

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke 50 mg tablet bevat 50 mg quetiapine (als quetiapinefumaraat)
Elke 150 mg tablet bevat 150 mg quetiapine (als quetiapinefumaraat)
Elke 200 mg tablet bevat 200 mg quetiapine (als quetiapinefumaraat)
Elke 300 mg tablet bevat 300 mg quetiapine (als quetiapinefumaraat)
Elke 400 mg tablet bevat 400 mg quetiapine (als quetiapinefumaraat)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met verlengde afgifte

50 mg: Bruine, biconvex, langwerpige filmomhulde tabletten, gegraveerd met "Q 50" aan één zijde.
150 mg: Witte, biconvexe, langwerpige filmomhulde tabletten, gegraveerd met "Q 150" aan één zijde.
200 mg: Gele, biconvexe, langwerpige filmomhulde tabletten, gegraveerd met "Q 200" aan één zijde.
300 mg: Lichtgele, biconvexe, langwerpige filmomhulde tabletten, gegraveerd met "Q 300" aan één zijde.
400 mg: Witte, biconvexe, langwerpige filmomhulde tabletten, gegraveerd met "Q 400" aan één zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Quetiapine is geïndiceerd voor:

- ☐ De behandeling van schizofrenie
- ☐ De behandeling van bipolaire stoornis:
 - Voor de behandeling van matige tot ernstige manische episodes bij bipolaire stoornis
 - Voor de behandeling van depressieve episodes bij bipolaire stoornis
 - Voor de preventie van een recidief van manische of depressieve episodes bij patiënten met bipolaire stoornis, die voorheen reageerden op de behandeling met quetiapine.
- ☐ De add-on behandeling van depressieve episodes bij patiënten met unipolaire depressie (Major Depressive Disorder of MDD) die een suboptimale respons hebben gehad op een monotherapie van een antidepressivum (zie rubriek 5.1). Voordat de behandeling wordt ingesteld, moeten klinici het veiligheidsprofiel van quetiapine in overweging nemen (zie rubriek 4.4).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Er bestaan verschillende doseringsschema's voor elke indicatie. Het moet bijgevolg verzekerd worden dat de patiënten duidelijke informatie krijgen over de juiste dosering voor hun aandoening.

Volwassenen:

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

Quetiapine moet minstens 1 uur voor een maaltijd toegediend worden. De dagelijkse dosis bij het begin van de behandeling bedraagt 300 mg op dag 1 en 600 mg op dag 2. De aanbevolen dagelijkse dosis is 600 mg; indien echter klinisch noodzakelijk, mag de dosis verhoogd worden tot 800 mg per dag. De dosis moet aangepast worden binnen het werkzame dosisbereik van 400 mg tot 800 mg per dag, afhankelijk van de klinische respons en de verdraagbaarheid van de patiënt. Voor de onderhoudsbehandeling bij schizofrenie is het niet nodig om de dosering aan te passen.

Voor de behandeling van ernstige depressieve episodes bij bipolaire stoornis

Quetiapine moet toegediend worden bij het slapengaan. De totale dagelijkse dosis tijdens 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 dosis is 300 mg. In klinische studies werd er geen bijkomend voordeel waargenomen in de 600 mg groep in vergelijking met de 300 mg groep (zie rubriek 5.1). Individuele patiënten kunnen baat hebben bij een dosis van 600 mg. Dosissen hoger dan 300 mg moeten opgestart worden door artsen die ervaring hebben met de behandeling van bipolaire stoornis. Klinische studies hebben aangetoond dat, in geval van tolerantieproblemen, bij individuele patiënten een dosisverlaging tot minimum 200 mg kan overwogen worden.

Voor de preventie van een recidief bij bipolaire stoornis

Voor de preventie van een recidief van manische, gemengde of depressieve episodes bij bipolaire stoornis, moeten de patiënten die reageerden op quetiapine voor de acute behandeling van bipolaire stoornis, de behandeling met quetiapine voortzetten in dezelfde dosis die bij het slapengaan werd toegediend. De dosis van quetiapine kan aangepast worden afhankelijk van de klinische respons en de verdraagbaarheid van de individuele patiënt binnen een dosisbereik van 300 mg tot 800 mg/dag. Het is belangrijk dat de laagste werkzame dosis wordt gebruikt voor de onderhoudsbehandeling.

Voor add-on treatment van depressieve episodes bij MDD:

Quetiapine moet toegediend worden voor het slapengaan. De dagelijkse dosis in het begin van de behandeling is 50 mg op dag 1 en 2, en 150 mg op dag 3 en 4. Een antidepressief effect werd waargenomen 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 kortetermijn-monotherapiestudies. Er bestaat een verhoogd risico op bijwerkingen in hogere dosissen. Clinici moeten bijgevolg verzekeren dat de laagste werkzame dosis, te beginnen met 50 mg/dag, wordt gebruikt voor de behandeling. De noodzaak om de dosis te verhogen van 150 tot 300 mg/dag moet gebaseerd zijn op een evaluatie van de individuele patiënt.

Overschakeling van quetiapine tabletten met directe afgifte:

Voor een gemakkelijker toediening kunnen patiënten die momenteel behandeld worden met gedeelde dosissen van quetiapine tabletten met directe afgifte overschakelen op Quetiapine Retard Teva in de equivalente totale dagelijkse dosis toegediend eenmaal per dag. Individuele dosisaanpassingen kunnen nodig zijn.

