SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Quetiapin Sandoz 100 mg filmomhulde tabletten
Quetiapin Sandoz 200 mg filmomhulde tabletten
Quetiapin Sandoz 300 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg quetiapine (als fumaraat).
Hulpstof met bekend effect
Elke filmomhulde tablet bevat 21,7 mg lactose (als monohydraat).

Elke filmomhulde tablet bevat 200 mg quetiapine (als fumaraat).
Hulpstof met bekend effect
Elke filmomhulde tablet bevat 43,4 mg lactose (als monohydraat).

Elke filmomhulde tablet bevat 300 mg quetiapine (als quetiapinefumaraat).
Hulpstof met bekend effect:
Elke filmomhulde tablet bevat 65,2 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

100 mg filmomhulde tabletten:
Gele, ronde (diameter ongeveer 8,8 mm) filmomhulde tabletten met breukstreep aan één kant.
De tablet kan worden verdeeld in vier gelijke doses.

200 mg filmomhulde tabletten:
Witte, ronde (diameter ongeveer 11,5 mm) filmomhulde tabletten met breukstreep aan één kant.
De tablet kan worden verdeeld in vier gelijke doses.

300 mg filmomhulde tabletten:
Witte, ovale (ongeveer 18 mm lang en 8,8 mm brede) filmomhulde tabletten met breukstreep aan beide kanten.
De tablet kan worden verdeeld in twee gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Quetiapin Sandoz 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 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 dagelijkse dosis voor de eerste 4 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 moet de dosis getitreerd worden tot het gebruikelijke werkzame dosisbereik van 300 tot 450 mg per dag. Afhankelijk van de klinische reactie en de verdraagbaarheid voor de individuele patiënt kan de dosis aangepast worden binnen het bereik van 150 tot 750 mg per dag.

Voor de behandeling van matige tot ernstige manische episodes 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 dagelijkse dosis voor de eerste 4 dagen van de therapie is 100 mg (dag 1), 200 mg (dag 2), 300 mg (dag 3) en 400 mg (dag 4). Verdere dosisaanpassingen tot 800 mg/dag tot dag 6 moeten doorgevoerd worden met stappen niet groter dan 200 mg/dag.
De dosis kan aangepast worden afhankelijk van de klinische reactie en de verdraagbaarheid voor de individuele patiënt, binnen het bereik van 200 tot 800 mg/dag. De gebruikelijke werkzame dosis ligt binnen het bereik van 400 tot 800 mg/dag.

Voor de behandeling van ernstige depressieve episodes bij een bipolaire stoornis:
Quetiapin Sandoz moet eenmaal per dag worden toegediend bij het slapengaan. De totale dagelijkse dosis voor de eerste 4 dagen van de therapie is 50 mg (dag 1), 100 mg (dag 2), 200 mg (dag 3) en 300 mg (dag 4). De aanbevolen dagelijkse dosis is 300 mg.
In klinisch onderzoek werd er geen extra nut waargenomen in de groep op 600 mg vergeleken met de groep op 300 mg (zie rubriek 5.1). Individuele patiënten kunnen nut ondervinden van een dosis van 600 mg. Doses groter dan 300 mg moet gestart worden door artsen met ervaring in de behandeling van bipolaire stoornissen. Bij individuele patiënten heeft klinisch onderzoek uitgewezen dat een dosisverlaging tot een minimum van 200 mg in geval van problemen met tolerantie overwogen kan worden.

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.

Ouderen
Zoals met andere antipsychotica moet Quetiapin Sandoz voorzichtig gebruikt worden bij ouderen, vooral tijdens de opstartperiode. Het kan zijn dat de dosistitratie trager doorgevoerd moet worden, en dat de dagelijkse therapeutische dosis lager moet zijn dan die gebruikt bij jongere patiënten, afhankelijk van de klinische respons en de verdraagbaarheid voor de individuele patiënt. De gemiddelde plasmaklaring van quetiapine lag 30 - 50% lager bij ouderen vergeleken met jongere patiënten.

