SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Quetiapin Sandoz 25 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 25 mg quetiapine (als fumaraat)
Hulpstof met bekend effect
Elke filmomhulde tablet bevat 16,05 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

25 mg filmomhulde tabletten:
Zalmkleurige, ronde (diameter van ongeveer 6,0 mm) filmomhulde tabletten.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Quetiapin Sandoz is geïndiceerd voor de behandeling van:
- 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 ernstige depressieve episodes bij bipolaire stoornis
  - voor de preventie van hernieuwd optreden van manische of depressieve episodes bij patiënten met een bipolaire stoornis, die eerder reeds gereageerd hebben op een behandeling met quetiapine.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering
Voor elke indicatie bestaan er verschillende toedieningsschema's. Er moet dan ook voor worden gezorgd dat de patiënten duidelijke informatie krijgen over de juiste dosis voor hun aandoening.

Volwassenen
Voor de behandeling van schizofrenie:
Voor de behandeling van schizofrenie moet Quetiapin Sandoz tweemaal per dag worden toegediend. De totale dagdosering voor de eerste 4 dagen behandeling is 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 per dag. Afhankelijk van de klinische respons en de tolerantie van de individuele patiënt, kan de dosering worden aangepast tot 150 - 750 mg per dag.

Voor de behandeling van matige tot ernstige manische episoden bij een bipolaire stoornis:
Voor de behandeling van manische episoden gepaard met een bipolaire stoornis moet Quetiapin

Sandoz tweemaal per dag worden toegediend. De totale dagdosering voor de eerste 4 dagen behandeling is 100 mg (dag 1), 200 mg (dag 2), 300 mg (dag 3) en 400 mg (dag 4). Bij de verdere aanpassing van de dosis tot 800 mg per dag tegen dag 6 mag de dosering met niet meer dan 200 mg per dag worden verhoogd.
De dosering kan worden aangepast afhankelijk van de klinische respons en de tolerantie van de individuele patiënt, binnen de vork van 200 tot 800 mg per dag. De gebruikelijke doeltreffende dosering bedraagt 400 tot 800 mg per dag.

Voor de behandeling van ernstige depressieve episoden bij een bipolaire stoornis:
Quetiapin Sandoz moet eenmaal per dag worden toegediend bij het slapengaan. De totale dagdosering voor de eerste 4 dagen behandeling is 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 geen extra voordelen waargenomen in de 600 mg-groep in vergelijking met de 300 mg-groep (zie rubriek 5.1). Bepaalde patiënten zouden echter wel baat kunnen vinden bij een dosering van 600 mg. Doseringen van meer dan 300 mg moeten worden gestart door artsen die ervaring hebben met de behandeling van bipolaire stoornis. In geval van tolerantieproblemen werd in klinische studies aangetoond dat bij bepaalde patiënten een verlaging van de dosering tot een minimum van 200 mg kan worden overwogen.

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

<u>Ouderen</u>
Net zoals met andere antipsychotica is voorzichtigheid geboden bij gebruik van Quetiapin Sandoz bij ouderen, vooral tijdens de initiële toedieningsperiode. Eventueel moet de dosering trager worden verhoogd en moet een lagere dagdosering worden gegeven dan bij jongere patiënten, afhankelijk van de klinische respons en de tolerantie van de individuele patiënt. De gemiddelde plasmaklaring van quetiapine was 30-50% lager bij oudere proefpersonen dan bij 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.

<u>Nierinsufficiëntie</u>
De dosering hoeft niet te worden aangepast bij patiënten met nierinsufficiëntie.

<u>Leverinsufficiëntie</u>
Quetiapine wordt in sterke mate gemetaboliseerd door de lever. Daarom is voorzichtigheid geboden bij gebruik van Quetiapin Sandoz bij patiënten met een bekende leverinsufficiëntie, vooral tijdens de initiële toedieningsperiode. Bij patiënten met een bekende leverinsufficiëntie moet worden gestart met 25 mg per dag. De dosis moet dagelijks worden verhoogd met 25 - 50 mg per dag tot de doeltreffende dosis, afhankelijk van de klinische respons en de tolerantie van de individuele patiënt.

<u>Pediatrische populatie</u>
Quetiapin Sandoz 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.

<u>Opmerking</u>
Voor doseringen die niet haalbaar/praktisch zijn met deze geneesmiddelen bestaan er andere

producten die een grotere hoeveelheid quetiapine bevatten.

Wijze van toediening
Quetiapin Sandoz mag met of zonder voedsel worden toegediend.

4.3 Contra-indicaties

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

Concomitante toediening van cytochroom P450 3A4remmers zoals hiv-proteaseremmers, antimycotische azolderivaten, erythromycine, clarithromycine en nefazodon is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Aangezien er verschillende indicaties voor quetiapine bestaan, moet het veiligheidsprofiel worden bekeken rekening houdende met de diagnose bij de patiënt en de toegediende dosering.

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 naast het bekende veiligheidsprofiel zoals gezien bij volwassenen (zie rubriek 4.8) bepaalde bijwerkingen vaker optreden 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 vastgesteld die niet is opgetreden in studies bij volwassenen (stijging van de bloeddruk). Bij kinderen en adolescenten zijn ook veranderingen van de schildklierfunctietests waargenomen.

De veiligheid op lange termijn van een behandeling met quetiapine wat de groei en de rijping betreft, werd overigens niet gedurende langer dan 26 weken onderzocht. Lange termijn implicaties voor cognitieve- en gedragsontwikkeling zijn onbekend.

In placebogecontroleerde klinische studies bij kinderen en adolescente patiënten veroorzaakte quetiapine een hogere incidentie van extrapiramidale symptomen (EPS) dan de placebo bij de behandeling van schizofrenie, bipolaire manie en bipolaire depressie (zie rubriek 4.8).

Suïcide/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 aandoeningen waarvoor quetiapine wordt voorgeschreven, kunnen ook gepaard gaan met een verhoogd risico op aan zelfmoord gerelateerde gebeurtenissen. Bovendien kunnen die aandoeningen samen voorkomen met episoden van depressie in engere zin. Bij de behandeling van patiënten met andere psychiatrische aandoeningen moeten dan ook dezelfde voorzorgen worden nageleefd als bij de behandeling van patiënten met episoden van depressie in engere zin.

Patiënten met een voorgeschiedenis van aan zelfmoord gerelateerde gebeurtenissen of patiënten die significante zelfmoordgedachten vertonen voor de start van de behandeling, lopen een hoger risico op zelfmoordgedachten of -pogingen en moeten zorgvuldig worden gevolgd tijdens de behandeling. Bij een meta-analyse van placebogecontroleerde klinische studies met antidepressiva bij volwassen patiënten met psychiatrische stoornissen werd bij patiënten jonger dan 25 jaar een hoger risico op zelfmoordgedrag waargenomen met antidepressiva dan met de placebo.

