

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Quetiapine Retard EG 50 mg tabletten met verlengde afgifte  
Quetiapine Retard EG 150 mg tabletten met verlengde afgifte  
Quetiapine Retard EG 200 mg tabletten met verlengde afgifte  
Quetiapine Retard EG 300 mg tabletten met verlengde afgifte  
Quetiapine Retard EG 400 mg tabletten met verlengde afgifte

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Quetiapine Retard EG 50 mg bevat 50 mg quetiapine (als quetiapinefumaraat)  
Hulpstof met bekend effect  
14 mg lactose per tablet  
Quetiapine Retard EG 150 mg bevat 150 mg quetiapine (als quetiapinefumaraat)  
Hulpstof met bekend effect  
42 mg lactose per tablet  
Quetiapine Retard EG 200 mg bevat 200 mg quetiapine (als quetiapinefumaraat)  
Hulpstof met bekend effect  
56 mg lactose per tablet  
Quetiapine Retard EG 300 mg bevat 300 mg quetiapine (als quetiapinefumaraat)  
Hulpstof met bekend effect  
85 mg lactose per tablet  
Quetiapine Retard EG 400 mg bevat 400 mg quetiapine (als quetiapinefumaraat)  
Hulpstof met bekend effect  
113 mg lactose per tablet

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met verlengde afgifte

50 mg: witte tot gebroken witte, ronde, biconvexe tablet met een diameter van 7,1 mm en een dikte van 3,2 mm, met aan één zijde de inscriptie '50'.

150 mg: witte tot gebroken witte, langwerpige, biconvexe tablet met een lengte van 13,6 mm, een breedte van 6,6 mm en een dikte van 4,2 mm, met aan één zijde de inscriptie '150'.

200 mg: witte tot gebroken witte, langwerpige, biconvexe tablet met een lengte van 15,2 mm, een breedte van 7,7 mm en een dikte van 4,8 mm, met aan één zijde de inscriptie '200'.

300 mg: witte tot gebroken witte, langwerpige, biconvexe tablet met een lengte van 18,2 mm, een breedte van 8,2 mm en een dikte van 5,4 mm, met aan één zijde de inscriptie '300'.

400 mg: witte tot gebroken witte, ovale, biconvexe tablet met een lengte van 20,7 mm, een breedte van 10,2 mm en een dikte van 6,3 mm, met aan één zijde de inscriptie '400'.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Quetiapine Retard EG is geïndiceerd voor:

- Behandeling van schizofrenie.
- Behandeling van bipolaire stoornis:
  - Voor de behandeling van matige tot ernstige manische episodes bij bipolaire stoornis
  - Voor de behandeling van ernstige depressieve episodes bij bipolaire stoornis
  - Ter voorkoming van een recidief bij patiënten met bipolaire stoornis, bij patiënten die voor een manische of depressieve episode reageerden op behandeling met quetiapine.
- Add-on behandeling van ernstige depressieve episodes bij patiënten met unipolaire depressie (Major Depressive Disorder; MDD) die een suboptimale respons hebben gehad op monotherapie met een antidepressivum (zie rubriek 5.1). Voorafgaand aan het initiëren van een behandeling moeten klinici het veiligheidsprofiel van quetiapine in overweging nemen (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 krijgen over de juiste dosering voor hun situatie.

### Volwassenen

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

Quetiapine Retard EG dient ten minste 1 uur voor een maaltijd te worden ingenomen. De dagelijkse dosis bij aanvang van de therapie is 300 mg op dag 1 en 600 mg op dag 2. De aanbevolen dagelijkse dosering is 600 mg, indien klinisch noodzakelijk kan de dosis echter verhoogd worden tot 800 mg per dag. De dosis dient te worden getitreerd tot het werkzame dosisbereik van 400 tot 800 mg/dag, afhankelijk van de klinische respons en de verdraagbaarheid bij de individuele patiënt. Voor onderhoudsbehandeling bij schizofrenie is het niet nodig om de dosering aan te passen.

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

Quetiapine Retard EG dient ingenomen te worden voor het slapengaan. De totale dagelijkse dosering voor de eerste vier dagen van de behandeling is 50 mg (dag 1), 100 mg (dag 2), 200 mg (dag 3) en 300 mg (dag 4). De aanbevolen dagelijkse dosering is 300 mg. In klinische studies is geen bijkomend voordeel waargenomen in de groep met 600 mg in vergelijking tot de groep met 300 mg (zie rubriek 5.1). Individuele patiënten kunnen baat hebben bij een dosis van 600 mg. Doseringen die hoger zijn dan 300 mg, dienen te worden geïnitieerd door artsen met ervaring in de behandeling van bipolaire stoornis. In het geval dat er bij een individuele patiënt wordt gevreesd voor problemen met de verdraagbaarheid, hebben klinische studies uitgewezen dat dosisverlaging tot minimaal 200 mg in overweging kan worden genomen.

#### *Ter voorkoming van een recidief bij patiënten met bipolaire stoornis*

Ter voorkoming van een recidief van manische, gemengde of depressieve episodes in het kader van bipolaire stoornis, dienen patiënten die reageerden op Quetiapine Retard EG voor een acute behandeling van bipolaire stoornis door te gaan met dezelfde dosis Quetiapine Retard EG die voor het slapengaan wordt toegediend. De dosis Quetiapine Retard EG kan, binnen een doseringsbereik van 300 mg tot 800 mg/dag, worden aangepast afhankelijk van de klinische respons en de verdraagbaarheid in de individuele patiënt. Het is belangrijk dat de laagst mogelijke effectieve dosering wordt gebruikt voor onderhoudsbehandeling.

#### *Voor add-on behandeling van ernstige depressieve episodes bij MDD*

Quetiapine Retard EG dient ingenomen te worden voor het slapengaan. De dagelijkse dosering bij de start van de behandeling is 50 mg op dag 1 en 2, en 150 mg op dag 3 en 4. Een antidepressief effect is gezien bij 150 en 300 mg/dag in kortetermijnstudies als add-on behandeling (met amitriptyline, bupropion, citalopram, duloxetine, escitalopram, fluoxetine, paroxetine, sertraline en venlafaxine - zie rubriek 5.1) en bij 50 mg/dag in korte termijn monotherapiestudies.

Er is een verhoogd risico op bijwerkingen bij hogere doseringen. Clinici dienen daarom te garanderen dat de laagste effectieve dosis als behandeling wordt gebruikt, startend met 50 mg/dag. De noodzaak

om de dosis te verhogen van 150 naar 300 mg/dag dient gebaseerd te zijn op een evaluatie van de individuele patiënt.

#### *Overschakeling van quetiapinetabletten met directe afgifte naar Quetiapine Retard EG*

Om het doseren makkelijker te maken, kunnen patiënten die momenteel behandeld worden met gedeelde doses van quetiapinetabletten met directe afgifte overgezet worden op Quetiapine Retard EG door een gelijke totale dagdosering eenmaal daags te nemen. Individuele aanpassing van de dosering kan noodzakelijk zijn.

#### *Bijzondere patiënten*

##### *Ouderen*

Zoals bij andere antipsychotica en antidepressiva dient Quetiapine Retard EG met voorzichtigheid te worden toegediend aan ouderen, vooral tijdens de initiële doseringsperiode. Het kan nodig zijn de dosistitratie langzamer te laten verlopen dan bij jongere patiënten, terwijl tevens de therapeutische dagdosis lager kan zijn. Bij ouderen was de gemiddelde plasmaklaring van quetiapine 30 tot 50 % lager dan bij jongere patiënten. Bij oudere patiënten dient gestart te worden met 50 mg/dag. De dosering kan naar een werkzame dosis worden opgehoogd in stappen van 50 mg/dag, afhankelijk van de klinische respons en de verdraagbaarheid bij de individuele patiënt.

Bij oudere patiënten met ernstige depressieve episodes bij MDD dient de dosering te beginnen met 50 mg/dag op dag 1-3, en toe te nemen tot 100 mg/dag op dag 4 en tot 150 mg/dag op dag 8. De laagste effectieve dosis dient gebruikt te worden, startend met 50 mg/dag. Als het noodzakelijk is de dosering te verhogen tot 300 mg/dag op basis van een evaluatie van een individuele patiënt, dan dient dat niet voor dag 22 van de behandeling te gebeuren.

De werkzaamheid en veiligheid zijn nog niet vastgesteld bij patiënten ouder dan 65 jaar met depressieve episodes in het kader van bipolaire stoornis.

##### *Pediatrische patiënten*

Quetiapine Retard EG wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en adolescenten onder de 18 jaar, omdat er onvoldoende gegevens zijn om het gebruik bij deze leeftijdsgroep te ondersteunen. Het beschikbare bewijs uit placebogecontroleerde klinische studies wordt beschreven in de rubrieken 4.4, 4.8, 5.1 en 5.2.

##### *Gestoorte nierfunctie:*

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een gestoorde nierfunctie.

##### *Gestoorte leverfunctie:*

Quetiapine wordt uitgebreid gemetaboliseerd door de lever. Quetiapine Retard EG moet daarom met voorzichtigheid worden toegepast bij patiënten met een gestoorde leverfunctie, vooral tijdens de initiële doseringsperiode. Bij patiënten met een gestoorde leverfunctie dient te worden gestart met 50 mg/dag. De dosering kan naar een werkzame dosis worden opgehoogd in stappen van 50 mg/dag, afhankelijk van de klinische respons en de verdraagbaarheid bij de individuele patiënt.

#### Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Quetiapine Retard EG dient eenmaal daags te worden ingenomen zonder voedsel. De tabletten dienen in hun geheel te worden ingenomen en niet gedeeld, gekauwd of fijngemalen te worden.

### **4.3 Contra-indicaties**

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

Gelijktijdige toediening van cytochroom P450 3A4-remmers, zoals hiv-proteaseremmers, azolantischimmelmiddelen, erythromycine, clarithromycine en nefazodon, zijn gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.5).

