

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Quetiapine Viatris 25 mg filmomhulde tabletten  
Quetiapine Viatris 100 mg filmomhulde tabletten  
Quetiapine Viatris 200 mg filmomhulde tabletten  
Quetiapine Viatris 300 mg filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

*Quetiapine Viatris 25 mg*

Elke tablet bevat 25 mg quetiapine als quetiapinefumaraat.

*Quetiapine Viatris 100 mg*

Elke tablet bevat 100 mg quetiapine als quetiapinefumaraat.

*Quetiapine Viatris 200 mg*

Elke tablet bevat 200 mg quetiapine als quetiapinefumaraat.

*Quetiapine Viatris 300 mg*

Elke tablet bevat 300 mg quetiapine als quetiapinefumaraat.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Quetiapine Viatris 25 mg: Elke tablet bevat 4,50 mg lactose (als lactosemonohydraat) en ongeveer 0.22 mg natrium.

Quetiapine Viatris 100 mg: Elke tablet bevat 18,00 mg lactose (als lactosemonohydraat) en ongeveer 0.87 mg natrium.

Quetiapine Viatris 200 mg: Elke tablet bevat 36,00 mg lactose (als lactosemonohydraat) en ongeveer 1.74 mg natrium.

Quetiapine Viatris 300 mg: Elke tablet bevat 54,00 mg lactose (als lactosemonohydraat) en ongeveer 2.61 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

*Quetiapine Viatris 25 mg filmomhulde tabletten*

Perzikkleurige, ronde, biconvexe filmomhulde tablet ingekerfd met 'Q' aan één kant.

*Quetiapine Viatris 100 mg filmomhulde tabletten*

Gele, ronde, biconvexe filmomhulde tablet ingekerfd met 'Q' en daaronder '100' aan één kant.

*Quetiapine Viatris 200 mg filmomhulde tabletten*

Witte, ronde, biconvexe filmomhulde tablet ingekerfd met 'Q' en daaronder '200' aan één kant.

*Quetiapine Viatris 300 mg filmomhulde tabletten*

Witte, capsulevormige, biconvexe filmomhulde tablet ingekerfd met 'Q' breukstreep '300' aan één kant.

De tablet kan in gelijke helften worden verdeeld.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

## 4.1 Therapeutische indicaties

Quetiapine Viatrix is geïndiceerd voor:

- Behandeling van schizofrenie
- Behandeling van bipolaire stoornis:
  - voor de behandeling van matige tot ernstige manische episoden bij een bipolaire stoornis
  - voor de behandeling van episoden van depressie in engere zin bij een bipolaire stoornis
  - voor de preventie van recidief van manische of depressieve episoden bij patiënten met een bipolaire stoornis, die in het verleden gereageerd hebben op een behandeling met quetiapine.

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

### Dosering

Voor elke indicatie bestaat er een ander toedieningsschema. Er moet dan ook voor worden gezorgd dat de patiënten duidelijke informatie krijgen over de geschikte dosering voor hun aandoening.

### Volwassenen

#### **Bij de behandeling van schizofrenie:**

Bij de behandeling van schizofrenie moet quetiapine tweemaal per dag worden toegediend. 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). Vanaf dag 4 moet de dosering worden verhoogd tot de gebruikelijke doeltreffende dosering van 300 tot 450 mg/dag. Afhankelijk van de klinische respons en de tolerantie van de individuele patiënt kan de dosering worden aangepast binnen de spreiding van 150 tot 750 mg/dag.

#### **Bij de behandeling van matig ernstige tot ernstige manische episoden bij een bipolaire stoornis**

Bij de behandeling van manische episoden bij een bipolaire stoornis moet quetiapine tweemaal per dag worden toegediend. De totale dagdosering bedraagt voor de eerste vier dagen van de behandeling 100 mg (dag 1), 200 mg (dag 2), 300 mg (dag 3) en 400 mg (dag 4). Bij verdere aanpassingen mag de dosering met niet meer dan 200 mg/dag per keer worden verhoogd tot 800 mg/dag op dag 6.

De dosering moet worden aangepast volgens de klinische respons en de tolerantie van de individuele patiënt binnen de spreiding van 200 tot 800 mg/dag. De gebruikelijke doeltreffende dosering bedraagt 400 tot 800 mg/dag.

#### **Bij de behandeling van depressieve episoden in engere zin bij een bipolaire stoornis**

Quetiapine moet eenmaal per dag bij het slapengaan worden toegediend. 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 dagdosering is 300 mg. In klinische studies werden niet meer gunstige effecten waargenomen in de 600 mg-groep dan in de 300 mg-groep (zie rubriek 5.1). Bepaalde patiënten zouden echter wel baat kunnen vinden bij een dosering van 600 mg. Doses die hoger zijn dan 300 mg moeten worden gestart worden door een arts die ervaring heeft 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.

### **Bij de preventie van recidief bij bipolaire stoornis**

Voor de preventie van recidief van manische, gemengde of depressieve episoden bij bipolaire stoornis moeten patiënten die op quetiapine hebben gereageerd bij de acute behandeling van de bipolaire stoornis, de behandeling in dezelfde dosering voortzetten. De dosering kan worden aangepast afhankelijk van de klinische respons en de tolerantie van de individuele patiënt binnen een doseringsbereik van 300 tot 800 mg verdeeld in twee giften per dag. Het is belangrijk de laagste doeltreffende dosering te gebruiken voor de onderhoudsbehandeling.

### **Ouderen**

Zoals met andere antipsychotica is voorzichtigheid geboden bij gebruik van quetiapine bij ouderen, vooral tijdens de initiële toedieningsperiode. Het verhogen van de dosering dient misschien trager te gebeuren en de therapeutische dagdosering moet misschien lager zijn dan bij jongere patiënten, afhankelijk van de klinische respons en de tolerantie van de individuele patiënt. De gemiddelde plasmaklaring van quetiapine daalde met 30% - 50% bij oudere patiënten in vergelijking met jongere patiënten.

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

### **Pediatrische patiënten**

Quetiapine wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar bij gebrek aan gegevens die het gebruik in die leeftijdsgroep ondersteunen. De beschikbare aanwijzingen van placebogecontroleerde klinische studies worden weergegeven in rubrieken 4.4, 4.8, 5.1 en 5.2.

### **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 quetiapine bij patiënten met een bekende leverinsufficiëntie, vooral tijdens de initiële toedieningsperiode. Patiënten met bekende leverinsufficiëntie moeten worden opgestart met 25 mg/dag. De dosering moet dagelijks worden verhoogd met 25-50 mg/dag per keer tot een effectieve dosering, afhankelijk van de klinische respons en de tolerantie van de individuele patiënt.

### **Wijze van toediening**

Quetiapine Viatrix kan met of zonder voedsel worden toegediend.

## **4.3 Contra-indicaties**

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

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

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

Aangezien quetiapine verschillende indicaties heeft, moet er rekening worden gehouden met het veiligheidsprofiel met betrekking tot de diagnose en de voorgeschreven dosis van elke patiënt.

### **Pediatrische patiënten**

Quetiapine wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar bij gebrek aan gegevens die het gebruik in die leeftijdsgroep ondersteunen. In klinische studies met quetiapine is aangetoond dat er 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 voordien niet was gezien in studies bij volwassenen (stijging van de bloeddruk). Bij kinderen en adolescenten zijn ook veranderingen van de schildklierfunctie waargenomen.