Een nauwgezette supervisie van patiënten en vooral van patiënten die een hoog risico lopen, is vereist tijdens de behandeling, vooral in het begin van de behandeling en na verandering van de dosering. Patiënten (en de hulpverleners van patiënten) moeten weten dat ze moeten letten op een eventuele klinische verergering, zelfmoordgedrag of -gedachten en ongewone veranderingen van het gedrag en dat ze onmiddellijk medisch advies moeten vragen als dergelijke symptomen optreden.

In kortere, placebogecontroleerde klinische studies bij patiënten met een bipolaire stoornis met episoden van ernstige depressie werd een hoger risico op aan zelfmoord gerelateerde gebeurtenissen waargenomen bij jongvolwassenen (jonger dan 25 jaar) die werden behandeld met quetiapine, dan bij die in de placebogroep (respectievelijk 3,0% en 0%). Een populatie-gebaseerde retrospectieve studie met quetiapine voor de behandeling van patiënten met episoden van ernstige depressie liet een verhoogd risico zien van zelfverwonding en zelfmoord bij patiënten met een leeftijd tussen 25 en 64 jaar, zonder voorgeschiedenis van zelfverwonding tijdens het gebruik van quetiapine met andere antidepressiva.

Metabool risico
Vanwege het waargenomen risico op verslechtering van het metabool profiel, waaronder veranderingen in gewicht, bloedglucose (zie hyperglycemie) en lipiden, waargenomen in klinische studies, dienen de metabole parameters van de patiënten geëvalueerd te worden bij de aanvang van behandeling en dienen deze parameters regelmatig gecontroleerd te worden tijdens de behandeling. Indien de parameters verslechteren, dient dit op een geschikte klinische manier behandeld te worden (zie ook rubriek 4.8).

Extrapiramidale symptomen
In placebogecontroleerd klinisch onderzoek bij volwassen patiënten werd quetiapine geassocieerd met een hogere incidentie van extrapiramidale symptomen (EPS) vergeleken met placebo bij patiënten behandeld voor ernstige depressie bij een bipolaire stoornis (zie rubrieken 4.8 en 5.1).

Het gebruik van quetiapine werd in verband gebracht met de ontwikkeling van akathisie, die wordt gekenmerkt door een subjectief onaangename of hinderlijke rusteloosheid, bewegingsdrang en niet kunnen blijven stilzitten of -staan. De kans daarop is groter tijdens de eerste weken van de behandeling. Bij patiënten die die symptomen ontwikkelen, kan een verhoging van de dosering schadelijk zijn.

Tardieve dyskinesie
Als er zich tekenen en symptomen van tardieve dyskinesie voordoen, moet dosisverlaging of beëindiging van de behandeling met quetiapine overwogen worden. De symptomen van tardieve dyskinesie kunnen erger worden of zich zelfs ontwikkelen na stopzetten 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 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 werd in verband gebracht met orthostatische hypotensie en daarmee samenhangende duizeligheid (zie rubriek 4.8). Net zoals slaperigheid treedt die bijwerking gewoonlijk op tijdens de initiële periode van verhoging van de dosering. Dat zou het optreden van accidentele verwonding (vallen) kunnen verhogen, vooral bij ouderen. Daarom moeten patiënten de raad krijgen om voorzichtig te zijn tot ze de mogelijke effecten van de medicatie kennen.

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

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

Convulsies
In gecontroleerde klinische studies was er geen verschil in de incidentie van epilepsieaanvallen tussen de patiënten die werden behandeld met quetiapine, en de patiënten in de placebogroep. Er zijn geen gegevens over de incidentie van epilepsieaanvallen bij patiënten met een voorgeschiedenis van epilepsie. Net zoals met andere antipsychotica is voorzichtigheid geboden bij de behandeling van patiënten met een voorgeschiedenis van convulsies (zie rubriek 4.8).

Maligne neurolepticasyndroom
Er zijn meldingen geweest van een maligne neurolepticasyndroom bij behandeling met antipsychotica zoals quetiapine (zie rubriek 4.8). Klinische verschijnselen zijn hyperthermie, verstoorde geestestoestand, spierrigiditeit, autonome instabiliteit en een verhoogd creatinekinasegehalte. In dat geval moet quetiapine worden stopgezet en moet een geschikte medische behandeling worden gegeven.

Serotoninesyndroom
Gelijktijdige toediening van Quetiapin Sandoz 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 x 10^9/l) werd gerapporteerd in klinische studies met quetiapine. De meeste gevallen van ernstige neutropenie hebben zich voorgedaan de eerste maanden na de start van de behandeling met quetiapine. Er was geen duidelijke relatie met de dosering. In het postmarketingonderzoek werd duidelijk dat sommige gevallen fataal waren. Mogelijke risicofactoren

van neutropenie zijn een laag aantal witte bloedcellen (WBC) voor behandeling en een voorgeschiedenis van medicamenteuze neutropenie. Soms werd het echter ook vastgesteld bij patiënten zonder eerdere risicofactoren. Quetiapine moet worden stopgezet bij patiënten met $< 1,0 \times 10^9$ neutrofielen/l. Patiënten moeten worden geobserveerd op tekenen en symptomen van infectie en het aantal neutrofielen moet worden gevolgd (tot het hoger is dan $1,5 \times 10^9$/l) (zie rubriek 5.1).

Neutropenie moet worden overwogen bij patiënten die een infectie vertonen of koorts hebben, vooral bij afwezigheid van duidelijke risicofactoren en moet worden beschouwd als klinisch relevant.

Patiënten moet aanbevolen worden om het onmiddellijk te melden wanneer er tekenen/symptomen optreden die overeenkomen met agranulocytose of infectie (bv. koorts, een gevoel van zwakheid, lusteloosheid of een pijnlijke keel) op eender welk tijdstip tijdens de behandeling met quetiapine. Bij zulke patiënten moet er onmiddellijk een WBC- en absolute neutrofielentelling (ANC) uitgevoerd worden, zeker wanneer er geen predisponerende factoren aanwezig zijn.

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

Interacties
Zie rubriek 4.5.

Concomitant gebruik van quetiapine en een sterke inductor van leverenzymen zoals carbamazepine of fenytoïne verlaagt de plasmaconcentraties van quetiapine aanzienlijk, wat invloed kan hebben op de doeltreffendheid van de behandeling met quetiapine. Bij patiënten die een inductor van leverenzymen krijgen, mag een behandeling met quetiapine enkel worden gestart als de arts vindt dat de voordelen van quetiapine opwegen tegen de risico's van stopzetting van de leverenzyminductor. Het is belangrijk dat eventuele veranderingen van de inductor geleidelijk plaatsvinden en dat dat geneesmiddel zo nodig wordt vervangen door een geneesmiddel dat de leverenzymen niet induceert (bv. natriumvalproaat).