Ouderen:

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

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

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

Pediatrische patiënten

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

Gestoorte nierfunctie:

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

Gestoorte leverfunctie:

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

Wijze van toediening

Quetiapine moet eenmaal per dag toegediend worden, zonder voedsel. De tabletten moeten in hun geheel ingeslikt worden en mogen niet gedeeld, gekauwd of fijn gemalen worden.

De tabletten met verlengde afgifte houden hun vorm tijdens het hele verteringsproces gedurende de afgifte van het werkzame bestanddeel en dit wordt intact in de feces afgevoerd.

4.3 Contra-indicaties

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

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

De langetermijnwerkzaamheid en veiligheid bij patiënten met MDD werden niet geëvalueerd als add-on behandeling, maar de langetermijnwerkzaamheid en veiligheid werden geëvalueerd bij volwassen patiënten als monotherapie (zie rubriek 5.1).

Pediatrische patiënten

Quetiapine wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar, omdat er onvoldoende gegevens bestaan om het gebruik in deze leeftijdsgroep te ondersteunen. Klinische studies met quetiapine hebben aangetoond dat, naast het bekende veiligheidsprofiel dat werd geïdentificeerd bij

volwassenen (zie rubriek 4.8), bepaalde bijwerkingen optraden in een hogere frequentie bij kinderen en adolescenten dan bij volwassenen (toegenomen eetlust, verhogingen van serumprolactine braken, rhinitis en syncope) of andere implicaties kunnen hebben voor kinderen en adolescenten (extrapiramidale symptomen en prikkelbaarheid) en er werd één bijwerking geïdentificeerd die niet eerder werd waargenomen in studies met volwassenen (verhoogde bloeddruk). Veranderingen in de schildklierfunctietesten werden ook waargenomen bij kinderen en adolescenten.

Bovendien werden de langetermijn-veiligheidsimplicaties van de behandeling met quetiapine op de groei en de rijping niet onderzocht na 26 weken. De langetermijn-implicaties op de cognitieve en gedragsontwikkeling zijn niet bekend.

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

Suicide/suïcidale gedachten of verergering van de aandoening

Depressie is geassocieerd met een verhoogd risico op suïcidale gedachten, zelfverwonding en suïcide (aan suïcidegerelateerde voorvallen). Dit risico blijft bestaan totdat significante remissie optreedt. Omdat het mogelijk is dat er geen verbetering optreedt tijdens de eerste paar weken of langer, moeten de patiënten strikt opgevolgd worden totdat een dergelijke verbetering optreedt. Uit algemene klinische ervaring blijkt dat het risico op suïcide kan toenemen in de vroege stadia van het herstel.

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

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

Het is bekend dat patiënten met een voorgeschiedenis van suïcidegerelateerde gebeurtenissen, of patiënten die voor het begin van de behandeling een significante mate van suïcidale gedachten vertonen, een hoger risico hebben op suïcidale gedachten of suïcidepogingen, en nauwgezet moeten opgevolgd worden tijdens de behandeling. Een meta-analyse van placebogecontroleerde klinische studies van antidepressiva bij volwassen patiënten met psychiatrische aandoeningen toonde een verhoogd risico op suïcidaal gedrag bij gebruik van antidepressiva in vergelijking met placebo bij patiënten jonger dan 25 jaar.

Patiënten en in het bijzonder hoog-risico patiënten moeten strikt opgevolgd worden tijdens behandeling met deze geneesmiddelen, in het bijzonder in het begin van de behandeling en na dosisveranderingen. Patiënten (en zorgverleners van patiënten) moeten gewezen worden op de noodzaak om te letten op elke verergering van de aandoening, suïcidaal gedrag of suïcidale gedachten en ongewone veranderingen in het gedrag, alsook op de noodzaak om onmiddellijk advies in te winnen als deze symptomen aanwezig zijn.

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

Metabool risico

Vanwege de aantoonbare veranderingen in gewicht, bloedglucose (zie hyperglykemie) en lipiden waargenomen in klinische studies, kunnen patiënten (inclusief degene met normale baselinewaarden) een verslechtering van hun metabole risicoprofiel ervaren, dat gedurende de behandeling op een klinisch verantwoorde wijze behandeld dient te worden (zie rubriek 4.8).

Extrapiramidale symptomen

In placebogecontroleerde klinische studies bij volwassen patiënten was quetiapine geassocieerd met een verhoogde incidentie van extrapiramidale symptomen (EPS) in vergelijking met placebo bij patiënten die behandeld werden voor depressieve episodes bij bipolaire stoornis en unipolaire depressie (zie rubriek 4.8 en 5.1).

Het gebruik van quetiapine werd in verband gebracht met de ontwikkeling van acathisie, die gekenmerkt wordt door een subjectief onaangename of beangstigende rusteloosheid en de drang om veel te bewegen, geassocieerd met de onmogelijkheid om stil te zitten of te staan. Dit zal het meest waarschijnlijk optreden in de eerste weken van de behandeling. Bij patiënten die deze symptomen ontwikkelen, kan een dosisverhoging schadelijk zijn.