De implicaties van de behandeling met quetiapine voor de veiligheid op lange termijn, in termen van groei en rijping, werden niet langer dan 26 weken onderzocht. De langetermijnimplicaties voor de cognitieve en gedragsontwikkeling zijn niet bekend.

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

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

Depressie bij bipolaire stoornis gaat gepaard met een verhoogd risico op zelfmoordgedachten, zelfbeschadiging en zelfmoord (aan zelfmoord gerelateerde gebeurtenissen). Het risico houdt aan tot er een significante remissie optreedt. Aangezien het enkele weken kan duren voordat er een verbetering optreedt, moeten de patiënten zorgvuldig worden gevolgd totdat deze verbetering optreedt. Het is een algemene klinische ervaring dat het zelfmoordrisico kan toenemen tijdens de vroege fasen van herstel.

Bovendien moeten de artsen rekening houden met het mogelijke risico op aan zelfmoord gerelateerde gebeurtenissen na plotselinge stopzetting van de behandeling met quetiapine gezien de bekende risicofactoren van de ziekte die wordt behandeld.

Andere psychiatrische aandoeningen waarvoor quetiapine wordt voorgeschreven, kunnen ook worden geassocieerd met een verhoogd risico op aan zelfmoord gerelateerde gebeurtenissen. Bovendien kunnen deze aandoeningen comorbide zijn met andere zware depressieve episodes. Men moet daarom bij de behandeling van andere psychiatrische aandoeningen dezelfde voorzorgsmaatregelen in acht nemen als bij het behandelen van patiënten met zware depressieve episodes.

Patiënten met een voorgeschiedenis van aan zelfmoord gerelateerde gebeurtenissen of patiënten die voorafgaand aan het begin van de behandeling een significante mate van zelfmoordgedachten vertonen hebben een groter risico op zelfmoordgedachten te ontwikkelen of zelfmoordpogingen te ondernemen en moeten zeer goed worden gevolgd tijdens de behandeling. Een meta-analyse over placebogecontroleerde klinische onderzoeken met antidepressiva bij volwassen patiënten met psychiatrische stoornissen toonde een verhoogd risico op suïcidaal gedrag bij het gebruik van antidepressiva aan vergeleken met placebo bij patiënten jonger dan 25 jaar oud.

Patiënten, in het bijzonder hoog-risico patiënten, dienen nauwkeurig gevolgd te worden tijdens de behandeling met deze geneesmiddelen, vooral in het begin van de behandeling en na dosisaanpassing. Patiënten (en verzorgers) moeten op de hoogte worden gebracht

van de noodzaak van controle op klinische verergering, zelfmoordgedrag of –gedachten en ongewone gedragsveranderingen en moeten onmiddellijk medisch advies inwinnen als deze symptomen aanwezig zijn.

In kortetermijn placebogecontroleerde klinische studies van patiënten met zware depressieve episodes bij bipolaire stoornis werd een verhoogd risico op zelfmoord gerelateerde gebeurtenissen vastgesteld bij jongvolwassenen (jonger dan 25 jaar). Zij werden behandeld met quetiapine in vergelijking tot degenen die met placebo werden behandeld (respectievelijk 3,0 % vs. 0 %). In een op een populatie gebaseerde retrospectieve studie met quetiapine als behandeling voor patiënten met een majeure depressie is aangetoond dat het risico op zelfbeschadiging en zelfdoding toeneemt bij patiënten tussen 25 en 64 jaar zonder voorgeschiedenis van zelfbeschadiging die quetiapine samen met andere antidepressiva gebruiken.

### **Metabool risico**

Aangezien in klinische studies een risico op verslechtering van het metabole profiel werd waargenomen, met inbegrip van veranderingen in het gewicht, de bloedsuikerspiegel (zie hyperglykemie) en de lipiden, moeten de metabole parameters van de patiënt bepaald worden bij het begin van de behandeling en regelmatig gecontroleerd worden in de loop van de behandeling. Verslechtering van die parameters moet worden behandeld zoals klinisch wenselijk (zie ook rubriek 4.8).

### **Extrapiramidale symptomen**

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

Het gebruik van quetiapine is geassocieerd met de ontwikkeling van acathisie, gekenmerkt door een subjectief onprettige of beangstigende rusteloosheid en drang om te bewegen wat vaak gepaard gaat met het niet kunnen stil zitten of staan. Dit komt meestal voor binnen de eerste weken van de behandeling. Bij patiënten die deze symptomen ontwikkelen, kan het schadelijk zijn om de dosis te verhogen.

### **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 betreffende de behandeling van patiënten met een bipolaire depressie trad somnolentie gewoonlijk de eerste 3 dagen van de behandeling op en was ze overwegend licht tot matig ernstig. Patiënten met een bipolaire depressie die een ernstige somnolentie vertonen, moeten misschien vaker worden teruggezien gedurende minstens 2 weken vanaf het begin van de somnolentie of tot de symptomen verbeteren en mogelijk moet een stopzetting van de behandeling worden overwogen.

### **Orthostatische hypotensie**

Een behandeling met quetiapine wordt geassocieerd met orthostatische hypotensie en gerelateerde duizeligheid (zie rubriek 4.8) die zoals slaperigheid meestal begint tijdens de initiële periode van verhoging van de dosering. Dit kan het ontstaan van verwondingen door een ongeval (zoals vallen) verhogen, vooral bij de oudere patiënten. Zij moeten

daarom worden geadviseerd om voorzichtig te zijn tot ze vertrouwd zijn met de potentiële effecten van de medicatie.

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 dosis of een meer geleidelijke verhoging van de dosis moet worden overwogen als orthostatische hypertensie optreedt, vooral bij patiënten met een onderliggende cardiovasculaire aandoening.

### **Slaapapneusyndroom**

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

### **Epilepsieaanvallen**

In gecontroleerde klinische studies was er geen verschil in de incidentie van epilepsieaanvallen tussen patiënten die werden behandeld met quetiapine of placebo. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het aantal aanvallen bij patiënten met een epilepsieverleden. 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 creatinefosfokinase. In dat geval moet quetiapine worden stopgezet en moet een geschikte medische behandeling worden gegeven.

### **Serotoninesyndroom**

Gelijktijdige toediening van quetiapine 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 gemeld 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 postmarketingbewaking zijn sommige gevallen fataal afgelopen. Mogelijke risicofactoren van neutropenie zijn een laag aantal witte bloedcellen (WBC) voor behandeling en een voorgeschiedenis van medicamenteuze neutropenie. Sommige gevallen zijn echter opgetreden bij patiënten zonder 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).

Er moet aan neutropenie worden gedacht bij patiënten die een infectie of koorts vertonen, vooral als er geen duidelijke predisponerende factor(en) is/zijn. Neutropenie moet worden behandeld volgens het klinische beeld.

Patiënten moeten de raad krijgen om het meteen te melden als ze in de loop van de behandeling met quetiapine tekens/symptomen van agranulocytose of infectie krijgen (bv. koorts, zwakte, lethargie of keelpijn). Bij dergelijke patiënten moet meteen het aantal WBC en het absolute aantal neutrofielen (ANC) gecontroleerd worden, vooral in afwezigheid van predisponerende factoren.

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

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

### **Interacties**

Zie rubriek 4.5.

