

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Quetiapine Apotex<sup>®</sup> 25 mg filmomhulde tabletten  
Quetiapine Apotex<sup>®</sup> 100 mg filmomhulde tabletten  
Quetiapine Apotex<sup>®</sup> 200 mg filmomhulde tabletten  
Quetiapine Apotex<sup>®</sup> 300 mg filmomhulde tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Quetiapine Apotex 25 mg filmomhulde tablet: elke filmomhulde tablet bevat 28,8 mg quetiapinefumaraat, overeenkomend met 25 mg quetiapine.

Quetiapine Apotex 100 mg, filmomhulde tablet: elke filmomhulde tablet bevat 115,1 mg quetiapinefumaraat, overeenkomend met 100 mg quetiapine.

Quetiapine Apotex 200 mg, filmomhulde tablet: elke filmomhulde tablet bevat 230,1 mg quetiapinefumaraat, overeenkomend met 200 mg quetiapine.

Quetiapine Apotex 300 mg, filmomhulde tablet: elke filmomhulde tablet bevat 345,2 mg quetiapinefumaraat, overeenkomend met 300 mg quetiapine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Quetiapine Apotex 25 mg, filmomhulde tablet: perzikkleurige, ronde, biconvexe filmomhulde tablet met aan de ene kant de inscriptie 'APO' en aan de andere kant 'QUE' met daaronder '25'.

Quetiapine Apotex 100 mg, filmomhulde tablet: gele, ronde, biconvexe filmomhulde tablet met aan de ene kant de inscriptie 'APO' en aan de andere kant 'QUE' met daaronder '100'.

Quetiapine Apotex 200 mg, filmomhulde tablet: witte, ronde, biconvexe filmomhulde tablet met aan de ene kant de inscriptie 'APO' en aan de andere kant 'QUE' met daaronder '200'.

Quetiapine Apotex 300 mg, filmomhulde tablet: witte, capsulevormige, biconvexe filmomhulde tablet met aan de ene kant de inscriptie 'APO' en aan de andere kant 'QUE' met daaronder '300'.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Quetiapine Apotex is geïndiceerd voor :

- de behandeling van schizofrenie
- de behandeling van bipolaire stoornis :
  - Voor de behandeling van matige tot ernstige manische episodes bij bipolaire stoornis.
  - Voor de behandeling van majeure depressieve episodes bij bipolaire stoornis.
  - Ter voorkoming van recurrens bij patiënten met bipolaire stoornis, bij patiënten die voor een manische, of depressieve episode reageerden op behandeling met quetiapine.

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Quetiapine Apotex kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

### Volwassenen:

#### Voor de behandeling van schizofrenie

Voor de behandeling van schizofrenie dient Quetiapine Apotex 2 maal per dag te worden ingenomen. De totale dagdosis gedurende de eerste vier dagen van de therapie is 50 mg (dag 1), 100 mg (dag 2), 200 mg (dag 3) en 300 mg (dag 4). Vanaf dag 4 dient de dosering te worden getitreerd tot het gewoonlijk effectieve dosisinterval van 300 tot 450 mg/dag. Afhankelijk van de klinische respons en de tolerantie van de individuele patiënt kan de dosis worden aangepast binnen het dosisinterval van 150 tot 750 mg/dag.

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

Voor de behandeling van manische episodes geassocieerd met bipolaire stoornis dient Quetiapine Apotex 2 maal per dag te worden ingenomen. De totale dagdosis gedurende de eerste vier dagen van de behandeling bedraagt 100 mg (dag 1), 200 mg (dag 2), 300 mg (dag 3) en 400 mg (dag 4). Bij verdere dosisaanpassingen tot 800 mg/dag op dag 6 mag de dosisverhoging niet meer dan 200 mg/dag bedragen.

Afhankelijk van de klinische respons en de tolerantie van de individuele patiënt mag de dosis aangepast worden binnen het interval van 200 tot 800 mg/dag. De gewoonlijk effectieve dosis bevindt zich in het interval van 400 tot 800 mg/dag.

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

Quetiapine Apotex dient 1 maal per dag bij het slapengaan te worden ingenomen. De totale dagdosis gedurende 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 dosis is 300 mg per dag. In klinische studies is geen bijkomend voordeel waargenomen in de 600 mg-groep in vergelijking tot de 300 mg-groep (zie rubriek 5.1). Individuele patiënten kunnen baat hebben bij een dosis van 600 mg. Doseringen die hoger zijn dan 300 mg, dienen te worden geïnitieerd door artsen met ervaring in de behandeling van bipolaire stoornis. In het geval dat er bij een individuele patiënt problemen optreden betreffende de tolerantie, hebben klinische studies uitgewezen dat dosisverlaging tot minimaal 200 mg in overweging kan worden genomen.

#### Ter voorkoming van recurrens bij patiënten met een bipolaire stoornis

Ter voorkoming van recurrens van manische, gemengde of depressieve episodes in het kader van bipolaire stoornis, dienen patiënten die reageerden op Quetiapine Apotex voor de acute behandeling van bipolaire stoornis, de behandeling met dezelfde dosis voort te zetten. De dosis kan, binnen een doseringsbereik van 300 mg tot 800 mg/dag verdeeld in 2 innames per dag, worden aangepast afhankelijk van de klinische respons en tolerantie van de individuele patiënt. Het is belangrijk dat de laagst mogelijke effectieve dosering wordt gebruikt voor onderhoudsbehandeling.

#### Bejaarde patiënten

Zoals andere antipsychotica dient Quetiapine Apotex met voorzichtigheid bij bejaarden te worden gebruikt, met name gedurende de initiële doseringsperiode. Afhankelijk van de klinische respons en de tolerantie van de individuele patiënt kan het nodig zijn de dosistitratie langzamer te laten verlopen terwijl tevens de therapeutische dagdosis kan lager zijn dan bij jongere patiënten. Bij bejaarden was de gemiddelde plasmaklaring van quetiapine 30 tot 50% lager dan bij jongere patiënten.

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

#### Pediatrische populatie

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

#### **Nierinsufficiëntie**

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

#### **Leverinsufficiëntie**

Quetiapine Apotex wordt uitgebreid gemetaboliseerd door de lever. Quetiapine moet daarom met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met een gekende gestoorde leverfunctie, voornamelijk gedurende de initiële doseringsperiode. Bij patiënten met een gekende gestoorde leverfunctie dient te worden gestart met 25 mg/dag. De dosis dient dagelijks te worden verhoogd in stappen van 25 - 50 mg/dag tot een effectieve dosis, afhankelijk van de klinische respons en de tolerantie van de individuele patiënt.

### **4.3 Contra-indicaties**

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

Gelijktijdige toediening van cytochroom P450 3A4 remmers zoals HIV-protease remmers, azol-antimycotica, erythromycine, clarithromycine en nefazodon, is tegenaangewezen (zie ook rubriek 4.5).

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

Omdat quetiapine is geïndiceerd voor verschillende indicaties, dient het veiligheidsprofiel in overweging te worden genomen, rekening houdend met de individuele diagnose van de patiënt en de toe te dienen dosis.

#### **Pediatrische populatie**

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

Daarnaast zijn de lange termijn veiligheidsimplicaties van behandeling met quetiapine op de groei en maturiteit niet onderzocht langer dan 26 weken. Lange termijn implicaties voor cognitieve- en gedragsontwikkeling zijn onbekend.

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

#### **Suicide/suïcidale gedachten of klinische verergering**

Depressie bij bipolaire stoornissen wordt geassocieerd met een verhoogd risico op suïcidale gedachten, zelfverwonding en suïcide (aan suïcide gerelateerde gebeurtenissen). Dit risico blijft bestaan tot een significante remissie optreedt. Omdat het mogelijk is dat gedurende de eerste paar weken van de behandeling of langer geen verbetering optreedt, moeten patiënten zeer goed gevolgd worden tot een dergelijke verbetering wel optreedt. Het is algemene klinische ervaring dat het risico op suïcide in de vroege stadia van het herstel kan toenemen.