Gewicht
Gewichtstoename is gerapporteerd bij patiënten die werden behandeld met quetiapine en moet worden gecontroleerd en behandeld indien klinisch geïndiceerd conform de richtlijnen voor de gebruikte antipsychotica (zie rubrieken 4.8 en 5.1).

Hyperglykemie
Er zijn zeldzame meldingen geweest van hyperglykemie en/of ontwikkeling of exacerbatie van diabetes, soms met ketoacidose of coma, met inbegrip van enkele fatale gevallen (zie rubriek 4.8). In sommige gevallen werd een voorafgaande stijging van het lichaamsgewicht gerapporteerd, wat een predisponerende factor kan zijn. Een geschikte klinische monitoring wordt aanbevolen in overeenstemming met de richtlijnen voor de gebruikte antipsychotica. Alle patiënten die worden behandeld met een antipsychoticum, waaronder quetiapine, moeten worden geobserveerd op tekenen en symptomen van hyperglykemie (zoals polydipsie, polyurie, polyfagie en zwakte) en patiënten met diabetes mellitus of met risicofactoren voor diabetes mellitus moeten regelmatig worden gemonitord op verergering van de glucosecontrole. Het gewicht moet regelmatig worden gecontroleerd.

Lipiden
Een stijging van de triglyceriden, LDL- en totale cholesterol, en vermindering van HDL-cholesterol werd waargenomen in klinische studies met quetiapine (zie rubriek 4.8). Veranderingen in de lipiden moeten worden behandeld indien klinisch geïndiceerd.

Verlenging van het QT-interval
In klinische studies en bij gebruik conform de SPK veroorzaakte quetiapine geen persisterende verlenging van het absolute QT-interval. Post-marketing werd QT-verlenging gerapporteerd met quetiapine bij therapeutische dosissen (zie rubriek 4.8) en bij overdosering (zie rubriek 4.9). Net zoals met andere antipsychotica is voorzichtigheid geboden als quetiapine wordt voorgeschreven bij patiënten met een hart- en vaatziekte of een familiale geschiedenis van QT-verlenging. Voorzichtigheid is ook geboden als quetiapine samen wordt voorgeschreven ofwel met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QTc-interval verlengen, of met concomitante antipsychotica, vooral bij ouderen, bij patiënten met een congenitaal lang-QT-syndroom, congestief hartfalen, hypertrofie van het hart, hypokaliëmie of hypomagnesiëmie (zie rubriek 4.5).

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

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

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

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

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

In een meta-analyse van atypische antipsychotica werd gerapporteerd dat oudere patiënten met een met dementie samenhangende psychose een hoger overlijdensrisico lopen dan met een placebo. In twee placebogecontroleerde studies van 10 weken met quetiapine in diezelfde patiëntenpopulatie (n=710; gemiddelde leeftijd: 83 jaar; spreiding: 56-99 jaar) bedroeg de mortaliteit bij de met quetiapine behandelde patiënten 5,5% versus 3,2% in de placebogroep. De patiënten in die studies zijn gestorven aan allerhande oorzaken, die strookten met wat in die populatie kan worden verwacht.

Oudere patiënten met de ziekte van Parkinson/parkinsonisme
Een populatie-gebaseerde retrospectieve studie met quetiapine voor de behandeling van patiënten met MDD liet een verhoogd risico zien op overlijden tijdens het gebruik van quetiapine bij patiënten boven de 65 jaar. Deze associatie was er niet nadat patiënten met de ziekte van Parkinson uit de analyse waren verwijderd. Voorzichtigheid is geboden wanneer 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 darmobstructie
Constipatie is een risicofactor voor darmobstructie. Constipatie en darmobstructie werden gemeld bij gebruik van quetiapine (zie rubriek 4.8), waaronder fatale gevallen bij patiënten met een hoger risico op intestinale obstructie, onder wie patiënten die gelijktijdig meerdere geneesmiddelen krijgen die de darmmotiliteit verlagen, en/of die constipatiesymptomen wellicht niet melden. Patiënten met intestinale obstructie/ileus moeten nauwlettend worden gevolgd en moeten dringende zorg krijgen.

Veneuze trombo-embolie (VTE)
Er zijn bij gebruik van antipsychotica gevallen van veneuze trombo-embolie (VTE) gemeld. Aangezien patiënten onder behandeling met antipsychotica zich vaak presenteren met bestaande risicofactoren voor veneuze trombo-embolie, 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 werd gerapporteerd in klinische studies en tijdens de postmarketingbewaking. De gevallen die tijdens de postmarketingbewaking werden gerapporteerd, vertoonden niet allemaal vertekenende risicofactoren, maar veel patiënten vertoonden toch factoren waarvan bekend is dat ze pancreatitis kunnen veroorzaken, zoals verhoogde triglyceriden (zie rubriek 4.4), galstenen en alcoholconsumptie.

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

Verkeerd gebruik en misbruik
Er zijn gevallen van verkeerd gebruik en misbruik gemeld. Voorzichtigheid is mogelijk nodig bij het voorschrijven van quetiapine aan patiënten met een voorgeschiedenis van alcohol- of drugsmisbruik.

Quetiapin Sandoz bevat natrium
Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

Quetiapin Sandoz bevat lactose
Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

Wees voorzichtig bij het gebruik van quetiapine in combinatie met serotonerge geneesmiddelen,

zoals MAO-remmers, selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's), serotonine-noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's) of tricyclische antidepressiva, aangezien het risico op serotoninesyndroom, een potentieel levensbedreigende aandoening, verhoogd is (zie rubriek 4.4).

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

Cytochroom P450 (CYP) 3A4 is het belangrijkste enzym dat verantwoordelijk is voor het door cytochroom P450 gemedieerde metabolisme van quetiapine. In een interactiestudie bij gezonde vrijwilligers veroorzaakte concomitante toediening van quetiapine (dosis van 25 mg) met ketoconazol, een CYP3A4-remmer, een 5- tot 8-voudige stijging van de AUC van quetiapine. Daarom is concomitant gebruik van quetiapine en CYP3A4-remmers gecontra-indiceerd. Het wordt ook niet aanbevolen om pompelmoessap te drinken gedurende de behandeling met quetiapine.

In een studie waarin de farmacokinetiek van quetiapine bij herhaalde toediening werd onderzocht voor en tijdens behandeling met carbamazepine (een bekende leverenzyminductor), verhoogde gelijktijdige toediening van carbamazepine de klaring van quetiapine significant. 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; maar bij sommige patiënten werd een sterker effect gezien. Als gevolg van die interactie kunnen de plasmaconcentraties dalen, wat invloed kan hebben op de doeltreffendheid van de behandeling met quetiapine. Gelijktijdige toediening van quetiapine en fenytoïne (een geneesmiddel dat eveneens de microsomale enzymen induceert) verhoogde de klaring van quetiapine sterk met ongeveer 450%. Bij patiënten die een geneesmiddel krijgen dat de leverenzymen induceert, mag een behandeling met quetiapine enkel worden gestart als de arts vindt dat de voordelen van quetiapine opwegen tegen de risico’s van stopzetting van de leverenzyminductor. Het is belangrijk dat eventuele veranderingen van de inductor geleidelijk plaatsvinden en dat dat geneesmiddel zo nodig wordt vervangen door een geneesmiddel dat de leverenzymen niet induceert (bv. natriumvalproaat) (zie rubriek 4.4).

