

1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Quetibloxus 50 mg tabletten met verlengde afgifte

2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Hulpstof met bekend effect

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 133,88 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3 FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met verlengde afgifte.

Perzikkleurige, ronde, biconvexe filmomhulde tabletten, ongeveer 11,2 mm diameter, bedrukt met 'Q50' aan één kant en vlak aan de andere kant.

4 KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Quetibloxus is geïndiceerd voor:

- de behandeling van schizofrenie
- de behandeling van bipolaire stoornis:
 - o Voor de behandeling van matige tot ernstige manische episoden bij een bipolaire stoornis
 - o Voor de behandeling van depressieve episoden in engere zin bij een bipolaire stoornis
 - o Voor de preventie van recidief van manische of depressieve episoden bij patiënten met een bipolaire stoornis die eerder hebben gereageerd op behandeling met quetiapine.
- de add-ontherapie voor episoden van depressie in engere zin bij patiënten met een depressie in engere zin die een suboptimale respons vertonen op antidepressiva in monotherapie (zie rubriek 5.1). Voor ze de behandeling starten, moeten de artsen het veiligheidsprofiel van Quetibloxus beoordelen (zie rubriek 4.4).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Er bestaan verschillende doseringsschema's voor elke indicatie. Daarom moet ervoor worden gezorgd dat de patiënten duidelijke informatie krijgen over de geschikte dosis voor hun aandoening.

Volwassenen

Voor de behandeling van schizofrenie en van matige tot ernstige manische episoden bij een bipolaire stoornis

Quetibloxus moet minstens één uur voor een maaltijd worden toegediend. De dagdosering bij de start van de behandeling is 300 mg op dag 1 en 600 mg op dag 2. De aanbevolen dagdosering is 600 mg, maar indien klinisch gewettigd, mag de dosering worden verhoogd tot 800 mg per dag. De dosering moet worden aangepast binnen de werkzame doseringsvork van 400 mg tot 800 mg per dag, afhankelijk van de klinische respons en de tolerantie van de patiënt. Voor een onderhoudstherapie bij schizofrenie is geen aanpassing van de dosering vereist.

Voor de behandeling van ernstige depressieve episoden bij een bipolaire stoornis

Quetibloxus moet bij het slapengaan worden ingenomen. De totale dagdosering voor de eerste vier dagen van de behandeling bedraagt 50 mg (dag 1), 100 mg (dag 2), 200 mg (dag 3) en 300 mg (dag 4). De aanbevolen dagelijkse dosis is 300 mg. In klinische studies werden geen extra voordelen waargenomen in de 600 mg-groep in vergelijking met de 300 mg-groep (zie rubriek 5.1). Bepaalde patiënten zouden echter wel baat kunnen vinden bij een dosering van 600 mg. Doseringen van meer dan 300 mg moeten worden gestart door artsen die ervaring hebben met de behandeling van bipolaire stoornis. In geval van tolerantieproblemen werd in klinische studies aangetoond dat bij bepaalde patiënten een verlaging van de dosering tot een minimum van 200 mg kan worden overwogen.

Voor de preventie van recidief bij bipolaire stoornis

Voor de preventie van recidief van manische, gemengde of depressieve episoden bij een bipolaire stoornis moeten patiënten die goed hebben gereageerd op Quetibloxus bij de acute behandeling van de bipolaire stoornis, Quetibloxus in dezelfde dosering voortzetten bij het slapengaan. De dosering Quetibloxus kan worden aangepast volgens de klinische respons en de tolerantie van de individuele patiënt binnen een doseringsvork van 300 tot 800 mg/dag. Het is belangrijk de laagste werkzame dosering te gebruiken voor onderhoudsbehandeling.

Als add-ontherapie voor een episode van depressie in engere zin bij depressie in engere zin

Quetibloxus moet bij het slapengaan worden ingenomen. De dagdosering bij de start van de behandeling is 50 mg op dag 1 en 2 en 150 mg op dag 3 en 4. Er werd een antidepressief effect gezien met 150 en 300 mg/dag in kortetermijnstudies als add-ontherapie (met amitriptyline, bupropion, citalopram, duloxetine, escitalopram, fluoxetine, paroxetine, sertraline en venlafaxine - zie rubriek 5.1) en met 50 mg/dag in kortetermijnstudies met quetiapine in monotherapie. Er is een verhoogd risico op bijwerkingen in hogere doseringen. De artsen moeten er dan ook voor zorgen dat de laagste werkzame dosering, te beginnen met 50 mg/dag, gebruikt wordt voor de behandeling. De noodzaak om de dosering te verhogen van 150 tot 300 mg/dag moet worden gebaseerd op een evaluatie van elke patiënt afzonderlijk.

Overschakeling van quetiapine tabletten met onmiddellijke afgifte

Om het toedieningsschema te vereenvoudigen, kan men patiënten die momenteel worden behandeld met verdeelde doses van quetiapine tabletten met onmiddellijke afgifte, overschakelen op Quetibloxus in een equivalente totale dagdosering die eenmaal per dag wordt ingenomen. Het kan nodig zijn de dosering individueel aan te passen.

Ouderen

Zoals met andere antipsychotica en antidepressiva is voorzichtigheid geboden bij gebruik van Quetibloxus bij ouderen, vooral tijdens de initiële toedieningsperiode. Het kan nodig zijn om de dosering van Quetibloxus trager te verhogen en een lagere therapeutische dagdosering te geven dan de dosering die bij jongere patiënten wordt gebruikt. De gemiddelde plasmaklaring van quetiapine was 30-50% lager bij oudere patiënten in vergelijking met jongere patiënten. Oudere patiënten moeten starten met 50 mg/dag. De dosering kan stapsgewijze met 50 mg/dag worden verhoogd tot een werkzame dosering, afhankelijk van de klinische respons en de tolerantie van elke patiënt afzonderlijk.

Bij oudere patiënten met episoden van een majeure depressie bij depressie in engere zin moet de dosering starten met 50 mg/dag op dag 1-3; op dag 4 wordt de dosering verhoogd tot 100 mg/dag en

op dag 8 tot 150 mg/dag. De laagste werkzame dosering, te beginnen met 50 mg/dag moet worden gebruikt. Als op grond van een evaluatie van elke patiënt afzonderlijk de dosering moet worden verhoogd tot 300 mg/dag, mag dat niet gebeuren voor dag 22 van de behandeling.

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

Nierinsufficiëntie

Een aanpassing van de dosering is niet noodzakelijk bij patiënten met nierinsufficiëntie.

Leverinsufficiëntie

Quetiapine wordt sterk gemetaboliseerd door de lever. Daarom is voorzichtigheid geboden bij gebruik van Quetibloxus bij patiënten met een bekende leverinsufficiëntie, vooral tijdens de initiële toedieningsperiode. Patiënten met leverinsufficiëntie moeten worden opgestart met 50 mg/dag. De dosering kan stapsgewijze met 50 mg/dag worden verhoogd tot een werkzame dosering, afhankelijk van de klinische respons en de tolerantie van elke patiënt afzonderlijk.

Pediatriese patiënten

Quetibloxus wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar bij gebrek aan gegevens om het gebruik ervan in die leeftijdsgroep te ondersteunen. De beschikbare gegevens van placebogecontroleerde klinische studies met quetiapine worden gepresenteerd in rubrieken 4.4, 4.8, 5.1 en 5.2.

Niet alle toedieningsschema's zijn praktisch/mogelijk met de onderhavige sterkte. Er bestaan andere, goedgekeurde producten die quetiapine bevatten.

Wijze van toediening

Quetibloxus wordt eenmaal per dag toegediend, zonder voedsel. De tabletten moeten in hun geheel worden ingeslikt en mogen niet worden gedeeld, gekauwd of geplet.

4.3 Contra-indicaties

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

Concomitante toediening van cytochroom P450 3A4-remmers zoals hiv-proteaseremmers, azolantimycotica, erytromycine, claritromycine en nefazodon is gecontra-indiceerd. (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Aangezien Quetibloxus verschillende indicaties heeft, moet het veiligheidsprofiel worden beoordeeld aan de hand van de diagnose van de patiënt en de dosering die wordt toegediend.

De werkzaamheid en de veiligheid op lange termijn als add-ontherapie bij patiënten met een depressie in engere zin werden niet geëvalueerd, maar de werkzaamheid en de veiligheid bij volwassen patiënten in monotherapie werden wel geëvalueerd (zie rubriek 5.1).

Pediatriese patiënten

Quetiapine wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar bij gebrek aan gegevens om het gebruik ervan in die leeftijdsgroep te ondersteunen. In klinische studies met quetiapine werd aangetoond dat naast het bekende veiligheidsprofiel bij volwassenen (zie rubriek 4.8) bepaalde bijwerkingen met een hogere frequentie zijn opgetreden bij kinderen en adolescenten dan bij volwassenen (meer eetlust, stijging van het serumprolactine, braken, rinitis en syncope) of andere implicaties kunnen hebben bij kinderen en adolescenten (extrapiramidale symptomen en

prikkelbaarheid) en er werd één bijwerking gezien die niet was waargenomen in studies bij volwassenen (stijging van de bloeddruk). Bij kinderen en adolescenten werden ook veranderingen van de schildklierfunctietests waargenomen.

Bovendien werden de veiligheidsimplicaties op lange termijn van een behandeling met quetiapine op de groei en de rijping niet langer onderzocht dan 26 weken. De langetermijnimplicaties wat de cognitieve en gedragsontwikkeling betreft, zijn niet bekend.

In placebogecontroleerde klinische studies bij kinderen en adolescentie patiënten, ging quetiapine gepaard met een hogere incidentie van extrapiramidale symptomen (EPS) dan de placebo bij patiënten die werden behandeld wegens schizofrenie, bipolaire manie en bipolaire depressie (zie rubriek 4.8).