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

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

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

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

In kortere termijn placebogecontroleerde klinische studies bij patiënten met ernstige depressieve episodes bij bipolaire stoornis werd een verhoogd risico op suïcidegerelateerde voorvallen waargenomen bij jongvolwassenen (jonger dan 25 jaar) die werden behandeld met quetiapine in vergelijking tot degenen die werden behandeld met placebo (respectievelijk 3,0% versus 0%). In een retrospectief populatieonderzoek met quetiapine bij de behandeling van patiënten met een depressie in engere zin werd een hoger risico op zelfbeschadiging en zelfdoding waargenomen bij patiënten van 25 tot 64 jaar zonder voorgeschiedenis van zelfbeschadiging tijdens gebruik van quetiapine met andere antidepressiva.

### **Metabool risico**

Vanwege de aantoonbare veranderingen in gewicht, bloedglucose (zie hyperglycemie) en lipiden waargenomen in klinische studies, kunnen patiënten (inclusief degene met normale baseline waarden) een verslechtering van hun metabole risicoprofiel ervaren, dat op een geschikte klinische manier dient te worden behandeld (zie ook rubriek 4.8).

### **Extrapiramidale symptomen**

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

Het gebruik van quetiapine is geassocieerd met de ontwikkeling van acathisie, gekenmerkt door een subjectief onplezierige of beangstigende rusteloosheid en drang om veel te bewegen, gecombineerd met de onmogelijkheid om stil te zitten of te staan. Het is het meest waarschijnlijk dat dit in de eerste weken van de behandeling plaatsvindt. Bij patiënten die deze symptomen ontwikkelen, kan ophogen van de dosis schadelijk zijn.

### **Tardieve dyskinesie**

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

### **Slaperigheid en duizeligheid**

Behandeling met quetiapine werd geassocieerd met slaperigheid en aanverwante symptomen, zoals sedatie (zie rubriek 4.8). Tijdens klinische studies betreffende de behandeling van patiënten met bipolaire depressie, werden de symptomen meestal waargenomen binnen de eerste 3 dagen van de behandeling, en ze hadden voornamelijk een zwakke tot matige intensiteit. Patiënten met bipolaire depressie die last hebben van ernstige slaperigheid, kunnen een frequenter contact nodig hebben gedurende minimum 2 weken vanaf het

begin van de slaperigheid, of tot verbetering van de symptomen, en stopzetting van de behandeling dient eventueel in overweging genomen te worden.

### **Orthostatische hypotensie**

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

Quetiapine moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met gekende cardiovasculaire ziekten, cerebrovasculaire ziekten, of andere voor hypotensie predisponerende factoren. Wanneer een hypotensie zich voordoet, met name bij patiënten met een onderliggende cardiovasculaire ziekte, een dosisreductie of een meer geleidelijke titratie moet worden overwogen.

### **Slaapapneu syndroom**

Het slaapapneu syndroom 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 voorgeschiedenis hebben of een verhoogd risico lopen op slaapapneu, zoals bij degenen met overgewicht / obesitas of degenen die van het mannelijk geslacht zijn.

### **Convulsies**

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

### **Maligne neuroleptica-syndroom**

Het maligne neuroleptica-syndroom is geassocieerd met de behandeling met antipsychotica, waaronder quetiapine (zie rubriek 4.8). Klinisch waarneembare verschijnselen omvatten hyperthermie, veranderde geestestoestand, musculaire rigiditeit, autonome onbestendigheid en toegenomen creatine-fosfokinase. Wanneer dit het geval is, dient de therapie met quetiapine te worden gestaakt en dient een passende medische behandeling te worden gegeven.

### **Ernstige neutropenie en agranulocytose**

Ernstige neutropenie (aantal neutrofielen  $< 0,5 \times 10^9 /l$ ) werd soms gerapporteerd in klinische studies met quetiapine. De meeste gevallen van ernstige neutropenie kwamen voor binnen een aantal maanden na het starten van een behandeling met quetiapine. Er was geen duidelijk verband met de dosis. Tijdens de post-marketing ervaring zijn er een aantal gevallen gemeld met fatale afloop. Mogelijke risicofactoren voor neutropenie omvatten een reeds aanwezig laag aantal witte bloedcellen (WBC) en een voorgeschiedenis van geneesmiddelen-geïnduceerde neutropenie. Echter, sommige gevallen zijn opgetreden bij patiënten zonder vooraf bestaande risicofactoren. Behandeling met quetiapine moet gestopt worden bij patiënten waarvan het aantal neutrofielen  $< 1,0 \times 10^9 /l$ . Patiënten moeten geobserveerd worden voor tekens en symptomen van infectie en het neutrofielenaantal moet worden opgevolgd (totdat  $1,5 \times 10^9 /l$  wordt overschreden) (zie rubriek 5.1).

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

Op enig moment tijdens de behandeling met quetiapine moeten de patiënten geadviseerd worden om het verschijnen van tekenen/symptomen van agranulocytose of infectie (bij voorbeeld koorts, zwakte, lethargie, zere keel) onmiddellijk te melden. Bij deze patiënten moet het aantal witte bloedcellen (WBC) en het absoluut aantal neutrofielen (ANC) snel gecontroleerd worden, vooral in afwezigheid van predisponerende factoren.

### **Anti-cholinerge (muscarine) effecten**

Norquetiapine, een actieve metaboliet van quetiapine, heeft een matige tot sterke affiniteit voor verscheidene muscarine receptor subtypes. Dit draagt bij tot (het ontstaan) bijwerkingen als gevolg van anti-cholinerge effecten wanneer quetiapine wordt gebruikt in de aanbevolen doseringen, bij gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen met anti-cholinerge effecten, en in geval van een overdosis. Quetiapine moet met voorzichtigheid 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 nauwe- hoek glaucoom. (Zie rubrieken 4.5, 4.8, 5.1 en 4.9.)

### **Interacties**

Zie ook rubriek 4.5.

Het gelijktijdig gebruik van quetiapine en een sterke induceerder van de leverenzymen, zoals carbamazepine of fenytoïne, leidt tot een aanzienlijke afname van de plasmaconcentraties aan quetiapine, wat de doeltreffendheid van de behandeling met quetiapine kan beïnvloeden. Bij patiënten die een induceerder van de leverenzymen innemen mag een behandeling met quetiapine enkel worden gestart indien de arts van oordeel is dat de voordelen van quetiapine zwaarder wegen dan de risico's bij het staken van de induceerder van de leverenzymen. Het is belangrijk dat elke wijziging van induceerder geleidelijk gebeurt en, indien nodig, vervangen wordt door een niet-induceerder (vb. natriumvalproaat).

### **Gewicht**

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

### **Hyperglykemie**

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

### **Lipiden**

In klinische studies met quetiapine werden toenames van triglyceriden, LDL- en totale cholesterol, en vermindering van HDL-cholesterol waargenomen (zie rubriek 4.8). Veranderingen in de lipiden dienen op een geschikte klinische manier te worden behandeld.

### **QT-verlenging**

In klinische studies en bij gebruik in overeenstemming met de SKP, werd quetiapine niet geassocieerd met een aanhoudende verhoging van absolute QT-intervallen. Post-marketing werd QT-verlenging gerapporteerd met quetiapine bij therapeutische dosissen (zie rubriek 4.8) en bij overdosering (zie rubriek 4.9). Zoals met andere antipsychotica, is voorzichtigheid geboden wanneer quetiapine wordt voorgeschreven aan patiënten met cardiovasculaire aandoeningen of een familiale voorgeschiedenis van QT verlenging. Voorzichtigheid is eveneens geboden wanneer quetiapine wordt voorgeschreven ofwel samen met geneesmiddelen die gekend zijn om het QT interval te verlengen, ofwel met gelijktijdig gebruikte neuroleptica, in het bijzonder bij ouderen, bij patiënten met een congenitaal lang QT syndroom, congestief hartfalen, harthypertrofie, hypokaliëmie of hypomagnesiëmie (zie rubriek 4.5).

### **Cardiomyopathie en myocardite**

Cardiomyopathie en myocarditis werden gemeld in klinische studies en tijdens de post-marketing ervaring, maar een causaal verband met quetiapine is niet vastgesteld. De behandeling met quetiapine moet worden herzien bij patiënten met vermoede cardiomyopathie of myocarditis.