Tardieve dyskinesie

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

Slaperigheid en duizeligheid

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

Orthostatische hypotensie

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

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

Slaapapneusyndroom

Het slaapapneusyndroom werd gerapporteerd bij patiënten die quetiapine innemen. Quetiapine moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen innemen die het centraal zenuwstelsel onderdrukken en bij patiënten die een geschiedenis hebben of een verhoogd risico lopen op slaapapneu, zoals bij degenen met overgewicht/obesitas of degenen die van het mannelijk geslacht zijn.

Convulsies

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

Maligne neurolepticasyndroom

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

Ernstige neutropenie en agranulocytose

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

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

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

Anticholinerge (muscarine-) effecten

Norquetiapine, een actieve metabooliet van quetiapine, heeft een matige tot sterke affiniteit voor verscheidene muscarinereceptorsubtypes. Dit draagt bij tot (het ontstaan van) 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 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 nauwehoekglaucoom (zie rubriek 4.5, 4.8, 4.9 en 5.1).

Interacties

Zie rubriek 4.5.

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

Gewicht

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

Hyperglycemie

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

Lipiden

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

QT-verlenging

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

Cardiomyopathie en myocarditis

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

Ernstige cutane bijwerkingen

Ernstige cutane bijwerkingen (SCAR's), waaronder het Stevens-Johnson-syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN), acuut gegeneraliseerd pustuleus exantheem (AGEP), erythema multiforme (EM) en geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, werden zeer zelden gemeld bij behandeling met quetiapine. Bij SCAR's ziet men meestal een of meer van de volgende symptomen: uitgebreide huiduitslag die pruritisch kan zijn of geassocieerd kan zijn met puisten, exfoliatieve dermatitis, koorts, lymfadenopathie en mogelijke eosinofilie of neutrofilie. De meeste van deze reacties traden binnen 4 weken na het starten van de behandeling met quetiapine op, enkele DRESS reacties traden op binnen 6 weken na het starten van de behandeling met quetiapine. Als er tekenen en symptomen optreden die wijzen op deze ernstige huidreacties, moet quetiapine onmiddellijk worden stopgezet en moet een alternatieve behandeling worden overwogen.

Staken van de behandeling

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

Oudere patiënten met dementiegerelateerde psychose

Quetiapine is niet goedgekeurd voor de behandeling van dementiegerelateerde psychose.

In gerandomiseerde placebogecontroleerde studies met enkele atypische antipsychotica in de demente populatie werd een ongeveer 3-voudig verhoogd risico op cerebrovasculaire bijwerkingen waargenomen. Het mechanisme van dit verhoogd risico is niet bekend. Een verhoogd risico kan niet uitgesloten worden voor

andere antipsychotica of andere patiëntenpopulaties. Quetiapine moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met risicofactoren voor CVA.

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

Oudere patiënten met de ziekte van Parkinson/parkinsonisme

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

Dysfagie

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

Constipatie en darmobstructie

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

Veneuze trombo-embolie (VTE)

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

Pancreatitis

Pancreatitis is gemeld in klinische studies en tijdens post-marketing gebruik. In de post-marketing meldingen hadden vele patiënten factoren waarvan bekend is dat ze geassocieerd zijn met pancreatitis zoals verhoogde triglyceriden (zie rubriek 4.8), galstenen en alcoholgebruik, hoewel niet alle gevallen veroorzaakt werden door risicofactoren.

Aanvullende informatie

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

Verkeerd gebruik en misbruik

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

Hulpstof(fen)

Natrium

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

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

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

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

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

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

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

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

In een gerandomiseerde 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).

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

Formele interactiestudies met vaak gebruikte cardiovasculaire geneesmiddelen werden niet uitgevoerd.

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

Er zijn meldingen geweest van vals positieve resultaten in enzym-immunoassays voor methadon en tricyclische antidepressiva bij patiënten die quetiapine hebben gebruikt. Het wordt aanbevolen om twijfelachtige immunoassay screening resultaten 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. Gebaseerd op alle beschikbare gegevens kan een definitieve conclusie echter nog niet getrokken worden. Dierstudies hebben reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Bijgevolg mag quetiapine alleen tijdens de zwangerschap gebruikt worden als de voordelen opwegen tegen de potentiële risico's.

Derde trimester

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

Borstvoeding

Gebaseerd op zeer beperkte gegevens uit gepubliceerde rapporten over de uitscheiding van quetiapine in de 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 quetiapinebehandeling 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

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

4.8 Bijwerkingen

De meest frequent gemelde bijwerkingen met quetiapine ($\geq 10\%$) zijn slaperigheid, duizeligheid, hoofdpijn, droge mond, ontwenningsverschijnselen (bij stopzetten), verhoging van serumtriglyceridewaarden, verhoging van totaal cholesterol (voornamelijk LDL cholesterol), verlaging van HDL cholesterol, gewichtstoename, afname van hemoglobine en extrapyramidale symptomen.