Zelfmoord/zelfmoordgedachten of klinische verslechtering

Depressie gaat gepaard met een hoger risico op zelfmoordgedachten, zelfbeschadiging en zelfmoord (aan zelfmoord gerelateerde evenementen). Het risico houdt aan tot er een significante remissie intreedt. Aangezien het enkele weken of langer kan duren voor een verbetering optreedt, moeten de patiënten nauwgezet worden gevolgd tot een verbetering wordt verkregen. Het is een algemene klinische ervaring dat het risico op zelfmoord kan toenemen tijdens de vroege stadia van herstel. Bovendien moeten de artsen rekening houden met het potentiële risico op aan zelfmoord gerelateerde gebeurtenissen na plotselinge stopzetting van de behandeling met quetiapine gezien de bekende risicofactoren voor de ziekte die wordt behandeld.

Andere psychiatrische aandoeningen waarvoor quetiapine wordt voorgeschreven, kunnen ook gepaard gaan met een hoger risico op aan zelfmoord gerelateerde evenementen. Bovendien kunnen die aandoeningen samen voorkomen met majeure depressieve episodes. Bij de behandeling van patiënten met andere psychiatrische aandoeningen moeten dus dezelfde voorzorgsmaatregelen worden genomen als bij de behandeling van patiënten met majeure depressieve episodes.

Patiënten met een voorgeschiedenis van aan zelfmoord gerelateerde evenementen of patiënten met duidelijke zelfmoordgedachten voor de start van de behandeling lopen een hoger risico op zelfmoordgedachten of -pogingen en moeten tijdens de behandeling zorgvuldig worden gemonitord. Een meta-analyse van placebogecontroleerde klinische studies met antidepressiva bij volwassen patiënten met psychiatrische aandoeningen wijst op een hoger risico op zelfmoordgedrag met antidepressiva dan met een placebo bij patiënten jonger dan 25 jaar.

Vooraf in het begin van de behandeling en na een dosisaanpassing moeten de patiënten zorgvuldig worden gevolgd, vooral patiënten die een hoog risico lopen. De patiënten (en hulpverleners) moeten weten dat ze moeten letten op een eventuele klinische verslechtering, zelfmoordgedrag of -gedachten en ongewone gedragsveranderingen en dat ze in voorkomend geval onmiddellijk medisch advies moeten vragen.

In korteretermijn 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 met degenen die werden behandeld met placebo (respectievelijk 3,0% versus 0%). In klinische studies bij patiënten met MDD is een incidentie van suïcide gerelateerde gebeurtenissen waargenomen bij jongvolwassenen (jonger dan 25 jaar) van 2,1% (3/144) voor quetiapine en 1,3% (1/75) voor placebo. In een retrospectief populatieonderzoek met quetiapine bij de behandeling van patiënten met een depressie in engere zin werd een hoger risico op zelfbeschadiging en zelfdoding waargenomen bij patiënten van 25 tot 64 jaar zonder voorgeschiedenis van zelfbeschadiging tijdens gebruik van quetiapine met andere antidepressiva.

Metabool risico

Gezien het waargenomen risico van verergering van hun metabole 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 de start van de behandeling en veranderingen van deze parameters moeten regelmatig gecontroleerd worden gedurende de behandeling. Verslechtering van deze parameters dient op een klinisch verantwoorde wijze behandeld te worden (zie ook rubriek 4.8).

Extrapiramidale symptomen

In placebogecontroleerde klinische studies bij volwassen patiënten ging quetiapine gepaard met een hogere incidentie van extrapiramidale symptomen (EPS) dan de placebo bij patiënten die werden behandeld wegens episoden van ernstige depressie bij een bipolaire stoornis en een depressie in engere zin (zie rubrieken 4.8 en 5.1).

Het gebruik van quetiapine is in verband gebracht met de ontwikkeling van akathisie, gekenmerkt door een subjectief onaangename of hinderlijke rusteloosheid en bewegingsdrang, vaak gepaard gaande met een onvermogen om stil te blijven zitten of staan. Die kans is het grootst tijdens de eerste weken van de behandeling. Bij patiënten die die symptomen ontwikkelen, kan een verhoging van de dosering schadelijk zijn.

Tardieve dyskinesie

Als er tekenen en symptomen van een tardieve dyskinesie optreden, moet worden overwogen om de dosering te verlagen of quetiapine stop te zetten. De symptomen van tardieve dyskinesie kunnen verergeren of zelfs ontstaan na stopzetting van de behandeling (zie rubriek 4.8).

Slaperigheid en duizeligheid

Een behandeling met quetiapine kan somnolentie en daarmee samenhangende symptomen veroorzaken zoals sedatie (zie rubriek 4.8). In klinische studies naar de behandeling van patiënten met een bipolaire depressie en een depressieve stoornis in engere zin trad somnolentie gewoonlijk de eerste 3 dagen van de behandeling op en was ze overwegend licht tot matig ernstig.

Bij patiënten die ernstige slaperigheid vertonen, kunnen frequentere contacten vereist zijn gedurende minstens 2 weken vanaf het begin van de slaperigheid of tot de symptomen verbeteren, en moet misschien worden overwogen om de behandeling stop te zetten.

Orthostatische hypotensie

Een behandeling met quetiapine werd in verband gebracht met orthostatische hypotensie en daarmee samenhangende duizeligheid (zie rubriek 4.8), die net zoals de slaperigheid gewoonlijk begint tijdens de initiële periode van verhoging van de dosering. Dat kan het optreden van accidentele verwonding (vallen) verhogen, vooral in de oudere populatie. Patiënten moeten dan ook de raad krijgen om voorzichtig te zijn tot ze de mogelijke effecten van de medicatie kennen.

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van quetiapine bij patiënten met een bekende cardiovasculaire aandoening, cerebrovasculair lijden of een andere aandoening die predisponeert tot hypotensie. Een verlaging van de dosering of een tragere verhoging van de dosering moet worden overwogen als er orthostatische hypotensie optreedt, vooral bij patiënten met een onderliggende hart-en-vaatziekte.

Slaapapneusyndroom

Het slaapapneusyndroom werd gerapporteerd bij patiënten die quetiapine innemen. Quetiapine moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen innemen die het centraal zenuwstelsel onderdrukken en bij patiënten die een voorgeschiedenis hebben of een risico lopen op slaapapneu, zoals patiënten met overgewicht/obesitas of bij mannelijke patiënten.

Epilepsieaanvallen

In gecontroleerde klinische studies was er geen verschil in de incidentie van epilepsieaanvallen tussen de patiënten die werden behandeld met quetiapine, en de patiënten in de placebogroep. Er zijn geen gegevens over de incidentie van epilepsieaanvallen bij patiënten met een voorgeschiedenis van

epilepsie. Net zoals met andere antipsychotica is voorzichtigheid geboden bij de behandeling van patiënten met een voorgeschiedenis van convulsies (zie rubriek 4.8).

Maligne neurolepticasyndroom

Een maligne neurolepticasyndroom is beschreven bij behandeling met antipsychotica met inbegrip van quetiapine (zie rubriek 4.8). Klinische verschijnselen zijn hyperthermie, gestoorde geestelijke toestand, spierrigiditeit, autonome instabiliteit en verhoogde creatinekinase. In dat geval moet quetiapine worden stopgezet en moet een geschikte medische behandeling worden gegeven.

Serotoninesyndroom

Gelijktijdige toediening van Quetibloxx met andere serotonerge middelen, zoals MAO-remmers, selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's), serotonine-noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's) of tricyclische antidepressiva, kan leiden tot serotoninesyndroom, een potentieel levensbedreigende aandoening (zie rubriek 4.5).

Als gelijktijdige behandeling met andere serotonerge middelen klinisch gerechtvaardigd is, wordt zorgvuldige observatie van de patiënt aanbevolen, vooral bij de start van de behandeling en bij dosisverhogingen. Symptomen van serotoninesyndroom kunnen onder andere veranderingen van de psychische toestand, instabiliteit van het autonome zenuwstelsel, neuromusculaire afwijkingen en/of gastro-intestinale verschijnselen zijn.

Bij een vermoeden van serotoninesyndroom dient overwogen te worden de dosis te verlagen of de behandeling te staken, afhankelijk van de ernst van de symptomen.

Ernstige neutropenie en agranulocytose

Ernstige neutropenie (aantal neutrofielen $< 0,5 \times 10^9/l$) werd gerapporteerd in klinische studies met quetiapine. De meeste gevallen van ernstige neutropenie hebben zich voorgedaan de eerste maanden na de start van de behandeling met quetiapine. Er was geen duidelijke relatie met de dosering. Tijdens de postmarketingervaring deden zich een aantal fatale gevallen voor. Mogelijke risicofactoren voor neutropenie zijn een vooraf al laag aantal witte bloedcellen (WBC) en een voorgeschiedenis van medicamenteuze neutropenie. Een aantal gevallen deden zich echter voor bij patiënten zonder reeds bestaande risicofactoren. Quetiapine moet worden stopgezet bij patiënten met $< 1,0 \times 10^9$ neutrofielen/l. Patiënten moeten worden geobserveerd op tekenen en symptomen van infectie en het aantal neutrofielen moet worden gevolgd (tot het hoger is dan $1,5 \times 10^9/l$). (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 geadviseerd te worden om het optreden van tekenen/symptomen die samenhangen met agranulocytose of infectie (bv. koorts, zwakte, lethargie of keelpijn) onmiddellijk te rapporteren zodra deze op enig moment tijdens de behandeling met quetiapine optreden. Bij deze patiënten dient onmiddellijk een WBC-telling gedaan te worden en een absoluut neutrofielen-telling (ANC) uitgevoerd te worden, vooral wanneer predisponerende factoren afwezig zijn.

Anti-cholinerge (muscarine) effecten

Norquetiapine, een actieve metabooliet van quetiapine, heeft een matige tot sterke affiniteit voor verscheidene muscarinereceptorsubtypes. Dit draagt bij tot bijwerkingen als gevolg van anti-cholinerge effecten wanneer quetiapine wordt gebruikt in de aanbevolen doseringen, bij gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen met anti-cholinerge effecten, en in geval van een overdosis. Quetiapine moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die medicatie met anti-cholinerge (muscarine) effecten innemen. Quetiapine moet eveneens met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met een huidige diagnose of voorgeschiedenis van urineretentie, klinisch significante prostaathypertrofie, intestinale obstructie of verwante aandoeningen, verhoogde oogdruk of nauwe- hoek glaucoom. (Zie rubrieken 4.5, 4.8, 5.1 en 4.9.)