## **Ontwenning**

Er werden acute ontwenningverschijnselen zoals slaperigheid, nausea, hoofdpijn, diarree, braken, duizeligheid en prikkelbaarheid beschreven na plots stopzetten van quetiapine. Een geleidelijke ontwenning over een periode van minstens één tot twee weken is wenselijk (zie rubriek 4.8).

## **Bejaarde patiënten met dementie-gerelateerde psychose**

Quetiapine is niet geregistreerd voor de behandeling van patiënten met dementie-gerelateerde psychose.

In gerandomiseerde placebo-gecontroleerde klinische studies bij de populatie met dementie werd een ongeveer 3-voudig verhoogd risico van cerebrovasculaire bijwerkingen vastgesteld met sommige atypische antipsychotica. Het mechanisme voor deze verhoging is niet gekend. Een verhoogd risico kan niet uitgesloten worden voor andere antipsychotica of andere patiëntenpopulaties. Quetiapine dient met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met risicofactoren voor beroerte.

In een meta-analyse van atypische antipsychotica werd gemeld dat oudere patiënten met dementie-gerelateerde psychose een verhoogd risico lopen op overlijden in vergelijking met placebo. In twee 10-weken durende placebo-gecontroleerde studies met quetiapine bij dezelfde patiëntenpopulatie (n=710, gemiddelde leeftijd: 83 jaar oud, interval: 56-99 jaar) was de incidentie van mortaliteit bij patiënten behandeld met quetiapine 5,5% versus 3,2% bij de placebo-groep. De patiënten in deze studies stierven aan verschillende oorzaken die bij deze populatie verwacht worden.

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

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

## **Dysfagie**

Er werd met quetiapine dysfagie gerapporteerd (zie rubriek 4.8). Quetiapine moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met risico voor aspiratiepneumonie.

## **Constipatie en ingewandenobstructie**

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

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

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

## **Pancreatitis**

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

## **Bijkomende informatie**

Gegevens over het gebruik van quetiapine in combinatie met divalproex of lithium bij acute matige tot ernstige manische episodes zijn beperkt, hoewel een combinatiebehandeling goed verdragen werd (zie rubriek 4.8 en 5.1). De gegevens toonden een additief effect in de 3e week.

### **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.

### **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**

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

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

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

In een studie met multipale dosering uitgevoerd bij patiënten bedoeld om de farmacokinetiek van quetiapine, gegeven vóór en tijdens een behandeling met carbamazepine (een gekende leverenzym-induceerder) te onderzoeken, verhoogde de gelijktijdige inname van carbamazepine in aanzienlijke mate de quetiapineklaring. Deze toename van de klaring verminderde de systemische blootstelling aan quetiapine (gemeten als oppervlakte onder de curve (AUC)) tot gemiddeld 13 % van de blootstelling bij toediening van quetiapine alleen; niettemin werd bij sommige patiënten een groter effect waargenomen. Als gevolg van deze interactie kunnen lagere plasmaconcentraties voorkomen, wat de doeltreffendheid van de behandeling met quetiapine kan beïnvloeden. Gelijktijdige toediening van quetiapine en fenytoïne (een andere induceerder van microsomale enzymen) leidde tot een sterk toegenomen klaring van quetiapine met circa 450 %. Bij patiënten die een induceerder van de leverenzymen innemen mag een behandeling met quetiapine enkel worden gestart indien de arts van oordeel is dat de voordelen van quetiapine zwaarder wegen dan de risico's bij het staken van de induceerder van de leverenzymen. Het is belangrijk dat elke wijziging van induceerder geleidelijk gebeurt en indien nodig vervangen wordt door een niet-induceerder (vb. natriumvalproaat) (zie rubriek 4.4).

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

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

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

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

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



Bij gelijktijdige toediening werd de farmacokinetiek van natriumvalproaat en quetiapine niet in klinisch relevante mate gewijzigd. In een retrospectieve studie met kinderen en adolescenten die valproaat, quetiapine of beide kregen toegediend is een hogere incidentie voor leukopenie en neutropenie gevonden in de combinatiegroep vergeleken met de monotherapie groepen.

Er werden geen specifieke studies uitgevoerd om eventuele interacties met vaak gebruikte cardiovasculaire geneesmiddelen te bestuderen.

Voorzichtigheid is geboden wanneer quetiapine gelijktijdig gebruikt wordt met geneesmiddelen waarvan geweten is dat ze de elektrolytenbalans verstoren of het QT interval doen toenemen. Er zijn meldingen geweest van vals-positieve resultaten in enzym immunoassays voor methadon en tricyclische

antidepressiva bij patiënten die quetiapine hebben genomen. Bevestiging van twijfelachtige immunoassays screening resultaten met behulp van een geschikte chromatografische techniek wordt aanbevolen.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, Zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

###### *Eerste trimester*

De matige hoeveelheid gepubliceerde gegevens van blootstelling tijdens de zwangerschap (dwz 300-1000 zwangerschapsuitkomsten), met inbegrip van individuele rapporten en sommige observationele studies hebben geen verhoogd risico op misvormingen als gevolg van de behandeling gesuggereerd. Echter, op basis van alle beschikbare gegevens, kan een definitieve conclusie niet worden getrokken. Dierproeven hebben reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Daarom moet quetiapine alleen worden gebruikt tijdens de zwangerschap als de voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's.

###### *Derde trimester*

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

##### Borstvoeding

Er zijn zeer beperkte gegevens gepubliceerd over de quetiapine uitscheiding in de moedermelk bij de mens, echter de mate van uitscheiding was niet consistent. Wegens gebrek aan betrouwbare gegevens moet een beslissing worden genomen om ofwel de borstvoeding ofwel de behandeling met quetiapine te staken, rekening houdend met het voordeel van de borstvoeding voor het kind en het voordeel van de behandeling voor de vrouw.

##### Vruchtbaarheid

De effecten van quetiapine op de menselijke vruchtbaarheid is werden niet geëvalueerd. Effecten in verband met een verhoogde prolactine niveaus werden gezien bij ratten, hoewel deze zijn niet direct relevant voor de mens (zie rubriek 5.3).

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

Omwille van de primaire effecten van quetiapine op het centraal zenuwstelsel, kan quetiapine een invloed hebben op activiteiten die mentale alertheid vereisen. Patiënten dienen als gevolg hiervan geadviseerd te worden geen voertuigen te besturen of machines te bedienen totdat de individuele gevoeligheid van de patiënt hiervoor bekend is.

#### **4.8 Bijwerkingen**

De meest voorkomende bijwerkingen die gemeld werden bij de behandeling met quetiapine ( $\geq 10\%$ ) zijn slaperigheid, duizeligheid, droge mond, hoofdpijn, ontweningsverschijnselen (bij stopzetten), stijging in

serumtriglyceridespiegels, stijging in totaal cholesterol (voornamelijk LDL cholesterol), verlaging van HDL cholesterol, gewichtstoename, verlaagd hemoglobine en extrapiramidale symptomen.

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

De incidenties van bijwerkingen die voorkomen bij een behandeling met quetiapine zijn in onderstaande tabel (Tabel 1) weergegeven volgens het systeem van de "Raad voor Internationale Organisaties van de Medische Wetenschappen" (CIOMS III Werkgroep, 1995).