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Omdat Quetiapine Retard EG meerdere indicaties heeft, dient het veiligheidsprofiel in overweging te worden genomen, rekening houdend met de individuele diagnose van de patiënt en de toe te dienen dosis.

Lange termijn werkzaamheid en veiligheid bij patiënten met MDD zijn niet vastgesteld bij add-on therapie, maar lange termijn werkzaamheid en veiligheid zijn vastgesteld bij volwassen patiënten bij monotherapie (zie rubriek 5.1).

##### Pediatrische patiënten

Quetiapine wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en adolescenten onder de 18 jaar, omdat er onvoldoende gegevens zijn om het gebruik bij deze patiënten te ondersteunen. Klinische studies met quetiapine hebben aangetoond dat in aanvulling op het bekende veiligheidsprofiel zoals vastgesteld voor volwassenen (zie rubriek 4.8), bepaalde bijwerkingen met een hogere frequentie optraden bij kinderen en adolescenten in vergelijking tot volwassenen (verhoogde eetlust, verhogingen van serum prolactine, braken, rhinitis en syncope) of afwijkende gevolgen kunnen hebben voor kinderen en adolescenten (extrapiramidale symptomen en prikkelbaarheid) en er werd één bijwerking geconstateerd die niet eerder in studies met volwassenen was gezien (verhoogde bloeddruk). Veranderingen in schildklierfunctietesten zijn ook waargenomen bij kinderen en adolescenten.

Daarnaast zijn de lange termijn veiligheidsimplicaties bij behandeling met quetiapine op de groei en rijping niet onderzocht na 26 weken. Lange termijn implicaties voor cognitieve en gedragsontwikkeling zijn onbekend.

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

##### Suïcide/suïcidale gedachten of verergering van de aandoening:

Depressie wordt geassocieerd met een verhoogd risico op suïcidale gedachten, zelfverwonding en suïcide (aan suïcide gerelateerde gebeurtenissen). Dit risico blijft bestaan tot een significante remissie optreedt. Aangezien gedurende de eerste paar weken van de behandeling of langer mogelijk geen verbetering optreedt, moeten patiënten nauwlettend opgevolgd worden tot een dergelijke verbetering wel optreedt. Algemene klinische ervaring wijst erop dat het risico op suïcide in de vroege stadia van het herstel kan toenemen.

Bovendien dienen artsen rekening te houden met het mogelijke risico op aan suïcide gerelateerde gebeurtenissen na het abrupt stoppen van de behandeling met quetiapine als gevolg van de bekende risicofactoren voor de ziekte die behandeld wordt.

Andere psychische aandoeningen waarvoor quetiapine wordt voorgeschreven, kunnen ook geassocieerd worden met een toegenomen risico op aan suïcide gerelateerde gebeurtenissen. Bovendien kunnen deze condities comorbide zijn met ernstige depressieve episodes. Dezelfde voorzorgsmaatregelen die in acht worden genomen bij de behandeling van patiënten met ernstige depressieve episodes moeten daarom in acht worden genomen bij de behandeling van patiënten met andere psychische stoornissen.

Van patiënten met een voorgeschiedenis van aan suïcide gerelateerde gebeurtenissen, of patiënten die voorafgaand aan het begin van de behandeling een significante mate van suïcidale ideeën vertonen, is bekend dat ze een groter risico lopen op het ontwikkelen van suïcidale gedachten of suïcidepogingen, en deze patiënten moeten tijdens de behandeling zeer goed gevolgd worden. Een meta-analyse van placebogecontroleerde klinische studies met antidepressiva bij volwassen patiënten met psychische aandoeningen toonde een toegenomen risico op suïcidaal gedrag bij het gebruik van antidepressiva aan, vergeleken met placebo bij patiënten jonger dan 25 jaar.

Patiënten, in het bijzonder patiënten met een hoog risico, dienen nauwkeurig gevolgd te worden tijdens de behandeling met deze geneesmiddelen, vooral in het begin van de behandeling en na dosisaanpassingen. Patiënten (en zorgverleners van patiënten) moeten op de hoogte worden gebracht van de noodzaak te letten op elke klinische verergering, suïcidaal gedrag of suïcidale gedachten en ongewone gedragsveranderingen, en van de noodzaak onmiddellijk medisch advies in te winnen als deze symptomen zich voordoen.

In kortere termijn placebogecontroleerde klinische studies bij patiënten met ernstige depressieve episodes bij bipolaire stoornis werd een verhoogd risico op suïcide gerelateerde voorvallen waargenomen bij jongvolwassenen (jonger dan 25 jaar) die werden behandeld met quetiapine in vergelijking tot degenen die werden behandeld met placebo (respectievelijk 3,0 % versus 0 %). In klinische studies bij patiënten met MDD was de incidentie van aan suïcide gerelateerde gebeurtenissen bij jongvolwassenen (jonger dan 25 jaar) gelijk aan 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 (Major Depressive Disorder) 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 met andere antidepressiva.

#### Metabool risico

Vanwege het waargenomen risico op verslechtering van hun metabool profiel, waaronder veranderingen in gewicht, bloedglucose (zie hyperglykemie) en lipiden, dat is waargenomen in klinische studies, dienen de metabole parameters van patiënten beoordeeld te worden bij het begin van de behandeling en veranderingen van deze parameters moeten regelmatig gecontroleerd worden gedurende de behandeling. Een verslechtering van deze parameters dient op een klinisch verantwoorde wijze behandeld te worden (zie rubriek 4.8).

#### Extrapiramidale symptomen

In placebogecontroleerd klinisch onderzoek bij volwassenen ging quetiapine gepaard met een verhoogde incidentie van extrapiramidale symptomen (EPS) ten opzichte van placebo bij patiënten die behandeld werden voor ernstige depressieve episodes bij bipolaire stoornis en ernstige unipolaire depressie (zie rubrieken 4.8 en 5.1).

Het gebruik van quetiapine is in verband gebracht met de ontwikkeling van acathisie, gekenmerkt door een subjectief onplezierige of beangstigende rusteloosheid en drang om te bewegen, vaak gepaard gaand met het onvermogen om stil te zitten of te staan. Het is het meest waarschijnlijk dat dit in de eerste weken van de behandeling plaatsvindt. Bij patiënten die deze symptomen ontwikkelen, kan het schadelijk zijn de dosis te verhogen.

#### Tardieve dyskinesie

Als symptomen of tekenen van tardieve dyskinesie optreden, dient een verlaging van de dosis of het stopzetten van de therapie met quetiapine te worden overwogen. De symptomen van tardieve dyskinesie kunnen verergeren of zelfs ontstaan nadat de behandeling is gestopt (zie rubriek 4.8).

#### Slaperigheid en duizeligheid:

Behandeling met quetiapine is in verband gebracht met slaperigheid en gerelateerde symptomen, zoals sedatie (zie rubriek 4.8). In klinische studies over de behandeling van patiënten met bipolaire depressie en unipolaire depressie begon dit doorgaans binnen de eerste 3 dagen van de behandeling en was de intensiteit voornamelijk mild tot matig. Patiënten die ernstige slaperigheid ervaren, kunnen vaker contact nodig hebben gedurende een minimale periode van 2 weken vanaf het begin van de slaperigheid of tot de symptomen verbeteren, en het kan nodig zijn stopzetting van de behandeling te overwegen.

#### Orthostatische hypotensie

Behandeling met quetiapine is in verband gebracht met orthostatische hypotensie en gerelateerde duizeligheid (zie rubriek 4.8) die, zoals bij slaperigheid, meestal beginnen tijdens de initiële dosistitratieperiode. Dit kan het ontstaan van verwondingen door een ongeval (zoals vallen) verhogen, met name bij oudere patiënten. Daarom dienen patiënten geadviseerd te worden voorzichtig te zijn

totdat ze bekend zijn met de mogelijke effecten van de medicatie.

Quetiapine dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een cardiovasculaire aandoening, cerebrovasculaire aandoening of andere voor hypotensie predisponerende factoren. Dosisreductie of een meer graduele titratie dient te worden overwogen indien orthostatische hypotensie optreedt, in het bijzonder bij patiënten met een onderliggende cardiovasculaire aandoening.

#### Slaapapnoesyndroom

Het slaapapnoesyndroom werd gerapporteerd bij patiënten die quetiapine gebruiken. Quetiapine moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen innemen die het centrale zenuwstelsel onderdrukken, en die een voorgeschiedenis hebben van of een verhoogd risico hebben op slaapapneu, zoals bij diegenen die overgewicht/obesitas hebben of van het mannelijke geslacht zijn.

#### Convulsies:

In gecontroleerde klinische studies werd geen verschil in de incidentie van convulsies gezien tussen patiënten behandeld met quetiapine of placebo. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de incidentie van convulsies bij patiënten met een voorgeschiedenis van convulsies. Zoals bij andere antipsychotica wordt voorzichtigheid aangeraden bij de behandeling van patiënten die reeds convulsies hebben doorgemaakt (zie rubriek 4.8).

#### Maligne neurolepticasyndroom

Het maligne neurolepticasyndroom is in verband gebracht met behandeling met antipsychotica, waaronder quetiapine (zie rubriek 4.8). Klinisch waarneembare verschijnselen omvatten hyperthermie, veranderde geestestoestand, musculaire rigiditeit, autonome onbestendigheid en toegenomen creatinefosfokinase. In een dergelijk geval dient de therapie met quetiapine te worden gestaakt en dient een passende medische behandeling te worden gegeven.