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

Tabel 1 Bijwerkingen geassocieerd met quetiapinebehandeling

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

SOC	Zeer vaak	Vaak	Niet vaak	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	Verlaagde hemoglobine ²²	Neutropenie ¹ , Leukopenie ^{1,28} , neutrofielen-telling verlaagd, eosinofielen verhoogd ²⁷	Trombocytopenie, Anemie, bloedplaatjes-telling verlaagd ¹³	Agranulocytose ²⁶		
Immuunsysteemaandoeningen			Overgevoeligheid (inclusief allergische huidreacties)		Anafylactische reactie ⁵	
Endocriene aandoeningen		Hyperprolactinemie ¹⁵ , afname van totaal T ₄ ²⁴ , afname van vrij T ₄ ²⁴ , afname van totaal T ₃ ²⁴ , Verhoging van TSH ²⁴	Afname van vrij T ₃ ²⁴ , hypothyreoïdie ²¹		Antidiuretisch hormoon-secretiedeficiëntie	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Verhoging van serumtriglyceriden ^{10,30} , verhoging van totaal cholesterol (voornamelijk LDL cholesterol) ^{11,30} , verlaging van HDL cholesterol ^{17,30} , gewichtstoename ^{8,30}	Verhoogde eetlust, bloedglucose verhoogd tot hypoglycemische waarden ^{6,30}	Hyponatriëmie ¹⁹ , diabetes mellitus ^{1,5} Exacerbatie van latente diabetes	Metabool syndroom ²⁹		
Psychische stoornissen		Abnormale dromen en nachtmerries, suïcidale ideatie en suïcidaal gedrag ²⁰		Somnambulisme en gerelateerde reacties zoals praten in de slaap en de slaaperelateerde eetstoornis		
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid ^{4,16} , slaperigheid ^{2,16} , hoofdpijn, extrapiramidale symptomen ^{1,21}	Dysartrie	Convulsie ¹ , Restless leg-syndroom, tardieve dyskinesie ^{1,5} , syncope ^{4,16} , verwarde toestand			

Hartaandoeningen		Tachycardie ⁴ , Palpitaties ²³	QT-verlenging ^{1,12,18} Bradycardie ³²			Cardiomyopathie, myocarditis
Oogaandoeningen		Wazig zicht				
Bloedvat-aandoeningen		Orthostatische hypotensie ^{4,16}		Veneuze thrombo-embolie ¹		Beroerte ³³
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		Dyspneu ²³	Rhinitis			
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Droge mond	Constipatie, dyspepsie, braken ²⁵	Dysfagie ⁷	Pancreatitis ¹ , darmobstructie obstructie/ ileus		
Lever- en gal-aandoeningen		Verhoging van serumalanine-aminotransferase (ALAT) ³ , verhoging van gamma-GT-waarden ³	Verhoging van serumaspartaat-aminotransferase (ASAT) ³	Geelzucht ⁵ , hepatitis		
Huid- en onderhuid-aandoeningen					Angio-oedeem ⁵ , Stevens-Johnson syndroom ⁵	Toxische epidermale necrolyse, erythema multiforme, acuut gegeneraliseerd pustuleus exantheem (AGEP), Geneesmiddel-rash met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), Cutane vasculitis
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen					Rhabdomyolyse	
Nier- en urineweg-aandoeningen			Urineretentie			
Zwangerschap, perinatale periode en puerperium						Neonataal geneesmiddel-ontwenningssyndroom ³¹
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen			Seksuele disfunctie	Priapisme, galactorroe, gezwollen borst, verstoorde menstruatie		

Algemene aandoeningen en toedienings-plaatsstoornissen	Onttrekkings-symptoom (na staken van de therapie) ^{1,9}	Milde asthenie, perifeer oedeem, prikkelbaarheid, pyrexie		Maligne neuroleptica-syndroom ¹ , hypothermie		
Onderzoeken				Verhoging van bloedcreatinefosfokinase ¹⁴		

- 1) Zie rubriek 4.4.
- 2) Slaperigheid kan optreden, gewoonlijk tijdens de eerste twee weken van de behandeling, maar ze verdwijnt meestal bij voortzetting van de behandeling met quetiapine.
- 3) Asymptomatische verhogingen (verschuiving van normaal naar > 3 x ULN op elk tijdstip) van serumtransaminasen (ALT, AST) of gamma-GT spiegels werden waargenomen bij sommige patiënten die quetiapine toegediend kregen. Deze verhogingen waren meestal reversibel bij voortzetting van de behandeling met quetiapine.
- 4) Zoals bij andere antipsychotica met alfa1-adrenerge blokkerende activiteit kan quetiapine vaak orthostatische hypotensie induceren, geassocieerd met duizeligheid, tachycardie en bij sommige patiënten, syncope, vooral tijdens de initiële dosistitratieperiode (zie rubriek 4.4).
- 5) De berekening van de frequentie van deze bijwerkingen werd alleen afgeleid van de postmarketing-gegevens van de formulering met directe afgifte van quetiapine.
- 6) Nuchtere bloedglucose ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l) of niet-nuchtere bloedglucose ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) bij minstens één meting.
- 7) Een toename van het optreden van dysfagie met quetiapine versus placebo werd alleen waargenomen in klinische studies bij bipolaire depressie.
- 8) Gebaseerd op >7% toename van het lichaamsgewicht ten opzichte van de uitgangswaarde. Treedt voornamelijk op tijdens de eerste weken van de behandeling bij volwassenen.
- 9) De volgende ontweningsverschijnselen werden het meest frequent waargenomen in acute placebogecontroleerde, monotherapie studies waarin ontweningsverschijnselen werden geëvalueerd: slapeloosheid, misselijkheid, hoofdpijn, diarree, braken, duizeligheid en prikkelbaarheid. De incidentie van deze reacties was significant afgenomen 1 week na stopzetting van de behandeling.
- 10) Triglyceriden ≥ 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. Een verhoging van LDL cholesterol van ≥ 30 mg/dl ($\geq 0,769$ mmol/l) werd zeer vaak waargenomen. De gemiddelde verandering bij patiënten die deze verhoging hadden, was 41,7 mg/dl ($\geq 1,07$ mmol/l).
- 12) Zie tekst hieronder.
- 13) Bloedplaatjes $\leq 100 \times 10^9$ /l bij minstens één meting.
- 14) Gebaseerd op meldingen van bijwerkingen in klinische studies van een verhoging van bloedcreatinefosfokinase niet geassocieerd met maligne neurolepticasyndroom.
- 15) Prolactinespiegels (patiënten >18 jaar): >20 μ g/l (>869,56 pmol/l) bij mannen; >30 μ 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 msec tot ≥ 450 msec met een toename van ≥ 30 msec. In placebogecontroleerde studies met quetiapine waren de gemiddelde verandering en de incidentie van patiënten met een verschuiving naar een klinisch significant niveau vergelijkbaar tussen quetiapine en placebo.
- 19) Verschuiving van >132 mmol/l tot ≤ 132 mmol/l bij minstens één meting
- 20) Gevallen van suïcidale gedachten en suïcidale gedragingen zijn gemeld tijdens de behandeling met quetiapine of kort na stopzetting van de behandeling (zie rubriek 4.4 en 5.1).
- 21) Zie rubriek 5.1
- 22) Daling van hemoglobine tot ≤ 13 g/dl (8,07 mmol/l) bij mannen, ≤ 12 g/dl (7,45 mmol/l) bij vrouwen bij minstens één meting gebeurde bij 11% van de quetiapine patiënten in alle studies inclusief open-label