**Tabel 1 Bijwerkingen geassocieerd met behandeling met quetiapine**

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

<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>					
<i>Ze</i> er vaak	<i>Va</i> ak	<i>Soms</i>	<i>Zelden</i>	<i>Ze</i> er zelden	<i>Niet bekend</i>
Verlaagd hemoglobine <sup>22</sup>	Leukopenie <sup>1,28</sup> , verlaagd aantal neutrofielen, eosinofielen verhoogd <sup>27</sup>	Neutropenie <sup>1</sup> , Trombocytopenie, anemie, vermindering van het aantal bloedplaatjes <sup>13</sup>	Agranulocytose <sup>26</sup>		
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>					
<i>Ze</i> er vaak	<i>Va</i> ak	<i>Soms</i>	<i>Zelden</i>	<i>Ze</i> er zelden	<i>Niet bekend</i>
		Overgevoeligheid (inclusief allergische huidreacties)		Anafylactische reactie <sup>5</sup>	
<b>Endocriene aandoeningen</b>					
<i>Ze</i> er vaak	<i>Va</i> ak	<i>Soms</i>	<i>Zelden</i>	<i>Ze</i> er zelden	<i>Niet bekend</i>
	Hyperprolactinemie <sup>15</sup> , afname van totaal T4 <sup>24</sup> , afname van vrij T4 <sup>24</sup> , afname van totaal T3 <sup>24</sup> , verhoging van TSH <sup>24</sup>	Afname van vrij T3 <sup>24</sup> , hyperthyreoïdie <sup>21</sup>		Abnormale antidiuretische hormoonsecretie	
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>					
<i>Ze</i> er vaak	<i>Va</i> ak	<i>Soms</i>	<i>Zelden</i>	<i>Ze</i> er zelden	<i>Niet bekend</i>
Stijging in serumtriglyceridespiegels <sup>10,30</sup> , stijging in totaal cholesterol (voornamelijk LDL cholesterol) <sup>11,30</sup> , verlaging van HDL	Verhoogde eetlust, gestegen glucosegehalte in het bloed tot hyperglycemische waarden <sup>6,30</sup>	Hyponatriëmie <sup>19</sup> , diabetes mellitus <sup>1,5</sup> , Verergering van reeds bestaande diabetes	Metabool syndroom <sup>29</sup>		

cholesterol <sup>17,30</sup> , gewichtstoename 8,30					
<b>Psychische stoornissen</b>					
<i>Zeer vaak</i>	<i>Vaak</i>	<i>Soms</i>	<i>Zelden</i>	<i>Zeer zelden</i>	<i>Niet bekend</i>
	Abnormale dromen en nachtmerries, suïcidale ideatie en suïcidaal gedrag <sup>20</sup>		Somnambulisme en gerelateerde reacties zoals praten in de slaap en de slaap gerelateerde eetstoornis		
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>					
<i>Zeer vaak</i>	<i>Vaak</i>	<i>Soms</i>	<i>Zelden</i>	<i>Zeer zelden</i>	<i>Niet bekend</i>
Duizeligheid 4,16, slaperigheid 2,16 hoofdpijn, extrapiramidale symptomen <sup>1,21</sup>	dysarthrie	Convulsies <sup>1</sup> , restless legs syndroom, tardieve dyskinesie <sup>1,5</sup> , syncope <sup>4,16</sup>			
<b>Hartaandoeningen</b>					
<i>Zeer vaak</i>	<i>Vaak</i>	<i>Soms</i>	<i>Zelden</i>	<i>Zeer zelden</i>	<i>Niet bekend</i>
	Tachycardie <sup>4</sup> , palpaties <sup>23</sup>	QT-verlenging 1,12, bradycardie 32			
<b>Oogaandoeningen</b>					
<i>Zeer vaak</i>	<i>Vaak</i>	<i>Soms</i>	<i>Zelden</i>	<i>Zeer zelden</i>	<i>Niet bekend</i>
	Troebel zicht				
<b>Bloedvataandoeningen</b>					
<i>Zeer vaak</i>	<i>Vaak</i>	<i>Soms</i>	<i>Zelden</i>	<i>Zeer zelden</i>	<i>Niet bekend</i>
	Orthostatische hypotensie <sup>4,16</sup>		Veneuze trombo-embolie 1		CVA <sup>33</sup>
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>					
<i>Zeer vaak</i>	<i>Vaak</i>	<i>Soms</i>	<i>Zelden</i>	<i>Zeer zelden</i>	<i>Niet bekend</i>
	Dyspnoea <sup>23</sup>	rhinitis			
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>					
<i>Zeer vaak</i>	<i>Vaak</i>	<i>Soms</i>	<i>Zelden</i>	<i>Zeer zelden</i>	<i>Niet bekend</i>
Droge mond	Constipatie, dyspepsie, braken <sup>25</sup>	Dysphagie <sup>7</sup>	Pancreatitis <sup>1</sup> , ingewandenobstr uctie/ileus		
<b>Lever- en galaandoeningen</b>					
<i>Zeer vaak</i>	<i>Vaak</i>	<i>Soms</i>	<i>Zelden</i>	<i>Zeer zelden</i>	<i>Niet bekend</i>
	Stijging van serum alanine aminotransfer ase (ALT) <sup>3</sup> , stijging van gamma-GT speigels <sup>3</sup>	Stijging van serum aspartaat transaminases (ASAT) <sup>3</sup>	Geelzucht, <sup>5</sup> hepatitis		
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>					
<i>Zeer vaak</i>	<i>Vaak</i>	<i>Soms</i>	<i>Zelden</i>	<i>Zeer zelden</i>	<i>Niet bekend</i>
				Angioedeem <sup>5</sup> , Stevens-	Toxische epidermale

				Johnson syndroom <sup>5</sup>	necrolyse, erythema multiforme Geneesmiddelenrash met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>					
<i>Zeer vaak</i>	<i>Vaak</i>	<i>Soms</i>	<i>Zelden</i>	<i>Zeer zelden</i>	<i>Niet bekend</i>
				rhabdomyolyse	
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>					
<i>Zeer vaak</i>	<i>Vaak</i>	<i>Soms</i>	<i>Zelden</i>	<i>Zeer zelden</i>	<i>Niet bekend</i>
		urineretentie			
<b>Zwangerschap, perinatale periode en puerperium</b>					
<i>Zeer vaak</i>	<i>Vaak</i>	<i>Soms</i>	<i>Zelden</i>	<i>Zeer zelden</i>	<i>Niet bekend</i>
					Neonataal ontwenningssyndroom <sup>31</sup>
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>					
<i>Zeer vaak</i>	<i>Vaak</i>	<i>Soms</i>	<i>Zelden</i>	<i>Zeer zelden</i>	<i>Niet bekend</i>
		Seksuele disfunctie	Priapisme, galactorroe, opzwellen van de borst, verstoorde menstruatie		
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>					
<i>Zeer vaak</i>	<i>Vaak</i>	<i>Soms</i>	<i>Zelden</i>	<i>Zeer zelden</i>	<i>Niet bekend</i>
Ontwenningssverschijnselen (bij stopzetten) <sup>1,9</sup>	Lichte asthenie, perifeer oedeem, prikkelbaarheid, pyrexie		Maligne neurolepticasyndroom <sup>1</sup> , hypothermie		
<b>Onderzoeken</b>					
<i>Zeer vaak</i>	<i>Vaak</i>	<i>Soms</i>	<i>Zelden</i>	<i>Zeer zelden</i>	<i>Niet bekend</i>
			Toegenomen creatine fosfokinase in het bloed <sup>14</sup>		

- (1) Zie rubriek 4.4.
- (2) Slaperigheid kan voorkomen, meestal in de eerste twee weken van de behandeling, maar verdwijnt over het algemeen bij voortzetting van de behandeling met quetiapine.
- (3) Asymptomatische verhogingen (standaard veranderd van normaal naar > 3X ULN) van serumtransaminasen (ALAT, ASAT) of gamma-GT-waarden zijn waargenomen bij patiënten die met quetiapine werden behandeld. Deze verhogingen waren meestal reversibel bij voortzetting van de behandeling met quetiapine.
- (4) Net als bij andere antipsychotica met een alpha 1-adrenerge blokkerende werking, veroorzaakt quetiapine vaak orthostatische hypotensie, geassocieerd met duizeligheid, tachycardie en, bij sommige patiënten, syncope, met name in de eerste periode van dosistitratie. (Zie rubriek 4.4.)