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

De farmacokinetiek van quetiapine werd niet significant beïnvloed door gelijktijdige toediening van de antipsychotica risperidon en haloperidol. Concomitant gebruik van quetiapine en thioridazine verhoogde 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 verlengde afgifte versus placebo en quetiapine verlengde afgifte bij volwassen patiënten met een acute manie, werd een hogere incidentie van extrapiramidale bijwerkingen (vooral tremor), slaperigheid en gewichtstoename waargenomen in de groep die werd behandeld met lithium en quetiapine, dan in de groep die werd behandeld met quetiapine plus een placebo (zie rubriek 5.1).

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

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

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

Er zijn gevallen gerapporteerd van fout positieve uitkomsten bij enzymatische immunoassays voor metadon en tricyclische antidepressiva bij patiënten die quetiapine innamen. Het wordt aanbevolen twijfelachtige screeningresultaten van een immunoassay te bevestigen met een geschikte chromatografische techniek.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Eerste trimester
De beperkte hoeveelheid gepubliceerde gegevens over zwangere vrouwen (d.i. tussen 300 tot 1 000 zwangerschapsuitkomsten) die blootgesteld waren, waaronder ook individuele meldingen en enkele observatiestudies, suggereren geen verhoogd risico op misvormingen door de behandeling. Op basis van de beschikbare gegevens kan er echter geen definitieve conclusie getrokken worden.
Dierenstudies hebben een reproductieve toxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3).
Daarom mag quetiapine tijdens de zwangerschap alleen worden gebruikt als de voordelen opwegen tegen de potentiële risico's.

Derde trimester
Na zwangerschappen waarin quetiapine werd gebruikt, werden neonatale ontwenningssymptomen waargenomen. Pasgeborenen die tijdens het derde trimester van de zwangerschap werden blootgesteld aan antipsychotica (waaronder quetiapine), lopen een risico op bijwerkingen zoals extrapiramidale en/of dervingssymptomen, waarvan de ernst en de duur na de bevalling kunnen variëren. Er zijn gevallen gerapporteerd van agitatie, hypertonie, hypotonie, tremor, slaperigheid, respiratoire distress en voedingsstoornis. Daarom moeten pasgeboren zorgvuldig worden gevolgd.

Borstvoeding
Gebaseerd op zeer beperkte gegevens uit gepubliceerde rapporten over quetiapine-uitscheiding tijdens borstvoeding, blijkt uitscheiding van quetiapine bij therapeutische doses onverenigbaar. Als gevolg van een gebrek aan betrouwbare gegevens, moet een beslissing worden genomen om ofwel borstvoeding ofwel de quetiapinetherapie stop te zetten met overweging van het voordeel van borstvoeding voor het kind of het voordeel van de therapie voor de vrouw.

Vruchtbaarheid
De bijwerkingen van quetiapine op de menselijke vruchtbaarheid werden niet geëvalueerd. Bijwerkingen met betrekking tot verhoogde prolactineniveaus werden opgemerkt bij ratten. Niettemin zijn deze niet relevant bij mensen (zie rubriek 5.3).

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

Aangezien quetiapine vooral inwerkt op het centrale zenuwstelsel, kan quetiapine interfereren met activiteiten waarbij geestelijke alertheid vereist is. Daarom moeten patiënten de raad krijgen niet te rijden en geen machines te bedienen tot de individuele gevoeligheid daarvoor bekend is.

4.8 Bijwerkingen

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

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

Tabel 1: bijwerkingen geassocieerd met quetiapinebehandeling

Bij de evaluatie van bijwerkingen worden de volgende frequenties gebruikt:
Zeer vaak: (≥ 1/10)
Vaak: (≥ 1/100 tot < 1/10)
Soms: (≥ 1/1 000 tot < 1/100)
Zelden: (≥ 1/10 000 tot < 1/1 000)
Zeer zelden: (< 1/10 000)
Niet bekend: (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Bijwerkingen op basis van system/orgaanklassen en frequentie		
MedDRA-systeem-/orgaanklasse	**Frequentie**	**Bijwerkingen**
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	**Zeer vaak**	gedaald hemoglobinegehalte [22]
	Vaak	leukopenie [1,28], gedaald aantal neutrofielen, verhoogd aantal eosinofielen [27]
	Soms	neutropenie [1], trombocytopenie, anemie, gedaald aantal bloedplaatjes[13]
	Zelden	agranulocytose [26]
Immuunsysteemaandoeningen	**Soms**	overgevoeligheid (waaronder allergische huidreacties)
	Zeer zelden	anafylactische reactie [5]
Endocriene aandoeningen	**Vaak**	hyperprolactinemie[15] , daling van het totale T_4 [24], daling van het vrije T_4 [24], daling van het totale T_3 [24], stijging van TSH [24]
	Soms	daling van het vrije T_3 [24], hypothyreoïdie [21]
	Zeer zelden	ongepaste secretie van antidiuretisch hormoon
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	**Zeer vaak**	stijging van de serumtriglyceriden [10, 30], stijging van de totale cholesterolconcentratie (overwegend LDL-cholesterol) [11, 30], daling van de HDL-cholesterol [17, 30], gewichtstoename [8, 30]
	Vaak	verhoogde eetlust, bloedglucose verhoogd tot hyperglykemische spiegels [6, 30]
	Soms	hyponatriëmie [19], diabetes mellitus[1,5] , verergering van bestaande diabetes
	Zelden	metaboolsyndroom[29]
Psychische stoornissen	**Vaak**	abnormale dromen en nachtmerries, zelfmoordgedachten en -gedrag[20]
	Zelden	slaapwandelen en verwante reacties zoals spreken tijdens de slaap en aan de slaap gerelateerde eetstoornis
Zenuwstelselaandoeningen	**Zeer vaak**	duizeligheid [4, 16], somnolentie [2, 16], hoofdpijn, extrapiramidale symptomen[1, 21]
	Vaak	dysartrie
	Soms	convulsies [1], restless-legssyndroom, tardieve dyskinesie [1,5] , Syncope[4, 16], verwarde toestand
Oogaandoeningen	**Vaak**	wazig zicht
Hartaandoeningen	**Vaak**	tachycardie [4], hartkloppingen[23]
	Soms	QT-verlenging [1, 12, 18], bradycardie[32]
	Niet bekend	Cardiomyopathie, myocarditis
Bloedvataandoeningen	**Vaak**	orthostatische hypotensie [4, 16]
	Zelden	veneuze trombo-embolie [1]
	Niet bekend	Beroerte[33]
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	**Vaak**	dyspneu[23]
	Soms	rinitis
Maag-darmstelselaandoeningen	**Zeer vaak**	droge mond
	Vaak	constipatie, dyspepsie, braken[25]
	Soms	dysfagie [7]
	Zelden	pancreatitis [1] , Intestinale obstructie/ileus
Lever- en galaandoeningen	**Vaak**	stijging van de serumalanineaminotransaminasen (ALT)[3], stijging van de gamma-GT-spiegel[3]
	Soms	stijging van de serumaspartaataminotransaminasen (AST)[3]