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

### **Hyperglykemie**

Hyperglykemie en/of ontwikkeling van exacerbatie van diabetes dat af en toe wordt geassocieerd met ketoacidose of coma werden zelden gemeld, net zoals enkele dodelijke gevallen (zie rubriek 4.8). In sommige gevallen werd een voorafgaande verhoging van het lichaamsgewicht gemeld wat een voorbestemde factor kan zijn. Een geschikte klinische monitoring is raadzaam conform de gebruikte richtlijnen van antipsychotica. Patiënten die met een antipsychotica worden behandeld, quetiapine inbegrepen, moeten worden nagekeken op signalen en symptomen van hyperglykemie, (net zoals polydipsie, polyurie, polyfagie en zwakte) en patiënten met diabetes mellitus of met risicofactoren voor diabetes mellitus moeten ook regelmatig worden gecontroleerd op het slechter worden van de glucosecontrole. Het gewicht moet regelmatig worden opgevolgd.

### **Lipiden**

Een stijging van de triglyceriden, de LDL en de totale cholesterol en een daling van de

HDL-cholesterol zijn waargenomen in klinische studies met quetiapine (zie rubriek 4.8). Veranderingen van de lipiden moeten worden behandeld zoals klinisch geïndiceerd.

### **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 een verlenging van het QT-interval gemeld met quetiapine in de therapeutische doseringen (zie rubriek 4.8) en bij overdosering, (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. Voorzichtigheid is ook geboden als quetiapine wordt voorgeschreven samen met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen of met concomitante neuroleptica, vooral bij ouderen, bij patiënten met een aangeboren lang-QT-syndroom, congestief hartfalen, harthypertrofie, hypokaliëmie of hypomagnesiëmie (zie rubriek 4.5).

### **Cardiomyopathie en myocarditis**

Er is melding gemaakt van cardiomyopathie en myocarditis in klinische studies en tijdens de postmarketingervaring (zie rubriek 4.8). Bij patiënten met een vermoeden van cardiomyopathie of myocarditis moet het staken van de behandeling met quetiapine worden overwogen.

### **Ernstige cutane bijwerkingen**

Ernstige cutane bijwerkingen (SCAR's), waaronder het Stevens-Johnson-syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN), acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (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 jeukend kan zijn of gepaard kan gaan met puistjes, of exfoliatieve dermatitis, koorts, lymfadenopathie en mogelijke eosinofilie of neutrofilie. De meeste van deze reacties traden op binnen 4 weken na het starten van de behandeling met quetiapine, sommige 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. Een geleidelijke stopzetting over een periode van minstens één tot twee weken is raadzaam (zie rubriek 4.8).

### **Misbruik en verkeerd gebruik**

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

### **Oudere patiënten met een aan dementie gerelateerde psychose**

Quetiapine is niet goedgekeurd voor de behandeling van dementie gerelateerde 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 van 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 patiënten die met quetiapine werden behandeld, 5,5% versus 3,2% in de placebogroep. De patiënten in die studies stierven aan allerhande oorzaken, die consistent waren met verwachtingen voor die populatie.

### **Oudere patiënten met de ziekte van Parkinson (PD)/parkinsonisme**

In een op een populatie gebaseerde retrospectieve studie met quetiapine als behandeling van patiënten met MDD, is aangetoond dat het risico op overlijden bij patiënten >65 jaar hoger is als ze quetiapine gebruiken. Dat verband bestond niet als de patiënten met PD uit de analyse werden verwijderd. Voorzichtigheid is geboden als quetiapine wordt voorgeschreven aan oudere mensen met PD.

### **Dysfagie**

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

### **Constipatie en darmobstructie**

Constipatie vormt een risicofactor voor darmobstructie. Er is melding gemaakt van constipatie en darmobstructie met quetiapine (zie rubriek 4.8). Daarbij waren ook fatale gevallen bij patiënten die een hoger risico liepen op darmobstructie, onder wie patiënten die meerdere concomiterende geneesmiddelen kregen die de darmmotiliteit verminderen en/of die symptomen van constipatie mogelijk niet melden. Patiënten met een darmobstructie/ileus moeten een dringende behandeling krijgen en nauwgezet worden gevolgd.

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

Er zijn gevallen van veneuze trombo-embolie (VTE) gemeld met antipsychotica. Aangezien patiënten 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 gemeld in klinische studies en tijdens de postmarketingervaring. In de postmarketingverslagen hadden veel patiënten factoren die geassocieerd konden worden met pancreatitis zoals verhoogde triglyceriden (zie rubriek 4.4), galstenen en alcoholconsumptie, maar niet alle gevallen vertoonden risicofactoren.

### **Aanvullende informatie**

De gegevens over quetiapine in combinatie met divalproex of lithium bij een acute, matige tot ernstige manische episode is beperkt; maar de combinatietherapie werd goed verdragen (zie rubrieken 4.8 en 5.1). De gegevens wezen op een additief effect na 3 weken.

### **Lactose**

Dit product bevat lactose. Patiënten met zeldzame hereditaire problemen van galactose-

intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet innemen.

### **Natrium**

Dit middel 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**

Aangezien quetiapine vooral inwerkt op het centrale zenuwstelsel, is voorzichtigheid geboden bij combinatie van quetiapine met andere centraal werkende 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 krijgen met anticholinerge (muscarine) effecten (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 (dosering 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 ook niet aanbevolen om grapefruitsap te drinken tijdens de behandeling met quetiapine.

In een studie met multipelen doses bij patiënten ter evaluatie van de farmacokinetiek van quetiapine toegediend voor en tijdens behandeling met carbamazepine (een leverenzymremmer) 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 ook 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 acute manie, werd een hogere incidentie van extrapiramidale voorvallen (vooral tremor), somnolentie en gewichtstoename waargenomen in de lithium add-ongroep dan in de placebo add-ongroep (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 jongeren die valproaat, quetiapine of beide kregen, was de incidentie van leukopenie en neutropenie hoger in de groep met de combinatiebehandeling dan in de groepen met monotherapie.

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 QTc-interval verlengen.

Er zijn verslagen van valse positieve resultaten in enzym immunoassays voor methadon en tricyclische antidepressiva bij patiënten die quetiapine hebben ingenomen. Bevestiging van twijfelachtige immunoassay screeningresultaten door een geschikte chromatografische techniek is aanbevolen.

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

##### Zwangerschap

###### *Eerste trimester*

De matige hoeveelheid gepubliceerde gegevens over zwangere vrouwen (tussen 300 tot 1.000 zwangerschapsuitkomsten), waaronder individuele meldingen en een aantal observationele studies, duidt niet op een hoger risico op misvormingen als gevolg van de behandeling. Op basis van alle beschikbare gegevens kan echter geen definitieve conclusie worden getrokken. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Daarom mag quetiapine tijdens de zwangerschap enkel worden gebruikt als de verwachte voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's.

###### *Derde trimester*

Pasgeborenen die worden blootgesteld aan antipsychotica (inclusief quetiapine) tijdens het derde trimester van de zwangerschap lopen het risico op bijwerkingen waaronder extrapiramidale en/of ontwenningssymptomen die kunnen variëren in hevigheid en duur na de bevalling. Er zijn verslagen van agitatie, hypertonie, hypotonie, tremor, slaperigheid, benauwdheid of voedingsstoornis. Bijgevolg, pasgeborenen moeten goed worden opgevolgd.

##### Borstvoeding

Op basis van zeer beperkte gegevens uit gepubliceerde rapporten over de excretie van quetiapine in de moedermelk bij de mens, lijkt de excretie van quetiapine bij

therapeutische dosissen wisselend te zijn. Gezien het gebrek aan robuuste gegevens moet er worden besloten of de borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met quetiapine moet worden gestaakt, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

#### Vruchtbaarheid

De effecten van quetiapine op de vruchtbaarheid bij de mens zijn niet onderzocht. Bij ratten werden effecten gezien die verband hielden met verhoogde prolactinewaarden, hoewel die niet rechtstreeks relevant zijn voor de mens (zie rubriek 5.3).