#### Ernstige neutropenie en agranulocytose:

In klinische studies met quetiapine is ernstige neutropenie (neutrofielenaantal  $< 0,5 \times 10^9/L$ ) gemeld. De meeste gevallen van ernstige neutropenie zijn opgetreden binnen een aantal maanden na het opstarten van de behandeling met quetiapine. Er was geen aanwijsbaar verband met de dosis. Tijdens de post-marketing ervaring zijn er een aantal gevallen met fatale afloop gemeld. Mogelijke risicofactoren voor neutropenie zijn een vooraf bestaand laag aantal witte bloedcellen en een voorgeschiedenis van door geneesmiddelen geïnduceerde neutropenie. Sommige gevallen zijn echter opgetreden bij patiënten zonder vooraf bestaande risicofactoren. De behandeling met quetiapine moet worden stopgezet bij patiënten met een neutrofielenaantal  $< 1,0 \times 10^9/l$ . Patiënten moeten geobserveerd worden op signalen en symptomen van infectie en het neutrofielenaantal moet gevolgd worden (totdat  $1,5 \times 10^9/l$  wordt overschreden) (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 dienen de raad te krijgen om op eender welk tijdstip tijdens de behandeling met quetiapine het optreden van tekenen/symptomen die consistent zijn met agranulocytose of infectie (bv. koorts, zwakte, lethargie of keelpijn) te melden. Bij deze patiënten dienen het aantal witte bloedcellen en het absolute neutrofielenaantal snel bepaald te worden, vooral indien er predisponerende factoren aanwezig zijn.

#### Anticholinerge (muscarine) effecten

Norquetiapine, een actieve metabooliet van quetiapine, heeft een matige tot sterke affiniteit voor verscheidene muscarinereceptor subtypes. Dit draagt bij tot bijwerkingen als gevolg van anticholinerge effecten wanneer quetiapine wordt gebruikt in de aanbevolen doseringen, bij gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen met anticholinerge effecten, en in geval van een overdosis. Quetiapine moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten die medicatie met anticholinerge (muscarine)effecten innemen. Quetiapine moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij

patiënten met een huidige diagnose of voorgeschiedenis van urineretentie, klinisch significante prostaathypertrofie, intestinale obstructie of verwante aandoeningen, verhoogde binnenoogdruk of nauwehoekglaucoom (zie rubrieken 4.5, 4.8, 5.1 en 4.9).

#### Interacties

Zie rubriek 4.5.

Gelijktijdig gebruik van quetiapine met een sterke inductor van leverenzymen zoals carbamazepine of fenytoïne verlaagt de plasmaconcentratie van quetiapine aanzienlijk, hetgeen de werkzaamheid van de behandeling met quetiapine zou kunnen beïnvloeden. Bij patiënten die een leverenzyminductor krijgen, dient de behandeling met quetiapine alleen gestart te worden indien de arts van oordeel is 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 plaatsvindt en, indien nodig, vervangen wordt door een niet-inductor (bijvoorbeeld natriumvalproaat).

#### Gewicht

Gewichtstoename is gemeld bij patiënten die behandeld werden met quetiapine en dit dient gevolgd en behandeld te worden voor zover klinisch relevant en in lijn met de gebruikte antipsychotische richtlijnen (zie rubrieken 4.8 en 5.1).

#### Hyperglykemie

Hyperglykemie en/of ontwikkeling of exacerbatie van diabetes die in enkele gevallen geassocieerd zijn met ketoacidose of coma, inclusief enkele fatale gevallen, zijn zelden gemeld (zie rubriek 4.8). In sommige gevallen is een eerdere toename in lichaamsgewicht gemeld, hetgeen een voorspellende factor kan zijn. Nauwlettende klinische opvolging, in lijn met de gebruikte antipsychotische richtlijnen, is raadzaam. Patiënten die behandeld worden met een antipsychoticum, inclusief quetiapine, dienen geobserveerd te worden op klachten en verschijnselen van hyperglykemie (zoals polydipsie, polyurie, polyfagie en zwakte) en patiënten met diabetes mellitus of met risicofactoren voor diabetes mellitus dienen regelmatig gecontroleerd te worden op het slechter worden van de glucosecontrole. Het gewicht dient regelmatig te worden gecontroleerd.

#### Lipiden

Verhogingen van triglyceriden, LDL- en totaal cholesterol, en verlagingen van HDL-cholesterol zijn in klinische studies met quetiapine waargenomen (zie rubriek 4.8). Lipidenveranderingen dienen op klinisch passende wijze behandeld te worden.

#### QT-verlenging

Quetiapine werd niet in verband gebracht met een aanhoudende verlenging van absolute QT-intervallen in klinisch onderzoek en bij gebruik volgens de SKP tekst. In de post-marketing fase werd QT-verlenging gemeld bij quetiapine binnen de therapeutische doses (zie rubriek 4.8) en bij overdosering (zie rubriek 4.9). Zoals bij andere antipsychotica is voorzichtigheid geboden wanneer quetiapine voorgeschreven wordt bij patiënten met cardiovasculaire aandoeningen of QT-verlenging in de familiale anamnese. Tevens is voorzichtigheid geboden wanneer quetiapine wordt voorgeschreven ofwel samen met geneesmiddelen waarvan bekend is dat deze het QT-interval verlengen, ofwel met gelijktijdig gebruikte neuroleptica, in het bijzonder bij ouderen, bij patiënten met een 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 klinisch onderzoek en tijdens de postmarketing fase (zie rubriek 4.8). Bij patiënten met vermoedelijke cardiomyopathie of myocarditis dient het stopzetten van de behandeling met quetiapine overwogen te worden.

#### Staken van de therapie

Acute ontwenningverschijnselen, zoals slapeloosheid, misselijkheid, hoofdpijn, diarree, braken, duizeligheid en prikkelbaarheid, zijn beschreven na abrupt staken van quetiapine. Het wordt geadviseerd om geleidelijk te stoppen over een periode van ten minste 1 tot 2 weken (zie rubriek 4.8).

### Bejaarde patiënten met aan dementie gerelateerde psychose

Quetiapine is niet goedgekeurd voor de behandeling van aan dementie gerelateerde psychose.

Een bijna 3-voudig verhoogd risico op cerebrovasculaire bijwerkingen werd gezien in gerandomiseerde placebogecontroleerde studies met enkele atypische antipsychotica in een demente populatie. Het mechanisme achter dit verhoogde risico is niet bekend. Een verhoogd risico kan niet worden uitgesloten voor andere antipsychotica of andere patiëntenpopulaties. Quetiapine dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met risicofactoren voor een beroerte.

In een meta-analyse van atypische antipsychotische geneesmiddelen is gemeld dat oudere patiënten met dementie-gerelateerde psychose een verhoogd risico hebben op overlijden vergeleken met placebo. In twee 10 weken durende, placebogecontroleerde studies met quetiapine bij dezelfde patiëntenpopulatie (n = 710; gemiddelde leeftijd 83 jaar; bereik: 56-99 jaar) was de incidentie van mortaliteit bij de met quetiapine behandelde patiënten 5,5 % versus 3,2 % in de placebogroep. De patiënten in deze onderzoeken stierven aan een verscheidenheid van 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 is gemeld bij quetiapine (zie rubriek 4.8). Quetiapine dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een verhoogd risico op aspiratiepneumonie.

### Constipatie en ingewandenobstructie

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

### Veneuze trombo-embolie (VTE)

Er zijn bij gebruik van antipsychotica gevallen van veneuze trombo-embolie gemeld. Aangezien patiënten die behandeld worden met antipsychotica vaak verworven risicofactoren voor VTE vertonen, dienen alle mogelijke risicofactoren voor VTE voorafgaand aan en tijdens de behandeling met quetiapine geïdentificeerd te worden en dienen voorzorgsmaatregelen getroffen te worden.

### Pancreatitis

Pancreatitis is gemeld in klinische studies en bij postmarketing gebruik. Bij de postmarketing meldingen hadden veel patiënten factoren waarvan bekend is dat ze geassocieerd zijn met pancreatitis zoals verhoogde triglyceriden (zie rubriek 4.4), galstenen en alcoholgebruik, echter niet alle gevallen werden veroorzaakt door risicofactoren.

### Aanvullende informatie

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 rubrieken 4.8 en 5.1). De gegevens toonden een additief effect aan in week 3.

### Lactose

Quetiapine Retard EG tabletten met verlengde afgifte bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose



malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

#### Verkeerd gebruik en misbruik

Gevallen van verkeerd gebruik en misbruik werden gemeld. Voorzichtigheid kan geboden zijn wanneer quetiapine wordt voorgeschreven aan patiënten met een voorgeschiedenis van alcohol- of geneesmiddelenmisbruik.

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

Gezien het feit dat quetiapine primair effect uitoefent op het centraal zenuwstelsel, dient quetiapine met voorzichtigheid te worden gebruikt in combinatie met andere centraal werkende geneesmiddelen en alcohol.

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

Cytochroom P450 (CYP) 3A4 is het enzym dat primair verantwoordelijk is voor het cytochroom P450-gemedieerde metabolisme van quetiapine. In een interactiestudie met gezonde vrijwilligers veroorzaakte gelijktijdige toediening van quetiapine (dosering van 25 mg) met ketoconazol, een CYP3A4-remmer, een 5- tot 8-voudige toename van de AUC van quetiapine. Op grond hiervan is gelijktijdig gebruik van quetiapine met CYP3A4-remmers gecontra-indiceerd. Het wordt ook niet aanbevolen om pompelmoessap te drinken gedurende de behandeling met quetiapine.

In een multiple dose onderzoek bij patiënten naar de farmacokinetiek van quetiapine, toegediend voor en tijdens behandeling met carbamazepine (een bekende inductor van leverenzymen), verhoogde gelijktijdige toediening van carbamazepine de klaring van quetiapine aanzienlijk. Deze verhoogde klaring verminderde de systemische blootstelling aan quetiapine (gemeten als AUC) tot gemiddeld 13 % van de blootstelling van quetiapine alleen, hoewel bij sommige patiënten een groter effect werd gezien. Ten gevolge van deze interactie kunnen lagere plasmaconcentraties voorkomen, hetgeen de werkzaamheid van de behandeling met quetiapine zou kunnen beïnvloeden. Gelijktijdige toediening van quetiapine en fenytoïne (een andere inductor van microsomale enzymen) leidde tot een sterk verhoogde klaring van quetiapine met circa 450 %. Bij patiënten die een leverenzyminductor krijgen, dient de behandeling met quetiapine alleen gestart te worden indien de arts van oordeel is 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 plaatsvindt en indien nodig, vervangen wordt door een niet-inductor (bijvoorbeeld natriumvalproaat) (zie rubriek 4.4).