Interacties

Zie ook rubriek 4.5.

Concomitant gebruik van quetiapine met een sterke leverenzyminductor zoals carbamazepine of fenytoïne verlaagt de plasmaconcentraties van quetiapine in sterke mate, wat invloed kan hebben op de doeltreffendheid van de behandeling met quetiapine. Bij patiënten die een leverenzyminductor krijgen, mag een behandeling met quetiapine alleen worden gestart als de arts van mening is dat de voordelen van quetiapine opwegen tegen de risico's van stopzetting van de leverenzyminductor. Het is belangrijk dat een eventuele verandering van de inductor geleidelijk gebeurt en dat de inductor zo nodig wordt vervangen door een niet-inductor (bv. natriumvalproaat).

Gewicht

Gewichtstoename werd gerapporteerd bij patiënten die werden behandeld met quetiapine, en moet worden gevolgd en behandeld zoals klinisch wenselijk conform de richtlijnen voor het gebruikte antipsychoticum (zie rubrieken 4.8 en 5.1).

Hyperglykemie

Zelden werden hyperglykemie en/of de ontwikkeling of verergering van diabetes gerapporteerd, in sommige gevallen met ketoacidose of coma, soms met fatale afloop (zie rubriek 4.8). In sommige gevallen werd eerst een gewichtstoename gerapporteerd; dat kan een predisponerende factor zijn. Een geschikt klinisch toezicht is raadzaam conform de richtlijnen voor de gebruikte antipsychotica. Patiënten die worden behandeld met antipsychotica zoals quetiapine, moeten worden gevolgd op tekenen en symptomen van hyperglykemie (zoals polydipsie, polyurie, polyfagie en zwakte) en patiënten met diabetes mellitus of risicofactoren voor diabetes mellitus moeten regelmatig worden gecontroleerd op verslechtering van de glucosecontrole. Het gewicht moet regelmatig worden bepaald.

Lipiden

Een stijging van de triglyceriden, de LDL en de totale cholesterol en een daling van de HDL-cholesterol werden waargenomen in klinische studies met quetiapine (zie rubriek 4.8). Veranderingen van de lipiden moeten worden aangepakt zoals klinisch wenselijk.

QT-verlenging

In klinische studies en bij gebruik conform de SPK ging quetiapine niet gepaard met een persisterende toename van het absolute QT-interval. In de postmarketingbewaking werd QT-verlenging gerapporteerd met quetiapine in therapeutische dosering (zie rubriek 4.8) en bij een overdosering (zie rubriek 4.9). Net zoals met andere antipsychotica is voorzichtigheid geboden als quetiapine wordt voorgeschreven bij patiënten met een hart- en vaatziekte of een familiale geschiedenis van QT-verlenging. Ook is voorzichtigheid geboden als quetiapine wordt voorgeschreven samen met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen, of met concomiterende neuroleptica, vooral bij ouderen, bij patiënten met een aangeboren lang-QT-syndroom, congestief hartfalen, harthypertrofie, hypokaliëmie en hypomagnesiëmie (zie rubriek 4.5).

Cardiomyopathie en myocarditis

Cardiomyopathie en myocarditis werden gemeld in klinische onderzoeken en tijdens postmarketingbewaking (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.

Stopzetting

Acute ontwenningssymptomen zoals insomnia, nausea, hoofdpijn, diarree, braken, duizeligheid en prikkelbaarheid werden beschreven na plotselinge stopzetting van quetiapine. Geleidelijke stopzetting over een periode van minstens één tot twee weken is raadzaam (zie rubriek 4.8).

Oudere patiënten met een aan dementie gerelateerde psychose

Quetiapine is niet goedgekeurd voor de behandeling van met dementie samenhangende psychose.

In gerandomiseerde, placebogecontroleerde studies in een demente populatie werd met sommige atypische antipsychotica een ongeveer 3-maal hoger risico op cerebrovasculaire bijwerkingen waargenomen. Het mechanisme van dat verhoogde risico is niet bekend. Een hoger risico kan niet worden uitgesloten met andere antipsychotica of in andere patiëntenpopulaties. Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van quetiapine bij patiënten met risicofactoren voor CVA.

In een meta-analyse van atypische antipsychotica is gemeld dat oudere patiënten met een aan dementie gerelateerde psychose een hoger overlijdensrisico liepen dan met de placebo. In twee placebogecontroleerde studies van 10 weken met quetiapine in diezelfde patiëntenpopulatie (n=710; gemiddelde leeftijd: 83 jaar; spreiding: 56-99 jaar) bedroeg de mortaliteit bij de met quetiapine behandelde patiënten 5,5% versus 3,2% in de placebogroep. De patiënten in die studies stierven aan allerlei oorzaken, die consistent waren met verwachtingen voor die populatie.

Oudere patiënten met de ziekte van Parkinson/parkinsonisme

In een retrospectief populatieonderzoek met quetiapine bij de behandeling van patiënten met een depressie in engere zin werd een verhoogd overlijdensrisico vastgesteld bij gebruik van quetiapine bij patiënten > 65 jaar. Die correlatie werd niet teruggevonden als patiënten met een ziekte van Parkinson niet werden meegeteld bij de analyse. Voorzichtigheid is geboden als quetiapine wordt voorgeschreven aan oudere patiënten met de ziekte van Parkinson.

Dysfagie

Dysfagie (zie rubriek 4.8) werd gerapporteerd met quetiapine. Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van quetiapine bij patiënten die een risico lopen op aspiratiepneumonie.

Constipatie en darmobstructie:

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

Veneuze trombo-embolie (VTE)

Er zijn gevallen van veneuze trombo-embolie (VTE) gerapporteerd met antipsychotica. Aangezien patiënten die worden behandeld met antipsychotica vaak verworven risicofactoren van VTE vertonen, moeten alle mogelijke risicofactoren van VTE worden opgespoord voor en tijdens behandeling met quetiapine en moeten preventieve maatregelen worden genomen.

Pancreatitis

Pancreatitis is gerapporteerd in klinische studies en tijdens de postmarketingbewaking. De gevallen die tijdens de postmarketingbewaking werden gerapporteerd, vertoonden niet allemaal vertekende risicofactoren, maar veel patiënten vertoonden toch factoren waarvan bekend is dat ze pancreatitis kunnen veroorzaken, zoals verhoogde triglyceriden (zie rubriek 4.4), galstenen en alcoholconsumptie.

Aanvullende informatie

Er zijn beperkte gegevens over een combinatie van quetiapine en divalproex of lithium bij acute matig ernstige tot ernstige manische episoden; maar de combinatietherapie werd goed verdragen (zie rubrieken 4.8 en 5.1). De gegevens wezen op een additief effect na 3 weken.

Quetibloxus bevat natrium en lactose

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosiseenheid, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen van galactose-intolerantie, totale Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet innemen.

Verkeerd gebruik en misbruik

Gevallen van verkeerd gebruik en misbruik zijn gemeld. Voorzichtigheid kan nodig zijn bij het voorschrijven van quetiapine aan patiënten met een voorgeschiedenis van alcohol- of drugsmisbruik.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Aangezien quetiapine vooral inwerkt op het centrale zenuwstelsel, is voorzichtigheid geboden bij combinatie van quetiapine met andere centraalwerkende geneesmiddelen en alcohol.

Wees voorzichtig bij het gebruik van quetiapine in combinatie met serotonerge geneesmiddelen, zoals MAO-remmers, selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's), serotonine-noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's) of tricyclische antidepressiva, aangezien het risico op serotoninesyndroom, een potentieel levensbedreigende aandoening, verhoogd is (zie rubriek 4.4).

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 door cytochroom P450 gemedieerde metabolisme van quetiapine. In een interactiestudie bij gezonde vrijwilligers veroorzaakte concomitante toediening van quetiapine (dosis van 25 mg) met ketoconazol, een CYP 3A4-remmer, een 5- tot 8-voudige stijging van de AUC van quetiapine. Op grond daarvan is concomitant gebruik van quetiapine met CYP3A4-remmers gecontra-indiceerd. Het wordt evenmin aanbevolen om grapefruitsap te drinken tijdens behandeling met quetiapine.

In een studie met meerdere doses bij patiënten ter evaluatie van de farmacokinetiek van quetiapine toegediend voor en tijdens behandeling met carbamazepine (een leverenzyminductor) steeg de klaring van quetiapine significant bij gelijktijdige toediening van carbamazepine. Die toename van de klaring verlaagde de systemische blootstelling aan quetiapine (gemeten aan de AUC) tot gemiddeld 13% van de blootstelling bij toediening van quetiapine alleen; hoewel bij sommige patiënten een sterker effect werd gezien. Als gevolg van die interactie kunnen lagere plasmaconcentraties optreden, wat invloed kan hebben op de doeltreffendheid van de behandeling met quetiapine. Gelijktijdige toediening van quetiapine en fenytoïne (een andere inductor van microsomale enzymen) verhoogde de klaring van quetiapine sterk met ongeveer 450%. Bij patiënten die een leverenzyminductor krijgen, mag een behandeling met quetiapine alleen worden gestart als de arts van mening is dat de voordelen van quetiapine opwegen tegen de risico's van stopzetting van de leverenzyminductor. Het is belangrijk dat een eventuele verandering van de inductor geleidelijk gebeurt en dat de inductor zo nodig wordt vervangen door een geneesmiddel dat de leverenzymen niet induceert (bv. natriumvalproaat) (zie rubriek 4.4).

De farmacokinetiek van quetiapine werd niet significant beïnvloed door 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 beïnvloed door gelijktijdige toediening van de antipsychotica risperidon en haloperidol. Concomitant gebruik van quetiapine en thioridazine veroorzaakte een stijging van de klaring van quetiapine met ongeveer 70%.

De farmacokinetiek van quetiapine veranderde niet na gelijktijdige toediening van cimetidine.