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

Gezien zijn primaire effecten op het centrale zenuwstelsel kan quetiapine interfereren met activiteiten die geestelijke alertheid vergen. Daarom moeten patiënten de raad krijgen om niet te rijden of machines te bedienen totdat de individuele gevoeligheid ervoor bekend is.

#### **4.8 Bijwerkingen**

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

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

**Tabel 1: Bijwerkingen ten gevolge van behandeling met quetiapine**

De frequenties van de bijwerkingen zijn als volgt gerangschikt: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

<b>Systeem/or gaanklassen</b>	<b>Zeer vaak</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>	<b>Zeer zelden</b>	<b>Niet bekend</b>
<i>Bloed- en lymfestelsel aandoeningen</i>	Hemoglobine gedaald <sup>22</sup>	Leukopenie <sup>1, 28</sup> , gedaald aantal neutrofielen, verhoogd aantal eosinofielen <sup>27</sup>	Neutropenie <sup>1</sup> , trombocytopenie, anemie, gedaald aantal bloedplaatjes <sup>13</sup>	Agranulocytose <sup>26</sup>		
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>			Overgevoeligheid (met inbegrip van allergische huidreacties)		Anafylactische reactie <sup>5</sup>	

Samenvatting van de productkenmerken

<b>Systeem/or gaanklassen</b>	<b>Zeer vaak</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>	<b>Zeer zelden</b>	<b>Niet bekend</b>
<i>Endocriene aandoeningen</i>		Hyperprolactinemie <sup>15</sup> , daling van het totale T <sub>4</sub> <sup>24</sup> , daling van het vrije T <sub>4</sub> <sup>24</sup> , daling van het totale T <sub>3</sub> <sup>24</sup> , stijging van TSH <sup>24</sup>	Daling van het vrije T <sub>3</sub> <sup>24</sup> , hypothyreoïdie <sup>21</sup>		Ongepaste secretie van antidiuretisch hormoon	
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>	Stijging van de serum triglyceriden <sup>10,30</sup> , stijging van de totale cholesterol (vooral LDL-cholesterol) <sup>11,30</sup> , daling van HDL-cholesterol <sup>17,30</sup> , gewichtstoename <sup>8,30</sup>	Meer eetlust, stijging van de bloedglucose tot hyperglykemische niveaus <sup>6,30</sup>	Hyponatriëmie <sup>19</sup> , diabetes mellitus <sup>1,5</sup>  Verergering van een vooraf bestaande diabetes	Metabool syndroom <sup>29</sup>		
<i>Psychische stoornissen</i>		Abnormale dromen en nachtmerries, zelfmoordgedacht en en zelfmoordgedrag <sup>20</sup>		Slaapwandelen en verwante reacties zoals spreken en eten tijdens de slaap		
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	Duizeligheid <sup>4,16</sup> , slaperigheid <sup>2,16</sup> , hoofdpijn, extrapiramidale symptomen <sup>1,21</sup>	Dysartrie	Epilepsieaanval <sup>1</sup> , rusteloze benensyndroom, tardieve dyskinesie <sup>1,5</sup> , syncope <sup>4,16</sup> , verwarde toestand			
<i>Oogaandoeningen</i>		Wazig zicht				
<i>Hartaandoeningen</i>		Tachycardie <sup>4</sup> , hartkloppingen <sup>23</sup>	QT-verlenging <sup>1,12,18</sup> , bradycardie <sup>32</sup>			Cardiomyopathie, Myocarditis
<i>Bloedvataandoeningen</i>		Orthostatische hypotensie <sup>4,16</sup>		Veneuze tromboembolie <sup>1</sup>		Beroerte <sup>33</sup>

Samenvatting van de productkenmerken

<b>Systeem/or gaanklassen</b>	<b>Zeer vaak</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>	<b>Zeer zelden</b>	<b>Niet bekend</b>
<i>Ademhalingssstelsel-, borstkassen mediastinum aandoeningen</i>		Dyspneu <sup>23</sup>	Rinitis			
<i>Maag-darmstelsel aandoeningen</i>	Droge mond	Constipatie, dyspepsie, braken <sup>25</sup>	Dysfagie <sup>7</sup>	Pancreatitis <sup>1</sup> , darmobstructie/ileus		
<i>Lever- en galaandoeningen</i>		Stijging van alanineaminotransferase (ALAT) <sup>3</sup> in het serum, stijging van de gamma-GT-spiegels <sup>3</sup>	Stijgingen van aspartaataminotransferase (ASAT) <sup>3</sup> in het serum	Geelzucht <sup>5</sup> , hepatitis		
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>					Angio-oedeem <sup>5</sup> , Stevens-johnsonsyndroom <sup>5</sup>	Toxische epidermale necrolyse, erythema multiforme, acute gegeneraliseerde exantheemateuze pustulosis (AGEP), geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), Cutane vasculitis
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefsel aandoeningen</i>					Rabdomyolyse	
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>			Urineretentie			

<b>Systeem/or gaanklassen</b>	<b>Zeer vaak</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>	<b>Zeer zelden</b>	<b>Niet bekend</b>
<i>Zwangerschap, perinatale periode en puerperium</i>						Neonataal ontwenningsyndroom <sup>31</sup>
<i>Voortplantingsstelsel en borstaandoeningen</i>			Seksuele disfunctie	Priapisme, galactorroe, zwelling van de borsten, menstruatiestoornis		
<i>Algemene aandoening en en toedienings plaatsstoornissen</i>	Ontwennings symptomen (stopzettingssymptomen) <sup>1</sup> .	Lichte asthenie, perifeer oedeem, prikkelbaarheid, pyrexie		Maligne neurolepticasyndroom <sup>1</sup> , hypothermie		
<i>Onderzoeken</i>				Stijging van de bloedspiegel van creatinekinase <sup>14</sup>		

1. Zie rubriek 4.4 .
2. Somnolentie kan optreden, gewoonlijk tijdens de eerste twee weken van de behandeling; de somnolentie verdwijnt gewoonlijk bij voortzetting van quetiapine.
3. Een asymptomatische stijging (verschuiving van normaal tot > 3X ULN op elk moment) van de serumtransaminasen (ALT, AST) of de 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 alfa<sub>1</sub>-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. De frequentie van deze bijwerkingen werd enkel berekend uitgaande van louter postmarketinggegevens.
6. Nuchtere glykemie  $\geq 126$  mg/dl ( $\geq 7,0$  mmol/l) of een niet-nuchtere glykemie  $\geq 200$  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. Gebaseerd op een stijging van het lichaamsgewicht met > 7% ten opzichte van de beginwaarde. Treedt vooral op tijdens de eerste weken van de behandeling bij volwassenen.
9. De volgende ontwennings symptomen werden het vaakst waargenomen in acute placebogecontroleerde klinische studies met quetiapine in monotherapie waarin ontwennings symptomen werden geëvalueerd: insomnia, nausea, hoofdpijn, diarree, braken, duizeligheid en prikkelbaarheid. De incidentie van die reacties daalde significant 1 week na stopzetting van de behandeling.
10. Triglyceriden  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 2,258$  mmol/l) (patiënten  $\geq 18$  jaar) of  $\geq 150$  mg/dl ( $\geq 1,694$  mmol/l) (patiënten <18 jaar) bij minstens een gelegenheid.
11. Cholesterol  $\geq 240$  mg/dl ( $\geq 6,2064$  mmol/l) (patiënten  $\geq 18$  jaar) of  $\geq 200$  mg/dl

( $\geq 5,172$  mmol/l) (patiënten < 18 jaar) bij minstens één gelegenheid. Een stijging van de LDL-cholesterol  $\geq 30$  mg/dl ( $\geq 0,769$  mmol/l) is zeer vaak waargenomen. De gemiddelde verandering bij de patiënten die een dergelijke stijging vertoonden, was 41,7 mg/dl ( $\geq 1,07$  mmol/l).