De farmacokinetiek van quetiapine werd niet significant beïnvloed door gelijktijdige toediening van de antidepressiva imipramine (een bekende CYP2D6-remmer) of fluoxetine (een bekende CYP3A4- en CYP2D6-remmer).

De farmacokinetiek van quetiapine werd niet significant beïnvloed door gelijktijdige toediening van de antipsychotica risperidon of haloperidol. Gelijktijdige toediening van quetiapine en thioridazine veroorzaakte een verhoogde klaring van quetiapine met circa 70 %.

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

Gelijktijdige toediening van quetiapine heeft geen invloed op de farmacokinetiek van lithium.

In een gerandomiseerde studie van 6 weken met lithium en quetiapine met verlengde afgifte in vergelijking met placebo en quetiapine met verlengde afgifte 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).

Bij gelijktijdige toediening werd de farmacokinetiek van natriumvalproaat en quetiapine niet in klinisch relevante mate gewijzigd. In een retrospectieve studie met kinderen en adolescenten die

valproaat, quetiapine of beide toegediend kregen, is een hogere incidentie voor leukopenie en neutropenie gevonden in de combinatiegroep vergeleken met de monotherapiegroepen.

Interactiestudies, als zodanig, met vaak gebruikte cardiovasculaire geneesmiddelen zijn niet uitgevoerd.

Voorzichtigheid is geboden wanneer quetiapine tegelijkertijd gebruikt wordt met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze de elektrolytbalans 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 genomen. Bevestiging van twijfelachtige immunoassays screening resultaten met een geschikte chromatografische techniek wordt aanbevolen.

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

##### Zwangerschap

###### *Eerste trimester*

De matige hoeveelheid gepubliceerde gegevens van blootgestelde zwangerschappen (d.w.z. tussen 300-1.000 zwangerschapsuitkomsten), inclusief individuele rapporten en enkele observationele studies, wijzen niet op een verhoogd risico op misvormingen als gevolg van de behandeling. Gebaseerd op alle beschikbare gegevens kan een definitieve conclusie echter nog niet getrokken worden. Dierstudies hebben reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Quetiapine dient om deze reden gedurende de zwangerschap alleen gebruikt te worden indien de voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's.

###### *Derde trimester*

Neonaten die tijdens het derde trimester van de zwangerschap zijn blootgesteld aan antipsychotica (waaronder quetiapine), lopen het risico op bijwerkingen na de bevalling waaronder extrapyramidale symptomen en/of ontwenningssverschijnselen die kunnen variëren in ernst en duur. Er zijn meldingen van agitatie, hypertonie, hypotonie, tremor, slaperigheid, ademnood of moeilijkheden bij het voeden van het kind. Pasgeborenen moeten daarom nauwlettend worden gecontroleerd.

##### Borstvoeding

Gebaseerd op zeer beperkte gegevens uit gepubliceerde rapporten over de uitscheiding van quetiapine in de humane moedermelk bleek de uitscheiding van quetiapine bij therapeutische doseringen inconsistent. Vanwege een gebrek aan robuuste gegevens dient beslist te worden om of de borstvoeding of de behandeling met quetiapine stop te zetten, rekening houdend met de voordelen van borstvoeding voor het kind en de voordelen van de behandeling voor de vrouw.

##### 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).

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

Gezien het feit dat quetiapine primair effect uitoefent op het centraal zenuwstelsel, kan quetiapine invloed hebben op activiteiten die mentale alertheid vereisen. Als gevolg hiervan dient aan patiënten geadviseerd te worden geen voertuigen te besturen of machines te bedienen totdat de individuele gevoeligheid van de patiënt hiervoor bekend is.

#### **4.8 Bijwerkingen**

De meest gemelde bijwerkingen van quetiapine ( $\geq 10\%$ ) zijn slaperigheid, duizeligheid, hoofdpijn, droge mond, ontwenningssverschijnselen (bij stopzetten), verhoging van serumtriglyceridespiegels,

verhoging van totaal cholesterol (voornamelijk LDL-cholesterol), verlaging van HDL-cholesterol, gewichtstoename, verlaagd hemoglobine en extrapiramidale symptomen.

De incidenties van bijwerkingen die in verband zijn gebracht met behandeling met quetiapine, zijn in onderstaande tabel (Tabel 1) weergegeven volgens de indeling aanbevolen door de 'Raad voor Internationale Organisaties van de Medische Wetenschappen' (CIOMS III Working Group 1995).

**Tabel 1 Bijwerkingen in verband gebracht met behandeling met quetiapine**

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 ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	Verlaagd hemoglobine <sup>2</sup>	Leukopenie <sup>1,2,8</sup> , Verminderd aantal neutrofielen, Eosinofielen verhoogd <sup>27</sup>	Neutropenie <sup>1</sup> , Trombocytopenie, Anemie, Aantal bloedplaatjes gedaald <sup>13</sup>	Agranulocytose <sup>26</sup>		
<b>Immuunsysteem</b>			Overgevoelighed (inclusief allergische huidreacties)		Anafylactische reactie <sup>5</sup>	
<b>Endocriene aandoeningen</b>		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> , Verhoging van TSH <sup>24</sup>	Afname van vrij T <sub>3</sub> <sup>24</sup> , Hypothyreoïdie <sup>21</sup>		Inadequate secretie van het antidiuretische hormoon	
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	Verhogingen van serumtriglyceridenwaarden <sup>10,30</sup> Verhogingen van totale cholesterol (voornamelijk LDL-cholesterol) <sup>11,30</sup> , Afname van HDL-cholesterol <sup>17,30</sup> , Gewichtstoename <sup>8,30</sup>	Verhoogde eetlust, Bloedglucose verhoogd tot hyperglykemische waarden <sup>6,30</sup>	Hyponatriëmie <sup>19</sup> Diabetes mellitus <sup>1,5</sup> Exacerbatie van latente diabetes	Metabool syndroom <sup>29</sup>		
<b>Psychische stoornissen</b>		Abnormale dromen en nachtmerries		Somnambulisme en gerelateerde		

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Zeer vaak</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>	<b>Zeer zelden</b>	<b>Niet bekend</b>
		Suïcidale ideatie en suïcidaal gedrag <sup>20</sup>		reacties zoals praten in de slaap en de slaap gerelateerde eetstoornis		
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	Duizeligheid <sup>4,16</sup> , Slaperigheid <sup>2,16</sup> , Hoofdpijn, Extrapyramidale symptomen <sup>1,21</sup>	Dysartrie	Convulsie <sup>1</sup> , Restless legs syndroom, Tardieve dyskinesie <sup>1,5</sup> , Syncope <sup>4,16</sup>			
<b>Oogaandoeningen</b>		Wazig zicht				
<b>Hartaandoeningen</b>		Tachycardie <sup>4</sup> Palpaties <sup>23</sup>	QT-verlenging <sup>1,12,18</sup> , Bradycardie <sup>32</sup>			Cardiomyopathie, Myocarditis
<b>Bloedvataandoeningen</b>		Orthostatische hypotensie <sup>4,16</sup>		Veneuze tromboembolie <sup>1</sup>		Beroerte <sup>33</sup>
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum aandoeningen</b>		Dyspneu <sup>23</sup>	Rinitis			
<b>Maagdarmselselaandoeningen</b>	Droge mond	Constipatie, Dyspepsie, Braken <sup>25</sup>	Dysfagie <sup>7</sup>	Pancreatitis <sup>1</sup> Ingewandeno obstructie/ileus		
<b>Lever- en galaandoeningen</b>		Verhogingen van serumalanine aminotransferase (ALAT) <sup>3</sup> , Verhogingen van gamma-GT-waarden <sup>3</sup>	Verhogingen van serumaspartataminotransferase (ASAT) <sup>3</sup>	Geelzucht <sup>5</sup> Hepatitis		
<b>Huid- en onderhuidsaandoeningen:</b>					Angio-oedeem <sup>5</sup> , Stevens-johnsonsyndroom <sup>5</sup>	Toxische epidermale necrolyse, Erythema multiforme, Geneesmiddelrash met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), Cutane vasculitis
<b>Skeletspierstelsel- en</b>					Rabdomyolyse	

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
<i>bindweefselaandoeningen</i>						
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>			Urineretentie			
<i>Zwangerschap, perinatale periode en puerperium</i>						Neonataal geneesmiddel ontwenningssyndroom <sup>31</sup>
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>			Seksuele disfunctie	Priapisme, Galactorroe, Opzwellen van de borst, Verstoorde menstruatie		
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatstoornissen</i>	Ontwenningssverschijnselen (bij stopzetten) <sup>1,9</sup>	Milde asthenie, Perifeer oedeem, Prikkelbaarheid, Pyrexie		Maligne neurolepticasyndroom <sup>1</sup> , Hypothermie		
<i>Onderzoeken</i>				Verhogingen van creatinefosfokinase in het bloed <sup>14</sup>		

(1) Zie rubriek 4.4.

(2) Slaperigheid kan voorkomen, meestal gedurende de eerste twee behandelingsweken, maar verdwijnt over het algemeen bij voortzetting van de behandeling met quetiapine.

(3) Asymptomatische verhogingen (verschuiving van normaal naar >3 x ULN op enig moment) van serumtransaminase (ALAT, ASAT) of gamma-GT-waarden zijn waargenomen bij enkele patiënten die quetiapine toegediend kregen. Deze verhogingen waren gewoonlijk reversibel bij voortzetten van behandeling met quetiapine.

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

(5) De berekening van de frequentie van deze bijwerkingen zijn alleen betrokken uit postmarketing gegevens van quetiapine met onmiddellijk afgifte.

(6) Nuchter bloedglucose  $\geq 126$  mg/dl ( $\geq 7,0$  mmol/L) of een niet nuchter bloedglucose  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 11,1$  mmol/L) bij ten minste 1 bepaling.

(7) Een toename in het optreden van dysfagie bij quetiapine ten opzichte van placebo werd alleen waargenomen in de klinische studies over bipolaire depressie.