De farmacokinetiek van lithium veranderde niet bij gelijktijdige toediening van quetiapine.

In een gerandomiseerde studie van 6 weken met lithium en quetiapine met verlengde afgifte versus placebo en quetiapine met verlengde afgifte bij volwassen patiënten met een acute manie werd een hogere incidentie van extrapiramidale verschijnselen (vooral tremor), slaperigheid en gewichtstoename waargenomen in de groep die tevens lithium kreeg, dan in de groep die tevens een placebo kreeg (zie rubriek 5.1).

De farmacokinetiek van natriumvalproaat en quetiapine veranderde niet in klinisch relevante mate bij gelijktijdige toediening. In een retrospectieve studie bij kinderen en adolescenten die valproaat, quetiapine of beide kregen, was er een hogere incidentie van leukopenie en neutropenie in de combinatiegroep dan in de monotherapiegroepen.

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

Voorzichtigheid is geboden bij concomitant gebruik van quetiapine en geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze elektrolytenstoornissen veroorzaken of het QT-interval verlengen.

Er zijn gevallen gerapporteerd van fout-positieve uitkomsten bij enzymimmunoassays voor methadon en tricyclische antidepressiva bij patiënten die quetiapine hadden ingenomen. Het wordt aanbevolen om twijfelachtige screeningresultaten bij immunoassay 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, wijzen niet op een verhoogd risico op misvormingen als gevolg van de behandeling. Een definitieve conclusie gebaseerd op alle beschikbare gegevens kan echter nog niet getrokken worden. Dierstudies hebben reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Daarom mag quetiapine tijdens de zwangerschap alleen worden gebruikt als de voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's..

Derde trimester

Pasgeborenen die worden blootgesteld aan antipsychotica (waaronder quetiapine) tijdens het derde trimester van de zwangerschap, lopen een risico op bijwerkingen zoals extrapiramidale en/of ontwenningssymptomen, waarvan de ernst en de duur na de bevalling kunnen variëren. Er zijn gevallen gerapporteerd van agitatie, hypertonie, hypotonie, tremor, slaperigheid, respiratoire distress en voedingsstoornis. Pasgeborenen moeten dan ook zorgvuldig worden gemonitord.

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 quetiapine-behandeling 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 de rat, 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

Doordat quetiapine overwegend effecten heeft op het centrale zenuwstelsel, kan het interfereren met activiteiten waarvoor geestelijke alertheid vereist is. Daarom moeten patiënten de raad krijgen om niet te rijden en geen machines te bedienen totdat de individuele gevoeligheid ervoor bekend is.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De frequentste bijwerkingen van quetiapine ($\geq 10\%$) zijn slaperigheid, duizeligheid, hoofdpijn, droge mond, stopzettingssymptomen, stijging van de serumtriglyceriden, stijging van de totale cholesterol (overwegend LDL-cholesterol), daling van de HDL-cholesterol, gewichtstoename, daling van het hemoglobinegehalte en extrapiramidale symptomen.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De incidenties van de bijwerkingen bij behandeling met quetiapine worden hieronder in tabelvorm (Tabel 1) samengevat volgens het formaat dat wordt aanbevolen door de Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS III Working Group 1995).

Tabel 1: Bijwerkingen die in verband zijn gebracht met de 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 frequentie onbekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/or gaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Frequentie onbekend
<i>Bloed- en lymfestelselaandoening</i> <i>n</i>	Gedaald hemoglobinegehalte ²²	Leukopenie ^{1,28} , gedaald aantal neutrofielen, verhoogd aantal eosinofielen ²⁷	Neutropenie ¹ , trombocytopenie, anemie, gedaald aantal bloedplaatjes ¹³	Agranulocytose ²⁶		
<i>Immuunsysteem-aandoening</i> <i>n</i>			Overgevoelighed (met inbegrip van allergische huidreacties)		Anafylactische reactie ⁵	
<i>Endocriene aandoening</i> <i>n</i>		Hyperprolactinemie ¹⁵ , daling van het totale T ₄ ²⁴ , daling van	Daling van vrij T ₃ ²⁴ , hypothyreoïdie ²¹		Ongepaste secretie van antidiuretisch hormoon	

		vrij T ₄ ²⁴ , daling van het totale T ₃ ²⁴ , stijging van TSH ²⁴				
Voedings- en stofwisseling s- stoornissen	Stijging van de serumtriglycerid en ^{10,30} , stijging van de totale cholesterol (hoofdzakelijk de LDL- cholesterol) ^{11,30} , daling van de HDL cholesterol ^{17,30} , gewichtstoenam e ^{8,30}	Meer eetlust, stijging van de glykemie tot hyperglykemis che niveaus ^{6,30}	Hyponatrië mie ¹⁹ , diabetes mellitus ^{1,5} , exacerbatie van latente diabetes	Metabool syndroom ²⁹		
Psychische stoornissen		Abnormale dromen en nachtmerries, zelfmoordge dachten zelfmoordge drag ²⁰		Slaapwand elen en verwante reacties zoals spreken en eten tijdens de slaap		
Zenuwstelsel - aandoeninge n	Duizeligheid ⁴ , ¹⁶ , somnolentie ^{2,16} , hoofdpijn, extrapiramidale symptomen ^{1,21}	Dysartrie	Epilepsieaan val ¹ , rustelozeben ensyndroom, tardieve dyskinesie ¹ , ⁵ , syncope ⁴ , ¹⁶ , verwarde toestand			
Hartaan- doeningen		Tachycardie ⁴ , hartklopping en ²³	QT- verlenging ¹ , ^{12,18} , , bradycardie ³²			<i>Cardiomyo pathie, myocarditis</i>
Oogaandoenin gen		Wazig zicht				
Bloedvat- aandoeninge n		Orthostatisch e hypotensie ^{4,16}		Veneuze trombo- embolie ¹		Beroerte ³³
Ademhaling s-stelsel-, borstkas- en mediastinum - aandoeninge n		<i>Dyspneu</i> ²³	<i>Rinitis</i>			
Maag- darmstelse-	<i>Droge mond</i>	Constipatie, dyspepsie,	Dysfagie ⁷	Pancreatitis ¹ ,		

laandoening en		braken ²⁵		darmobstructie/ileus		
Lever- en galaandoeningen		Stijging van de serumspiegel van alanineamino transferase (ALT) ³ , stijging van de gamma-GT-spiegels ₃	Stijging van de serumspiegel van aspartaataminotransferase (AST) ³	Geelzucht, hepatitis		
Huid- en onderhuid-aandoeningen					Angio-oedeem ⁵ , stevens-johnsonsyndroom ⁵	Toxische epidermale necrolyse, erythema multiforme, acuut gegeneraliseerd pustuleus exantheem (AGEP), Geneesmiddel- enreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), cutane vasculitis
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen					Rabdomyolyse	
Nier- en urineweg-aandoeningen			Urineretentie			
Zwangerschap, perinatale periode en puerperium						Neonataal ontwenningssyndroom ₃₁
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen			Seksuele disfunctie	Priapisme, galactorroe, zwelling van de borsten,		

				menstruele stoornis		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Ontwenningssymptomen (stopzettingssymptomen) ¹ ,	Lichte asthenie, perifeer oedeem, prikkelbaarheid, pyrexie		Maligne neuroleptica-syndroom ¹ , hypothermie		
Onderzoeken				Stijging van de bloedspiegel van creatinekinase ¹⁴		

(1) Zie rubriek 4.4.

(2) Somnolentie kan optreden, gewoonlijk tijdens de eerste twee weken behandeling en verdwijnt doorgaans naarmate de toediening van quetiapine wordt voortgezet.

(3) Een asymptomatische stijging (verschuiving van normaal tot > 3x de BLN onverschillig wanneer) van serumtransaminasen (ALT, AST) of gamma-GT-spiegels werd waargenomen bij sommige patiënten die quetiapine kregen. De stijging was gewoonlijk reversibel bij verdere behandeling met quetiapine.

(4) Net zoals andere antipsychotica met alfa₁-adrenoceptorblokkerende werking veroorzaakt quetiapine vaak orthostatische hypotensie met duizeligheid, tachycardie en bij sommige patiënten een syncope, vooral tijdens de initiële periode van verhoging van de dosering. (Zie rubriek 4.4).

(5) Bij de berekening van de frequentie van die bijwerkingen werd alleen rekening gehouden met gegevens van de postmarketingbewaking betreffende de galenische vorm van quetiapine met onmiddellijke afgifte.

(6) Nuchtere glykemie ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l) of een niet-nuchtere glykemie ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) bij minstens een bloedafname.

(7) Alleen in de klinische studies bij bipolaire depressie werd een hogere incidentie van dysfagie waargenomen met quetiapine dan met de placebo.

(8) Op grond van een stijging van het lichaamsgewicht > 7% ten opzichte van de beginwaarde. Treedt vooral op tijdens de eerste weken van de behandeling bij volwassenen.

(9) De volgende ontwenningssymptomen werden het vaakst waargenomen in acute placebogecontroleerde klinische studies met quetiapine in monotherapie waarin ontwenningssymptomen werden geëvalueerd: insomnie, nausea, hoofdpijn, diarree, braken, duizeligheid en prikkelbaarheid. De incidentie van die reacties daalde significant 1 week na stopzetting van de behandeling.

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

(11) Cholesterol ≥ 240 mg/dl ($\geq 6,2064$ mmol/l) (patiënten ≥ 18 jaar) of ≥ 200 mg/dl ($\geq 5,172$ mmol/l) (patiënten < 18 jaar) bij minstens één meting. Zeer vaak werd een stijging van de LDL-cholesterol ≥ 30 mg/dl ($\geq 0,769$ mmol/l) waargenomen. De gemiddelde verandering bij patiënten met een dergelijke stijging bedroeg 41,7 mg/dl ($\geq 1,07$ mmol/l).

(12) Zie onderstaande tekst.

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

(14) Op grond van rapporten van bijwerkingen in klinische studies ging een verhoogde bloedspiegel van creatinekinase niet gepaard met een maligne neurolepticasyndroom.