	Zelden	geelzucht [5], hepatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	**Zeer zelden**	angio-oedeem [5], Stevens-Johnsonsyndroom [5]
	Niet bekend	toxische epidermale necrolyse, erythema multiforme, acuut gegeneraliseerd pustuleus exantheem (AGEP), Geneesmiddelrash met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), Cutane vasculitis
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	**Zeer zelden**	rhabdomyolyse
Nier- en urinewegaandoeningen	**Soms**	blaasretentie
Zwangerschap, perinatale periode en puerperium	**Niet bekend**	neonataal dervingssyndroom [31]
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	**Soms**	seksuele disfunctie
	Zelden	priapisme, galactorroe, zwelling van de borsten, menstruatiestoornis
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	**Zeer vaak**	ontwenningssymptomen[1,9]
	Vaak	lichte asthenie, perifeer oedeem, prikkelbaarheid, pyrexie
	Zelden	maligne neurolepticasyndroom [1], hypothermie
Onderzoeken	**Zelden**	toegenomen creatine fosfokinase in het bloed [14]

(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 BLN onverschillig wanneer) van de serumtransaminasen (ALT, AST) of de gamma-GT-spiegels werd waargenomen bij sommige patiënten die quetiapine kregen. De stijging was gewoonlijk reversibel bij voortzetting van de behandeling met quetiapine.
(4) Net zoals andere antipsychotica met alfa$_1$-adrenoceptorblokkerende werking veroorzaakt quetiapine vaak orthostatische hypotensie met duizeligheid, tachycardie en bij sommige patiënten een syncope, vooral tijdens de initiële periode van verhoging van de dosering (zie rubriek 4.4).
(5) Bij de berekening van de frequentie van die medicamenteuze bijwerkingen werd alleen uitgegaan van postmarketinggegevens.
(6) Nuchtere glykemie ≥ 126 mg/dl (≥ 7,0 mmol/l) of een niet-nuchtere glykemie ≥ 200 mg/dl (≥ 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 > 7% toename in lichaamsgewicht ten opzichte van de uitgangswaarde. Treedt vooral op tijdens de eerste weken van de behandeling bij volwassenen.
(9) De volgende ontwenningssymptomen werden het vaakst waargenomen in acute placebogecontroleerde klinische studies met quetiapine in monotherapie waarin ontwenningssymptomen werden geëvalueerd: insomnia, nausea, hoofdpijn, diarree, braken, duizeligheid en prikkelbaarheid. De incidentie van die reacties daalde significant 1 week na stopzetting van de behandeling.
(10) Triglyceriden ≥ 200 mg/dl (≥ 2,258 mmol/l) (patiënten ≥ 18 jaar) of ≥ 150 mg/dl (/≥1,694 mmol/l) (patiënten < 18 jaar) op ten minste één moment.
(11) Cholesterol ≥ 240 mg/dl (≥ 6,2064 mmol/l) (patiënten ≥ 18 jaar) of 200 mg/dl (≥ 5,172 mmol/l) (patiënten < 18 jaar) op ten minste één moment. Een verhoging van LDL-cholesterol van ≥ 30 mg/dl (≥ 0,769 mmol/l) werd zeer vaak waargenomen. De gemiddelde wijzigingen onder patiënten die deze verhoging hadden was 41,7 mg/dl (≥ 1,07 mmol/l).
(12) Zie onderstaande tekst.
(13) Bloedplaatjes ≤ 100 x 10^9/l op ten minste één moment.
(14) Gebaseerd op de rapportering van bijwerkingen in de klinische studies, wordt de toename van creatine fosfokinase in het bloed niet geassocieerd met een maligne neuroleptica syndroom.
(15) Prolactinespiegels (patiënten > 18 jaar): > 20 µg/l (> 869,56 pmol/l) bij mannen; > 30µg/l (> 1304,34 pmol/l) bij vrouwen op elk tijdstip.
(16) Kan leiden tot vallen.
(17) HDL-cholesterol: < 40 mg/dl (1,025 mmol/l) bij mannen ; < 50 mg/dl (1,282 mmol/l) bij vrouwen op elk moment.
(18) De incidentie van patiënten met een QTc verschuiving van < 450 msec tot ≥ 450 msec met een verhoging van ≥ 30 msec. In placebo-gecontroleerde studies met quetiapine, is de gemiddelde wijziging en de incidentie van patiënten die een verschuiving hebben naar een klinisch significant niveau similair tussen quetiapine en placebo.
(19) Verschuiving van >132 mmol/l naar ≤132 mmol/l bij minstens één meting.
(20) Er zijn gevallen van zelfmoordgedachten en -gedrag gerapporteerd tijdens behandeling met quetiapine of vroeg na stopzetting van de behandeling (zie rubrieken 4.4 en 5.1).
(21) Zie rubriek 5.1.
(22) Een daling van het hemoglobinegehalte tot ≤ 13 g/dl (8,07 mmol/l) bij mannen en ≤ 12 g/dl (7,45 mmol/l) bij vrouwen bij minstens één bloedafname werd waargenomen bij 11% van de patiënten die met quetiapine werden behandeld in alle studies met inbegrip van de open extensies. Bij die patiënten bedroeg de gemiddelde maximale daling van het hemoglobinegehalte onverschillig wanneer -1,50 g/dl.