(8) Gebaseerd op > 7% toename in lichaamsgewicht ten opzichte van de uitgangswaarde. Komt voornamelijk voor in de eerste weken van de behandeling bij volwassenen.

(9) De volgende ontwenningssverschijnselen zijn het meest frequent waargenomen in acute placebogecontroleerde, monotherapie klinische studies, waarin ontwenningssverschijnselen geëvalueerd werden: slaperigheid, misselijkheid, hoofdpijn, diarree, braken, duizeligheid en prikkelbaarheid. De incidentie van deze verschijnselen was significant afgenomen 1 week na beëindiging van de therapie.

(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 ten minste 1 bepaling.

(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 ten minste 1 bepaling. Een verhoging in LDL-cholesterol van

$\geq 30$  mg/dl ( $\geq 0,769$  mmol/L) is zeer vaak waargenomen. De gemiddelde verandering bij patiënten met deze verhoging was 41,7 mg/dl ( $\geq 1,07$  mmol/L).

(12) Zie tekst hieronder.

(13) Bloedplaatjes  $\leq 100 \times 10^9/l$  bij ten minste 1 bepaling.

(14) Gebaseerd op bijwerkingenrapportages vanuit klinisch onderzoek van een verhoging van creatinefosfokinase in het bloed niet geassocieerd met maligne neurolepticasyndroom.

(15) Prolactinespiegels (patiënten > 18 jaar): > 20 mcg/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 elk tijdstip.

(18) Incidentie van patiënten met een QTc-verschuiving van < 450 ms tot  $\geq 450$  ms met een toename van  $\geq 30$  ms. In placebogecontroleerde studies met quetiapine was de gemiddelde verandering en de incidentie van patiënten met een verschuiving naar een klinisch significant niveau vergelijkbaar voor quetiapine en placebo.

(19) Verschuiving van > 132 mmol/L naar  $\leq 132$  mmol/L bij ten minste één bepaling.

(20) Gevallen van suïcidale ideatie en suïcidaal gedrag zijn gemeld tijdens behandeling met quetiapine of kort na het stoppen van de behandeling (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

(21) Zie rubriek 5.1.

(22) Verlaagd hemoglobinegehalte tot  $\leq 13$  g/dl (8,07 mmol/L) bij mannen,  $\leq 12$  g/dl (7,45 mmol/L) bij vrouwen op ten minste één moment opgetreden bij 11 % van quetiapine patiënten in alle studies met open-label extensies. Voor deze patiënten was de gemiddelde maximale afname van hemoglobine op elk gewenst moment -1,50 g/dl.

(23) Deze rapporten kwamen vaak voor in de setting van tachycardie, duizeligheid, orthostatische hypotensie en/of onderliggende cardiale/respiratoire aandoeningen.

(24) Gebaseerd op verschuivingen van normale uitgangswaarden naar potentieel klinisch belangrijke waarde op enig 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 mIU/l op enig moment.

(25) Gebaseerd op de verhoogde mate van braken bij oudere patiënten ( $\geq 65$  jaar).

(26) Gebaseerd op verschuiving in neutrofielen van  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  als uitgangswaarde naar <  $0,5 \times 10^9/l$  op enig moment tijdens de behandeling en op basis van patiënten met ernstige neutropenie (<  $0,5 \times 10^9/l$ ) en infecties in alle klinische onderzoeken met quetiapine (zie rubriek 4.4).

(27) Gebaseerd op verschuivingen van normale uitgangswaarden naar potentieel klinisch belangrijke waarde op enig moment na de uitgangswaarde in alle studies. Verschuivingen in eosinofielen zijn gedefinieerd als >  $1 \times 10^9$  cellen/l op enig moment.

(28) Gebaseerd op verschuivingen van normale uitgangswaarden naar potentieel klinisch belangrijke waarde op enig moment na de uitgangswaarde in alle studies. Verschuivingen in eosinofielen zijn gedefinieerd als >  $3 \times 10^9$  cellen/l op enig moment.

(29) Gebaseerd op meldingen van bijwerkingen van metabool syndroom in alle klinische studies met quetiapine.

(30) Bij sommige patiënten werd een verslechtering waargenomen van meer dan één van de metabole factoren gewicht, bloedglucose en lipiden in klinische studies (zie rubriek 4.4).

(31) Zie rubriek 4.6.

(32) Kan voorkomen bij of kort na de start van de behandeling en kan gepaard gaan met hypotensie en/of syncope. De frequentie is gebaseerd op de melding 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, plotseling onverklaarbaar overlijden, hartstilstand en torsade de pointes zijn gerapporteerd bij gebruik van neuroleptica en worden als klasse-effect beschouwd.

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

**Pediatrische patiënten:**

Bij kinderen en adolescenten dient rekening te worden gehouden met dezelfde bijwerkingen zoals hierboven 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 zijn voor de volwassen populatie.

**Tabel 2 Bijwerkingen bij kinderen en adolescenten geassocieerd met behandeling met quetiapine die in een hogere frequentie voorkomen dan bij volwassenen of niet gezien zijn bij volwassen patiënten.**

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 ( $< 1/10.000$ ).

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Zeer vaak</b>	<b>Vaak</b>
<i>Endocriene aandoeningen</i>	Verhogingen van prolactine <sup>1</sup>	
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>	Verhoogde eetlust	
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	Extrapiramidale symptomen <sup>3,4</sup>	Syncope
<i>Bloedvataandoeningen</i>	Verhogingen van de bloeddruk <sup>2</sup>	
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>		Rinitis
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>	Braken	
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>		Prikkelbaarheid <sup>3</sup>

1. Prolactinespiegels (patiënten  $< 18$  jaar):  $> 20 \mu\text{g/l}$  ( $> 869,56 \text{ pmol/L}$ ) bij mannen;  $> 26 \mu\text{g/l}$  ( $> 1.130,428 \text{ pmol/L}$ ) bij vrouwen op elk tijdstip. Minder dan 1% van de patiënten had een verhoging van de prolactinespiegel  $> 100 \mu\text{g/l}$ .
2. Gebaseerd op verschuivingen boven de klinisch significante drempels (overgenomen van de National Institute of Health criteria) of verhogingen  $> 20 \text{ mmHg}$  voor systolische of  $> 10 \text{ mmHg}$  voor diastolische bloeddruk in twee acute (3-6 weken) placebogecontroleerde studies bij kinderen en adolescenten
3. Opmerking: De frequentie komt overeen met de geobserveerde frequentie bij volwassenen, maar prikkelbaarheid kan bij kinderen en adolescenten geassocieerd zijn met een ander klinisch beeld 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:

**België:**

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) – Afdeling Vigilantie – Postbus 97 – B-1000 Brussel Madou of via de website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be).

**Luxemburg:**

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy  
 Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)  
 CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois  
 Rue du Morvan  
 54511 Vandoeuvre Les Nancy Cedex  
 Tel.: (+33) 3 83 65 60 85 / 87  
 E-mail: [crpv@chru-nancy.fr](mailto:crpv@chru-nancy.fr)

of

Direction de la Santé  
Division de la Pharmacie et des Médicaments  
20, rue de Bitbourg  
L-1273 Luxembourg-Hamm  
Tel.: (+352) 2478 5592  
E-mail: [pharmacovigilance@ms.etat.lu](mailto:pharmacovigilance@ms.etat.lu)  
Website: <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

## 4.9 Overdosering

### Symptomen

In het algemeen kwamen de gemelde klachten en symptomen voort uit een versterking van de bekende farmacologische effecten van het actieve bestanddeel, zoals slaperigheid en sedatie, tachycardie, hypotensie en anticholinerge effecten.

Overdosering kan leiden tot verlenging van het QT-interval, convulsies, status epilepticus, rhabdomyolyse, onderdrukte ademhaling, urineretentie, verwardheid, delirium en/of agitatie, coma en dood.

Patiënten met een vooraf bestaande ernstige cardiovasculaire aandoening kunnen een verhoogd risico hebben op de effecten van een overdosis (zie rubriek 4.4: Orthostatische hypotensie).

### Behandeling van overdosering

Er is geen specifiek antidotum tegen quetiapine. In gevallen van ernstige symptomen dient de mogelijkheid van de betrokkenheid van meerdere geneesmiddelen te worden overwogen; intensive care procedures worden aangeraden, inclusief het aanleggen en onderhouden van een vrije luchtweg, waardoor voldoende zuurstofverzadiging en gasuitwisseling in de longen gewaarborgd worden, en het bewaken en ondersteunen van het cardiovasculaire systeem.

Op basis van de gepubliceerde literatuur kunnen patiënten met delirium en agitatie en een duidelijk anticholinergisch syndroom worden behandeld met fysostigmine, 1-2 mg (met continu ECG-toezicht). Vanwege de mogelijke negatieve effecten van fysostigmine op de hartgeleiding wordt dit niet aanbevolen als standaardbehandeling. Fysostigmine kan worden gebruikt indien er op de ECG geen afwijkingen voorkomen. Gebruik geen fysostigmine in geval van dysritmieën, eender welke vorm van hartblok of verbreding van het QRS-complex.

Hoewel het verhinderen van absorptie bij overdosering niet is onderzocht, kan het spoelen van de maag geïndiceerd zijn bij ernstige vergiftiging en indien mogelijk dient dit binnen 1 uur na inname te worden uitgevoerd. De toediening van geactiveerde kool dient te worden overwogen.

In gevallen van overdosering met quetiapine moet refractaire hypotensie met de geschikte maatregelen worden behandeld, zoals intraveneuze vloeistoffen en/of sympathicomimetische middelen. Epinefrine en dopamine moeten worden vermeden, daar bètastimulering de hypotensie kan verergeren in het kader van door quetiapine geïnduceerde alfablokkade.

Zorgvuldig medisch toezicht en bewaking dienen te worden voortgezet totdat de patiënt is hersteld.

In geval van overdosering met quetiapine met verlengde afgifte is er een vertraagde pieksedatie en piekhartslag 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.



## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antipsychotica; diazepinen, oxazepinen, thiazepinen en oxepinen.  
ATC-code: N05A H04

#### Werkingsmechanisme

Quetiapine is een atypisch antipsychoticum. Quetiapine en de actieve menselijke plasmametabooliet, norquetiapine gaan een interactie aan met een breed spectrum van neurotransmitterreceptoren. Quetiapine en norquetiapine vertonen affiniteit voor serotonine (5HT<sub>2</sub>)-receptoren en dopamine D<sub>1</sub>- en D<sub>2</sub>-receptoren in de hersenen. Het is juist deze combinatie van receptorantagonisme, waarbij er een hogere selectiviteit is voor 5HT<sub>2</sub>- ten opzichte van D<sub>2</sub>-receptoren, die geacht wordt bij te dragen aan de klinische antipsychotische eigenschappen en aan de geringe neiging van quetiapine om extrapiramidale bijwerkingen (EPS) te veroorzaken in vergelijking met typische antipsychotica. Quetiapine en norquetiapine hebben geen merkbare affiniteit voor benzodiazepinereceptoren, maar een hoge affiniteit voor histaminerge en adrenerge alfa<sub>1</sub>-receptoren en een matige affiniteit voor adrenerge alfa<sub>2</sub>-receptoren. Quetiapine heeft ook weinig of geen affiniteit voor muscarinereceptoren, terwijl norquetiapine een matige tot hoge affiniteit heeft voor verscheidene muscarinereceptoren, wat de anticholinerge (muscarine-)effecten kan verklaren. Remming van NET en gedeeltelijke agonistenactie op 5HT<sub>1A</sub>-locaties door norquetiapine kan mogelijk bijdragen aan de therapeutische werkzaamheid van quetiapine met verlengde afgifte als een antidepressivum.

#### Farmacodynamische effecten

Quetiapine is werkzaam in testen voor antipsychotische activiteit, zoals geconditioneerde vermijding ('conditioned avoidance'). Zoals uit gedragsmetingen en elektrofysiologische metingen bleek, blokkeert quetiapine ook de werking van dopamine-agonisten, terwijl het de dopamine-metabooliet concentraties doet stijgen, hetgeen een neurochemische parameter is voor D<sub>2</sub>-receptor blokkade.

Quetiapine is anders dan de typische antipsychotica en heeft een atypisch profiel in EPS-voorspellende preklinische testen. Quetiapine veroorzaakt geen dopamine D<sub>2</sub>-receptor overgevoeligheid na chronische toediening. Quetiapine veroorzaakt slechts lichte katalepsie bij doses waarbij de dopamine D<sub>2</sub>-receptor effectief geblokkeerd is. Quetiapine vertoont selectiviteit voor het limbisch systeem door een depolarisatieblokkade te veroorzaken van de mesolimbische maar niet de nigrostriatale dopaminebevattende neuronen na chronische toediening. Quetiapine vertoont een minimale neiging tot het veroorzaken van dystonie in haloperidol gesensibiliseerde of geneesmiddelnatieve Cebusapen na acute en chronische toediening (zie rubriek 4.8).

#### Klinische werkzaamheid

##### *Schizofrenie*

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

De primaire uitkomstvariabele in de placebogecontroleerde studie was verandering van de uiteindelijke beoordeling in de totale PANSS-score ten opzichte van de nulmeting. Quetiapine met verlengde afgifte 400 mg/dag, 600 mg/dag en 800 mg/dag vertoonden statistisch significante verbeteringen in psychotische symptomen vergeleken met placebo. De grootte van het effect van de 600 en 800 mg dosering lag hoger dan van de 400 mg dosering.

In de 6 weken durende, actief gecontroleerde switch studie was de primaire uitkomstvariabele het aandeel patiënten dat een gebrek aan werkzaamheid vertoonde, bijvoorbeeld die de studiebehandeling staakten ten gevolge van een gebrek aan werkzaamheid of wiens totale PANSS-score 20 % of meer hoger werd vanaf de randomisatie tot aan een visite. Bij patiënten die stabiel waren op quetiapine met

directe afgifte van 400 tot 800 mg, werd de werkzaamheid behouden indien patiënten werden omgezet naar een equivalente dagelijkse dosering van quetiapine met verlengde afgifte eenmaal daags gegeven.

In een langetermijnstudie bij stabiele schizofreniepatiënten die quetiapine met verlengde afgifte gebruikten gedurende 16 weken, was quetiapine met verlengde afgifte werkzamer dan placebo in het voorkomen van een recidief. De geschatte risico's op recidieven na 6 maanden behandeling waren 14,3 % voor de groep die quetiapine met verlengde afgifte kreeg, vergeleken met 68,2% voor placebo. De gemiddelde dosis was 669 mg. Er waren geen additionele veiligheidsbevindingen die geassocieerd werden met behandeling met quetiapine met verlengde afgifte tot 9 maanden (mediaan 7 maanden). In het bijzonder, was het aantal meldingen van bijwerkingen gerelateerd aan EPS en gewichtstoename niet verhoogd bij een langduriger gebruik van quetiapine met verlengde afgifte.

#### *Bipolaire stoornis*

In twee monotherapie studies over de behandeling van matige tot ernstige manische episodes werd aangetoond dat quetiapine beter was dan placebo in het verminderen van manische symptomen na 3 en 12 weken. In een additionele 3 weken durende studie werd de significant betere werkzaamheid van quetiapine met verlengde afgifte ten opzichte van placebo verder aangetoond. Het dosisbereik van quetiapine met verlengde afgifte was 400 tot 800 mg/dag en de gemiddelde dosering was ongeveer 600 mg/dag. Er zijn beperkte gegevens van quetiapine in combinatie met divalproex of lithium in acute, matige tot ernstige manische episodes bij 3 en 6 weken; de combinatietherapie werd echter goed verdragen. De gegevens toonden een additief effect aan in week 3. Een tweede studie toonde geen additief effect aan in week 6.

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

In vier additionele klinische studies met quetiapine gedurende 8 weken, waren quetiapine met directe afgifte 300 mg en 600 mg, significant superieur ten opzichte van placebo bij patiënten met matige tot ernstige depressieve episodes bij bipolaire-I of bipolaire-II stoornis voor de relevante uitkomstmaten: gemiddelde verbetering van de MADRS en voor respons gedefinieerd als ten minste 50 % verbetering in de totale MADRS-score ten opzichte van de nulmeting. Er was geen verschil in effect tussen de patiënten die 300 mg quetiapine met directe afgifte kregen en degenen die een 600 mg dosis kregen.

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

Twee studies naar de preventie van recidieven evalueerden quetiapine in combinatie met stemmingsstabilisatoren bij patiënten met manische, depressieve of gemengde stemmingsepisodes. De combinatietherapie met quetiapine was superieur aan monotherapie met stemmingsstabilisatoren in het verlengen van de tijd tot een recidief van een stemmingstoornis (manisch, depressief of gemengd). Quetiapine werd twee keer per dag gegeven, tot 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 % responders (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 een langetermijnstudie (tot een behandelingsduur van 2 jaar) over de preventie van recidieven bij patiënten met manische, depressieve of gemengde stemmingsepisodes was quetiapine superieur aan placebo in het verlengen van de tijd tot een recidief van enige stemmingstoornis (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 groep patiënten die met lithium werd behandeld. Bij het vergelijken van voortgezette behandeling met quetiapine en overschakeling naar lithium bij patiënten die positief reageerden op quetiapine, toonden de resultaten geen relatie aan tussen overschakeling naar behandeling met lithium en een toename van de tijd tot recidief van een stemmingsstoornis.

#### *Ernstige depressieve episodes bij MDD*

Er zijn twee kortetermijnstudies (6 weken) uitgevoerd waaraan patiënten deelnamen die op minstens een antidepressivum onvoldoende reageerden. Quetiapine met verlengde afgifte 150 mg en 300 mg/dag, toegediend als add-on therapie bij behandeling met een antidepressivum (amitriptyline, bupropion, citalopram, duloxetine, escitalopram, fluoxetine, paroxetine, sertraline of venlafaxine), waren beter dan behandeling met alleen een antidepressivum voor het verminderen van depressieve symptomen. Dit werd gemeten als een verbetering op de MADRS-totaalscore (verandering in kleinste kwadraten gemiddelde vs. placebo van 2 tot 3,3 punten).

De lange termijn werkzaamheid en veiligheid bij patiënten met MDD zijn niet vastgesteld bij add-on therapie, maar lange termijn werkzaamheid en veiligheid zijn wel vastgesteld bij volwassen patiënten bij monotherapie (zie hieronder).

De volgende studies zijn uitgevoerd met quetiapine met verlengde afgifte als monotherapiebehandeling; quetiapine met verlengde afgifte is echter alleen geïndiceerd voor gebruik als add-on therapie:

In drie van de vier monotherapie kortetermijnstudies (tot 8 weken) werd aangetoond dat quetiapine met verlengde afgifte 50 mg, 150 mg en 300 mg/dag beter was dan placebo in het verminderen van depressieve symptomen bij patiënten met unipolaire depressie. Dit is gemeten als een verbetering van de totaalscore op de Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) (verandering in kleinste kwadraten gemiddelde vs. placebo van 2 tot 4 punten).

In een open-label monotherapiestudie over de preventie van recidieven werden patiënten met depressieve episodes die gedurende minstens 12 weken stabiel waren op open-label quetiapine met verlengde afgifte, gerandomiseerd naar quetiapine met verlengde afgifte eenmaal daags of naar placebo gedurende maximaal 52 weken. De gemiddelde dosis 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 unipolaire depressie was quetiapine met verlengde afgifte bij een flexibele dosering binnen het bereik van 50 mg tot 300 mg/dag beter dan placebo in het verminderen van depressieve symptomen. Dit is gemeten als een verbetering op de MADRS-totaalscore (verandering in kleinste kwadraten gemiddelde vs. placebo: -7,54). In deze studie kregen de naar quetiapine met verlengde afgifte gerandomiseerde patiënten 50 mg/dag op dag 1-3 en kon de dosis verhoogd worden tot 100 mg/dag op dag 4, tot 150 mg/dag op dag 8 en tot maximaal 300 mg/dag, afhankelijk van de klinische respons en verdraagbaarheid. De gemiddelde dosis 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 daags bij bejaarde patiënten vergelijkbaar met die bij volwassenen (18 tot 65 jaar). Het percentage gerandomiseerde patiënten ouder dan 75 jaar bedroeg 19 %.