extensies. Bij deze patiënten was de gemiddelde maximale daling van hemoglobine op elk tijdstip -1,50 g/dl

- 23) Deze rapporten kwamen vaak voor in de context van tachycardie, duizeligheid, orthostatische hypotensie en/of onderliggende cardiale/respiratoire aandoeningen.
- 24) Gebaseerd op verschuivingen van normale uitgangswaarden naar een potentieel klinisch belangrijke waarde op elk tijdstip na de uitgangswaarde in alle studies. Verschuivingen in totaal T₄, vrij T₄, totaal T₃ en vrij T₃ zijn gedefinieerd als <0,8 x LLN (pmol/l) en verschuiving in TSH is > 5 mIE/l op elk tijdstip.
- 25) Gebaseerd op de verhoogde frequentie van braken bij oudere patiënten (> 65 jaar).
- 26) Gebaseerd op de verschuiving in neutrofielen van $\square$ 1,5 x 10⁹/l als uitgangswaarde naar <0,5 x 10⁹/l op elk tijdstip tijdens de behandeling en gebaseerd op patiënten met ernstige neutropenie (<0,5 x 10⁹/l) en infectie bij alle klinische studies met quetiapine (zie rubriek 4.4).
- 27) Gebaseerd op verschuivingen van normale uitgangswaarden naar een potentieel klinisch belangrijke waarde op elk tijdstip na de uitgangswaarde in alle studies. Verschuivingen in eosinofielen zijn gedefinieerd als > 1 x 10⁹ cellen/l op elk tijdstip.
- 28) Gebaseerd op verschuivingen van normale uitgangswaarden naar een potentieel klinisch belangrijke waarde op elk tijdstip na de uitgangswaarde in alle studies. Verschuivingen in WBC zijn gedefinieerd als $\leq$ 3 x 10⁹ cellen/l op elk tijdstip.
- 29) Gebaseerd op meldingen van bijwerkingen van metabool syndroom in alle klinische studies met quetiapine.
- 30) Bij sommige patiënten werd een verslechtering van meer dan één van de metabole factoren gewicht, bloedglucose en lipiden waargenomen in klinische studies (zie rubriek 4.4).
- 31) Zie rubriek 4.6.
- 32) Kan optreden bij of kort na de start van de behandeling en kan gepaard gaan met hypotensie en/of syncope. De frequentie is gebaseerd op bijwerkingen meldingen van bradycardie en gerelateerde voorvallen in alle klinische studies met quetiapine.
- 33) Gebaseerd op één retrospectieve niet gerandomiseerde epidemiologische studie.

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

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

Pediatrische patiënten

Bij kinderen en adolescenten moet rekening worden gehouden met dezelfde bijwerkingen als deze die hierboven werden beschreven voor volwassenen. De volgende tabel geeft een overzicht van de bijwerkingen die in een hogere frequentie voorkomen bij kinderen en adolescenten (10-17 jaar) dan in de volwassen populatie of bijwerkingen die niet geïdentificeerd werden in 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) en zeer zelden (<1/10.000).

SOC	Zeer vaak	Vaak
<i>Endocriene aandoeningen</i>	Verhogingen van prolactine ¹	
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>	Verhoogde eetlust	
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	Extrapiramidale symptomen ^{3, 4}	Syncope
<i>Bloedvataandoeningen</i>	Verhoogde bloeddruk ²	

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Rhinitis
Maag-darmstelselaandoeningen	Braken	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Prikkelbaarheid ³

1. Prolactinespiegels (patiënten < 18 jaar): >20 µg/l (>869,56 pmol/l) bij mannen; >26 µg/l (>1130,428 pmol/l) bij vrouwen op elk tijdstip.