- (5) De berekening van de frequentie voor deze bijwerkingen is alleen gebaseerd op postmarketinggegevens.
- (6) Nuchter bloedglucose  $\geq 126$  mg/dl ( $\geq 7,0$  mmol/l) of een niet-nuchter bloedglucose van  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 11,1$  mmol/l) bij ten minste één bepaling.
- (7) Een toename in het optreden van dysfagie bij gebruik van quetiapine ten opzichte van placebo werd alleen waargenomen in de klinische onderzoeken naar bipolaire depressie.
- (8) Gebaseerd op een toename in lichaamsgewicht van  $>7\%$  ten opzichte van de uitgangswaarde. Treedt voornamelijk op in de eerste weken van de behandeling.
- (9) De volgende ontweningsverschijnselen zijn het meest frequent waargenomen bij acute, placebogecontroleerde klinische onderzoeken naar monotherapie, waarbij ontweningsverschijnselen werden geëvalueerd: slapeloosheid, misselijkheid, hoofdpijn, diarree, braken, duizeligheid en prikkelbaarheid. Eén week na het stopzetten van de behandeling was de incidentie van deze bijwerkingen significant afgenomen.
- (10) Triglyceriden  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 2,258$  mmol/l) (patiënten  $\geq 18$  jaar) of  $\geq 150$  mg/dl ( $\geq 1,694$  mmol/l) (patiënten  $<18$  jaar) bij ten minste één bepaling.
- (11) Triglyceriden  $\geq 240$  mg/dl ( $\geq 2,694$  mmol/l) (patiënten  $\geq 18$  jaar) of  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 2,258$  mmol/l) (patiënten  $<18$  jaar) bij ten minste één bepaling. Een toename van LDL-cholesterol van  $\geq 30$  mg/dl ( $\geq 0,769$  mmol/l) is zeer vaak waargenomen. De gemiddelde verandering onder patiënten bij wie sprake was van deze toename, was  $41,7$  mg/dl ( $\geq 1,07$  mmol/l).
- (12) Zie tekst hieronder.
- (13) Trombocyten  $\leq 100 \times 10^9/l$  bij ten minste één bepaling.
- (14) Gebaseerd op in bijwerkingenrapportages uit klinisch onderzoek gemelde verhogingen van de concentratie van creatinefosfokinase in het bloed, die geen verband hielden met het neuroleptisch maligne syndroom.
- (15) Prolactinespiegels (patiënten  $>18$  jaar):  $>20$   $\mu\text{g/l}$  ( $>869,56$  pmol/l) bij mannen;  $>30$   $\mu\text{g/l}$  ( $>1304,34$  pmol/l) bij vrouwen op enig moment.
- (16) Kan tot vallen leiden.
- (17) HDL-cholesterol:  $<40$  mg/dl ( $1,025$  mmol/l) bij mannen;  $<50$  mg/dl ( $1,282$  mmol/l) bij vrouwen op enig moment.
- (18) Toename van de incidentie van patiënten bij wie een verandering optreedt in het QT-interval van  $<450$  msec naar  $\geq 450$  msec met een toename van  $\geq 30$  msec. In placebogecontroleerde onderzoeken met quetiapine zijn de gemiddelde verandering en de incidentie van een verschuiving naar een klinisch significante waarde vergelijkbaar voor patiënten die met quetiapine worden behandeld en patiënten die een placebo krijgen.
- (19) Verandering van  $>132$  mmol/l naar  $\leq 132$  mmol/l bij ten minste één bepaling.
- (20) Er zijn gevallen gerapporteerd van suïcidale gedachten en suïcidaal gedrag gedurende behandeling met quetiapine XR of snel na beëindiging van de behandeling (zie rubriek 4.4 en 5.1).
- (21) Zie rubriek 5.1.
- (22) Bij 11% van de patiënten die met quetiapine werden behandeld was in alle onderzoeken, inclusief open-label vervolgonderzoeken, ten minste één keer sprake van een verlaagd hemoglobine tot  $\leq 13$  g/dL ( $8,07$  mmol/L) bij mannen en tot  $\leq 12$  g/dL ( $7,45$  mmol/L) bij vrouwen. Bij deze patiënten was de gemiddelde maximale verlaging van het hemoglobine op een gegeven tijdstip  $-1,50$  g/dL.
- (23) Deze meldingen kwamen vaak in het kader van tachycardie, duizeligheid, orthostatische hypotensie en/of onderliggende cardiale of luchtwegaandoeningen.
- (24) Op basis van verschuivingen ten opzichte van de uitgangswaarden naar een mogelijk klinisch relevante waarde op een gegeven tijdstip na het vaststellen van de uitgangswaarden in alle onderzoeken. Verschuivingen in totaal  $T_4$ , vrij  $T_4$ , totaal  $T_3$  en vrij  $T_3$  zijn gedefinieerd als  $<0,8 \times \text{LLN}$  (pmol/L) en een verschuiving in de TSH is  $>5$  mIU/L op een gegeven tijdstip.
- (25) Op basis van de toegenomen frequentie van braken bij oudere patiënten ( $\geq 65$  jaar).

- (26) Gebaseerd op verschuiving in neutrofielen van  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  als uitgangswaarde naar  $<0,5 \times 10^9/l$  op enig moment tijdens de behandeling en op basis van patiënten met ernstige neutropenie ( $< 0,5 \times 10^9/l$ ) en infecties in alle klinische onderzoeken met quetiapine (zie rubriek 4.4).
- (27) Gebaseerd op verschuivingen van normale uitgangswaarden naar potentieel klinisch belangrijke waarde op enig moment na de uitgangswaarde in alle studies. Verschuivingen in eosinofielen zijn gedefinieerd als  $>1 \times 10^9$  cellen/l op enig moment.
- (28) Gebaseerd op verschuivingen van normale uitgangswaarden naar potentieel klinisch belangrijke waarde op enig moment na de uitgangswaarde in alle studies. Verschuivingen in WBC's zijn gedefinieerd als  $\leq 3 \times 10^9$  cellen/l op enig moment..
- (29) Op basis van meldingen van het metabool syndroom uit alle klinische onderzoeken met quetiapine.
- (30) Bij sommige patiënten werd in klinische onderzoeken een verslechtering waargenomen van een of meer van de metabole factoren: gewicht, bloedglucose en lipiden (zie rubriek 4.4).
- (31) Zie rubriek 4.6.
- (32) Kan optreden op aanvang, of in de buurt van aanvang, van de behandeling en kan worden geassocieerd met hypotensie en/of syncope. Frequentie is gebaseerd op de bijwerkingen van bradycardia en aanverwante evenementen gerapporteerd in alle klinische studies met quetiapine.
- (33) Gebaseerd op een retrospectieve, niet-gerandomiseerde epidemiologische studie.

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

### Pediatrie populatie

Bij kinderen en adolescenten dient rekening te worden gehouden met dezelfde bijwerkingen zoals hierboven beschreven zijn voor volwassenen. De volgende tabel geeft een overzicht van de bijwerkingen die in een hogere frequentie voorkomen bij kinderen en adolescenten (10 tot 17 jaar) dan bij de volwassen populatie, of bijwerkingen die niet geïdentificeerd zijn voor de volwassen populatie.

**Tabel 2 Bijwerkingen bij kinderen en adolescenten geassocieerd met de behandeling met quetiapine 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 ( $>1/10$ ), vaak ( $>1/100$ ,  $<1/10$ ), soms ( $>1/1.000$ ,  $<1/100$ ), zelden ( $>1/10.000$   $<1/1.000$ ) en zeer zelden ( $<1/10.000$ ).

<b>Endocriene aandoeningen</b>					
<i>Zeer vaak</i>	<i>Vaak</i>	<i>Soms</i>	<i>Zelden</i>	<i>Zeer zelden</i>	<i>Niet bekend</i>
Verhogingen van prolactine <sup>1</sup>					
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>					
<i>Zeer vaak</i>	<i>Vaak</i>	<i>Soms</i>	<i>Zelden</i>	<i>Zeer zelden</i>	<i>Niet bekend</i>
Verhoogde eetlust					
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>					
<i>Zeer vaak</i>	<i>Vaak</i>	<i>Soms</i>	<i>Zelden</i>	<i>Zeer zelden</i>	<i>Niet bekend</i>
Extrapiramidale symptomen <sup>3,4</sup>	syncope				
<b>Bloedvataandoeningen</b>					
<i>Zeer vaak</i>	<i>Vaak</i>	<i>Soms</i>	<i>Zelden</i>	<i>Zeer zelden</i>	<i>Niet bekend</i>
Verhoogde bloeddruk <sup>2</sup>					
<b>Ademhalingsstelsel, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>					
<i>Zeer vaak</i>	<i>Vaak</i>	<i>Soms</i>	<i>Zelden</i>	<i>Zeer zelden</i>	<i>Niet bekend</i>
	Rhinitis				
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>					
<i>Zeer vaak</i>	<i>Vaak</i>	<i>Soms</i>	<i>Zelden</i>	<i>Zeer zelden</i>	<i>Niet bekend</i>