De werkzaamheid en veiligheid zijn niet bepaald bij patiënten boven 65 jaar met depressieve episodes in het kader van bipolaire stoornissen.

Nierinsufficiëntie
De dosis hoeft niet te worden aangepast bij patiënten met nierfalen.

Leverinsufficiëntie
Quetiapine wordt verregaand gemetaboliseerd door de lever. Daarom moet Quetiapin Sandoz voorzichtig gebruikt worden bij patiënten met een bekende leverinsufficiëntie, vooral tijdens de opstartperiode. Patiënten met een bekende leverinsufficiëntie moeten starten met 25 mg per dag. De dosis moet dagelijks verhoogd worden met stappen van 25 - 50 mg per dag tot een doeltreffende dosis, afhankelijk van de klinische respons en de verdraagbaarheid voor de individuele patiënt.

Pediatrische patiënten
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.

Opmerking
Voor doses die niet mogelijk/praktisch zijn met deze geneesmiddelen bestaan er andere quetiapineproducten met een lagere sterkte.

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

4.3 Contra-indicaties

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

Gelijktijdige toediening van remmers van cytochroom P450 3A4, zoals hiv-proteaseremmers, azolantimycotica, 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 patiënten
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.

Daarnaast zijn de lange termijn veiligheidsimplicaties van de behandeling met quetiapine op de groei en maturiteit niet onderzocht langer dan 26 weken. 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).

Zelfmoord/suïcidale gedachten of klinische verergering
Depressie bij een bipolaire stoornis gaat gepaard met een verhoogd risico op suïcidaal denken, zelfverminking en zelfdoding (voorvallen die verband houden met zelfdoding). Dit risico houdt aan tot beduidende remissie wordt bereikt. Aangezien er geen verbetering zou kunnen optreden tijdens de eerste paar weken van de behandeling of langer, moeten de patiënten nauwlettend worden gevolgd tot een verbetering wordt waargenomen. De algemene klinische ervaring met alle antidepressieve therapieën is dat het risico op zelfdoding kan toenemen in de vroege stadia van het herstel.

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
De quetiapinebehandeling is geassocieerd met slaperigheid en aanverwante symptomen, zoals sedatie (zie rubriek 4.8). In klinisch onderzoek voor de behandeling van patiënten met een bipolaire depressie, begonnen deze symptomen gewoonlijk binnen de eerste 3 dagen van de behandeling en waren ze overwegend licht tot matig in intensiteit. Bij patiënten die ernstige slaperigheid ondervinden kan vaker contact nodig zijn gedurende minstens 2 weken vanaf het begin van de slaperigheid, of tot de symptomen verbeteren en het kan zijn dat beëindiging van de behandeling overwogen moet worden.

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.

Quetiapine moet voorzichtig gebruikt worden bij patiënten met bekende cardiovasculaire aandoeningen, cerebrovasculaire aandoeningen, of andere toestanden die de mogelijkheid van hypotensie vergroten. Een dosisverlaging of een geleidelijkere titratie moet overwogen worden als ls 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.

Toevallen
In gecontroleerd klinisch onderzoek was er geen verschil in de incidentie van toevallen bij patiënten behandeld met quetiapine of een placebo. Er zijn geen gegevens over de incidentie van epilepsieaanvallen bij patiënten met een voorgeschiedenis van epilepsie. Net als met andere antipsychotica is voorzichtigheid aanbevolen bij de behandeling van patiënten met een voorgeschiedenis van toevallen (zie rubriek 4.8).

Maligne antipsychoticasyndroom
Antipsychotische behandelingen, ook met quetiapine, zijn in verband gebracht met het maligne antipsychoticasyndroom (zie rubriek 4.8). De klinische tekenen omvatten hyperthermie, veranderde

geestestoestand, spierstijfheid, autonome instabiliteit en stijging in creatinefosfokinase. In dit geval moet de behandeling met quetiapine tabletten stopgezet worden en de geschikte medische behandeling gegeven worden.