Minder dan 1% van de patiënten had een stijging van de prolactinespiegel >100 µg/l.

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

3. Nota: De frequentie komt overeen met deze die waargenomen werd bij volwassenen, maar kan geassocieerd zijn met een ander klinisch beeld bij kinderen en adolescenten dan bij volwassenen.

4. Zie rubriek 5.1.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten - Afdeling Vigilantie - Postbus 97 - 1000 Brussel Madou - Website: www.eenbijwerkingmelden.be - e-mail: adr@fagg.be.

4.9 Overdosering

Symptomen

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

Overdoseringen kunnen leiden tot QT-verlenging, convulsies, status epilepticus, rhabdomyolyse, respiratoire depressie, urineretentie, verwardheid, delirium en/of agitatie, coma en overlijden. Patiënten met vooraf bestaand ernstig cardiovasculair lijden kunnen een verhoogd risico hebben op de effecten van een overdosis. (zie rubriek 4.4: Orthostatistische hypotensie).

Behandeling van overdosering

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

Op basis van gepubliceerde literatuur kunnen patiënten met delirium en agitatie en een duidelijk anticholinergisch syndroom worden behandeld met 1-2 mg fysostigmine (met continue ECG-monitoring). Dit wordt niet aanbevolen als standaardbehandeling, vanwege de mogelijk negatieve effecten van fysostigmine op de cardiale geleiding. Fysostigmine kan worden gebruikt als er geen ECG afwijkingen zijn. Gebruik fysostigmine niet in geval van dysritmieën, enige vorm van hartblok of QRS verwijding.

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

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

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

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. Routine maagspoeling is mogelijk niet effectief bij het verwijderen van de bezoar als gevolg van de op kauwgum gelijkende kleverige consistentie van de massa.

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme:

Quetiapine is een atypisch antipsychoticum. Quetiapine en de werkzame humane plasmametabooliet, norquetiapine, interageren met een breed spectrum van neurotransmitter-receptoren. Quetiapine en norquetiapine hebben affiniteit voor de cerebrale serotonine (5HT₂) en dopamine D₁- en D₂-receptoren. Het is deze combinatie van receptorantagonisme met een hogere selectiviteit voor 5HT₂ ten opzichte van D₂-receptoren die vermoedelijk bijdraagt tot de klinische antipsychotische eigenschappen en de geringe neiging van quetiapine om extrapiramidale bijwerkingen (EPS) te veroorzaken in vergelijking met de typische antipsychotica. Quetiapine en norquetiapine hebben geen merkbare affiniteit voor de benzodiazepinereceptoren, maar hoge affiniteit voor de histaminerge en adrenerge alfa₁-receptoren en een gemiddelde affiniteit voor de adrenerge alfa₂-receptoren. Quetiapine heeft ook een lage tot geen affiniteit voor muscarinereceptoren, terwijl norquetiapine een gemiddelde tot hoge affiniteit heeft voor verschillende muscarinereceptoren, die mogelijks de anticholinerge (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 testen voor antipsychotische activiteit, zoals geconditioneerde vermijding. Het blokkeert ook de werking van de dopamine-agonisten, geëvalueerd aan de hand van gedragsmetingen of elektrofysiologische metingen, en het verhoogt de concentraties van de dopamine metabooliet, een neurochemische index van D₂-receptor blokkade.

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

Klinische werkzaamheid:

Schizofrenie

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

Het primaire eindpunt in de placebogecontroleerde studie was de verandering ten opzichte van de baseline tot de finale evaluatie van de totale PANSS score. Quetiapine met verlengde afgifte 400 mg/dag, 600 mg/dag en 800 mg/dag waren geassocieerd met statistisch significante verbeteringen van de psychotische symptomen in vergelijking met placebo. De grootte van het effect van de dosissen van 600 mg en 800 mg was groter dan dit van de dosis van 400 mg.

In de 6 weken durende actief gecontroleerde switch studie was het primaire eindpunt het deel van patiënten die onvoldoende werkzaamheid vertoonden, d.w.z. die de studiebehandeling stopzetten omwille van onvoldoende werkzaamheid of bij wie de totale PANSS score met 20% of meer gestegen was vanaf de randomisatie tot aan een bezoek. Bij patiënten die stabiel waren onder quetiapine met directe afgifte van 400 mg tot 800 mg bleef de werkzaamheid behouden indien de patiënten overschakelden naar een equivalente dagelijkse dosis van quetiapine met verlengde afgifte toegediend eenmaal per dag.

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

Bipolaire stoornis

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

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

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

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

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

In een 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, was het verschil in gemiddelde verbetering op de YMRS tussen de groep die lithium als toevoeging kreeg en de groep die placebo als toevoeging kreeg 2,8 punten, en het verschil in % personen dat op de behandeling reageerde (gedefinieerd als 50% verbetering vanaf baseline op de YMRS) was 11% (79% in de groep die lithium als toevoeging kreeg versus 68% in de groep die placebo als toevoeging kreeg).

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

Majeure depressieve episodes bij MDD

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

De langetermijnwerkzaamheid en veiligheid bij patiënten met MDD werden niet geëvalueerd bij add-on behandeling, maar de langetermijnwerkzaamheid en veiligheid werden geëvalueerd bij volwassen patiënten bij monotherapie (zie hieronder).