(15) Prolactinespiegels (patiënten > 18 jaar): > 20 $\mu\text{g/l}$ (> 869,56 pmol/l) mannen; > 30 $\mu\text{g/l}$ (> 1304,34 pmol/l) vrouwen op welk moment dan ook.

(16) Kan leiden tot vallen.

(17) HDL-cholesterol: < 40 mg/dl (< 1,025 mmol/l) mannen; < 50 mg/dl (< 1,282 mmol/l) vrouwen op welk moment dan ook.

(18) Incidentie van patiënten met een QTc-verschuiving van < 450 msec tot ≥ 450 msec met een toename ≥ 30 msec. In placebogecontroleerde studies met quetiapine waren de gemiddelde verandering en de incidentie van patiënten met een verschuiving tot een klinisch significant niveau vergelijkbaar tussen quetiapine en de placebo.

(19) Verschuiving van > 132 mmol/l tot ≤ 132 mmol/l bij minstens één gelegenheid.

(20) Gevallen van zelfmoordgedachten of zelfmoordgedrag werden gerapporteerd tijdens behandeling met quetiapine of kort na stopzetting van de behandeling (zie rubriek 4.4 en 5.1).

(21) Zie rubriek 5.1.

(22) Een daling van het hemoglobinegehalte tot ≤ 13 g/dl (8,07 mmol/l) mannen, ≤ 12 g/dl (7,45 mmol/l) vrouwen bij minstens één meting is opgetreden bij 11% van de patiënten die met quetiapine werden behandeld in alle studies, de open extensies inbegrepen. Bij die patiënten was de gemiddelde maximale daling van het hemoglobinegehalte op een of ander tijdstip - 1,50 g/dl.

(23) Die rapporten betroffen vaak een setting van tachycardie, duizeligheid, orthostatische hypotensie en/of onderliggende hartziekte/respiratoire aandoening.

(24) Op grond van verschuivingen van een normale beginwaarde naar een potentieel klinisch belangrijke waarde op een of ander tijdstip na de start van de studie in alle studies. Verschuivingen van het totale T4, het vrije T4, het totale T3 en het vrije T3 worden gedefinieerd als $< 0,8 \times \text{LLN}$ (pmol/l) en een verschuiving in TSH als > 5 mIE/l op welk tijdstip dan ook.

(25) Gebaseerd op de verhoogde frequentie van braken bij oudere patiënten (≥ 65 jaar).

(26) Gebaseerd op de verschuiving van neutrofielen van $\geq 1,5 \times 10^9/l$ bij de start tot $< 0,5 \times 10^9/l$ op welk moment dan ook tijdens de behandeling en gebaseerd op patiënten met ernstige neutropenie ($< 0,5 \times 10^9/l$) en infectie bij alle klinische studies met quetiapine (zie rubriek 4.4).

(27) Op grond van verschuivingen van een normale beginwaarde naar een potentieel klinisch belangrijke waarde op een of ander tijdstip na de start van de studie in alle studies. Een verschuiving van het aantal eosinofielen wordt gedefinieerd als $> 1 \times 10^9$ cellen/l op welk tijdstip dan ook.

(28) Op grond van verschuivingen van een normale beginwaarde naar een potentieel klinisch belangrijke waarde op een of ander tijdstip na de start van de studie in alle studies. Een verschuiving van het aantal WBC wordt gedefinieerd als $\leq 3 \times 10^9$ cellen/l op welk tijdstip dan ook.

(29) Gebaseerd op rapporten van metaboolsyndroom in alle klinische studies met quetiapine.

(30) Bij sommige patiënten werd een verergering 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 het starten van de behandeling en kan gepaard gaan met hypotensie en/of syncope. Frequentie gebaseerd op rapporten van bradycardie en daarmee samenhangende bijwerkingen in alle klinische studies met quetiapine.

(33) Gebaseerd op een retrospectieve, niet gerandomiseerde epidemiologische studie.

Gevallen van QT-verlenging, ventriculaire ritmestoornissen, onverklaarde plotselinge dood, hartstilstand en torsades de pointes werden gerapporteerd bij gebruik van neuroleptica en worden beschouwd als klasse-effecten.

Ernstige cutane bijwerkingen, waaronder stevens-johnsonsyndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN) en geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) zijn gemeld bij behandeling met quetiapine.

Pediatrie patiënten

Bij kinderen en adolescenten kunnen dezelfde bijwerkingen optreden als bij volwassenen. De volgende tabel (Tabel 2) vat de bijwerkingen in tabelvorm samen die vaker optreden bij kinderen en adolescente patiënten (in de leeftijd van 10-17 jaar) dan bij de volwassen populatie, of de bijwerkingen die niet werden gezien bij de volwassen populatie.

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

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 frequentie onbekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak
<i>Endocriene aandoeningen</i>	Verhoging van prolactine ¹	

<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>	Verhoogde eetlust	
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	Extrapyramidale symptomen ^{3,4}	Syncope
<i>Bloedvataandoeningen</i>	Verhoging van de bloeddruk ²	
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>		Rinitis
<i>Maag-darmstelselaandoeningen</i>	Braken	
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>		Prikkelbaarheid ³

1. Prolactinespiegel (patiënten < 18 jaar): > 20 µg/l (> 869,56 pmol/l) mannen; > 26 µg/l (>1130,428 pmol/l) vrouwen op welk moment dan ook. Minder dan 1% van de patiënten vertoonde een stijging van de prolactinespiegel > 100 µg/l.

2. Op grond van verschuivingen boven klinisch significante drempels (aangepast volgens de criteria van de National Institutes of Health criteria) of stijging van de systolische bloeddruk > 20 mmHg of van de diastolische bloeddruk > 10 mmHg op welk moment dan ook in twee acute (3-6 weken) placebogecontroleerde studies bij kinderen en adolescenten.

3. Opm.: De frequentie strookt met wat wordt gezien bij volwassenen, maar zou andere klinische implicaties kunnen hebben 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, www.fagg.be, Afdeling Vigilantie: Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg-afmps.be.

4.9 Overdosering

Symptomen

Over het algemeen waren de gerapporteerde tekenen en symptomen die van een toename van de bekende farmacologische effecten van het werkzame bestanddeel, d.w.z. sufheid en sedatie, tachycardie, hypotensie en anti-cholinerge effecten.

Overdosering kan leiden tot QT-verlenging, insulten, status epilepticus, rhabdomyolyse, ademhalingsdepressie, urineretentie, verwardheid, delirium en/of agitatie, coma en dood. Patiënten met een vooraf bestaande ernstige hart- en vaatziekte lopen mogelijk een hoger risico op de effecten van overdosering. (Zie rubriek 4.4: orthostatische hypotensie).

Aanpak van overdosering

Er is geen specifiek antidotum voor quetiapine. In geval van ernstige tekenen moet worden gedacht aan de mogelijkheid van inname van meerdere geneesmiddelen en worden intensivecareprocedures aanbevolen met inbegrip van het openmaken en -houden van de luchtwegen, zorgen voor een adequate zuurstoftoevoer en beademing en monitoring en ondersteuning van het cardiovasculaire 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 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 geval van overdosering van quetiapine moet refractaire hypotensie worden behandeld met geschikte maatregelen zoals intraveneuze vloeistoffen en/of sympathicomimetica. Adrenaline en dopamine moeten worden vermeden omdat bètastimulering de hypotensie bij door quetiapine veroorzaakte alfablokkade kan verergeren.

In geval van overdosering van quetiapine met verlengde afgifte zullen de sedatie en de polsslag trager een piek bereiken en zal het herstel langer duren dan bij een overdosering van quetiapine met onmiddellijke afgifte.

In geval van een overdosering met quetiapine met verlengde afgifte is vorming van een bezoar in de maag gerapporteerd en wordt geschikte diagnostische beeldvorming aanbevolen om het beleid verder te bepalen. In sommige gevallen kon de geneesmiddelenbezoar met succes endoscopisch worden verwijderd.

Een nauwgezette medische supervisie en monitoring moeten worden voortgezet tot de patiënt herstelt.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antipsychotica; diazepines, oxazepines en thiazepines

ATC-code: N05A H04

Werkingsmechanisme

Quetiapine is een atypisch antipsychoticum. Quetiapine en de actieve humane plasmametabooliet norquetiapine gaan interacties aan met een brede waaier van neurotransmitterreceptoren. Quetiapine en norquetiapine hebben affiniteit voor serotonine- ($5HT_2$) en D_1 - en D_2 - dopaminereceptoren in de hersenen. Het is die combinatie van receptorantagonisme met een hogere selectiviteit voor $5HT_2$ -receptoren dan voor D_2 -receptoren die zou bijdragen tot de klinische antipsychotische eigenschappen en het geringe potentieel op extrapiramidale bijwerkingen (EPS) met quetiapine in vergelijking met typische antipsychotica. Quetiapine en norquetiapine hebben geen duidelijke affiniteit voor benzodiazepinereceptoren, maar een hoge affiniteit voor histaminerge en adrenerge α_1 -receptoren en een matige affiniteit voor adrenerge α_2 -receptoren. Quetiapine heeft ook een lage tot geen affiniteit voor muscarinereceptoren, terwijl norquetiapine een matige tot hoge affiniteit heeft voor verscheidene muscarinereceptoren, die mogelijks de anti-cholinerge (muscarine) effecten kunnen verklaren. Remming van NET en gedeeltelijke agonistenactie op $5HT_{1A}$ locaties door norquetiapine kunnen mogelijk bijdragen aan de therapeutische werkzaamheid van quetiapine als een antidepressivum.

Farmacodynamische effecten

Quetiapine is actief in tests van antipsychotische activiteit zoals geconditioneerde ontwijking. Het blokkeert ook de werking van dopamineagonisten te oordelen naar het gedrag of elektrofysiologische metingen en verhoogt de concentratie van dopaminemetaboliëten, een neurochemische index van D_2 -receptorblokkade.