(23) Die rapporten betroffen vaak een setting van tachycardie, duizeligheid, orthostatische hypotensie en/of onderliggende ziekte van het hart of het ademhalingsapparaat.
(24) Op grond van verschuivingen van een normale beginwaarde naar een potentieel klinisch belangrijke waarde op een of ander tijdstip na de start van de studie in alle studies. Verschuivingen van het totale T_4, het vrije T_4, het totale T_3 en het vrije T_3 worden gedefinieerd als < 0,8 x LLN (pmol/l) en een verschuiving in TSH als > 5 mIE/l op eender welk tijdstip.
(25) Gebaseerd op de verhoogde frequentie van braken bij oudere patiënten (≥ 65 jaar).
(26) Gebaseerd op de wijziging in neutrofielen van > = 1,5 x 10^9/l bij baseline tot < 0,5 x 10^9/l op eender welk moment tijdens de behandeling en gebaseerd op patiënten met ernstige neutropenie (< 0,5 x 10^9/l) en infectie tijdens alle klinische onderzoeken met quetiapine (zie rubriek 4.4).
(27) Gebaseerd op een verschuiving van een normale beginwaarde tot een potentieel klinisch belangrijke waarde onverschillig wanneer na de start in alle studies. Een verschuiving van het aantal eosinofielen wordt gedefinieerd als > 1 x 10^9 cellen/l op eender welk tijdstip.
(28) Gebaseerd op een verschuiving van een normale beginwaarde tot een potentieel klinisch belangrijke waarde onverschillig wanneer na de start in alle studies. Een verschuiving van het aantal WBC wordt gedefinieerd als ≤ 3 x 10^9 cellen/l op eender welk tijdstip.
(29) Gebaseerd op rapporten van metaboolsyndroom in alle klinische studies met quetiapine.
(30) Bij sommige patiënten werd een verergering van meer dan één van de metabole factoren (gewicht, bloedglucose en lipiden) waargenomen in klinische studies (zie rubriek 4.4).
(31) Zie rubriek 4.6.
(32) Kan optreden bij of kort na het starten van de behandeling en kan gepaard gaan met hypotensie en/of syncope. Frequentie gebaseerd op rapporten van bradycardie en daarmee samenhangende evenementen als bijwerkingen in alle klinische studies met quetiapine.
(33) Op basis van één retrospectieve, niet-gerandomiseerde, epidemiologische studie.

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

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

Pediatrische populatie
Bij kinderen en adolescenten dient rekening te worden gehouden met dezelfde bijwerkingen zoals hierboven beschreven zijn voor volwassenen. De volgende tabel (Tabel 2) vat de bijwerkingen samen die met een hogere frequentie optreden bij kinderen en adolescente patiënten (10-17 jaar) dan bij volwassenen, of bijwerkingen die niet zijn waargenomen bij volwassenen.

Tabel 2: bijwerkingen bij kinderen en adolescenten geassocieerd met quetiapinebehandeling die in een hogere frequentie voorkomen dan bij volwassenen of bijwerkingen die niet geïdentificeerd zijn voor de volwassen populatie

Bij de evaluatie van bijwerkingen worden de volgende frequenties gebruikt:
Zeer vaak: (≥ 1/10)
Vaak: (≥ 1/100 tot < 1/10)
Soms: (≥ 1/1 000 tot < 1/100)
Zelden: (≥ 1/10 000 tot < 1/1 000)
Zeer zelden: (< 1/10 000)
Niet bekend: (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Bijwerkingen op basis van system/orgaanklassen en frequentie		
Systeem/orgaanklassen	**Frequentie**	**Bijwerkingen**
Endocriene aandoeningen	**Zeer vaak**	toenamen in prolactine[1]
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	**Zeer vaak**	verhoogde eetlust
Zenuwstelselaandoeningen	**Zeer vaak**	extrapiramidale symptomen[3,4]
	Vaak	syncope
Bloedvataandoeningen	**Zeer vaak**	verhoging van bloeddruk[2]
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	**Vaak**	rinitis
Maag-darmstelselaandoeningen	**Zeer vaak**	braken

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	**Vaak**	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 klinisch significante drempels (overgenomen van de National Institute of Health criteria) of verhogingen >20 mmHg voor systolische of >10 mmHg voor diastolische blooddruk 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 de prikkelbaarheid bij kinderen en adolescenten kan 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 Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, www.fagg.be, Afdeling Vigilantie: Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg-afmps.be.

4.9 Overdosering

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

Overdosis kan leiden tot QT-verlenging, aanvallen, epileptische toestand, rhabdomyolysis, ademhalingsdepressie, blaasretentie, confusie, delirium en/of agitatie, 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
Er is geen specifiek antidotum voor quetiapine. In geval van ernstige tekenen moet de mogelijkheid van inname van meerdere geneesmiddelen worden overwogen en worden intensive-careprocedures aanbevolen waaronder het vrijmaken en -houden van de luchtwegen, zorgen voor een adequate oxigenatie en beademing en monitoring en ondersteuning van het cardiovasculaire systeem.

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

Hoewel de preventie van absorptie bij overdosering niet werd onderzocht, kan maagspoeling geïndiceerd zijn bij ernstige vergiftiging en moet zo mogelijk worden uitgevoerd binnen één uur na inname. De toediening van actieve kool moet worden overwogen.

In geval van overdosering van quetiapine moet refractaire hypotensie worden behandeld met geschikte maatregelen zoals intraveneuze vloeistof en/of sympathicomimetica. Adrenaline en dopamine moeten worden vermeden omdat bètastimulering de hypotensie in het kader van door quetiapine veroorzaakte alfablokkade kan verergeren.

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antipsychotica, diazepines, oxazepines en thiazepines
ATC-code: N05A H04

Werkingsmechanisme
Quetiapine is een atypisch antipsychoticum. Quetiapine en de actieve humane plasmametaboliet norquetiapine gaan interacties aan met een brede waaier van neutrotransmitterreceptoren. Quetiapine en norquetiapine hebben affiniteit voor $5HT_2$-serotonine- en D_1- en D_2-dopaminereceptoren in de hersenen. Het is die combinatie van receptorantagonisme met een hogere selectiviteit voor $5HT_2$- dan voor D_2- 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 opmerkelijke affiniteit voor benzodiazepinereceptoren, maar een hoge affiniteit voor histaminergische en adrenergische alfa-1-receptoren en matige affiniteit voor adrenergische alfa-2-receptoren. Quetiapine heeft ook een lage tot geen affiniteit voor muscarinereceptoren, terwijl norquetiapine een matige tot hoge affiniteit heeft voor verscheidene muscarinereceptoren, die mogelijks de anti-cholinerge (muscarine) effecten kunnen verklaren. Remming van NET en gedeeltelijke agonistenactie op 5HT 1A locaties door norquetiapine kunnen mogelijk bijdragen aan de therapeutische werkzaamheid van quetiapine als een antidepressivum.

Farmacodynamische effecten
Quetiapine is actief in tests voor antipsychotische activiteit zoals geconditioneerde ontwijking. Het blokkeert ook de werking van dopamineagonisten bij gedragstests of elektrofysiologisch onderzoek en verhoogt de concentraties van dopaminemetabolieten, een neurochemische index van D_2-receptorblokkade.

In preklinische tests die een voorspellende waarde hebben voor EPS, is quetiapine niet zoals standaardantipsychotica en heeft het een atypisch profiel. Quetiapine veroorzaakt geen overgevoeligheid van D_2-dopaminereceptoren na chronische toediening. Quetiapine veroorzaakt maar een lichte katalepsie bij doseringen die de D_2-dopaminereceptoren doeltreffend blokkeren. Quetiapine vertoont selectiviteit voor het limbische systeem: het veroorzaakt na chronische toediening een depolarisatieblokkade van de mesolimbische, maar niet van de nigrostriatale dopaminehoudende neuronen. Quetiapine veroorzaakt zeer weinig dystonie na acute en chronische toediening bij Cebusapen die met haloperidol werden gesensibiliseerd of geen medicatie kregen (zie rubriek 4.8).