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 (neutrofielentelling $<0,5 \times 10^9$/l) is gemeld in klinisch onderzoek met quetiapine. De meeste gevallen van ernstige neutropenie traden op binnen een paar maanden na de aanvang van de therapie met quetiapine. Er was schijnbaar geen verband met de dosis. De ervaring na het in de handel brengen wijst uit dat sommige gevallen fataal waren. Mogelijke risicofactoren voor neutropenie omvatten bestaande lage aantallen witte bloedcellen (WBC) en voorgeschiedenis van door geneesmiddelen veroorzaakte neutropenie. Soms werd het echter ook vastgesteld bij patiënten zonder eerdere risicofactoren. De behandeling met quetiapine moet stopgezet worden bij patiënten met een neutrofielentelling $<1,0 \times 10^9$/l. De patiënten moeten onder toezicht gehouden worden voor tekenen en symptomen van infectie en het aantal neutrofielen moet gevolgd worden (tot ze hoger zijn 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 actieve 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.

Bij gelijktijdig gebruik van quetiapine met een sterke leverenzyminductor, zoals carbamazepine of fenytoïne, daalt de plasmaconcentratie van quetiapine aanzienlijk en dit kan de werkzaamheid van quetiapine beïnvloeden. Bij patiënten die een leverenzyminductor krijgen mag de quetiapinebehandeling alleen opgestart worden als de arts oordeelt dat de voordelen van quetiapine opwegen tegen de risico's van stoppen met de leverenzyminductor. Het is belangrijk dat elke verandering in de inductor geleidelijk gebeurt, en dat deze zo nodig vervangen wordt door een niet-inductor (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
Stijgingen in triglyceriden, LDL- en totale cholesterol, en vermindering van HDL-cholesterol zijn waargenomen in klinisch onderzoek met quetiapine (zie rubriek 4.8). Lipidenstijgingen moeten behandeld worden volgens de klinische voorschriften.

Verlenging van het QT-interval
In klinisch onderzoek en bij gebruik in overeenstemming met de SPK is quetiapine niet geassocieerd met een aanhoudende verlenging in 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 als met andere antipsychotica is voorzichtigheid geboden bij het voorschrijven van quetiapine aan patiënten met cardiovasculaire aandoeningen of een familiale voorgeschiedenis van verlenging van het QT-interval. Ook is voorzichtigheid geboden als quetiapine wordt voorgeschreven ofwel met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QTc-interval verlengen, of met gelijktijdige antipsychotica, vooral bij ouderen, bij patiënten met congenitaal lang QT-syndroom, congestief hartfalen, harthypertrofie, hypokaliëmie of hypomagnesiëmie (zie rubriek 4.5).

Cardiomyopathie en myocarditis
Cardiomyopathie en myocarditis zijn gemeld in klinische studies en tijdens ervaringen na het in de handel brengen (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 één 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 binnen 6 weken na het starten van de behandeling met quetiapine op. 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
Acuut ontwenningssymptomen zoals slapeloosheid, misselijkheid, hoofdpijn, diarree, braken, duizeligheid, en prikkelbaarheid zijn beschreven na plotse stopzetting van de behandeling met quetiapine. Geleidelijke afbouw over een periode van ten minste één tot twee weken is raadzaam (zie rubriek 4.8).

Oudere patiënten met psychose als gevolg van dementie
Quetiapine is niet goedgekeurd voor de behandeling van patiënten met psychose als gevolg van dementie.

Er is een stijging met ongeveer een factor 3 waargenomen in het risico op cerebrovasculaire bijwerkingen in gerandomiseerde placebogecontroleerde onderzoeken in de dementiepopulatie met sommige atypische antipsychotica. Het mechanisme achter dit hogere risico is niet bekend. Een hoger risico kan niet uitgesloten worden voor andere antipsychotica of andere patiëntenpopulaties. Quetiapine moet voorzichtig gebruikt worden bij patiënten met risicofactoren voor een beroerte.