In preklinische tests die een voorspellende waarde hebben wat het optreden van EPS betreft, gedraagt quetiapine zich niet zoals typische antipsychotica en heeft het een atypisch profiel. Quetiapine veroorzaakt geen overgevoeligheid van de D₂-dopaminereceptoren na chronische toediening. Quetiapine veroorzaakt maar een zwakke katalepsie met doeltreffende D₂-dopaminereceptorblokkerende doses. Quetiapine is selectief voor het limbische systeem en veroorzaakt na chronische toediening een depolarisatieblokkade van de mesolimbische, maar niet van de nigrostriatale dopaminehoudende neuronen. Quetiapine veroorzaakt na acute of chronische toediening een minimale dystonie bij Cebusapen die al haloperidol hebben gekregen, en Cebusapen die geen medicatie hebben gekregen. (zie rubriek 4.8)

Klinische doeltreffendheid

Schizofrenie

De werkzaamheid van quetiapine met verlengde afgifte bij de behandeling van schizofrenie werd aangetoond in een placebogecontroleerde studie van 6 weken bij patiënten die voldeden aan de DSM-IV-criteria voor schizofrenie, en in een studie waarin werd overgeschakeld van quetiapine met onmiddellijke afgifte op quetiapine met verlengde afgifte bij klinisch stabiele ambulante patiënten met schizofrenie.

Het primaire eindpunt in de placebogecontroleerde studie was een verandering van de totale PANSS-score tussen het begin en het einde van de studie. Quetiapine met verlengde afgifte 400 mg/dag, 600 mg/dag en 800 mg/dag gingen gepaard met een statistisch significante verbetering van de psychotische symptomen in vergelijking met de placebo. De doses van 600 mg en 800 mg hadden een sterker effect dan de dosis van 400 mg.

In de 6 weken actief gecontroleerde switch studie was de primaire uitkomst variabele het aandeel patiënten dat een gebrek aan werkzaamheid vertoonde, d.w.z. het percentage patiënten dat de studiebehandeling stopzette wegens onvoldoende werkzaamheid of waarbij de totale PANSS-score bij een of andere visite met 20% of meer was gestegen ten opzichte van de randomisatie. Bij patiënten die gestabiliseerd waren op quetiapine met onmiddellijke afgifte 400 mg tot 800 mg, bleef de werkzaamheid behouden als de patiënten werden overgeschakeld op een equivalente dagdosering van quetiapine met verlengde afgifte eenmaal per dag.

In een langetermijnstudie bij stabiele schizofrene patiënten die gedurende 16 weken werden behandeld met quetiapine met verlengde afgifte, was quetiapine met verlengde afgifte werkzaam bij de preventie van relaps dan de placebo. Het geraamde risico op relaps na 6 maanden behandeling was 14,3% in de groep die werd behandeld met quetiapine met verlengde afgifte, en 68,2% in de placebogroep. De gemiddelde dosering was 669 mg. Er waren geen verdere gegevens over de veiligheid bij behandeling met quetiapine met verlengde afgifte gedurende tot 9 maanden (mediane duur 7 maanden). Het aantal meldingen van EPS en gewichtstoename steeg niet bij een langere behandeling met quetiapine met verlengde afgifte.

Bipolaire stoornis

In twee monotherapiestudies verminderde quetiapine bij de behandeling van matige tot ernstige manische episoden de manische symptomen na 3 en 12 weken meer dan de placebo. De werkzaamheid van quetiapine met verlengde afgifte werd verder aangetoond in een andere studie van 3 weken, waarin een significant verschil met de placebo werd vastgesteld. Quetiapine met verlengde afgifte werd toegediend in een dosering van 400 tot 800 mg/dag en de gemiddelde dosering was ongeveer 600 mg/dag. De gegevens over quetiapine in combinatie met divalproex of lithium bij acute matige tot ernstige manische episoden na 3 en 6 weken zijn beperkt. De combinatietherapie werd echter goed verdragen. De gegevens wezen op een additief effect na 3 weken. In een tweede studie werd geen additief effect waargenomen na 6 weken.

In een klinische studie bij patiënten met episoden van depressie bij type I of type II bipolaire stoornis daalde de totale MADRS-score meer met quetiapine met verlengde afgifte 300 mg/dag dan met de placebo.

In 4 extra klinische studies met quetiapine van 8 weken bij patiënten met matige tot ernstige depressieve episoden in het kader van een type I of type II bipolaire stoornis had quetiapine 300 mg en 600 mg met onmiddellijke afgifte een significant beter effect op de relevante uitkomstmaten dan de placebo: gemiddelde verbetering op de MADRS en respons gedefinieerd als een verbetering van de totale MADRS-score met minstens 50% ten opzichte van de beginwaarde. Er was geen verschil in de grootte van het effect tussen de patiënten die 300 mg quetiapine met onmiddellijke afgifte kregen, en de patiënten die 600 mg kregen.

In de extensiefase van twee van die studies werd aangetoond dat een langetermijnbehandeling van de patiënten die reageerden op quetiapine 300 mg of 600 mg met onmiddellijke afgifte, een gunstig effect had op de depressieve symptomen in vergelijking met de placebo, maar niet op de manische symptomen.

In twee studies ter preventie van recidieven waarin quetiapine werd onderzocht in combinatie met stemmingsstabilisatoren bij patiënten met manische, depressieve of gemengde episoden, nam de tijd tot recidief van onverschillig welk stemmingsevenement (manisch, gemengd of depressief) meer toe met de combinatie met quetiapine dan met stemmingsstabilisatoren in monotherapie. Quetiapine werd tweemaal per dag toegediend in een totale dosering van 400 mg tot 800 mg per dag in combinatie met lithium of valproaat.

In een gerandomiseerde studie van 6 weken met lithium en quetiapine met verlengde afgifte versus placebo en quetiapine met verlengde afgifte bij volwassen patiënten met een acute manie bedroeg het verschil in de gemiddelde verbetering van de YMRS tussen de groep die werd behandeld met lithium en quetiapine, en de groep die werd behandeld met een placebo en quetiapine, 2,8 punten. Het verschil in het percentage responders (gedefinieerd als een verbetering van de YMRS met 50% ten opzichte van de beginwaarde) was 11% (79% in de groep die werd behandeld met lithium en quetiapine, en 68% in de groep die werd behandeld met een placebo en quetiapine).

In één langetermijnstudie (tot 2 jaar behandeling) waarin de preventie van recidief werd geëvalueerd bij patiënten met manische, depressieve of gemengde episoden, verlengde quetiapine de tijd tot recidief van een stemmingsverandering (manische, gemengde of depressieve episode) bij patiënten met een type I bipolaire stoornis beter dan de placebo. Het aantal patiënten met een stemmingsverandering was 91 (22,5%) in de quetiapinegroep, 208 (51,5%) in de placebogroep en 95 (26,1%) in de lithiumgroep. Bij patiënten die reageerden op quetiapine, wezen de resultaten bij vergelijking van verdere behandeling met quetiapine met overschakeling op lithium erop dat overschakeling op een behandeling met lithium de tijd tot recidief van een stemmingsverandering niet bleek te verlengen.

Episoden van majeure depressie bij depressie in engere zin

Er werden twee korte studies (6 weken) uitgevoerd bij patiënten die een ontoereikende respons hadden vertoond op minstens één antidepressivum. Quetiapine met verlengde afgifte 150 mg en 300 mg/dag als add-ontherapie bovenop een lopende behandeling met antidepressiva (amitriptyline, bupropion, citalopram, duloxetine, escitalopram, fluoxetine, paroxetine, sertraline of venlafaxine) verminderde de symptomen van depressie beter dan de behandeling met een antidepressivum alleen, te oordelen naar de verbetering van de totale MADRS-score (LS gemiddelde verandering vs. placebo 2-3,3 punten).

De werkzaamheid en de veiligheid op lange termijn van quetiapine als add-ontherapie bij patiënten met een depressie in engere zin werden niet onderzocht, maar de werkzaamheid en de veiligheid op lange termijn van quetiapine in monotherapie werden wel onderzocht bij volwassen patiënten (zie verder).

De volgende studies werden uitgevoerd met quetiapine met verlengde afgifte in monotherapie, maar quetiapine met verlengde afgifte is alleen geïndiceerd voor gebruik als add-ontherapie:

In drie van de vier kortetermijnstudies (tot 8 weken) met quetiapine in monotherapie bij patiënten met een depressie in engere zin verminderde quetiapine met verlengde afgifte 50 mg, 150 mg en 300 mg/dag de depressieve symptomen beter dan de placebo, gemeten aan de verbetering van de totale MADRS-score (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale) (LS gemiddelde verandering vs. placebo van 2-4 punten).

In een studie ter preventie van relaps met quetiapine in monotherapie werden patiënten met depressieve episodien die gestabiliseerd waren met een open behandeling met quetiapine met verlengde afgifte sinds minstens 12 weken, gerandomiseerd naar quetiapine met verlengde afgifte eenmaal per dag of een placebo gedurende hoogstens 52 weken. De gemiddelde dosering van quetiapine met verlengde afgifte tijdens de gerandomiseerde fase was 177 mg/dag. De incidentie van relaps was 14,2% bij de patiënten die werden behandeld met quetiapine met verlengde afgifte, en 34,4% bij de patiënten die werden behandeld met de placebo.

In een korte studie (9 weken) bij niet-demente, oudere patiënten (in de leeftijd van 66 tot 89 jaar) met een depressie in engere zin verminderde quetiapine met verlengde afgifte in een flexibele dosering van 50 mg tot 300 mg/dag de depressieve symptomen beter dan de placebo, gemeten als een verbetering op de MADRS-totaalscore (LS gemiddelde verandering vs. placebo - 7,54). In die studie kregen de patiënten die werden gerandomiseerd naar quetiapine met verlengde afgifte, 50 mg/dag op dag 1-3; de dosis kon op dag 4 worden verhoogd tot 100 mg/dag, op dag 8 naar 150 mg/dag en verder naar 300 mg/dag afhankelijk van de klinische respons en de tolerantie. De gemiddelde dosering van quetiapine met verlengde afgifte was 160 mg/dag. Buiten de incidentie van extrapyramidale symptomen (zie rubriek 4.8 en verder 'Klinische veiligheid' was de tolerantie van quetiapine met verlengde afgifte eenmaal per dag bij oudere patiënten vergelijkbaar met die bij volwassenen (in de leeftijd van 18-65 jaar). Het percentage gerandomiseerde patiënten ouder dan 75 jaar was 19%.