Klinische doeltreffendheid
Schizofrenie
In drie placebogecontroleerde klinische studies bij patiënten met schizofrenie die wisselende doseringen van quetiapine kregen, waren er geen verschillen in de incidentie van EPS of concomitant gebruik van anticholinergica tussen de quetiapinegroep en de placebogroep. In een placebogecontroleerde studie waarin quetiapine werd onderzocht in een vaste dosering van 75 tot 750 mg/dag, waren er geen aanwijzingen van een toename van EPS of het gebruik van concomitante anticholinergica. De efficiëntie van quetiapine met onmiddellijke afgifte op lange termijn bij de preventie van relaps van schizofrenie werd niet geëvalueerd in blinde klinische studies. In open studies bij patiënten met schizofrenie was quetiapine efficiënt bij het handhaven van de klinische verbetering tijdens verdere behandeling bij patiënten die aanvankelijk op de behandeling hadden gereageerd. Dat getuigt van een zekere efficiëntie op lange termijn.

Bipolaire stoornis
In vier placebogecontroleerde klinische studies waarin quetiapine werd onderzocht in doseringen tot 800 mg/dag bij de behandeling van matige tot ernstige manische episoden, telkens twee in monotherapie en in combinatietherapie met lithium of divalproex, waren er geen verschillen in de incidentie van EPS of concomitant gebruik van anticholinergica tussen de quetiapinegroep en de

placebogroep.

Bij de behandeling van matige tot ernstige manische episoden verminderden de manische symptomen na 3 en 12 weken in twee monotherapiestudies meer met quetiapine dan met de placebo. Er zijn geen gegevens van langetermijnstudies die aantonen dat quetiapine doeltreffend is bij de preventie van latere manische of depressieve episoden. De gegevens over quetiapine in combinatie met divalproex of lithium bij acute matige tot ernstige manische episoden na 3 en 6 weken zijn beperkt. De combinatietherapie werd echter goed verdragen. De gegevens wezen op een additief effect na 3 weken. In een tweede studie werd geen additief effect waargenomen na 6 weken.

De gemiddelde mediane dosering van quetiapine tijdens de laatste week bij de responders was ongeveer 600 mg/dag en ongeveer 85% van de responders kreeg een dosering van 400 tot 800 mg/dag.

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

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

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

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

In een lange-termijn studie (tot een behandelingsduur van 2 jaar) naar de preventie van recurrens bij patiënten met manische-, depressieve- of gemengde stemmingsepisodes bleek quetiapine superieur aan placebo in het verlengen van de tijd tot recurrens van enige stemmingsstoornis (manisch, gemengd of depressief), bij patiënten met een bipolaire-I stoornis. Het aantal patiënten met een stemmingsstoornis was respectievelijk 91 (22,5%) in de 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.

In klinische studies werd aangetoond dat quetiapine tweemaal per dag doeltreffend is bij schizofrenie en manie, hoewel quetiapine een farmacokinetische halfwaardetijd heeft van ongeveer 7 uur. Dat wordt verder ondersteund door de gegevens van een studie met positronemissietomografie (PET), waarin werd aangetoond dat quetiapine de $5HT_2$- en D_2-receptoren bezet gedurende 12 uur. De

veiligheid en de doeltreffendheid van doseringen hoger dan 800 mg/dag werden niet aangetoond.

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 klinische studies bij depressie in engere zin en bipolaire depressie was de incidentie van extrapiramidale symptmen hoger bij de patiënten die werden behandeld met quetiapine, dan bij de patiënten die werden behandeld met de placebo. In korte, placebogecontroleerde studies bij bipolaire depressie was de totale incidentie van extrapiramidale symptomen 8,9% met quetiapine en 3,8% met de placebo. In korte, placebogecontroleerde klinische studies in monotherapie bij depressie in engere zin was de totale incidentie van extrapiramidale symptomen 5,4% met quetiapine met verlengde afgifte en 3,2% met de placebo. In een korte, placebogecontroleerde studie in monotherapie bij oudere patiënten met een depressie in engere zin was de totale incidentie van extrapiramidale symptomen 9,0% met quetiapine met verlengde afgifte en 2,3% met de placebo. Zowel bij bipolaire depressie als bij depressie in engere zin was de incidentie van afzonderlijke bijwerkingen (bijv. akathisie, extrapiramidale stoornis, tremor, dyskinesie, dystonie, rusteloosheid, onwillekeurige spiercontracties, psychomotorische hyperactiviteit en spierrigiditeit) in geen enkele behandelingsgroep hoger dan 4%.

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

Een gerandomiseerde studie van 6 weken met lithium en quetiapine verlengde afgifte versus placebo en quetiapine verlengde afgifte bij volwassen patiënten met een acute manie, wees erop dat de combinatie van quetiapine verlengde afgifte met lithium meer bijwerkingen veroorzaakte (63% versus 48% met quetiapine verlengde afgifte in combinatie met placebo). De veiligheidsresultaten wezen op een hogere incidentie van extrapiramidale symptomen: 16,8% in de lithiumgroep en 6,6% in de placebogroep. Het ging daarbij merendeels om een tremor (15,6% bij de patiënten in de lithiumgroep en 4,9% bij de patiënten in de placebogroep). De incidentie van slaperigheid was hoger in de groep die werd behandeld met quetiapine verlengde afgifte en lithium (12,7%), dan bij de patiënten die werden behandeld met quetiapine verlengde afgifte en een placebo (5,5%). Ook was het percentage patiënten met een gewichtstoename ≥ 7% op het einde van de behandeling hoger in de lithiumgroep (8,0%) dan in de placebogroep (4,7%).

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

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

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

Een behandeling met quetiapine resulteerde in een dosisgebonden daling van de schildklierhormoonspiegels. De incidentie van verschuiving van de TSH-spiegel was 3,2% met quetiapine en 2,7% met de placebo. De incidentie van wederzijdse, potentieel klinisch belangrijke verschuivingen van de spiegels van T_3 of T_4 én TSH in die studies was laag en de waargenomen veranderingen van de schildklierhormoonspiegels gingen niet gepaard met een klinisch symptomatische hypothyreoïdie.
De daling van het totale en het vrije T_4 was maximaal tijdens de eerste zes weken behandeling met quetiapine, zonder verdere daling tijdens een langetermijnbehandeling. In ongeveer 2/3 van de gevallen ging stopzetting van de behandeling met quetiapine gepaard met een verdwijnen van de effecten op het totale en het vrije T_4, ongeacht de duur van de behandeling.