In een meta-analyse van atypische antipsychotica is gemeld dat oudere patiënten met psychose als gevolg van dementie een hoger risico liepen op overlijden vergeleken met placebo. In twee 10 weken durende placebogecontroleerd onderzoeken met quetiapine bij dezelfde patiëntenpopulatie (n=710; gemiddelde leeftijd: 83 jaar; bereik: 56-99 jaar) was de incidentie van de mortaliteit bij patiënten behandeld met quetiapine 5,5% t.o.v. 3,2% in de placebogroep. De patiënten in deze onderzoeken overleden door uiteenlopende oorzaken die consistent waren met de verwachtingen voor deze populatie.

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 weinig gegevens over quetiapine in combinatie met divalproëx of lithium bij acute matige tot ernstige manische episodes. De combinatietherapie werd echter goed verdragen (zie rubrieken 4.8 en 5.1). De gegevens toonden een additief effect in week 3 aan.

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

Gezien de primaire effecten van quetiapine op het centraal zenuwstelsel moet quetiapine voorzichtig gebruikt worden bij combinatie met andere centraal werkende geneesmiddelen en alcohol.

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

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

Cytochroom P450 (CYP) 3A4 is het enzym dat hoofdzakelijk verantwoordelijk is voor het metabolisme van quetiapine door cytochroom P450. In een interactie-onderzoek bij gezonde vrijwilligers veroorzaakte gelijktijdige toediening van quetiapine (dosis van 25 mg) met ketoconazol, een CYP3A4-remmer, een 5- tot 8-voudige toename van de AUC van quetiapine. Op basis hiervan is gelijktijdig gebruik van quetiapine met CYP3A4-remmers gecontra-indiceerd. Het is ook niet aanbevolen om pompelmoessap te gebruiken tijdens de behandeling met quetiapine.

In een onderzoek met herhaaldelijke toediening bij patiënten voor de evaluatie van de farmacokinetiek van quetiapine ingenomen vóór en tijdens de behandeling met carbamazepine (een bekende leverenzyminductor), versnelde gelijktijdige toediening van carbamazepine de klaring van quetiapine significant. Door deze versnelde klaring verminderde de systemische blootstelling aan quetiapine (gemeten aan de AUC) tot gemiddeld 13% van de blootstelling tijdens toediening van quetiapine alleen; er werd bij sommige patiënten evenwel een groter effect waargenomen. Als gevolg van deze interactie kunnen lagere plasmaconcentraties voorkomen, wat de werkzaamheid van quetiapine kan beïnvloeden. Gelijktijdige toediening van quetiapine en fenytoïne (een andere microsomale enzyminductor) versnelde de klaring van quetiapine sterk met ongeveer 450%. Bij patiënten die een leverenzyminductor krijgen, mag de quetiapinebehandeling alleen opgestart worden als de arts oordeelt dat de voordelen van quetiapine opwegen tegen de risico's van stoppen met de leverenzyminductor. Het is belangrijk dat elke verandering in de inductor geleidelijk wordt doorgevoerd, en dat de inductor zo nodig vervangen wordt door een niet-inductor (bv. natriumvalproaat) (zie rubriek 4.4).

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

De farmacokinetiek van quetiapine werd niet significant veranderd door gelijktijdige toediening van de antipsychotica risperidon of haloperidol. Gelijktijdig gebruik van quetiapine en thioridazine versnelde de klaring van quetiapine met ongeveer 70%.

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

De farmacokinetiek van lithium veranderde niet bij gelijktijdige toediening met 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 is geen officieel interactieonderzoek met vaak gebruikte cardiovasculaire geneesmiddelen uitgevoerd.

Voorzichtigheid is geboden als quetiapine gelijktijdig wordt gebruikt met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het elektrolytenevenwicht verstoren 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 alleen gebruikt worden tijdens de zwangerschap als de voordelen uitstijgen boven de mogelijke risico's.