Klinische veiligheid

In korte, placebogecontroleerde klinische studies bij schizofrenie en bipolaire manie was de totale incidentie van extrapyramidale symptomen vergelijkbaar met die in de placebogroep (schizofrenie: 7,8% met quetiapine en 8,0% met de placebo; bipolaire manie: 11,2% met quetiapine en 11,4% met de placebo). In de korte, placebogecontroleerde klinische studies bij depressie in engere zin en bipolaire depressie was de frequentie van extrapyramidale symptomen hoger bij de patiënten die met quetiapine werden behandeld dan bij de patiënten die met de placebo werden behandeld. Bij analyse van de samengevoegde gegevens van de korte, placebogecontroleerde studies bij bipolaire depressie was de totale incidentie van extrapyramidale symptomen 8,9% met quetiapine en 3,8% met de placebo. Bij analyse van de samengevoegde gegevens van korte, placebogecontroleerde klinische monotherapiestudies bij depressie in engere zin was de totale incidentie van extrapyramidale symptomen 5,4% met quetiapine met verlengde afgifte en 3,2% met de placebo. In een korte, placebogecontroleerde monotherapiestudie bij oudere patiënten met een depressie in engere zin was de totale incidentie van extrapyramidale symptomen 9,0 met quetiapine met verlengde afgifte en 2,3% met de placebo. Zowel bij bipolaire depressie als bij depressie in engere zin was de incidentie van de afzonderlijke bijwerkingen (bijv. akathisie, extrapyramidale stoornis, tremor, dyskinesie, dystonie, rusteloosheid, onwillekeurige spiercontracties, psychomotorische hyperactiviteit en spierrigiditeit) in geen enkele behandelingsgroep hoger dan 4%.

In korte, placebogecontroleerde studies (van 3 tot 8 weken) met een vaste dosis (50 mg/d tot 800 mg/d) bedroeg de gemiddelde gewichtstoename bij de patiënten die met quetiapine werden behandeld, 0,8 kg met de dosering van 50 mg/d tot 1,4 kg met de dosering van 600 mg/d (met een lagere gewichtstoename met de dosering van 800 mg/d) versus 0,2 kg bij de patiënten die met de placebo werden behandeld. Het percentage patiënten dat tijdens behandeling met quetiapine $\geq 7\%$ van het lichaamsgewicht aankwam, bedroeg 5,3% met de dosering van 50 mg/d tot 15,5% met de dosering van 400 mg/d (met

een lager percentage met de doseringen van 600 en 800 mg per dag) tegen 3,7% bij de patiënten die met de placebo werden behandeld.

In een gerandomiseerde studie van 6 weken met lithium en quetiapine met verlengde afgifte versus placebo en quetiapine met verlengde afgifte bij volwassen patiënten met een acute manie veroorzaakte de combinatie van quetiapine met verlengde afgifte en lithium meer bijwerkingen (63% versus 48% in de groep die werd behandeld met quetiapine met verlengde afgifte plus een placebo). De veiligheidsresultaten lieten een hogere incidentie zien van extrapiramidale symptomen: 16,8% bij de patiënten die werden behandeld met lithium plus quetiapine, en 6,6% bij de patiënten die werden behandeld met quetiapine plus een placebo. Meestal ging het om een tremor (15,6% bij de patiënten die werden behandeld met lithium plus quetiapine, en 4,9% bij de patiënten die werden behandeld met quetiapine plus een placebo). De incidentie van slaperigheid was hoger in de groep die werd behandeld met quetiapine met verlengde afgifte en lithium (12,7%), dan in de groep die werd behandeld met quetiapine met verlengde afgifte en een placebo (5,5%). Bovendien vertoonde een hoger percentage van de patiënten die werden behandeld met quetiapine en lithium een gewichtstoename $\geq 7\%$ (8,0%) aan het eind van de behandeling dan de patiënten die quetiapine plus een placebo kregen (4,7%).

In de langere relapspreventiestudies was er een open periode (gaande van 4 tot 36 weken) waarin de patiënten werden behandeld met quetiapine, gevolgd door een gerandomiseerde stopzettingsperiode waarin de patiënten werden gerandomiseerd naar quetiapine of een placebo. Bij de patiënten die werden gerandomiseerd naar quetiapine, bedroeg de gemiddelde gewichtstoename tijdens de open periode 2,56 kg; na 48 weken in de gerandomiseerde periode bedroeg de gemiddelde gewichtstoename 3,22 kg in vergelijking met het begingewicht in de open studie. Bij de patiënten die werden gerandomiseerd naar de placebo, bedroeg de gemiddelde gewichtstoename tijdens de open periode 2,39 kg; na 48 weken in de gerandomiseerde periode bedroeg de gemiddelde gewichtstoename 0,89 kg in vergelijking met het begingewicht in de open studie.

In placebogecontroleerde studies bij oudere patiënten met een aan dementie gerelateerde psychose was de incidentie van cerebrovasculaire bijwerkingen per 100 patiëntjaren niet hoger bij de patiënten die met quetiapine werden behandeld, dan bij de patiënten die met de placebo werden behandeld.

In alle korte, placebogecontroleerde studies in monotherapie bij patiënten met een initieel aantal neutrofielen $\geq 1,5 \times 10^9/l$ bedroeg de incidentie van daling van het aantal neutrofielen tot $< 1,5 \times 10^9/l$ bij minstens één bloedafname 1,9% bij de patiënten die werden behandeld met quetiapine, en 1,5% bij de patiënten die met de placebo werden behandeld. De incidentie van daling tot $> 0,5 - < 1,0 \times 10^9/l$ was dezelfde (0,2%) in de quetiapinegroep als in de placebogroep. In alle klinische studies (placebogecontroleerde, open, active-comparator) bij patiënten met een initieel aantal neutrofielen $\geq 1,5 \times 10^9/l$ bedroeg de incidentie van daling van het aantal neutrofielen tot $< 1,5 \times 10^9/l$ bij minstens één bloedafname 2,9% en de incidentie van daling van het aantal neutrofielen tot $< 0,5 \times 10^9/l$ was 0,21% bij de patiënten die werden behandeld met quetiapine.

Een behandeling met quetiapine ging gepaard met een dosisgebonden daling van de schildklierhormoonspiegels. De incidentie van verandering van de TSH-spiegel was 3,2% met quetiapine en 2,7% met de placebo. De incidentie van wederzijdse, potentieel klinisch belangrijke verschuivingen van de spiegels van T3 of T4 én TSH in die studies was laag en de waargenomen veranderingen van de schildklierhormoonspiegels gingen niet gepaard met een klinisch symptomatische hypothyreoïdie. De daling van de totale T4-concentratie en van de concentratie van vrij T4 was maximaal tijdens de eerste zes weken behandeling met quetiapine. Er trad geen verdere daling op tijdens een langetermijnbehandeling. In ongeveer 2/3 van de gevallen ging stopzetting van de behandeling met quetiapine gepaard met een verdwijnen van de effecten op het totale en het vrije T4, ongeacht de duur van de behandeling.

Cataract/lensopaciteiten

In een klinische studie ter evaluatie van het cataractverwekkende potentieel van quetiapine (200-800 mg/dag) versus risperidon (2-8 mg) bij patiënten met schizofrenie of een schizoaffectieve stoornis was het percentage patiënten met een toegenomen troebeling van de ooglens niet hoger met quetiapine (4%) dan met risperidon (10%) bij de patiënten die gedurende minstens 21 maanden werden behandeld.

Pediatrie patiënten

Klinische doeltreffendheid

De werkzaamheid en de veiligheid van quetiapine werden onderzocht in een placebogecontroleerde studie van 3 weken bij de behandeling van manie (n = 284 patiënten in de leeftijd van 10-17 jaar in de VS). Ongeveer 45% van de patiënten vertoonde tevens ADHD. Ook werd een placebogecontroleerde studie van 6 weken uitgevoerd bij 222 patiënten in de leeftijd van 13-17 jaar met schizofrenie. In beide studies werden de patiënten die voorheen niet hadden gereageerd op quetiapine, uitgesloten. De behandeling met quetiapine werd gestart met 50 mg/dag en werd op dag 2 verhoogd tot 100 mg/dag; daarna werd de dosering stapsgewijze met 100 mg/dag verhoogd tot de streefdosering (manie 400-600 mg/dag; schizofrenie 400-800 mg/dag), welke twee- of driemaal daags werden gegeven.

In de studie bij manie was het verschil in de LS gemiddelde verandering van de totale YMRS-score ten opzichte van de beginwaarde (actieve minus placebo) - 5,21 met quetiapine 400 mg/dag en - 6,56 met quetiapine 600 mg/dag. Het percentage responders (verbetering YMRS \geq 50%) was 64% met quetiapine 400 mg/dag, 58% met 600 mg/dag en 37% in de placebogroep.

In de studie bij schizofrenie was het verschil in de LS gemiddelde verandering van de totale PANSS-score ten opzichte van de beginwaarde (actieve minus placebo) - 8,16 met quetiapine 400 mg/dag en - 9,29 met quetiapine 800 mg/dag. Het percentage patiënten dat een respons bereikte, gedefinieerd als een daling van de totale PANSS-score \geq 30% ten opzichte van de beginwaarde, was noch met de lage dosering (400 mg/dag) noch met de hoge dosering (800 mg/dag) quetiapine hoger dan met de placebo. Zowel bij manie als bij schizofrenie resulteerden hogere doseringen in een numeriek lager responspercentage.

In een derde, korte, placebogecontroleerde studie met quetiapine met verlengde afgifte in monotherapie bij kinderen en adolescente patiënten (10-17 jaar) met een bipolaire depressie kon niet worden aangetoond dat quetiapine efficiënt is.

Er zijn geen gegevens over het behoud van het effect of de preventie van recidief in die leeftijdsgroep.