De volgende studies werden uitgevoerd met quetiapine als monotherapie; quetiapine is echter alleen geïndiceerd voor gebruik als add-on therapie:

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

In een monotherapie studie in verband met de preventie van recidieven werden patiënten met depressieve episodes die gedurende minstens 12 weken stabiel waren voor open-label quetiapine, gerandomiseerd naar quetiapine eenmaal per dag of placebo gedurende maximaal 52 weken. De gemiddelde dosis van quetiapine

tijdens de gerandomiseerde fase was 177 mg/dag. De incidentie van recidieven bedroeg 14,2% voor patiënten behandeld met quetiapine 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 toonde quetiapine bij een flexibele dosering binnen het bereik van 50 mg tot 300 mg/dag een superieure werkzaamheid ten opzichte van placebo voor het verminderen van depressieve symptomen gemeten als een verbetering van de totale MADRS score (verandering van het kleinste kwadraten gemiddelde versus placebo van -7,54). In deze studie kregen de patiënten die gerandomiseerd waren naar quetiapine, 50 mg/dag op dagen 1-3; de dosis kon verhoogd worden tot 100 mg/dag op dag 4, 150 mg/dag op dag 8 en tot maximaal 300 mg/dag op dag 8 afhankelijk van de klinische respons en verdraagbaarheid. De gemiddelde dosis van quetiapine was 160 mg/dag. Naast de incidentie van extrapiramidale symptomen (zie rubriek 4.8 en 'Klinische veiligheid' hieronder) was de verdraagbaarheid van quetiapine eenmaal per dag bij oudere patiënten vergelijkbaar met deze die waargenomen werd bij volwassenen (18 tot 65 jaar). Het percentage gerandomiseerde patiënten ouder dan 75 jaar bedroeg 19%.

Klinische veiligheid

In kortetermijn-, placebogecontroleerde klinische studies bij schizofrenie en bipolaire manie was de verzamelde incidentie van extrapiramidale symptomen vergelijkbaar met placebo (schizofrenie: 7,8% voor quetiapine en 8,0% voor placebo; bipolaire manie: 11,2% voor quetiapine en 11,4% voor placebo). Hogere percentages van extrapiramidale symptomen werden waargenomen bij de patiënten behandeld met quetiapine in vergelijking met deze behandeld met placebo in kortetermijn-, placebogecontroleerde klinische studies bij MDD en bipolaire depressie. In kortetermijn-, placebogecontroleerde studies over bipolaire depressie was de verzamelde incidentie van extrapiramidale symptomen 8,9% voor quetiapine in vergelijking met 3,8% voor placebo. In kortetermijn-, placebogecontroleerde klinische studies in monotherapie bij unipolaire depressie was de verzamelde incidentie van extrapiramidale symptomen 5,4% voor quetiapine en 3,2% voor placebo. In een kortetermijn- placebogecontroleerde studie in monotherapie bij oudere patiënten met unipolaire depressie, was de verzamelde incidentie van extrapiramidale symptomen 9,0% voor quetiapine en 2,3% voor placebo. Bij zowel bipolaire depressie als MDD was de incidentie van de individuele bijwerkingen (bijv. acathisie, extrapiramidale stoornis, tremor, dyskinesie, dystonie, rusteloosheid, onwillekeurige spiercontracties, psychomotorische hyperactiviteit en spierrigiditeit) in geen enkele behandelingsgroep hoger dan 4%.

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

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

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

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

In alle kortetermijn-placebogecontroleerde monotherapeutische studies bij patiënten met een baseline aantal neutrofielen $\geq 1,5 \times 10^9/l$, was de incidentie van minstens één meting van een verandering in aantal neutrofielen $< 1,5 \times 10^9/l$ 1,9% bij de patiënten behandeld met quetiapine in vergelijking met 1,5% bij de patiënten behandeld met placebo. De incidentie van de veranderingen tot >0.5 - $<1.0 \times 10^9/L$ was hetzelfde (0,2%) bij patiënten behandeld met quetiapine als bij de patiënten behandeld met placebo. In alle klinische studies (placebogecontroleerd, open-label, active-comparator) bij patiënten met een baseline aantal neutrofielen $\geq 1,5 \times 10^9/l$, was de incidentie van minstens één meting met een verandering in aantal neutrofielen $< 1,5 \times 10^9/l$ was 2,9% bij de patiënten behandeld met quetiapine en tot $<0,5 \times 10^9/l$ was 0,21% bij de patiënten behandeld met placebo.

De behandeling met quetiapine ging gepaard met dosisafhankelijke dalingen in schildklierhormoonconcentraties. De incidentie van de verschuivingen in TSH bedroeg 3,2 % voor quetiapine t.o.v. 2,7 % voor placebo. De incidentie van potentieel klinisch relevante verschuivingen in beide richtingen van zowel T3 of T4 als TSH in deze onderzoeken was zelden, en de waargenomen veranderingen in schildklierhormoonconcentraties waren niet in verband te brengen 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 daling tijdens een langdurige behandeling. In bijna 2/3 van de gevallen werd de beëindiging van de behandeling met quetiapine geassocieerd met omkering van de effecten op totaal en vrij T4, ongeacht de duur van de behandeling.