Derde trimester
Na zwangerschappen waarbij quetiapine werd gebruikt, zijn 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 het vermogen om machines te bedienen

Vanwege de primaire effecten op het centrale zenuwstelsel kan quetiapine interfereren met activiteiten waarbij geestelijke alertheid vereist is. Daarom moet patiënten aangeraden worden om geen voertuigen te besturen of machines te bedienen, tot de individuele gevoeligheid hiervoor bekend is.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel
De vaakst gemelde bijwerkingen voor 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, gedaald hemoglobinegehalte en extrapiramidale symptomen.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm
De incidenties van bijwerkingen bij behandeling met quetiapine (≥10%) 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

De volgende schattingen voor de frequentie worden gebruikt bij de evaluatie van de bijwerkingen:
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 T4 [24], daling van het vrije T4 [24], daling van het totale T3 [24], stijging van TSH [24]
	Soms	daling van het vrije T3 [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
Maagdarmstelselaandoeningen	**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), Geneesmiddelreactie 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**	stijging van creatinefosfokinase in het bloed [14]

(1) Zie rubriek 4.4

(2) Slaperigheid kan optreden, gewoonlijk tijdens de eerste twee weken van de behandeling. Deze verdwijnt over het algemeen als de behandeling met quetiapine wordt voortgezet.

(3) Asymptomatische stijgingen (verschuiving van normaal tot > 3x BLN onverschillig wanneer) in serumtransaminasen (ALAT, ASAT) of gamma-GT-concentraties zijn waargenomen bij sommige patiënten die quetiapine kregen. Deze stijgingen waren gewoonlijk omkeerbaar als de behandeling met quetiapine werd voortgezet.

(4) Net als met andere antipsychotica met een alfa$_1$-adrenerge blokkerende activiteit, kan quetiapine vaak orthostatische hypotensie veroorzaken, geassocieerd met duizeligheid, tachycardie en bij sommige patiënten syncope, vooral tijdens de titratieperiode in het begin van de behandeling. (zie rubriek 4.4).

(5) De gegevens voor de berekening van frequentie voor deze bijwerkingen zijn alleen afkomstig van de ervaring na het in de handel brengen.

(6) Een nuchtere suikerspiegel ≥126 mg/dl (7,0 mmol/l) of een niet-nuchtere suikerspiegel ≥200 mg/dl (11,1 mmol/l) bij ten minste één gelegenheid.

(7) Een stijging in de frequentie van slikstoornissen met quetiapine t.o.v. placebo is alleen waargenomen in klinisch onderzoek naar bipolaire depressie.

(8) Gebaseerd op >7% gewichtstoename t.o.v. het begin. Overwegend tijdens de eerste weken van de behandeling bij volwassenen.

(9) De volgende ontwenningssymptomen zijn het vaakst waargenomen in acute placebogecontroleerde, monotherapeutische klinische onderzoeken naar de ontwenningssymptomen: slapeloosheid, misselijkheid, hoofdpijn, diarree, braken, duizeligheid en prikkelbaarheid. De incidentie van deze reacties was significant lager 1 week na het stoppen.

(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 tekst hieronder.

(13) Bloedplaatjes = 100 x 10^9/l in ten minste één geval.

(14) Gebaseerd op meldingen over een stijging in de creatinefosfokinase in het bloed die geen verband hield met het maligne antipsychoticasyndroom in klinische proeven.

(15) Prolactineconcentraties (patiënten >18 jaar): >20 µg/l (>869,56 pmol/l) mannen; >30 µg/l (>1304,34 pmol/l) vrouwen op elk tijdstip.

(16) Kan vallen tot gevolg hebben.

(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 placebogecontroleerde 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 verlenging van het QT-interval, ventriculaire aritmie, plotse onverklaarbare dood, hartstilstand en *torsades de pointes* zijn gemeld bij gebruik van antipsychotica en deze worden beschouwd als klasseneffecten.

Ernstige cutane bijwerkingen (SCAR's) waaronder het Stevens-Johnson-syndroom (SJS), Toxische Epidermale Necrolyse (TEN), Geneesmiddelreactie met Eosinofilie en Systemische Symptomen (DRESS) zijn gemeld in verband met de behandeling met quetiapine.