Klinische veiligheid

In de bovenvermelde korte pediatrie studies met quetiapine was de frequentie van EPS in de actieve groep en de placebogroep respectievelijk 12,9% en 5,3% in de studie bij schizofrenie, respectievelijk 3,6% en 1,1% in de studie bij bipolaire manie en respectievelijk 1,1% en 0% in de studie bij bipolaire depressie. De frequentie van gewichtstoename \geq 7% van het initiële lichaamsgewicht in de actieve groep en de placebogroep was respectievelijk 17% en 2,5% in de studies bij schizofrenie en bipolaire manie en respectievelijk 13,7% en 6,8% in de studie bij bipolaire depressie. De frequentie van aan zelfmoord gerelateerde evenementen in de actieve groep en de placebogroep bedroeg respectievelijk 1,4% en 1,3% in de studie bij schizofrenie, respectievelijk 1,0% en 0% in de studie bij bipolaire manie en respectievelijk 1,1% en 0% in de studie bij bipolaire depressie. Tijdens een verlengde posttherapeutische follow-upfase van de studie bij bipolaire depressie hebben zich nog twee aan zelfmoord gerelateerde gebeurtenissen voorgedaan bij twee patiënten; één van die patiënten kreeg quetiapine op het ogenblik van het gebeuren.

Veiligheid op lange termijn

In een open extensie van 26 weken van de acute studies (n = 380 patiënten) met quetiapine in een flexibele dosering van 400-800 mg/dag werden verdere gegevens verkregen over de veiligheid. Een stijging van de bloeddruk werd gerapporteerd bij kinderen en adolescenten en de frequentie van meer eetlust, extrapiramidale symptomen en stijging van het serumprolactinegehalte was hoger bij kinderen en adolescenten dan bij volwassen patiënten (zie rubrieken 4.4 en 4.8). Wat de gewichtstoename betreft

na correctie voor de normale groei op langere termijn, werd een stijging van de body mass index (BMI) met minstens 0,5 standaarddeviatie ten opzichte van het begingewicht gebruikt als maat van een klinisch significante verandering; 18,3% van de patiënten die gedurende minstens 26 weken met quetiapine werden behandeld, voldeed aan dat criterium.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Quetiapine wordt na orale toediening goed geabsorbeerd. Met Quetiapine met verlengde afgifte worden piekplasmaconcentraties van quetiapine en norquetiapine bereikt ongeveer 6 uur na toediening (T_{max}). De maximale molaire concentraties in evenwichtstoestand van de actieve metaboliet norquetiapine zijn 35% van die van quetiapine.

De farmacokinetiek van quetiapine en norquetiapine is lineair en evenredig aan de dosering tot doseringen van 800 mg eenmaal per dag. Als quetiapine met verlengde afgifte eenmaal per dag wordt vergeleken met quetiapinefumaraat met onmiddellijke afgifte (quetiapine met onmiddellijke afgifte) tweemaal per dag in dezelfde totale dagdosering, is de oppervlakte onder de curve van de plasmaconcentratie in de tijd (AUC) equivalent, maar de maximale plasmaconcentratie (C_{max}) is 13% lager in evenwichtstoestand. Als quetiapine met verlengde afgifte wordt vergeleken met quetiapine met onmiddellijke afgifte, is de AUC van de norquetiapinemetaboliet 18% lager.

In een studie waarin het effect van voedsel op de biologische beschikbaarheid van quetiapine werd onderzocht, veroorzaakte een vetrijke maaltijd een statistisch significante stijging van de C_{max} en de AUC van quetiapine met verlengde afgifte met respectievelijk ongeveer 50% en 20%. Het kan niet worden uitgesloten dat een zeer vetrijke maaltijd een groter effect heeft op de galenische vorm. Ter vergelijking: een lichte maaltijd had geen significant effect op de C_{max} en de AUC van quetiapine. Het wordt aanbevolen quetiapine met verlengde afgifte eenmaal per dag in te nemen zonder voedsel.

Distributie

Quetiapine bindt zich voor ongeveer 83% aan de plasmaproteïnen.

Biotransformatie

Quetiapine wordt sterk door de lever gemetaboliseerd, waarbij de moederverbinding goed is voor minder dan 5% van het onveranderde, aan de medicatie gerelateerde materiaal in de urine of de feces na toediening van radioactief gemerkt quetiapine.

In *in-vitro*-onderzoeken werd aangetoond dat CYP3A4 het primaire enzym is dat verantwoordelijk is voor het door cytochroom P450 gemedieerde metabolisme van quetiapine. Norquetiapine wordt vooral gevormd en geëlimineerd via CYP3A4.

Quetiapine en verschillende van zijn metabolieten (waaronder norquetiapine) zijn *in vitro* zwakke remmers gebleken van de activiteit van humaan cytochroom P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 en 3A4. *In vitro* wordt remming van het CYP enkel waargenomen bij concentraties die ongeveer 5- tot 50-maal hoger zijn dan de concentraties die worden verkregen bij toediening van 300 tot 800 mg/dag bij de mens. Op grond van die *in-vitro*resultaten is het onwaarschijnlijk dat gelijktijdige toediening van quetiapine met andere geneesmiddelen zal resulteren in een klinisch significante medicamenteuze remming van het door cytochroom P450 gemedieerde metabolisme van het andere geneesmiddel. Uit dierstudies blijkt dat quetiapine cytochroom P450-enzymen kan induceren. In een specifieke interactiestudie bij psychotische patiënten werd evenwel geen toename van de cytochroom P450-activiteit vastgesteld na toediening van quetiapine.

Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd van quetiapine en norquetiapine is respectievelijk ongeveer 7 en 12 uur. Ongeveer 73% van het radioactief gemerkte geneesmiddel werd in de urine geëxcreteerd en 21% in de feces; minder dan 5% van de totale radioactiviteit werd teruggevonden als onveranderd aan het

geneesmiddel gerelateerd materiaal. De gemiddelde molaire dosisfractie van vrij quetiapine en de actieve humane plasmametaboliet norquetiapine wordt < 5% geëxcreteerd in de urine.

Speciale populaties

Geslacht

Er is geen verschil in de farmacokinetiek van quetiapine tussen mannen en vrouwen.

Ouderen

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

Nierinsufficiëntie

De gemiddelde plasmaklaring van quetiapine was ongeveer 25% lager bij proefpersonen met een ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring minder dan 30 ml/min/1,73m²), maar de individuele klaringen lagen binnen de waarden die worden gemeten bij normale proefpersonen.

Leverinsufficiëntie

De gemiddelde plasmaklaring van quetiapine daalt met ongeveer 25% bij mensen met een bekende leverinsufficiëntie (stabiele alcoholische cirrose). Aangezien quetiapine sterk door de lever wordt gemetaboliseerd, zijn verhoogde plasmaconcentraties te verwachten in de populatie met leverinsufficiëntie. Bij die patiënten kan een aanpassing van de dosering noodzakelijk zijn (zie rubriek 4.2).

Pediatrische patiënten

Er werden farmacokinetische gegevens verzameld bij 9 kinderen in de leeftijd van 10-12 jaar en 12 adolescenten die een stabiele behandeling kregen met 400 mg quetiapine tweemaal per dag. In evenwichtstoestand waren de voor de dosering genormaliseerde plasmaconcentraties van de moederverbinding quetiapine bij kinderen en adolescenten (10-17 jaar) over het algemeen vergelijkbaar met die bij volwassenen, hoewel de C_{max} bij kinderen aan de hoge kant lag van de waarden die bij volwassenen werden waargenomen. De AUC en de C_{max} van de actieve metaboliet norquetiapine waren respectievelijk ongeveer 62% en 49% hoger bij kinderen (10-12 jaar) en respectievelijk 28% en 14% hoger bij adolescenten (13-17 jaar) dan bij volwassenen.

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er waren geen aanwijzingen van genotoxiciteit in een reeks *in-vitro*- en *in-vivo*genotoxiciteitsstudies. Bij proefdieren werden bij een klinisch relevante blootstelling de volgende afwijkingen gezien, die evenwel nog niet werden bevestigd in langlopende klinische studies:

Bij ratten werd pigmentafzetting in de schildklier waargenomen; bij cynomolgusapen werden hypertrofie van de folliculaire cellen van de schildklier, een daling van de plasmaconcentraties van T₃, een gedaalde hemoglobineconcentratie en een daling van het aantal rode en witte bloedcellen waargenomen; en bij honden lensopaciteiten en cataract. (Voor cataract/lensopaciteiten zie rubriek 5.1).

In een embryofoetaal toxiciteitonderzoek 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 niet direct relevant voor de mens, vanwege soortverschillen in hormonale regulering van de reproductie.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern

Lactosemonohydraat

Hypromellose (K4M en K100 Premium LV CR) (E 464)

Natriumchloride

Povidon K-30 (E 1201)

Gesilicificeerde microkristallijne cellulose (microkristallijne cellulose en watervrij colloïdaal siliciumdioxide)

Talk (E 553b)

Magnesiumstearaat (E 470b)

Omhuiling:

Polyvinylalcohol (E 1203)

Titaandioxide (E 171)

Macrogol 3350 (E 1521)

Talk (E 553b)

Rood ijzeroxide (E 172)

Geel ijzeroxide (E 172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

30 maanden

Houdbaarheid na de eerste opening:

Fles: 6 maanden.

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/pvdc-alu- of alu-alu-blisterverpakking of HDPE-fles in een doos.

Verpakkingsgrootten:

blisterverpakking: 6, 10, 20, 28, 30, 50, 60, 90 en 100 tabletten met verlengde afgifte.

fles: 120 tabletten met verlengde afgifte uitsluitend voor gebruik in het ziekenhuis en dosisverstrekking.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

BE441874 (alu-alu blisterverpakking)
BE441883 (pvc-pvdc-alu blisterverpakking)
BE499351 (fles)

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12/08/2013
Datum van verlenging van de vergunning: 15/02/2019

10. DATUM VAN HERZIENING/ GOEDKEURING VAN DE TEKST

07/2024
Goedkeuringsdatum: 07/2024