Cataracten/lensopaciteiten

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

Pediatrische patiënten

Klinische werkzaamheid

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

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

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

In een derde placebogecontroleerde 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 het behoud van het effect of de preventie van recidieven in deze leeftijdsgroep.

Klinische veiligheid

In de hierboven beschreven kortetermijn- pediatrie studies 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 van gewichtstoename $\geq 7\%$ ten opzichte van het baseline lichaamsgewicht in de actieve arm versus placebo 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 placebo 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 follow-up fase na behandeling in de bipolaire depressie studie, waren er twee bijkomende suïcidegerelateerde voorvallen bij twee patiënten; één van deze patiënten nam quetiapine op het moment van het voorval.

Langetermijnveiligheid

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

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie:

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

De farmacokinetiek van quetiapine en norquetiapine is lineair en dosisafhankelijk voor dosissen tot 800 mg die eenmaal per dag worden toegediend. Als quetiapine met verlengde afgifte eenmaal per dag toegediend wordt vergeleken met dezelfde totale dagelijkse dosis van quetiapinefumaraat met directe afgifte (quetiapine met

directe afgifte) tweemaal per dag toegediend, is de oppervlakte onder de plasma concentratie-tijd-curve (AUC) equivalent, maar de maximale plasmaconcentratie (C_{max}) is 13% lager in steady state. Als quetiapine met verlengde afgifte wordt vergeleken met quetiapine met directe afgifte, is de AUC van de metaboliet norquetiapine 18% lager.

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

Distributie:

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

Biotransformatie:

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

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

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

Eliminatie:

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

Speciale populaties

Geslacht:

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

Ouderen:

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

Nierfunctiestoornis:

De gemiddelde plasmaklaring van quetiapine was met ongeveer 25% verminderd bij personen met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring minder dan 30 ml/min/1,73 m²), maar de individuele klaringwaarden vallen binnen het interval dat waargenomen wordt voor normale personen.

Leverfunctiestoornis:

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

Pediatrische patiënten

Farmacokinetische gegevens werden verzameld bij 9 kinderen van 10-12 jaar en 12 adolescenten, die een steady-state behandeling hadden van 400 mg quetiapine tweemaal per dag. In steady-state waren de dosis-genormaliseerde plasmaspiegels van de moederstof, quetiapine, bij kinderen en adolescenten (10-17 jaar) over het algemeen gelijk aan deze van volwassenen, hoewel de C_{max} bij kinderen gelegen was aan de bovenkant van het geobserveerde interval bij volwassenen. De AUC en C_{max} van 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 van genotoxiciteit in een reeks van *in vitro* en *in vivo* genotoxiciteitsstudies. Bij proefdieren werden bij een klinisch relevant blootstellingsniveau de volgende afwijkingen waargenomen, die nog niet bevestigd zijn in klinisch onderzoek op lange termijn:

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

In een embryofoetaal toxiciteitsonderzoek 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

Hypromellose
Microkristallijne cellulose
Watervrij natriumcitraat
Magnesiumstearaat

Omhulling

Titaandioxide (E171)
Hypromellose
Macrogol/PEG 400,
Polysorbaat 80
Geel ijzeroxide (E172) (50 mg, 200 mg, 300 mg alleen)
Rood ijzeroxide (E172) (50 mg, 200 mg, 300 mg alleen)

Zwart ijzeroxide (E172) (50 mg, 300 mg alleen)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Aluminium-blisterverpakkingen

3 jaar

HDPE-flessen

2 jaar

Na de eerste opening van de HDPE-fles moet het product binnen de 60 dagen gebruikt worden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PVDC – aluminium-blisterverpakkingen:

50 mg:

Verpakkingsgroottes van 10, 10x1 (geperforeerde eenheidsblisterverpakking), 20, 30, 30x1 (geperforeerde eenheidsblisterverpakking), 50, 50x1 (geperforeerde eenheidsblisterverpakking) (ziekenhuisverpakking), 56 (kalenderverpakking), 60, 60x1 (geperforeerde eenheidsblisterverpakking), 90, 100 of 100x1 (geperforeerde eenheidsblisterverpakking) tabletten

150 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg:

Verpakkingsgroottes van 10, 20, 30, 50, 50x1 (geperforeerde eenheidsblisterverpakking) (ziekenhuisverpakking), 56 (kalenderverpakking), 60, 90, 100 of 100x1 (geperforeerde eenheidsblisterverpakking) tabletten

Witte, ondoorzichtige HDPE-flessen van 50 ml of 75 ml met een witte, ondoorzichtige polypropyleen kindveilige dop met droogmiddel

Alle sterktes:

Verpakkingsgroottes van 60 tabletten

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Teva Pharma Belgium N.V.
Laarstraat 16
B-2610 Wilrijk

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

50 mg (blisterverpakking): BE413463
50 mg (fles): BE413472
150 mg (blisterverpakking): BE435355
150 mg (fles): BE435364
200 mg (blisterverpakking): BE413481
200 mg (fles): BE413497
300 mg (blisterverpakking): BE413506
300 mg (fles): BE413515
400 mg (blisterverpakking): BE413524
400 mg (fles): BE413533

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16/02/2012
Datum van laatste verlenging: 24/03/2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van laatste herziening van de SKP: 09/2022.
Datum van laatste goedkeuring van de SKP: 09/2022.