12. Zie onderstaande tekst.
13. Plaatjes  $\leq 100 \times 10^9$  /l bij minstens één gelegenheid
14. Gebaseerd op meldingen van bijwerkingen in klinische studies met een stijging van creatinefosfokinase die niet gepaard ging 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 onverschillig wanneer.
16. Kan leiden tot vallen
17. HDL-cholesterol: < 40 mg/dl (1,025 mmol/l) mannen; < 50 mg/dl (1,282 mmol/l) vrouwen onverschillig wanneer.
18. Incidentie van patiënten die een QTc-verschuiving hebben vertoond van < 450 msec naar  $\geq 450$  msec met een stijging  $\geq 30$  msec. In placebogecontroleerde studies met quetiapine waren de gemiddelde verandering en de incidentie van patiënten die een verschuiving vertoonden naar een klinisch significant niveau, vergelijkbaar met quetiapine en de placebo
19. Verschuiving van > 132 mmol/l naar  $\leq 132$  mmol/l bij ten minste een gelegenheid.
20. Er werden gevallen van zelfmoordgedachten en zelfmoordgedrag gemeld tijdens een behandeling met quetiapine of kort na de beëindiging (zie rubriek 4.4 en 5.1).
21. Zie rubriek 5.1
22. Verlaagd hemoglobine naar  $\leq 13$  g/dl (8,07 mmol/l) mannen,  $\leq 12$  g/dl (7,45 mmol/l) vrouwen bij ten minste een gelegenheid gebeurde bij 11 % van de quetiapine patiënten in alle studies, inclusief open label extensions. Voor deze patiënten was het gemiddelde maximum verlaging in hemoglobine op elk moment -1,50 g/dl.
23. Deze verslagen kwamen vaak voor bij tachycardie, duizeligheid, orthostatische hypotensie, en/of onderliggende hart-/ademhalingsaandoeningen.
24. Op basis van verschuivingen van normaal niveau naar potentieel klinische belangrijke waarde op elk moment voor het basisniveau in alle studies . Verschuivingen in totaal T4, vrij T4, totaal T3 en vrij T3 zijn gedefinieerd als < 0,8 x LLN (pmol/l) en verschuivingen in TSH is > 5 mIU/l op elk moment.
25. Op basis van de verhoogde graad van braken bij oudere patiënten ( $\geq 65$  jaar oud).
26. Gebaseerd op verschuivingen in neutrofielen van  $\geq 1,5 \times 10^9$ /l bij beginwaarde naar < 0,5 x  $10^9$ /l op elk moment tijdens de behandeling en gebaseerd op patiënten met ernstige neutropenie (< 0,5 x  $10^9$ /l) en infectie in de loop van alle klinische studies met quetiapine (zie rubriek 4.4).
27. Op basis van verschuivingen van normaal basisniveau naar potentieel klinisch belangrijke waarde op elk moment voor de basiswaarde in alle studies. Verschuivingen in eosinofielen zijn gedefinieerd als > 1 x  $10^9$  cellen/l op elk moment.
28. Op basis van verschuivingen van normaal basisniveau naar potentieel klinisch belangrijke waarde op elk moment na het basisniveau in alle studies. Verschuivingen in WBC's zijn gedefinieerd als  $\leq 3 \times 10^9$  cellen/l op elk moment.
29. Op basis van tegenstrijdige gebeurtenissenverslagen van metabool syndroom van alle klinische studies met quetiapine.
30. Bij sommige patiënten werd er een verergering van meer dan een van de metaboolfactoren van gewicht, bloedglucose en lipiden vastgesteld 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 gepaard gaan met hypotensie en/of syncope. Frequentie gebaseerd op meldingen van bradycardie en verwante bijwerkingen in alle klinische studies met quetiapine.
33. Gebaseerd op een retrospectieve, niet-gerandomiseerde epidemiologische studie.



Ernstige cutane bijwerkingen waaronder een Stevens-Johnsonsyndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN) en geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) zijn gerapporteerd in samenhang met een behandeling met quetiapine.

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

### **Pediatische populatie**

Bij kinderen en adolescenten moet aan dezelfde bijwerkingen zoals hierboven beschreven bij volwassenen, worden gedacht. De volgende tabel vat de bijwerkingen samen die met een hogere frequentie optreden bij kinderen en adolescenten (10 tot en met 17 jaar) dan in de volwassen populatie, en bijwerkingen die niet zijn waargenomen in de volwassen populatie.

**Tabel 2: Bijwerkingen bij kinderen en adolescenten die het gevolg zijn van behandeling met quetiapine en die met een hogere frequentie optreden dan bij volwassenen, of die in de volwassen populatie niet zijn waargenomen**

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

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

1. Prolactinespiegels (patiënten < 18 jaar): > 20 µg/l (> 869,56 pmol/l) mannen; > 26 µg/l (> 1130,428 pmol/l) vrouwen onverschillig wanneer. Minder dan 1% van de patiënten vertoonden een stijging van de prolactinespiegel >100 µg/l.
2. Gebaseerd op een verschuiving tot boven klinisch significante drempels (aangepast naar de criteria van de National Institutes of Health) of stijging van de systolische bloeddruk >20 mmHg of de diastolische bloeddruk >10 mmHg onverschillig wanneer tijdens twee acute (3-6 weken) placebogecontroleerde studies bij kinderen en adolescenten.
3. Opm.: de frequentie strookt met wat wordt gezien bij volwassenen, maar zou gepaard kunnen gaan met andere klinische implicaties bij kinderen en adolescenten dan bij volwassenen.
4. Zie rubriek 5.1

### **Melding van vermoedelijke bijwerkingen**

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te

melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

[www.fagg.be](http://www.fagg.be)

Afdeling Vigilantie:

Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)

e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

#### **4.9 Overdosering**

##### **Symptomen**

De gemelde tekenen en symptomen waren over het algemeen het gevolg van een verergering van de bekende farmacologische effecten van de werkzame stof, d.w.z. sufheid en sedatie, tachycardie, hypotensie en anticholinerge effecten.

Een overdosis kan leiden tot QT-verlenging, epilepsieaanvallen, status epilepticus, rhabdomyolyse, ademdepressie, ischurie, verwardheid, delirium en/of opgewondenheid, coma en overlijden. 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).

##### **Behandeling 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 intensive careprocedures 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 de gepubliceerde literatuur kunnen patiënten met delirium en agitatie en een duidelijk anticholinerg syndroom behandeld worden met fysostigmine 1-2 mg (onder continue ecg-monitoring). Dit wordt niet aanbevolen als standaardbehandeling omdat fysostigmine een negatief effect kan hebben op de hartgeleiding. Fysostigmine mag worden gebruikt als het ecg geen afwijkingen vertoont. Gebruik fysostigmine niet bij aritmie, een hartblok van om het even welke graad of een verbreding van het QRS-complex.