Braken					
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>					
<i>Zeer vaak</i>	<i>Vaak</i>	<i>Soms</i>	<i>Zelden</i>	<i>Zeer zelden</i>	<i>Niet bekend</i>
	prikkelbaarheid 3				

1. Prolactinespiegels (patiënten < 18 jaar): > 20 µg/l (> 869,56 pmol/l) bij jongens; > 26µg/l (> 1130,428 pmol/l) bij meisjes op elk tijdstip. Minder dan 1% van de patiënten had een verhoging van de prolactinespiegel > 100 µg/l.
2. Gebaseerd op verschuivingen boven de klinisch significante drempels (overgenomen van de National Institute of Health criteria) of verhogingen > 20 mmHg voor systolische of > 10 mmHg voor diastolische bloeddruk op elk tijdstip in twee acute (3-6 weken) placebo gecontroleerde onderzoeken bij kinderen en adolescenten.
3. NB: de frequentie is overeenkomstig met de geobserveerde frequentie bij volwassenen, maar kan bij kinderen en adolescenten geassocieerd zijn met andere klinische gevolgen 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 nationale meldsysteem :

#### België

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten  
Afdeling Vigilantie  
EUROSTATION II  
Victor Hortaplein, 40/ 40  
B-1060 Brussel  
Website: [www.fagg.be](http://www.fagg.be)  
e-mail: [adversedrugreactions@fagg-afmps.be](mailto:adversedrugreactions@fagg-afmps.be)

## 4.9 Overdosering

### Symptomen

In het algemeen kwamen de gemelde tekenen en symptomen voor uit een verterking van de bekende farmacologische effecten, zoals slaperigheid en sedatie, tachycardie, hypotensie en anti-cholinerge effecten.

Overdosering kan leiden tot verlenging van het QT-interval, insulten, status epilepticus, rbdomyolyse, onderdrukte ademhaling, urineretentie, verwarring, delirium en/of agitatie, coma en dood. Patiënten met een voorgeschiedenis van een ernstige cardiovasculaire aandoening kunnen een verhoogd risico hebben voor de effecten van een overdosis (zie rubriek 4.4 Ortostatische hypotensie).

### Behandeling van overdosering

Er is geen specifiek antidotum voor quetiapine. In geval van ernstige tekenen dient men de mogelijkheid van de inname van meerdere geneesmiddelen in acht te nemen; intensieve zorgen worden aangeraden, inclusief het aanleggen en onderhouden van vrije luchtwegen, waardoor voldoende zuurstofverzadiging en ventilatie gewaarborgd worden, en het bewaken en ondersteunen van het cardiovasculair systeem.

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

Hoewel het verhinderen van absorptie bij overdosering niet is onderzocht, kan het spoelen van de maag geïndiceerd zijn bij ernstige vergiftiging en indien mogelijk dient dit binnen 1 uur na inname te worden uitgevoerd. De toediening van geactiveerde kool dient te worden overwogen. In gevallen van overdosering met quetiapine, moet refractaire hypotensie met de geschikte maatregelen worden behandeld, zoals intraveneuze vloeistoffen en/of sympathicomimetische middelen. Epinefrine en dopamine moeten worden vermeden, daar bètastimulering de hypotensie kan verergeren in het kader van door quetiapinegeïnduceerde alfablokkade.

Nauwgezet medisch toezicht en monitoring dienen te worden voortgezet totdat de patiënt is hersteld.

## 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 zijn actieve humane metaboliet in het plasma, norquetiapine, gaan een interactie aan met een breed spectrum van neurotransmitter-receptoren. Quetiapine en norquetiapine vertonen affiniteit voor de serotonine (5HT<sub>2</sub>)-receptoren en de dopamine D<sub>1</sub>- en D<sub>2</sub>-receptoren in de hersenen. Het is juist deze combinatie van receptor-antagonisme, waarbij er een hogere selectiviteit is voor 5HT<sub>2</sub>- ten opzichte van D<sub>2</sub>-receptoren, die geacht wordt bij te dragen tot de klinische antipsychotische eigenschappen en tot de geringe neiging van quetiapine om extrapiramidale symptomen (EPS) te veroorzaken, in vergelijking met typische antipsychotica. Quetiapine en norquetiapine hebben geen merkbare affiniteit voor benzodiazepinereceptoren maar een hoge affiniteit voor histaminergische- en alpha<sub>1</sub>receptoren, en een matige tot hoge affiniteit tot meerdere muscarinereceptoren, die mogelijks de anticholinerge (muscarine) effecten kunnen verklaren. De remming van de norepinefrine transporter (NET) en de partiële agonist actie op 5HT<sub>1A</sub> sites door norquetiapine kunnen bijdragen aan het therapeutische effect van quetiapine als antidepressivum.

#### *Farmacodynamische effecten*

Quetiapine is werkzaam in testen op antipsychotische activiteit, zoals de geconditioneerde ontwijkingsrespons. Uit gedragsmetingen of elektrofysiologische metingen blijkt dat quetiapine ook de werking van dopamineagonisten blokkeert en de concentraties van de dopaminemetaboliet verhoogt, wat een neurochemische aanwijzing is voor D<sub>2</sub>-receptorblokkade.

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

#### *Klinische werkzaamheid*

##### Schizofrenie

In drie placebogecontroleerde klinische studies, bij patiënten met schizofrenie, waarin variabele doses quetiapine werden gebruikt, waren er geen verschillen tussen de quetiapine- en placebo-behandelde groepen wat betreft de incidentie van EPS of het gelijktijdig gebruik van anticholinergica. In een placebogecontroleerde studie waarin vaste doses quetiapine over het dosisinterval 75-750 mg/dag werden geëvalueerd, werd geen toename van EPS of gelijktijdig gebruik van anticholinergica gezien. De langdurige doeltreffendheid van quetiapine IR bij de preventie van schizofrene recidieven is niet geverifieerd in geblindeerde klinische onderzoeken. In open-labelonderzoeken bij patiënten met schizofrenie was quetiapine



doeltreffend voor het handhaven van de klinische verbetering tijdens de voortgezette therapie bij patiënten die een initiële respons op de behandeling hadden vertoond, wat wijst op een langdurige doeltreffendheid.

### Bipolaire stoornissen

In vier placebo-gecontroleerde klinische studies, waarin doses van quetiapine tot 800 mg/dag werden geëvalueerd voor de behandeling van matige tot ernstige manische episodes, waarvan twee in monotherapie en twee als combinatiebehandeling met lithium of divalproex, werden er geen verschillen tussen de quetiapine en placebo behandelingsgroepen waargenomen voor wat betreft het optreden van EPS of het gelijktijdig gebruik van anticholinergica.

In de behandeling van matige tot ernstige manische episodes heeft quetiapine, in 2 monotherapie studies, aangetoond doeltreffender te zijn dan placebo om de manische symptomen te verminderen na 3 en 12 weken. Er zijn geen gegevens beschikbaar van lange termijn studies om de doeltreffendheid van quetiapine in de preventie van opeenvolgende manische of depressieve episodes aan te tonen. Gegevens van het gebruik van quetiapine in combinatie met divalproex of lithium bij acute matige tot ernstige manische episodes na 3 en 6 weken zijn beperkt, hoewel een combinatietherapie goed verdragen werd. De gegevens toonden een additief effect in de 3e week. Een tweede studie toonde geen additief effect in de 6e week.

De gemiddelde dosis quetiapine bij patiënten die op de behandeling reageerden bedroeg tijdens de laatste week ongeveer 600 mg/dag en ongeveer 85% van deze patiënten bevonden zich in het dosisinterval van 400-800 mg/dag.

In 4 klinische studies lopende over 8 weken bij patiënten met matige tot ernstige depressieve episodes in bipolaire stoornis I of II, was quetiapine IR 300 mg en 600 mg significant superieur ten opzichte van placebo voor de hoofdmetingen van doeltreffendheid: een gemiddelde verbetering op de MADRS en voor de respons gedefinieerd als een verbetering van minstens 50 % in de MADRS total score ten opzichte van de basislijn. Er werd geen verschil waargenomen qua omvang van het effect tussen patiënten die 300 mg quetiapine IR kregen en patiënten die een dosis van 600 mg kregen.

