongeveer 5 tot 50 maal hoger zijn dan deze die waargenomen worden bij een dosisbereik van 300 tot 800 mg/dag bij de mens. Op basis van deze *in vitro* resultaten, is het onwaarschijnlijk dat de gelijktijdige toediening van quetiapine met andere geneesmiddelen zal leiden tot een klinisch significante remming van het cytochroom P450 gemedieerd metabolisme van het andere geneesmiddel. Uit dierstudies blijkt dat quetiapine cytochroom P450 enzymen kan induceren. In een specifieke interactiestudie bij psychotische patiënten werd echter geen toename van de cytochroom P450 activiteit waargenomen na toediening van quetiapine.

#### Eliminatie:

De eliminatiehalfwaardetijden van quetiapine en norquetiapine bedragen respectievelijk ongeveer 7 en 12 uur. Ongeveer 73% van een radioactief gemerkt geneesmiddel werd uitgescheiden in de urine en 21% in de feces waarbij minder dan 5% van de totale radioactiviteit afkomstig was van onveranderde stoffen van het geneesmiddel. Van de gemiddelde molaire doseringfractie van vrij quetiapine en de actieve humane plasmametaboliet norquetiapine wordt <5% uitgescheiden in de urine.

#### *Speciale populaties*

#### Geslacht:

De farmacokinetiek van quetiapine is niet verschillend tussen mannen en vrouwen.

#### Ouderen:

De gemiddelde klaring van quetiapine bij ouderen is ongeveer 30 tot 50% lager dan deze die waargenomen wordt bij volwassenen van 18 tot 65 jaar.

#### Verminderde nierfunctie:

De gemiddelde plasmaklaring van quetiapine was met ongeveer 25% verminderd bij personen met een ernstige verstoorde nierfunctie (creatinineklaring minder dan 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), maar de individuele klaringwaarden vallen binnen het bereik dat waargenomen wordt voor normale personen.

#### Verminderde leverfunctie:

De gemiddelde plasmaklaring van quetiapine is met ongeveer 25% verminderd bij personen met een bekende verminderde leverfunctie (stabiele alcoholische cirrose). Omdat quetiapine uitgebreid wordt gemetaboliseerd door de lever, worden verhoogde plasmaspiegels verwacht in de populatie met een verstoorde leverfunctie. Bij deze patiënten kunnen dosisaanpassingen nodig zijn (zie rubriek 4.2).

#### **Pediatrische patiënten**

Farmacokinetische gegevens werden verzameld bij 9 kinderen van 10-12 jaar en 12 adolescenten, die een steady-state behandeling hadden van 400 mg quetiapine tweemaal per

dag. In steady-state waren de dosisgenormaliseerde plasmaspiegels van de moederstof, quetiapine, bij kinderen en adolescenten (10-17 jaar) over het algemeen gelijk aan deze van volwassenen, hoewel de C<sub>max</sub> bij kinderen zich aan de bovenkant van het geobserveerde interval bij volwassenen bevond. De AUC en C<sub>max</sub> van de actieve metabooliet, norquetiapine, waren hoger, respectievelijk ongeveer 62% en 49% bij kinderen (10-12 jaar), en respectievelijk 28% en 14% bij adolescenten (13-17 jaar) in vergelijking met volwassenen.

Er is geen informatie beschikbaar over quetiapine met verlengde afgifte bij kinderen en adolescenten.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Er was geen bewijs van genotoxiciteit in een reeks van *in vitro* en *in vivo* genotoxiciteitsstudies. Bij proefdieren werden bij een klinisch relevant blootstellingsniveau de volgende afwijkingen waargenomen, die nog niet bevestigd zijn in klinisch onderzoek op lange termijn:

Bij ratten werd pigmentafzetting in de schildklier waargenomen; bij cynomolgusapen werden folliculaire schildklierhypertrofie, een daling van de plasma T3-spiegels, een gedaalde hemoglobineconcentratie en een daling van de rode en witte bloedcellen waargenomen; en bij honden lensopaciteit en cataracten. (Voor cataracten/lensopaciteiten zie rubriek 5.1).

In een embryofetale toxiciteitsstudie bij konijnen was de foetale incidentie van carpale/tarsale flexura verhoogd. Dit effect ontstond in de aanwezigheid van openlijke maternale effecten zoals verminderde toename van lichaamsgewicht. Deze effecten werden zichtbaar bij maternale blootstellingsniveaus gelijk of licht boven die van mensen bij de humane maximale therapeutische dosis. De relevantie van deze bevinding voor de mens is niet bekend.

In een fertiliteitstudie bij ratten, werden een marginale reductie in mannelijke fertiliteit en schijnzwangerschap, aanhoudende periodes van diestrus, een verhoogd precoïtaal interval en een verminderde kans op zwangerschap gezien. Deze effecten zijn gerelateerd aan de verhoging van prolactinespiegels, en zijn niet direct relevant voor de mens vanwege soortverschillen in hormonale regulering van de reproductie.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### **Kern**

Methacrylzuur - ethylacrylaat copolymeer (1:1), type A  
Lactose watervrij  
Magnesiumstearaat  
Kristallijne maltose  
Talk

#### **Deklaag**

Methacrylzuur - ethylacrylaat copolymeer (1:1), type A  
Triethylcitraat

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

HDPE-fles:

De houdbaarheid wordt niet aangetast na het openen van de fles.

#### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

#### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

De tabletten met verlengde afgifte zijn verpakt in witte opake PVC/PCTFE-aluminium blisterverpakkingen of in een witte, opake HDPE-fles met een kindveilige, polypropyleen schroefdop en inductiesluiting en ze worden verpakt in een kartonnen doos.

De verpakkingsgrootten voor blisterverpakkingen zijn: 10, 30, 50, 56, 60 en 100 tabletten.

De verpakkingsgrootten voor flessen zijn: 60 en 120 tabletten.

De verpakkingsgrootte van 120 tabletten is beperkt voor gebruik in het ziekenhuis en het verdelen van doses.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

### **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Sandoz nv/sa, Telecom Gardens, Medialaan 40, B-1800 Vilvoorde

### **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Quetiapin Retard Sandoz 50 mg: BE483360 (blister)  
Quetiapin Retard Sandoz 50 mg: BE518364 (fles)  
Quetiapin Retard Sandoz 200 mg: BE483386 (blister)  
Quetiapin Retard Sandoz 200 mg: BE518373 (fles)  
Quetiapin Retard Sandoz 300 mg: BE483395 (blister)  
Quetiapin Retard Sandoz 300 mg: BE518382 (fles)  
Quetiapin Retard Sandoz 400 mg: BE483404 (blister)  
Quetiapin Retard Sandoz 400 mg: BE518391 (fles)

### **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 4 december 2015

Datum van verlenging van de vergunning: 8 mei 2019

### **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Goedkeuringsdatum: 05/2023