Hoewel preventie van absorptie bij een overdosering niet is onderzocht, kan een maagspoeling wenselijk zijn bij ernstige vergiftiging en, indien mogelijk, binnen het uur na inname. De toediening van actieve kool moet worden overwogen.

In geval van overdosering van quetiapine, moet orthostatische hypotensie worden behandeld met geschikte maatregelen zoals intraveneuze vloeistoffen en/of sympathomimetische middelen. Epinefrine en dopamine moeten worden vermeden, aangezien bètastimulatie de hypotensie kan verergeren in het geval van een alfablokkade teweeggebracht door quetiapine.

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

#### **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

## 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Zenuwstelsel. Psycholeptica; diazepinen, oxazepinen, thiazepinen en oxepinen. 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 5HT<sub>2</sub>-serotonine- en D<sub>1</sub>- en D<sub>2</sub>-dopaminereceptoren in de hersenen. Het is die combinatie van receptorantagonisme met een hogere selectiviteit voor 5HT<sub>2</sub>- dan voor D<sub>2</sub>-receptoren, die zou bijdragen tot de klinische antipsychotische eigenschappen en de geringe extrapiramidale bijwerkingen (EPS) met quetiapine in vergelijking met typische antipsychotica. Quetiapine en norquetiapine hebben geen waarneembare affiniteit voor benzodiazepinereceptoren, maar een hoge affiniteit voor histaminerge en adrenerge  $\alpha_1$ -receptoren, een matige affiniteit voor adrenerge  $\alpha_2$ -receptoren. Quetiapine heeft ook een geringe of geen affiniteit voor muscarinereceptoren, terwijl norquetiapine een matige tot hoge affiniteit heeft voor diverse muscarinereceptoren, wat de anticholinerge (muscarine) effecten kan verklaren. Remming van NET en een partiële agonistische werking op 5HT<sub>1A</sub>-sites door norquetiapine kunnen bijdragen tot de therapeutische werking van quetiapine als 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<sub>2</sub>-receptorblokkade.

In preklinische tests van extrapiramidale bijwerkingen is quetiapine niet zoals typische antipsychotica en heeft het een atypisch profiel. Quetiapine veroorzaakt geen overgevoeligheid van de D<sub>2</sub>-dopaminereceptoren na chronische toediening. Quetiapine veroorzaakt maar een zwakke katalapsie met doeltreffende D<sub>2</sub>-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 vertoont een minimale neiging tot het veroorzaken van dystonie in haloperidolgesensibiliseerde of geneesmiddelen-naïeve Cebusapen na acute en chronische toediening (zie rubriek 4.8).

### Klinische werkzaamheid

#### *Schizofrenie*

In drie placebogecontroleerde klinische studies bij patiënten met schizofrenie met variabele doses quetiapine werd geen verschil gevonden in de incidentie van extrapiramidale bijwerkingen of concomitant gebruik van anticholinergica tussen de quetiapinegroep en de groep die met de placebo werd behandeld. Een placebogecontroleerd onderzoek met vaste doses quetiapine van 75 tot 750 mg/dag wees niet op een toename van EPS of van het gebruik van concomiterende anticholinergica. De werkzaamheid van quetiapine met onmiddellijke afgifte op lange termijn bij de preventie van recidief van schizofrenie is niet onderzocht in blinde klinische studies. In open klinische studies bij patiënten met schizofrenie was quetiapine effectief in het behouden van de klinische verbetering tijdens voortgezette behandeling bij patiënten die in het begin op de behandeling gereageerd hadden, wat wijst op enige werkzaamheid op lange termijn.

### *Bipolaire stoornis*

In vier placebogecontroleerde klinische studies, waarin doseringen van quetiapine tot 800 mg/dag werden geëvalueerd voor de behandeling van matige tot ernstige manische episoden, twee studies met quetiapine in monotherapie en twee studies met quetiapine in combinatie met lithium of divalproex, waren er geen verschillen in de incidentie van extrapiramidale bijwerkingen of het concomitante gebruik van anticholinergica tussen quetiapine en de placebo.

In twee monotherapiestudies bij patiënten met matige tot ernstige episodes van manie verminderde quetiapine de manische symptomen na 3 en 12 weken meer dan de placebo.

Er zijn geen gegevens van langetermijnstudies die aantonen dat quetiapine toekomstige episodes van manie of depressie kan voorkomen. Er zijn beperkte gegevens over de resultaten na 3 en 6 weken van toediening van quetiapine in combinatie met divalproex of lithium bij acute matige tot ernstige episodes van manie. De combinatie werd echter goed verdragen. De gegevens tonen een additief effect na 3 weken. In een tweede studie werd geen additief effect aangetoond na 6 weken.

De gemiddelde mediane dosis van quetiapine tijdens de laatste week bij responders was ongeveer 600 mg/dag en ongeveer 85% van de responders bevond zich in de dosisvork van 400 tot 800 mg/dag.

In 4 klinische studies met een duur van 8 weken bij patiënten met matige tot ernstige episodes van depressie als gevolg van een type I- of type II-bipolaire stoornis, waren de resultaten significant beter met quetiapine met onmiddellijke afgifte 300 mg en 600 mg dan met placebo voor de relevante uitkomstmaten: de gemiddelde verbetering op de MADRS en de respons gedefinieerd als een verbetering van minstens 50% van de totale MADRS-score 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 degenen die de dosis van 600 mg kregen.

In de extensiefase van twee van deze studies werd aangetoond dat een langdurige behandeling van de patiënten die gereageerd hadden op quetiapine met onmiddellijke afgifte 300 of 600 mg, de depressieve symptomen beter verminderde dan de placebo, maar geen invloed had op de manische symptomen.

In twee studies naar 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 dosis van 400 tot 800 mg per dag in combinatie met lithium of valproaat.

In een gerandomiseerde studie van 6 weken waarin lithium en quetiapine met verlengde afgifte werden vergeleken met placebo en quetiapine met verlengde afgifte bij volwassen patiënten met een acute manie, bedroeg het verschil in de gemiddelde verbetering op de YMRS tussen de lithium add-ongroep en de placebo add-ongroep 2,8 punten en het verschil in het percentage responders (gedefinieerd als een verbetering van de YMRS van 50% ten opzichte van de beginwaarde) bedroeg 11% (79% in de lithium add-ongroep tegen 68% in de placebo add-ongroep).

In een langetermijnstudie (tot 2 jaar behandeling) waarin de preventie van recidief werd onderzocht bij patiënten met een bipolaire I-stoornis met manische, depressieve of gemengde stemmingsepisoden verhoogde quetiapine de tijd tot recidief van welk

stemmingssymptoom dan ook (manisch, depressief of gemengd) beter dan de placebo. Het aantal patiënten met een stemmingssymptoom bedroeg respectievelijk 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 gaf vergelijking van een voortgezette behandeling met quetiapine en overschakeling op lithium aan dat de overschakeling op een behandeling met lithium niet gepaard lijkt te gaan met een verlenging van de tijd tot recidief van een stemmingssymptoom.

In klinisch onderzoek werd aangetoond dat quetiapine werkzaam is bij schizofrenie en manie wanneer het tweemaal daags wordt toegediend, ofschoon quetiapine een farmacokinetische halfwaardetijd heeft van ongeveer 7 uur. Dit wordt verder ondersteund door de gegevens van een positronemissietomografie (PET)-studie, die aantoonde dat quetiapine de 5-HT<sub>2</sub>- en D<sub>2</sub>-receptoren gedurende maximaal 12 uur bezet. De veiligheid en werkzaamheid van doses hoger dan 800 mg/dag zijn niet vastgesteld.