Pediatrische patiënten
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

De volgende schattingen voor de frequentie worden gebruikt bij de evaluatie van de bijwerkingen:
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 systeem/orgaanklassen en frequentie		
MedDRA-systeem-/orgaanklasse	**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
Maagdarmstelselaandoeningen	**Zeer vaak**	braken
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	**Vaak**	prikkelbaarheid [3]

(1) Prolactinespiegels (patiënten <18 jaar): >20 µg/l (>869,56 pmol/l) bij jongens; >26 µg/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) placebogecontroleerde 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 gemelde tekenen en symptomen het gevolg van een versterking van de bekende farmacologische effecten van de werkzame stof, zoals sufheid en sedatie, tachycardie, hypotensie en anticholinerge effecten.

Overdosis kan leiden tot QT-verlenging, aanvallen, epileptische toestand, rhabdomyolysis, ademhalingsdepressie, blaasretentie, confusie, delirium en/of agitatie, coma en overlijden
Patiënten met bestaande ernstige cardiovasculaire aandoeningen kunnen een hoger risico vertonen voor de effecten van overdosering (zie rubriek 4.4: Orthostatische hypotensie).

Behandeling
Er is geen specifiek antidotum voor quetiapine. Bij ernstige tekenen moet de mogelijkheid worden overwogen dat er meerdere middelen zijn ingenomen en is intensieve zorg aanbevolen, waaronder het openen en openhouden van de luchtwegen, om een adequate zuurstoftoevoer en beademing te garanderen, en opvolging en ondersteuning van het hart- en vaatstelsel.

Gebaseerd op de gepubliceerde literatuur kunnen patiënten met delirium en agitatie en een duidelijk anticholinergisch syndroom worden behandeld met fysostigmine, 1 tot 2 mg (onder voortdurend toezicht via ecg). Dit wordt niet aanbevolen als een standaardbehandeling vanwege de potentieel negatieve werking van fysostigmine bij hartgeleiding. Fysostigmine kan worden gebruikt indien er geen ecg-afwijkingen zijn. Gebruik geen fysostigmine in geval van hartritmestoornissen, hartblok of verruiming van QRS-complexen.

Hoewel de preventie van absorptie bij overdosering niet is 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.

Nauwlettend medisch toezicht en opvolging moeten volgehouden worden tot de patiënt herstelt.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5

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, interageren met een breed bereik van neurotransmitterreceptoren. Quetiapine en norquetiapine vertonen affiniteit voor serotonine- ($5HT_2$) en dopamine D_1- en D_2-receptoren in de hersenen. Verondersteld wordt dat deze combinatie van receptorantagonisme met een hogere selectiviteit voor $5HT_2$ ten opzichte van de D_2- receptoren, bijdraagt aan de klinische antipsychotische eigenschappen en de lage kans op extrapiramidale bijwerkingen (EPS) van 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 een 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 anticholinerge (muscarine) effecten kunnen verklaren.
Remming van NET en gedeeltelijke agonistenactie op 5HT 1A locaties door norquetiapine kunnen mogelijk bijdragen aan de therapeutische werkzaamheid van quetiapine als een antidepressivum.

Farmacodynamische effecten
Quetiapine is actief in tests voor antipsychotische activiteit, zoals geconditioneerde vermijding. Het blokkeert ook de werking van dopamineagonisten, hetzij gemeten aan het gedrag of elektrofysiologisch, en verhoogt de concentratie van de dopaminemetaboliet, een neurochemische index voor D_2-receptorblokkade.

In preklinische predictietests voor EPS is quetiapine niet vergelijkbaar met standaard antipsychotica en heeft het een atypisch profiel. Quetiapine veroorzaakt geen overgevoeligheid van de dopamine D_2-receptor na chronische toediening. Quetiapine veroorzaakt alleen zwakke katalepsie bij doeltreffende dopamine D_2-receptorblokkerende doses. Quetiapine is selectief voor het limbische systeem door een depolarisatieblokkade van de mesolimbische, maar niet van de nigrostriatale dopaminebevattende neuronen te veroorzaken na chronische toediening. Quetiapine vertoont een minimaal dystonisch vermogen bij met haloperidol gesensibiliseerde of geneesmiddel-naïeve cebus-apen na acute en chronische toediening (zie rubriek 4.8).