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

Pediatrische populatie
Klinische doeltreffendheid
De werkzaamheid en veiligheid van Quetiapin Sandoz werdonderzocht 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 Quetiapin Sandoz uitgesloten. De behandeling met Quetiapin Sandoz werd gestart met 50 mg/dag en op dag 2 verhoogd naar 100 mg/dag; daarna werd de doses verhoogd naar een target doses (manie 400-600 mg/dag; schizofrenie 400-800 mg/dag) met verhogingen van 100 mg/dag, in een twee of driemaal per dag toedienning.

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 Quetiapin Sandoz 400 mg/dag en –6,56 voor Quetiapin Sandoz 600 mg/dag. Responder rates (YMRS verbetering ≥50%) waren 64% voor Quetiapin Sandoz 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 Quetiapin Sandoz 400 mg/dag en –9,29 voor Quetiapin Sandoz 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 ≥ 30% reductie van baseline in PANSS totale score. Bij zowel manie als schizofrenie resulteerde hogere doses in numeriek lagere response rates.

In een derde, korte, placebogecontroleerde studie met quetiapine verlengde afgifte in monotherapie bij kinderen en adolescente patiënten (10-17 jaar) met een bipolaire depressie werd geen werkzaamheid aangetoond.

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

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

Veiligheid op lange termijn
Een 26 weken open label verlenging van de acute studies (n=380 patiënten), met een flexibele dosering van Quetiapin Sandoz van 400-800 mg/dag, leverden additionele veiligheidsgegevens. Verhogingen van bloeddruk zijn gerapporteerd bij kinderen en adolescenten en verhoogde eetlust, extrapiramidale symptomen en verhogingen van serum prolactine zijn met hogere frequenties gerapporteerd bij kinderen en adolescenten dan bij volwassen patiënten (zie rubrieken 4.4 en 4.8). Na correctie voor de normale groei op langere termijn werd een stijging van de body mass index (BMI) met minstens 0,5 standaarddeviaties ten opzichte van de beginwaarde gebruikt als maat van een klinisch significante verandering van het gewicht. 18,3% van de patiënten die gedurende minstens 26 weken met quetiapine werden behandeld, voldeed aan dat criterium.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Quetiapine wordt na orale toediening goed geabsorbeerd 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 de plasmaproteïnen.

Biotransformatie
Quetiapine wordt sterk door de lever gemetaboliseerd. Na toediening van radioactief gemerkt quetiapine maakt de moederstof minder dan 5% uit van het onveranderd medicamenteus materiaal in de urine of de feces. In *in-vitro*-onderzoeken werd aangetoond dat CYP3A4 het primair verantwoordelijke enzym 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 geëxcreteerd 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 en andere geneesmiddelen zal resulteren in een klinisch significante medicamenteuze

remming van het door cytochroom P450 gemedieerde metabolisme van het andere geneesmiddel. In dierexperimenteel onderzoek is vastgesteld dat quetiapine cytochroom P450-enzymen kan induceren. In een specifieke interactiestudie bij psychotische patiënten werd echter geen toename van de cytochroom P450-activiteit waargenomen 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 bij de mens actieve plasmametaboliet norquetiapine wordt < 5% geëxcreteerd in de urine.

Speciale populaties
Geslacht
De kinetiek van quetiapine verschilt niet tussen mannen en vrouwen.

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

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

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

Pediatrische 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-genormaliseerde plasmaspiegels bij steady-state van de uitgangsverbinding quetiapine waren bij kinderen en adolescenten (10-17 jaar) over het algemeen gelijk aan die van volwassenen, terwijl C_{max} in kinderen aan de bovenkant van de geobserveerde range van volwassenen was. De AUC en C_{max} 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 een reeks *in-vitro*- en *in-vivo*genotoxiciteitsstudies waren er geen aanwijzingen van genotoxiciteit. Bij proefdieren werden bij een klinisch relevante blootstelling de volgende afwijkingen gezien, die evenwel nog niet werden bevestigd in langlopende klinische studies:
Bij ratten werd pigmentafzetting in de schildklier waargenomen; bij cynomolgusapen werden hypertrofie van de folliculaire cellen van de schildklier, een daling van de plasmaconcentraties van T_3, een gedaalde hemoglobineconcentratie en een daling van het aantal rode en witte bloedcellen waargenomen; en bij honden lensopaciteiten en cataract. (Voor cataract/lensopaciteiten zie rubriek 5.1).

In een embryofoetaal toxiciteitonderzoek bij konijnen was de foetale incidentie van carpale/tarsale flexura verhoogd. Dit effect ontstond in de aanwezigheid van openlijke maternale effecten zoals verminderde toename van lichaamsgewicht. Deze effecten werden zichtbaar bij maternale

blootstellingniveaus gelijk of licht boven die van mensen bij de humane maximale therapeutische dosis. De relevantie van deze bevinding voor de mens is niet bekend.

Tijdens een vruchtbaarheidsstudie bij ratten kon een marginale afname van de mannelijke vruchtbaarheid en schijnzwangerschap, langdurige perioden van diestrus, toenemende precoïtale intervallen en een vermindering van zwangerschappen bij ratten, worden opgemerkt. Deze effecten hebben betrekking tot de verhoogde prolactineniveaus en zijn niet onmiddellijk verenigbaar met mensen als gevolg van de verschillen tussen diersoorten wat de hormonale reproductiecontrole betreft.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern van de tablet:
Calciumwaterstoffosfaatdihydraat
Cellulose, microkristallijne
Lactosemonohydraat
Magnesiumstearaat
Povidon (K 29/32)
Gehydrateerd colloïdaal siliciumdioxide
Natriumzetmeelglycolaat, type A

Filmomhulling:
Hypromellose
Lactosemonohydraat
Macrogol 4000
Titaandioxide (E 171)
Rood ijzeroxide (E 172)
Geel ijzeroxide (E 172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

[Blister]
4 jaar

[Fles]
3 jaar

Houdbaarheid na eerste opening van de fles:
6 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De filmomhulde tabletten zijn verpakt in PVC/PVDC/Aluminium blisterverpakking of in PVC/PE/PVDC/Aluminium blisterverpakking en zitten in een doos of zijn verpakt in een HDPE-fles met een PP-schroefdop met droogmiddel.

Quetiapin Sandoz 25 mg filmomhulde tabletten:
Verpakkingsgrootten: 6, 10, 14, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 100x1 [geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakking] of 120 filmomhulde tabletten.
HDPE-flessen met een PP-schroefdop met 50, 60, 100, 250 of 500 filmomhulde tabletten

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

6.6 Instructies voor verwijdering

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Sandoz nv/sa
Hermeslaan 1H
1831 Machelen

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

25 mg: BE356571 – BE356587

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 december 2009
Datum van hernieuwing van de vergunning: 27 maart 2018

10. DATUM VAN HERZIENING/GOEDKEURING VAN DE TEKST

Datum van herziening van de tekst: 02/2026
Goedkeuringsdatum FAGG: 05/2026