### Klinische veiligheid

In korte, placebogecontroleerde klinische studies bij schizofrenie en bipolaire manie was de totale incidentie van extrapiramidale 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 korte, placebogecontroleerde studies bij depressie in engere zin en bipolaire depressie werd een hogere incidentie van extrapiramidale symptomen gezien bij patiënten die met quetiapine werden behandeld bij patiënten die een placebo kregen. In korte, placebogecontroleerde klinische studies bij bipolaire depressie bedroeg de totale incidentie van extrapiramidale symptomen 8,9% met quetiapine en 3,8% met de placebo. In korte, placebogecontroleerde klinische monotherapiestudies bij depressie in engere zin bedroeg de cumulatieve incidentie van extrapiramidale symptomen 5,4% voor quetiapine met verlengde afgifte en 3,2% voor de placebo. In een korte, placebogecontroleerde monotherapiestudie bij oudere patiënten met een depressie in engere zin, bedroeg de cumulatieve incidentie van extrapiramidale symptomen 9,0% voor quetiapine met verlengde afgifte en 2,3% voor de placebo. Zowel bij bipolaire depressie als bij depressie in engere zin was de incidentie van de individuele bijwerkingen (bv. acathisie, extrapiramidale stoornis, tremor, dyskinesie, dystonie, rusteloosheid, onwillekeurige spiercontracties, psychomotorische hyperactiviteit en spierrigiditeit) in geen enkele behandelingsgroep hoger dan 4%.

In korte, placebogecontroleerde studies met een vaste dosis (50 mg/d tot 800 mg/d) die 3 tot 8 weken duurden, bedroeg de gemiddelde gewichtstoename bij patiënten die met quetiapine werden behandeld 0,8 kg voor de dosis van 50 mg per dag en 1,4 kg voor de dosis van 600 mg per dag (met een lagere gewichtstoename voor de dosis van 800 mg), vergeleken met 0,2 kg bij de patiënten die een placebo kregen. Het percentage van de patiënten die met quetiapine werden behandeld en die  $\geq 7\%$  van hun lichaamsgewicht aankwamen varieerde van 5,3% voor de dosis van 50 mg per dag tot 15,5% voor de dosis van 400 mg per dag (met een lagere gewichtstoename voor de dosissen van 600 en 800 mg per dag), vergeleken met 3,7% bij de patiënten die een placebo kregen.

Een 6 weken durende gerandomiseerde studie met lithium en quetiapine met verlengde afgifte versus placebo en quetiapine met verlengde afgifte bij volwassen patiënten met een acute manie toonde aan dat de combinatie van quetiapine met verlengde afgifte en lithium tot meer bijwerkingen leidde (63% versus 48% met quetiapine met verlengde afgifte in combinatie met placebo). De veiligheidsresultaten toonden een hogere incidentie van extrapiramidale symptomen in de lithium add-ongroep (16,8%) dan in de placebo add-ongroep (6,6%). De meerderheid van deze symptomen betrof tremor, gemeld bij 15,6% van de patiënten in de lithium add-ongroep en bij 4,9% van de patiënten in de placebo add-ongroep. De incidentie van somnolentie was hoger in de groep die quetiapine met verlengde afgifte en lithium kreeg (12,7%) dan in de groep die quetiapine

met verlengde afgifte en de placebo kreeg (5,5%). Bovendien was het percentage patiënten met een gewichtstoename ( $\geq 7\%$ ) aan het eind van de behandeling hoger in de lithium add-ongroep (8,0%) dan in de placebo add-ongroep (4,7%).

Langere studies ter preventie van recidief hadden een open behandelperiode (die 4 tot 36 weken duurde) waarin de patiënten werden behandeld met quetiapine, gevolgd door een gerandomiseerde ontwenningperiode waarin de patiënten werden gerandomiseerd naar quetiapine of placebo. Bij de patiënten die gerandomiseerd werden naar quetiapine, bedroeg de gemiddelde gewichtstoename tijdens de open behandelperiode 2,56 kg, en in week 48 van de gerandomiseerde periode was de gemiddelde gewichtstoename ten opzichte van het begin van de open behandelperiode 3,22 kg. Bij patiënten die gerandomiseerd werden naar placebo, bedroeg de gemiddelde gewichtstoename tijdens de open behandelperiode 2,39 kg, en in week 48 van de gerandomiseerde periode was de gemiddelde gewichtstoename ten opzichte van het begin van de open behandelperiode 0,89 kg.

In placebogecontroleerde studies bij oudere mensen met een psychose in het kader van dementie, was de incidentie van cerebrovasculaire bijwerkingen per 100 patiëntjaren niet hoger bij de patiënten die quetiapine kregen dan bij de patiënten die een placebo kregen.

In alle korte placebogecontroleerde studies waarin quetiapine in monotherapie werd toegediend aan patiënten met een initieel aantal neutrofielen  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , bedroeg de incidentie van minstens een episode van een verschuiving naar  $< 1,5 \times 10^9$  neutrofielen/l 1,9% bij de patiënten die werden behandeld met quetiapine, en 1,5% bij de patiënten die werden behandeld met een placebo. De incidentie van een verschuiving naar  $>0,5 - <1,0 \times 10^9/l$  was dezelfde (0,2%) bij patiënten die met quetiapine werden behandeld als bij de patiënten die een placebo kregen. In alle klinische studies (placebogecontroleerde, open en vergelijkende studies) bij patiënten met een initieel aantal neutrofielen  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  was de incidentie van minstens een episode van een verschuiving naar  $<1,5 \times 10^9/L$  2,9%, en naar  $< 0,5 \times 10^9$  neutrofielen/l 0,21% bij patiënten die werden behandeld met quetiapine.

Een behandeling met quetiapine ging gepaard met een dosisgebonden daling van de schildklierhormoonspiegels. De incidentie van verschuivingen van het TSH was 3,2% voor quetiapine versus 2,7% voor placebo. Tegengestelde, mogelijk klinisch relevante verschuivingen van zowel T3 of T4 en TSH kwamen zelden voor in deze studies, en de vastgestelde veranderingen van de schildklierhormoonspiegels gingen niet gepaard met klinisch symptomatische hypothyreoïdie.

De daling van totaal en vrij  $T_4$  was maximaal tijdens de eerste zes weken behandeling met quetiapine; de spiegels daalden niet verder tijdens een langetermijnbehandeling. In ongeveer 2/3 van de gevallen verdwenen de effecten op totaal en vrij  $T_4$  na stopzetting van de behandeling met quetiapine, ongeacht de duur van de behandeling.

#### Cataract/lensopaciteit

In een klinische studie ter evaluatie van het cataractogene potentieel van quetiapine (200-800 mg/dag) versus risperidon (2-8 mg per dag) bij patiënten met schizofrenie of schizoaffectieve stoornis, was het percentage patiënten bij wie de opaciteitsgraad van de lens toenam na minstens 21 maanden blootstelling niet hoger met quetiapine (4%) dan met risperidon (10%).