In de voortzettingfase van 2 van deze studies, werd aangetoond dat een lange termijn behandeling bij patiënten die reageerden op 300 mg of 600 mg quetiapine IR, doeltreffend was in vergelijking met een behandeling met placebo wat betreft de depressieve symptomen, maar niet wat betreft de manische symptomen.

In twee studies met betrekking tot het voorkomen van recurrens, die quetiapine onderzochten in combinatie met stemmingsstabilisatoren bij patiënten met manische, depressieve of gemengde stemmingsepisodes, was de combinatie met quetiapine superieur ten opzichte van een monotherapie met stemmingsstabilisatoren wat betreft de tijd tot recurrens van een stemmingswisseling (manisch, gemengd of depressief). Quetiapine werd 2 maal per dag toegediend tot een totaal van 400 tot 800 mg per dag als combinatiebehandeling met lithium of valproaat.

In een gerandomiseerde studie van 6 weken met lithium en quetiapine XR in vergelijking met placebo en quetiapine XR 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) 11% (79% in de groep die lithium als toevoeging kreeg versus 68% in de groep die placebo als toevoeging kreeg).

In een lange termijn studie (tot een behandelingsduur van 2 jaar) naar de preventie van recurrens bij patiënten met manische-, depressieve- of gemengde stemmingsepisodes was quetiapine superieur aan placebo in het verlengen van de tijd tot recurrens van enige stemmingstoornis (manisch, gemengd of depressief), bij patiënten met een bipolaire-I stoornis. Het aantal patiënten met een stemmingstoornis was respectievelijk 91 (22,5%) in de quetiapinegroep, 208 (51,5%) in de placebogroep en 95 (26,1%) in de groep patiënten die met lithium werden behandeld. Bij het vergelijken van voortgezette behandeling met quetiapine en overschakeling naar lithium bij patiënten die positief reageerden op quetiapine, toonden de resultaten geen

relatie aan tussen overschakeling naar behandeling met lithium en een toename van de tijd tot recurrens van een stemmingsstoornis.

Klinisch onderzoek heeft aangetoond dat quetiapine doeltreffend is in schizofrenie en manie bij tweemaal daagse inname, ook al heeft quetiapine een farmacokinetische halfwaardetijd van ongeveer 7 uur. Dit wordt verder onderbouwd door de gegevens verkregen met behulp van positron-emissie-tomografie (PET), welke voor quetiapine aantoonde dat 5HT<sub>2</sub>- en D<sub>2</sub>-receptoren gedurende 12 uur bezet blijven. De veiligheid en doeltreffendheid van doses groter dan 800 mg/dag werden niet geëvalueerd.

### **Klinische veiligheid**

In korte termijn, placebogecontroleerde klinische onderzoeken bij schizofrenie en bipolaire manie was de verzamelde incidentie van extrapiramidale symptomen vergelijkbaar met die bij placebo (schizofrenie: 7,8% voor quetiapine en 8,0% voor placebo; bipolaire manie: 11,2% voor quetiapine en 11,4% voor placebo). Hogere aantallen extrapiramidale symptomen zijn waargenomen bij patiënten behandeld met quetiapine vergeleken met placebobehandelde patiënten in korte termijn, placebogecontroleerde studies met MDD en bipolaire depressie. In korte termijn, placebogecontroleerde bipolaire depressie studies was de verzamelde incidentie van extrapiramidale symptomen 8,9% voor quetiapine ten opzichte van 3,8% voor placebo. In korte termijn, placebogecontroleerde monotherapie klinische studies bij unipolaire depressie was de verzamelde incidentie van extrapiramidale symptomen 5,4% voor quetiapine XR en 3,2% voor placebo. In een korte termijn, placebogecontroleerde monotherapiestudie bij oudere patiënten met unipolaire depressie was de verzamelde incidentie van extrapiramidale symptomen 9,0% voor quetiapine XR en 2,3% voor placebo. Bij zowel bipolaire depressie als MDD, kwam de incidentie van de individuele bijwerkingen (bv. acathisie, extrapiramidale stoornis, tremor, dyskinesie, dystonie, rusteloosheid, ongewenste spiercontracties, psychomotorische hyperactiviteit en spierstijfheid) in geen enkele behandelgroep boven de 4% uit.

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

Een gerandomiseerde studie van 6 weken met lithium en quetiapine XR in vergelijking met placebo en quetiapine XR bij volwassen patiënten met acute manie toonde aan dat de combinatie van quetiapine XR met lithium leidde tot meer bijwerkingen (63% versus 48% bij quetiapine XR in combinatie met placebo). De veiligheidsresultaten toonden een hogere incidentie van extrapiramidale symptomen, die werden gemeld bij 16,8% van de patiënten die bijkomend lithium kregen en 6,6% van de patiënten in de groep die bijkomend een placebo kreeg. Het merendeel van deze symptomen bestond uit tremor, wat werd gemeld bij 15,6% van de patiënten die bijkomend lithium kregen en bij 4,9% van de patiënten die bijkomend placebo kregen. De incidentie van slaperigheid was hoger in de groep quetiapine XR met toevoeging van lithium (12,7%) in vergelijking met de groep quetiapine XR met toevoeging van placebo (5,5%). Bovendien vertoonde een hoger percentage van de patiënten die lithium als toevoeging kregen (8,0%) een gewichtstoename (<sup>3</sup>7%) aan het einde van de behandeling in vergelijking met patiënten die placebo als toevoeging kregen (4,7%).

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

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

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

De behandeling met quetiapine was geassocieerd met dosisgerelateerde dalingen in de schildklierhormoonspiegels. De incidenties van verschuiving in TSH was 3,2% voor quetiapine versus 2,7% voor placebo. De incidentie van onderlinge, mogelijk klinisch belangrijke verschuivingen van zowel T3 als T4 en TSH in deze onderzoeken was zeldzaam, en de waargenomen veranderingen in de schildklierhormoonspiegels waren niet geassocieerd met klinisch symptomatische hypothyroïdie.

De daling in totaal en vrij T4 was maximaal binnen de eerste zes weken van de behandeling met quetiapine, zonder verdere vermindering tijdens de langdurige behandeling. Voor ongeveer 2/3 van alle gevallen was de stopzetting van de behandeling met quetiapine geassocieerd met een omkering van de effecten op totaal en vrij T4, ongeacht de duur van de behandeling.

#### Cataract / Lensopaciteit

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

#### **Pediatrische populatie**

##### **Klinische veiligheid**

De werkzaamheid en veiligheid van quetiapine werd onderzocht in een 3-weekse placebo gecontroleerde studie voor de behandeling van manie (n=284 patiënten uit Amerika, 10-17 jaar). Ongeveer 45% van de patiënten populatie had aanvullend de diagnose ADHD. Daarnaast werd een 6-weekse placebo gecontroleerde studie voor de behandeling van schizofrenie (n=222 patiënten, 13-17 jaar) uitgevoerd. In beide studies waren patiënten waarvan bekend was dat ze niet reageren op quetiapine uitgesloten. De behandeling met quetiapine werd gestart met 50 mg/dag en op dag 2 verhoogd naar 100 mg/dag; daarna werd de dosis verhoogd naar een target dosis (manie 400-600 mg/dag; schizofrenie 400-800 mg/dag) met verhogingen van 100 mg/dag, in een twee- of driemaal per dag toediening.

In de manie studie was het verschil in LS (Least Square) gemiddelde verandering van baseline in YMRS totale score (actieve min placebo)  $-5,21$  voor quetiapine 400 mg/dag en  $-6,56$  voor quetiapine 600 mg/dag. Responder rates (YMRS verbetering  $\geq 50\%$ ) waren 64% voor quetiapine 400 mg/dag, 58% voor 600 mg/dag en 37% in de placebo arm.

In de schizofrenie studie was het verschil in LS gemiddelde verandering van 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) was superieur aan placebo voor het aantal patiënten dat respons behaalde, gedefiniëerd als <sup>3</sup> 30% reductie van baseline in PANSS totale score. Bij zowel manie als schizofrenie resulteerden hogere doses in numeriek lagere response rates.