Klinische werkzaamheid

Schizofrenie
In drie placebogecontroleerde klinisch onderzoeken bij patiënten met schizofrenie met variabele doses quetiapine, waren er geen verschillen tussen de groepen op quetiapine en placebo in de incidentie van EPS of het gelijktijdige gebruik van anticholinergica. Een placebogecontroleerd onderzoek waarin vaste doses quetiapine van 75 tot 750 mg/dag werden geëvalueerd, leverde geen aanwijzingen op van een stijging in EPS of het gebruik van gelijktijdige 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 klinisch onderzoeken waarin quetiapinedoses tot 800 mg/dag werden geëvalueerd voor de behandeling van matige tot ernstige manische episodes, elk twee in monotherapie en als combinatietherapie met lithium of divalproëx, waren er geen verschillen tussen de groepen op quetiapine en placebo in de incidentie van EPS of het gelijktijdig gebruik van anticholinergica.

Bij de behandeling van matige tot ernstige manische episodes vertoonde quetiapine een betere werkzaamheid dan placebo in het terugdringen van de manische symptomen na 3 en 12 weken, in twee monotherapeutische onderzoeken. Er zijn geen gegevens van langetermijnonderzoeken om aan te tonen dat quetiapine werkzaam is voor de preventie van daaropvolgende manische of depressieve episodes. Gegevens over quetiapine in combinatie met divalproëx of lithium in acute matige tot ernstige manische episodes na 3 en 6 weken is beperkt; een combinatietherapie werd echter goed verdragen. De gegevens wezen op een additief effect in week 3. Een tweede onderzoek vertoonde geen additief effect na week 6.

De gemiddelde mediane dosis van quetiapine in de laatste week bij de responders was ongeveer 600 mg/dag en ongeveer 85% van de responders waren in het dosisbereik van 400 tot 800 mg/dag.

In 4 klinisch onderzoeken over 8 weken bij patiënten met matige tot ernstige depressieve episodes bij een bipolaire stoornis van het type I of II was quetiapine met onmiddellijke afgifte van 300 mg en 600 mg significant superieur aan placebo voor de relevante uitkomstmaten: de gemiddelde verbetering op de MADRS en de respons gedefinieerd als ten minste een verbetering met 50% in de totale MADRS-score ten opzichte van het begin. Er was geen verschil in de mate van effect tussen de patiënten die 300 mg quetiapine met onmiddellijke afgifte kregen en degenen die een dosis van 600 mg kregen.

In de voortzetting van twee van deze onderzoeken werd aangetoond dat langdurige behandeling van patiënten die reageerden op quetiapine 300 of 600 mg met onmiddellijke afgifte, doeltreffend was vergeleken met placebo voor de depressieve symptomen, maar niet voor de manische symptomen.

In twee recidiefpreventie-onderzoeken waarin quetiapine in combinatie met stemmingsstabiliserende farmaca werd geëvalueerd bij patiënten met manische, depressieve of gemengde stemmingsepisodes, was de combinatie met quetiapine superieur aan monotherapie met stemmingsstabiliserende farmaca in de verlenging van de tijd tot terugval van alle stemmingsaanvallen (manische, gemengde of depressieve). Quetiapine werd tweemaal daags toegediend tot een totaal van 400 mg tot 800 mg per dag als combinatietherapie met lithium of valproaat.

In een gerandomiseerde studie van 6 weken met lithium en quetiapine 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.

Klinisch onderzoek heeft aangetoond dat quetiapine doeltreffend is bij tweemaal daagse toediening bij schizofrenie en manie, hoewel quetiapine een farmacokinetische halfwaardetijd heeft van ongeveer 7 uur. Dit wordt verder ondersteund door de gegevens van onderzoek met positronemissietomografie (PET), dat uitwees dat voor quetiapine de bezetting van 5HT2- en D2-receptoren tot 12 uur behouden blijft. De veiligheid en werkzaamheid van doses groter dan 800 mg/dag werd niet geëvalueerd.

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 placebogecontroleerd onderzoek bij oudere patiënten met psychose door dementie was de incidentie van cerebrovasculaire bijwerkingen per 100 patiëntjaren niet hoger bij patiënten behandeld met quetiapine dan bij patiënten op placebo.