#### Pediatrische patiënten

##### Klinische werkzaamheid

De doeltreffendheid en de veiligheid van quetiapine werden onderzocht in een placebogecontroleerde studie van 3 weken bij de behandeling van manie (n = 284

patiënten van 10-17 jaar in de VS). Ongeveer 45% van de patiëntenpopulatie leed ook aan ADHD. Ook werd een placebogecontroleerde studie van 6 weken bij de behandeling van schizofrenie uitgevoerd (n = 222 patiënten van 13-17 jaar). In beide studies werden patiënten die niet hadden gereageerd op quetiapine, uitgesloten. De behandeling met quetiapine werd gestart met 50 mg/dag en op dag 2 verhoogd tot 100 mg/dag; daarna werd de dosering met 100 mg/dag verhoogd tot een streefdosering (manie 400-600 mg/dag; schizofrenie 400-800 mg/dag), die twee- of driemaal per dag werd toegediend.

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

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

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

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

#### Klinische veiligheid

In de hoger beschreven korte pediatrische studies met quetiapine bedroeg het percentage EPS in de groep met de actieve behandeling vs. de placebo 12,9% vs. 5,3% in de schizofreniestudie, 3,6% vs. 1,1% in de studie bij bipolaire manie en 1,1% vs. 0% in de studie bij bipolaire depressie. De percentages van gewichtstoename met  $\geq$  7% ten opzichte van het gewicht bij aanvang in de actieve groep ten opzichte de placebo waren 17% vs. 2,5% in de schizofreniestudie en de studie bij bipolaire manie, en 13,7% vs. 6,8% in de studie bij bipolaire depressie. De percentages van aan zelfdoding gerelateerde bijwerkingen in de actieve groep versus de placebogroep waren 1,4% vs. 1,3% in de schizofreniestudie, 1,0% vs. 0% in de studie bij bipolaire manie, en 1,1% vs. 0% in de studie bij bipolaire depressie. Tijdens een extensiefase van de studie bij bipolaire depressie met follow-up na de behandeling waren er twee extra aan zelfdoding gerelateerde bijwerkingen bij twee patiënten. Een van die patiënten kreeg quetiapine op het moment van de bijwerking.

#### Veiligheid op lange termijn

In een open extensie van de acute studies met 26 weken (n= 380 patiënten) met quetiapine, dat flexibel werd toegediend in een dosering van 400-800 mg/dag, werden extra gegevens over de veiligheid verkregen. Een stijging van de bloeddruk werd gemeld bij kinderen en adolescenten en verhoogde eetlust, extrapiramidale symptomen en stijging van het serumprolactine werden met een hogere frequentie gerapporteerd bij kinderen en adolescenten dan bij volwassen patiënten (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

Na correctie voor normale groei op langere termijn werd een klinisch significante

verandering van het gewicht gedefinieerd als een toename van de BMI met minstens 0,5 standaarddeviatie ten opzichte van de beginwaarde. Van de patiënten die gedurende minstens 26 weken met quetiapine werden behandeld, voldeed 18,3% aan dit criterium.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

Quetiapine wordt na orale toediening goed geabsorbeerd en sterk gemetaboliseerd. De biologische beschikbaarheid van quetiapine wordt niet significant beïnvloed door toediening met voedsel.

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 met de goedgekeurde doseringen.

### Distributie

Quetiapine bindt zich voor ongeveer 83% aan 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.

Ongeveer 73% van de radioactiviteit wordt in de urine uitgescheiden en 21% in de feces.

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.

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 kinetiek 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/1,73m<sup>2</sup>), 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).

### Pediatische patiënten

Er werden farmacokinetische gegevens verzameld bij 9 kinderen van 10-12 jaar en 12 adolescenten die een steady-statebehandeling kregen met 400 mg quetiapine tweemaal per dag. In evenwichtstoestand waren de voor de dosering gecorrigeerde plasmaconcentraties van de moederverbinding, quetiapine, bij kinderen en adolescenten (10-17 jaar) over het algemeen vergelijkbaar met die bij volwassenen, hoewel de C<sub>max</sub> bij kinderen aan de hogere kant lag van de waarden die bij volwassenen werden waargenomen. De AUC en de C<sub>max</sub> van de actieve metaboliet norquetiapine waren hoger, respectievelijk ongeveer 62% en 49% bij kinderen (10-12 jaar) en respectievelijk 28% en 14% bij adolescenten (13-17 jaar), dan bij volwassenen.

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

Er waren geen aanwijzingen van genotoxiciteit in een reeks in-vitro- en in-vivogenotoxiciteitsstudies.

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 plasma-T3-spiegels, een gedaalde hemoglobineconcentratie en een daling van het aantal rode en witte bloedcellen waargenomen; en bij honden lensopaciteit en cataract (voor cataract/lensopaciteit, zie rubriek 5.1).

In een embryofoetale toxiciteitsstudie bij konijnen was er een hogere incidentie van carpale/tarsale flexura bij foetussen. Dit effect trad op in combinatie met zichtbare effecten bij het moederdier zoals verminderde gewichtstoename. Deze effecten werden waargenomen bij maternale blootstellingsniveaus die ongeveer gelijk of iets hoger waren dan die bij de maximale therapeutische dosis bij de mens. De relevantie van deze bevinding voor de mens is niet bekend.

In een fertiliteitsstudie bij ratten werd een marginale afname van de mannelijke vruchtbaarheid vastgesteld, evenals schijn-dracht, een langer durende dioestrus, een langer pre-coïtaal interval en een lager zwangerschapspercentage. Die effecten hielden verband met verhoogde prolactinewaarden en zijn niet direct relevant voor de mens door verschillen in de hormonale controle van de reproductie tussen de soorten.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Kern van de tablet

Lactosemonohydraat  
Cellulose, microkristallijne  
Povidon  
Magnesiumstearaat  
Natriumzetmeelglycolaat (type A)  
Calciumwaterstoffosfaatdihydraat

#### Tabletomhulling

Hypromellose  
Titaandioxide (E171)

De tabletten van 25 mg bevatten voorts:

Macrogol 400  
Rood ijzeroxide (E172)

De tabletten van 100 mg bevatten voorts:

Macrogol 6000  
Geel ijzeroxide (E172)  
Talk

De tabletten van 200 mg en 300 mg bevatten voorts:

Macrogol 400  
Polysorbaat 80

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

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

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

PVC/PVdC Aluminiumblisterverpakkingen

1, 3, 6, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 tabletten per verpakking.  
25 mg tabletten (uitsluitend): geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakking van 6x1 tabletten per verpakking  
25 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg tabletten (uitsluitend): geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakking van 60x1 tabletten per verpakking  
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht

HDPE-flessen met PP-dop

60, 84, 90, 98, 100, 250, 500, 1000 tabletten per fles.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht

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

Geen bijzondere vereisten.

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

Viatrix GX  
Terhulpsessesteenweg 6A  
B-1560 Hoeilaart

## **8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Quetiapine Viatrix 25 mg filmomhulde tabletten: BE394782 (blisterverpakking).  
Quetiapine Viatrix 25 mg filmomhulde tabletten: BE394791 (fles).  
Quetiapine Viatrix 100 mg filmomhulde tabletten: BE394807 (blisterverpakking).  
Quetiapine Viatrix 100 mg filmomhulde tabletten: BE394816 (fles).  
Quetiapine Viatrix 200 mg filmomhulde tabletten: BE394825 (blisterverpakking).  
Quetiapine Viatrix 200 mg filmomhulde tabletten: BE394834 (fles).  
Quetiapine Viatrix 300 mg filmomhulde tabletten: BE394843 (blisterverpakking).  
Quetiapine Viatrix 300 mg filmomhulde tabletten: BE394852 (fles).

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 30/06/2011  
Datum van de hernieuwing van de vergunning: 09/04/2013

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

Datum van herziening van de tekst: 06/2024  
Datum van goedkeuring van de tekst: 08/2024