In een derde placebogecontroleerde korte termijn studie met quetiapine XR in monotherapie bij kinderen en adolescenten (10-17 jaar) met bipolaire depressie, werd de doeltreffendheid niet aangetoond.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de duur van het effect of over het voorkomen van recurrences in deze patiënten groep.

### Klinische veiligheid

In de hierboven beschreven korte termijn pediatrische 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 voor wat betreft gewichtstoename  $\geq 7\%$  ten opzichte van het lichaamsgewicht bij de baseline in de actieve arm versus de placebogroep waren 17% versus 2,5% in de schizofrenie en bipolaire manie studies en 13,7% versus 6,8% in de bipolaire depressie studie. De percentages van suïcidegerelateerde voorvallen in de actieve arm versus de placebogroep waren 1,4% versus 1,3% in de schizofrenie studie, 1,0% versus 0% in de bipolaire manie studie en 1,1% versus 0% in de bipolaire depressie studie. Tijdens een uitgebreide opvolgingsfase na behandeling in de bipolaire depressie studie, waren er twee bijkomende suïcidegerelateerde voorvallen bij twee patiënten; een van deze patiënten nam op het moment van het voorval quetiapine.

### Veiligheid op lange termijn

Een open label uitbreiding van 26 weken van de acute studies (n=380 patiënten), waarbij quetiapine flexibel gedoseerd werd aan een dosis van 400-800 mg/dag, leverde bijkomende veiligheidsgegevens. Verhogingen van bloeddruk werden gerapporteerd bij kinderen en adolescenten en verhoogde eetlust, extrapiramidale symptomen en verhogingen van serum prolactine werden gerapporteerd met hogere frequenties bij kinderen en adolescenten dan bij volwassen patiënten (zie rubrieken 4.4 en 4.8). Voor wat betreft gewichtstoename, wanneer aangepast voor normale groei op langere termijn, werd een toename van minstens 0,5 standaarddeviatie ten opzichte van de baseline in Body Mass Index (BMI) gebruikt als maat voor een klinisch significante verandering; 18,3% van de patiënten die met quetiapine werden behandeld gedurende minstens 26 weken, voldeden aan dit criterium.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

Quetiapine wordt na orale toediening goed geabsorbeerd en uitgebreid gemetaboliseerd. De biologische beschikbaarheid van quetiapine wordt niet significant beïnvloed door voedselinname. De steady-state molaire peik-concentratie van de actieve metaboliet norquetiapine bedraagt 35% hetgeen waargenomen wordt voor quetiapine. De farmacokinetica van quetiapine en norquetiapine is lineair over het goedgekeurde dosisbereik.

### Distributie

Quetiapine bindt voor ongeveer 83% aan plasma-eiwitten.

### Biotransformatie

Quetiapine wordt uitgebreid gemetaboliseerd door de lever, waarbij minder dan 5% onveranderd wordt uitgescheiden in de urine of de faeces na toediening van radioactief gelabeld quetiapine. Uit *in vitro* onderzoek bleek CYP3A4 het enzym te zijn dat primair verantwoordelijk is voor het cytochroom P450-gemedieerde metabolisme van quetiapine. Norquetiapine wordt voornamelijk gevormd en uitgeschakeld door CYP3A4.

Ongeveer 73% van de radioactiviteit werd uitgescheiden in de urine en 21% in de faeces.

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

### Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd van quetiapine en norquetiapine is respectievelijk ongeveer 7 en 12 uur. Van de gemiddelde molaire doseringsfractie van vrij quetiapine en de actieve menselijk plasmametaboliet norquetiapine wordt < 5% uitgescheiden in de urine.

### Speciale populaties

#### *Geslacht*

De farmacokinetiek van quetiapine verschilt niet tussen mannen en vrouwen.

#### *Ouderen*

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

#### *Gestoorde nierfunctie*

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

#### *Gestoorde leverfunctie*

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

### **Pediatrische populatie**

Farmacokinetische gegevens zijn verzameld bij 9 kinderen in de leeftijd van 10-12 jaar en bij 12 adolescenten, die een steady-state behandeling hadden van 400 mg quetiapine tweemaal daags. De dosis-normaliseerde plasmaspiegels bij steady-state van de uitgangsverbinding quetiapine waren bij kinderen en adolescenten (10-17jaar) over het algemeen vergelijkbaar met die van volwassenen, terwijl de C<sub>max</sub> in kinderen aan de bovenkant van de geobserveerde range van volwassenen was. De AUC en de C<sub>max</sub> voor de actieve metaboliet, norquetiapine, waren hoger, respectievelijk ongeveer 62% en 49% in kinderen (10-12 jaar), en respectievelijk 28% en 14% in adolescenten (13-17 jaar) in vergelijking met volwassenen.

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

In verschillende in vitro en in vivo genotoxiciteitsstudies kon geen genotoxiciteit aangetoond worden. Bij proefdieren werden bij een klinisch relevant blootstellingsniveau de volgende afwijkingen gezien, die voornamelijk niet bevestigd zijn in het langdurig klinisch onderzoek.

Bij ratten is pigment depositie in de schildklier waargenomen; bij *Cynomolgus* apen is folliculaire schildklier hypertrofie, een daling in plasma T3 waarden, een afgenomen hemoglobine-waarde en een afgenomen aantal rode en witte bloedcellen waargenomen; en in honden lensopaciteit en cataract (Voor cataract / lensopaciteit zie rubriek 5.1).

In een embryo-foetale toxiciteitstudie bij konijnen was er een hogere incidentie van carpale/tarsale flexura bij foetussen. Dit effect trad op in combinatie met zichtbare effecten bij de moeder zoals verminderde gewichtstoename. Deze effecten werden waargenomen bij maternale blootstellingsniveaus die ongeveer 4 keer hoger waren dan de maximale therapeutische dosis voor de mens. De relevantie van deze bevinding voor de mens is niet bekend.

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

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### *Tabletkern*

Natriumcroscarmellose  
Colloïdaal watervrij silica  
Fumaarzuur  
Ethylcellulose  
Magnesiumstearaat

#### *Tabletomhulsel*

Hypromellose  
Hydroxypropylcellulose  
Macrogol 8000  
Titaandioxide (E171)  
Geel ijzeroxide (E172): alleen 25 mg en 100 mg  
Rood ijzeroxide (E172): alleen 25 mg

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

HDPE-flessen :  
2 jaar (25 mg, 100 mg, 200 mg en 300 mg)

PVC/PVDC/aluminium blisterverpakkingen :  
3 jaar (25 mg, 100 mg, 200 en 300 mg)

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

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

#### *25 mg:*

PVC/PVDC/aluminium blisterverpakkingen met 6, 30 en 60 tabletten.  
HDPE-flessen met een blauwe PP-schroefdop met 30 en 100 tabletten.

#### *100 mg:*

PVC/PVDC/aluminium blisterverpakkingen met 60 tabletten.  
HDPE-flessen met een blauwe PP-schroefdop met 30 en 100 tabletten.

#### *200 mg en 300 mg:*

PVC/PVDC/aluminium blisterverpakkingen met 60 en 100 tabletten.  
HDPE-flessen met een blauwe PP-schroefdop met 30 en 100 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

Geen bijzondere vereisten.

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

Apotex Europe B.V.  
Archimedesweg 2, 2333 CN Leiden  
Nederland

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

Quetiapine Apotex 25 mg filmomhulde tabletten: BE383424 (blisterverpakking) – BE383433 (fles)  
Quetiapine Apotex 100 mg filmomhulde tabletten: BE383442 (blisterverpakking) – BE383451 (fles)  
Quetiapine Apotex 200 mg filmomhulde tabletten: BE383476 (blisterverpakking) – BE383485 (fles)  
Quetiapine Apotex 300 mg filmomhulde tabletten: BE383494 (blisterverpakking) – BE383503 (fles)

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

Datum van eerste verlenging van de vergunning: 12/05/2011  
Datum van laatste hernieuwing: 04/09/2013

**10. DATUM VAN HERZIENING / GOEDKEURING VAN DE TEKST**

Datum van herziening van de tekst: 05/2020  
Datum van goedkeuring van de tekst: 07/2020