#### Klinische veiligheid

In korte termijn, placebogecontroleerde klinische studies over schizofrenie en bipolaire manie was de verzamelde incidentie van extrapiramidale symptomen vergelijkbaar met die bij placebo (schizofrenie: 7,8% voor quetiapine en 8,0% voor placebo; bipolaire manie: 11,2% voor quetiapine en 11,4% voor placebo). Hogere aantallen extrapiramidale symptomen zijn waargenomen bij patiënten behandeld met quetiapine vergeleken met placebobehandelde patiënten in korte termijn, placebogecontroleerde studies met MDD en bipolaire depressie. In korte termijn, placebogecontroleerde bipolaire depressie studies was de verzamelde incidentie van extrapiramidale symptomen 8,9 % voor quetiapine ten

opzichte van 3,8 % voor placebo. In korte termijn, placebogecontroleerde monotherapie klinische studies bij unipolaire depressie was de verzamelde incidentie van extrapiramidale symptomen 5,4 % voor quetiapine met verlengde afgifte en 3,2 % voor placebo. In een korte termijn, placebogecontroleerde monotherapiestudie bij oudere patiënten met unipolaire depressie was de verzamelde incidentie van extrapiramidale symptomen 9,0 % voor quetiapine met verlengde afgifte en 2,3 % voor placebo. Bij zowel bipolaire depressie als MDD, kwam de incidentie van de individuele bijwerkingen (bv. acathisie, extrapiramidale stoornis, tremor, dyskinesie, dystonie, rusteloosheid, ongewenste spiercontracties, psychomotorische hyperactiviteit en spierstijfheid) in geen enkele behandelgroep boven de 4 % uit.

In korte termijn, placebogecontroleerde studies (durende 3 tot 8 weken) met een vaste dosering (50 mg/dag tot 800 mg/dag) was de gemiddelde gewichtstoename bij met quetiapine behandelde patiënten 0,8 kg voor de 50 mg dagelijkse dosering tot 1,4 kg voor de 600 mg dagelijkse dosering (met minder toename voor de 800 mg dagelijkse dosering) ten opzichte van 0,2 kg voor de met placebo behandelde patiënten. Het percentage van met quetiapine behandelde patiënten met een toename van  $\geq 7\%$  lichaamsgewicht varieerde van 5,3 % voor de 50 mg dagelijkse dosering tot 15,5 % voor de 400 mg dagelijkse dosering (met minder toename voor de 600 en 800 mg dagelijkse dosering) ten opzichte van 3,7 % voor de met placebo behandelde patiënten.

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 leidt tot meer bijwerkingen (63 % versus 48 % bij quetiapine met verlengde afgifte in combinatie met placebo). De veiligheidsresultaten toonden een hogere incidentie van extrapiramidale symptomen, die werden gemeld bij 16,8 % van de patiënten die bijkomend lithium kregen en 6,6 % van de patiënten in de groep die bijkomend een placebo kreeg. De meerderheid van deze symptomen bestond uit tremor, wat werd gemeld bij 15,6 % van de patiënten die bijkomend lithium kregen en bij 4,9 % van de patiënten die bijkomend placebo kregen. De incidentie van slaperigheid was hoger in de groep van quetiapine met verlengde afgifte met toevoeging van lithium (12,7 %) in vergelijking met de groep van quetiapine met verlengde afgifte met toevoeging van placebo (5,5 %). Bovendien had een hoger percentage van de patiënten die lithium als toevoeging kregen (8,0 %) een gewichtstoename ( $\geq 7\%$ ) aan het einde van de behandeling in vergelijking met patiënten die placebo als toevoeging kregen (4,7 %).

Langere termijn studies over de preventie van recidieven hadden een open-label periode (van 4 tot 36 weken) waarin patiënten werden behandeld met quetiapine, gevolgd door een gerandomiseerd staken van de therapie waarin patiënten werden gerandomiseerd naar quetiapine of placebo. Voor de patiënten die gerandomiseerd werden naar quetiapine was de gemiddelde gewichtstoename tijdens de open-label periode 2,56 kg, en op week 48 van de gerandomiseerde periode was de gemiddelde gewichtstoename 3,22 kg ten opzichte van de open-label baseline. Voor patiënten die gerandomiseerd werden naar placebo was de gemiddelde gewichtstoename tijdens de open-label periode 2,39 kg, en op week 48 van de gerandomiseerde periode was de gemiddelde gewichtstoename 0,89 kg ten opzichte van de open-label baseline.

De incidentie van cerebrovasculaire bijwerkingen bij oudere patiënten met dementiegerelateerde psychose was in placebogecontroleerde studies per 100 patiëntjaren voor de met quetiapine behandelde patiënten niet hoger dan voor de met placebo behandelde patiënten.

In alle korte termijn placebogecontroleerde monotherapiestudies bij patiënten bij wie het aantal neutrofielen bij de baseline  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  was, was de incidentie van minstens één optreden van een verschuiving naar een aantal neutrofielen  $< 1,5 \times 10^9/l$ , 1,9 % bij met quetiapine behandelde patiënten in vergelijking met 1,5% bij met placebo behandelde patiënten. De incidentie van de verschuivingen naar  $> 0,5 - < 1,0 \times 10^9/l$  was dezelfde (0,2 %) bij met quetiapine behandelde patiënten als bij met placebo behandelde patiënten. In alle klinische studies (placebogecontroleerd, open-label, actieve comparator) bij patiënten die bij de baseline een neutrofielenaantal hadden  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  was de incidentie van minstens één optreden van een verschuiving naar een aantal neutrofielen  $< 1,5 \times 10^9/l$ , 2,9 % en naar  $< 0,5 \times 10^9/l$  was dat 0,21 % bij met quetiapine behandelde patiënten.

Behandeling met quetiapine werd geassocieerd met dosisgerelateerde dalingen in de schildklierhormoonspiegels. De incidentie van verschuiving in TSH was 3,2 % voor quetiapine versus 2,7 % voor placebo. De incidentie van onderlinge, potentieel klinisch relevante verschuivingen van zowel T3 als T4 en TSH in deze studies was zeldzaam, en de waargenomen veranderingen in de schildklierhormoonspiegels waren niet geassocieerd met klinisch symptomatische hypothyreoïdie. De daling in totaal en vrij T4 was maximaal binnen de eerste zes weken van de behandeling met quetiapine, zonder verdere vermindering tijdens langetermijnbehandeling. Voor ongeveer 2/3 van alle gevallen leidde het staken van de behandeling met quetiapine tot een omkering van de effecten op totaal en vrij T4, ongeacht de duur van de behandeling.

#### *Cataract / Lensopaciteit*

In een klinische studie om het cataractogeen potentieel te evalueren van quetiapine (200-800 mg/dag) versus risperidon (2-8 mg/dag) bij patiënten met schizofrenie of schizo-affectieve stoornis, was het percentage patiënten met een verhoogde lensopaciteit graad niet hoger voor quetiapine (4 %) in vergelijking met risperidon (10 %), bij patiënten die ten minste 21 maanden zijn blootgesteld.

#### ***Pediatrische patiënten***

##### Klinische werkzaamheid

De werkzaamheid en veiligheid van quetiapine werden onderzocht in een 3 weken durende, placebogecontroleerde studie voor de behandeling van manie (n = 284 patiënten uit de VS, 10-17 jaar). Ongeveer 45 % van deze groep patiënten had aanvullend de diagnose ADHD. Daarnaast werd een 6 weken durende, placebogecontroleerde studie voor de behandeling van schizofrenie (n = 222 patiënten, 13-17 jaar) uitgevoerd. In beide studies werden patiënten van wie bekend was dat ze niet op quetiapine reageren, uitgesloten. De behandeling met quetiapine werd gestart met 50 mg/dag en op dag 2 verhoogd naar 100 mg/dag. Daarna werd de dosis met stappen van 100 mg/dag verhoogd naar een streefdosis (manie: 400-600 mg/dag; schizofrenie: 400-800 mg/dag) welke twee- of driemaal daags werden gegeven.

In de maniestudie was het verschil in kleinste kwadraten gemiddelde verandering in de YMRS-totaalscore ten opzichte van baseline (actieve min placebo) -5,21 voor quetiapine 400 mg/dag en -6,56 voor quetiapine 600 mg/dag. De responderpercentages (verbetering op de YMRS  $\geq$  50 %) waren 64 % voor quetiapine 400 mg/dag, 58 % voor 600 mg/dag en 37 % in de placebo-arm.

In de schizofreniestudie was het verschil in kleinste kwadraten gemiddelde verandering ten opzichte van baseline in de PANSS-totaalscore (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) was superieur aan placebo voor het aantal patiënten die een respons bereikten, gedefinieerd als  $\geq$  30 % afname van de PANSS-totaalscore ten opzichte van baseline. Bij zowel manie als schizofrenie resulteerden hogere doses in numeriek lagere responderpercentages.

In een derde placebogecontroleerde kortetermijnstudie met quetiapine met verlengde afgifte in monotherapie bij kinderen en adolescenten (10-17 jaar) met bipolaire depressie, werd de werkzaamheid niet aangetoond.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de duur van het effect of over het voorkomen van een recidief in deze leeftijdsgroep.

##### Klinische veiligheid

In de hierboven beschreven pediatrie studies op korte termijn met quetiapine waren de percentages van EPS in de actieve arm in vergelijking met placebo 12,9 % versus 5,3 % in de schizofrenie studie, 3,6 % versus 1,1 % in de bipolaire manie studie en 1,1 % versus 0 % in de bipolaire depressie studie. De percentages wat betreft gewichtstoename  $\geq$  7 % ten opzichte van het lichaamsgewicht bij de baseline in de actieve arm versus de placebogroep waren 17 % versus 2,5 % in de schizofrenie en bipolaire manie studies en 13,7 % versus 6,8 % in de bipolaire depressie studie. De percentages van suïcidegerelateerde voorvallen in de actieve arm versus de placebogroep waren 1,4 % versus 1,3 % in

de schizofrenie studie, 1,0 % versus 0 % in de bipolaire manie studie en 1,1 % versus 0 % in de bipolaire depressie studie. Tijdens een uitgebreide opvolgingsfase na behandeling in de bipolaire depressie studie waren er twee bijkomende suïcidegerelateerde voorvallen bij twee patiënten; één van deze patiënten nam op het moment van het voorval quetiapine.

#### Veiligheid op lange termijn

Een open-label uitbreiding van 26 weken van de acute studies (n = 380 patiënten), waarbij quetiapine flexibel gedoseerd werd in een dosis van 400-800 mg/dag, leverde bijkomende veiligheidsgegevens op. Verhogingen van bloeddruk werden gerapporteerd bij kinderen en adolescenten en verhoogde eetlust, extrapyramidale symptomen en verhogingen van serum prolactine werden gerapporteerd met hogere frequenties bij kinderen en adolescenten dan bij volwassen patiënten (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

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

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

#### Absorptie:

Na orale toediening wordt quetiapine goed geabsorbeerd. Quetiapine met verlengde afgifte bereikt piek quetiapine en norquetiapine plasmaconcentraties ongeveer 6 uur na toediening ( $T_{max}$ ). Steady state piek molaire concentraties van de actieve metaboliet norquetiapine zijn 35 % van die waargenomen bij quetiapine.

De farmacokinetiek van quetiapine en norquetiapine is lineair en dosisafhankelijk voor doses tot 800 mg wanneer eenmaal daags wordt gedoseerd. Indien quetiapine met verlengde afgifte eenmaal daags gedoseerd vergeleken wordt met dezelfde totale dagdosis van quetiapinefumaraat (quetiapine met directe afgifte) tweemaal daags toegediend, dan is de AUC plasmaconcentratie vergelijkbaar, maar de maximale plasmaconcentratie ( $C_{max}$ ) is 13 % lager in steady state. Indien quetiapine met verlengde afgifte vergeleken wordt met quetiapine met directe afgifte dan is de AUC van de norquetiapine metaboliet 18 % lager.

In een studie waarin de effecten van voedsel op de biologische beschikbaarheid zijn onderzocht, werd gevonden dat een maaltijd met een grote hoeveelheid vet significante verhogingen veroorzaakte in de  $C_{max}$  en de AUC van quetiapine met verlengde afgifte van ongeveer 50 % en 20 %. Het kan niet worden uitgesloten dat het effect van een maaltijd met een grote hoeveelheid vet mogelijk groter is. In vergelijking hiermee had een lichte maaltijd geen significante invloed op de  $C_{max}$  of de AUC van quetiapine. Het wordt daarom aanbevolen quetiapine met verlengde afgifte eenmaal daags in te nemen zonder voedsel.

#### Distributie:

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

#### 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 gelabeld quetiapine.

Uit *in vitro* onderzoek bleek CYP3A4 het enzym te zijn dat primair verantwoordelijk is voor het cytochroom P450-gemedieerde metabolisme van quetiapine. Norquetiapine wordt voornamelijk gevormd en uitgeschakeld door CYP3A4.

Quetiapine en verschillende metabolieten hiervan (waaronder norquetiapine) bleken zwakke remmers van humaan cytochroom P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 en 3A4 activiteiten *in vitro*. *In vitro* CYP-remming is slechts waargenomen bij concentraties die ongeveer 5 tot 50 maal hoger zijn dan die bij de mens zijn waargenomen bij een dosisbereik van 300 tot 800 mg/dag. Op basis van deze *in-vitro* resultaten is het weinig waarschijnlijk dat gelijktijdige toediening van quetiapine met andere

geneesmiddelen zal resulteren in een klinisch significante remming door quetiapine van het cytochroom P450-gemedieerde metabolisme van het andere geneesmiddel. Uit dierstudies blijkt dat quetiapine cytochroom P450-enzymen kan induceren. In een specifieke interactiestudie in psychotische patiënten werd echter geen verhoging van de cytochroom P450-activiteit gevonden na toediening van quetiapine.

#### Eliminatie:

De eliminatiehalfwaardetijd van quetiapine en norquetiapine zijn respectievelijk ongeveer 7 en 12 uur. Ongeveer 73 % van een radioactief gelabeld geneesmiddel werd uitgescheiden in de urine en 21 % in de feces, waarvan minder dan 5 % van de totale radioactiviteit afkomstig was van onveranderde grondstoffen van het geneesmiddel. Van de gemiddelde molaire doseringsfractie van vrij quetiapine en de actieve menselijke plasmametaboliet norquetiapine wordt < 5 % uitgescheiden in de urine.

### ***Speciale populaties***

#### *Geslacht*

De farmacokinetiek van quetiapine verschilt niet tussen mannen en vrouwen.

#### *Ouderen*

De gemiddelde klaring van quetiapine bij ouderen is ongeveer 30 tot 50 % lager dan die bij volwassenen met een leeftijd tussen 18 en 65 jaar.

#### *Gestoorde nierfunctie:*

De gemiddelde plasmaklaring van quetiapine nam met ongeveer 25 % af bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring lager dan 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), maar de individuele klaringwaarden lagen binnen het bereik zoals waargenomen bij normale patiënten.

#### *Gestoorde leverfunctie:*

De gemiddelde plasmaklaring van quetiapine neemt met ongeveer 25 % af bij personen met een leverfunctiestoornis (stabiele alcoholcirrose). Aangezien quetiapine uitgebreid wordt gemetaboliseerd door de lever, worden hogere plasmaspiegels verwacht in de populatie met een leverfunctiestoornis. Aanpassing van de dosis kan bij deze patiënten nodig zijn (zie rubriek 4.2).

#### *Pediatrische patiënten*

Farmacokinetische gegevens zijn verzameld bij 9 kinderen in de leeftijd van 10-12 jaar en bij 12 adolescenten, die een steady-state-behandeling hadden van 400 mg quetiapine tweemaal daags. De dosis-genormaliseerde plasmaspiegels bij steady-state van de uitgangsverbinding, quetiapine, waren bij kinderen en adolescenten (10-17 jaar) over het algemeen vergelijkbaar met die van volwassenen, hoewel de  $C_{max}$  bij kinderen aan de bovenkant van het geobserveerde bereik van volwassenen was. De AUC en  $C_{max}$  voor de actieve metaboliet, norquetiapine, waren hoger, respectievelijk ongeveer 62 % en 49 % bij kinderen (10-12 jaar), en 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 voor genotoxiciteit in een serie in vitro en in vivo genotoxiciteitsonderzoeken. Bij proefdieren werden bij een klinisch relevant blootstellingsniveau de volgende afwijkingen gezien, die voornamelijk niet bevestigd zijn in het langdurig klinisch onderzoek.

Bij ratten is pigment depositie in de schildklier waargenomen; in Cynomolgusapen zijn folliculaire schildklier hypertrofie, een daling in plasma T3-waarden, een verminderde hemoglobineconcentratie en een verlaging van de rode en witte bloedcellaantallen waargenomen; en in honden lensopaciteit en cataracten (Voor cataract / lensopaciteit zie rubriek 5.1).

In een embryo-foetale toxiciteitstudie bij konijnen was er een hogere incidentie van carpale/tarsale

flexura bij foetussen. Dit effect trad op in combinatie met zichtbare effecten bij de moeder zoals verminderde gewichtstoename. Deze effecten werden waargenomen bij maternale blootstellingniveaus die vergelijkbaar of lichtjes hoger waren dan de maximale therapeutische dosis voor de mens. De relevantie van deze bevinding voor de mens is niet bekend.

In een fertiliteitstudie bij ratten werd een marginale afwijking van de mannelijke vruchtbaarheid vastgesteld evenals schijnzwangerschap, langer durende dioestrus, langer precoïtaal interval en lagere zwangerschapscijfers. Deze effecten houden verband met verhoogde prolactinewaarden en zijn niet direct relevant voor de mens gezien de verschillen tussen de twee soorten in de rol van de hormonen bij de voortplanting.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

#### Kern

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

Lactose

Magnesiumstearaat

Kristallijne maltose

Talk

#### Omhulling

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

Triëthylcitraat

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

### 6.3 Houdbaarheid

3 jaar

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Een kartonnen doos met het aangepaste aantal blisterverpakkingen van witte ondoorzichtige PVC/PCTFE-aluminiumfolie en een bijsluiter met instructies.

De verpakkingsgrootten zijn:

Quetiapine Retard EG 50 mg: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 en 100 tabletten

Quetiapine Retard EG 150 mg: 10, 20, 30, 60, 90, 100, 120, 180 en 200 tabletten.

Quetiapine Retard EG 200 mg: 10, 20, 30, 60, 90, 100, 120, 180 en 200 tabletten.

Quetiapine Retard EG 300 mg: 10, 20, 30, 60, 90, 100, 120, 180 en 200 tabletten.

Quetiapine Retard EG 400 mg: 10, 20, 30, 60, 90, 100, 120, 180 en 200 tabletten.

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**

EG (Eurogenerics) NV  
Heizel Esplanade b22  
1020 Brussel

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

Quetiapine Retard EG 50 mg tabletten met verlengde afgifte	: BE467804
Quetiapine Retard EG 150 mg tabletten met verlengde afgifte	: BE467813
Quetiapine Retard EG 200 mg tabletten met verlengde afgifte	: BE467822
Quetiapine Retard EG 300 mg tabletten met verlengde afgifte	: BE467831
Quetiapine Retard EG 400 mg tabletten met verlengde afgifte	: BE467840

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17/12/2014  
Datum van laatste verlenging: 03/05/2019

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

03/2022