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

Klinische doeltreffendheid
De werkzaamheid en veiligheid van quetiapine werd onderzocht in een 3-weekse placebogecontroleerde studie voor de behandeling van manie (n=284 patiënten uit Amerika, 10-17 jaar). Ongeveer 45% van de patiëntenpopulatie had aanvullend de diagnose ADHD. Daarnaast werd een 6-weekse placebogecontroleerde 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 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 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 ≥50%) waren 64% voor quetiapine 400 mg/dag, 58% voor 600 mg/dag en 37% in de placeboarm.

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 ≥ 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 patiëntengroep.

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 verregaand gemetaboliseerd. De biobeschikbaarheid van quetiapine wordt niet significant beïnvloed door toediening met voedsel. De molaire piekconcentraties bij evenwicht van de actieve metaboliet norquetiapine is 35% van die waargenomen voor quetiapine.

De farmacokinetiek van quetiapine en norquetiapine is lineair in het goedgekeurde doseringsbereik.

Distributie
Quetiapine bindt zich voor ongeveer 83% aan de plasmaproteïnen.

Biotransformatie
Quetiapine wordt verregaand gemetaboliseerd door de lever, waarbij de moederverbinding verantwoordelijk is voor minder dan 5% van het onveranderd materiaal van het geneesmiddel dat wordt aangetroffen in de urine of feces, na toediening van radioactief gemerkt quetiapine. 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 uitgescheiden in de urine en 21% in de feces.

Quetiapine en verschillende metabolieten (ook norquetiapine) bleken zwakke remmers te zijn van de activiteit van humaan cytochroom P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 en 3A4 *in vitro*. *In vitro* wordt inhibitie van CYP alleen waargenomen bij ongeveer 5 tot 50 keer hogere concentraties dan die waargenomen in het dosisbereik van 300 tot 800 mg/dag bij mensen. Op basis van deze *in vitro* resultaten is het onwaarschijnlijk dat gelijktijdige toediening van quetiapine met andere farmaca leidt tot klinisch significante remming van het metabolisme van het andere geneesmiddel gemedieerd door cytochroom P450. Uit experimenteel onderzoek bij dieren blijkt dat quetiapine de enzymen van cytochroom P450 kan induceren. In een specifiek interactie-onderzoek bij psychotische patiënten is er echter geen toename waargenomen in de activiteit van cytochroom P450 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 patiënten
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 Cmax in kinderen aan de bovenkant van de geobserveerde range van volwassenen was. De AUC en Cmax 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

Er waren geen tekenen van genotoxiciteit in een reeks *in vitro* en *in vivo* genotoxiciteitsonderzoeken. Bij proefdieren op een klinisch relevant blootstellingsniveau zijn de volgende afwijkingen waargenomen, die nog niet bevestigd zijn in klinisch onderzoek op lange termijn:

Bij ratten zijn pigmentafzettingen in de schildklier waargenomen; bij cynomolgusapen follikelcelhypertrofie in de schildklier, een verlaging in de plasmaconcentratie van T3, een verlaagde hemoglobineconcentratie en een daling in het aantal rode en witte bloedcellen waargenomen; en bij honden lensvertroebeling en cataract. (Voor cataract/lensopaciteiten zie rubriek 5.1).

Tijdens een embryofoetale toxiciteitstudie bij konijnen namen de foetale voorvallen van carpale/tarpale buiging toe. Dit effect deed zich voor bij aanwezigheid van duidelijke maternale effecten, zoals een verminderde gewichtstoename. Deze effecten waren zichtbaar bij blootstellingsniveaus van de moeders die vier keer groter waren dan bij mensen met een maximale therapeutische dosis. De relevantie van deze bevinding voor mensen is niet gekend.

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

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern van de tablet:
Calciumwaterstoffosfaat dihydraat
Microkristallijne cellulose
Lactosemonohydraat
Magnesiumstearaat
Povidon (K 29/32)
Gehydrateerd colloïdaal silica
Natriumzetmeelglycolaat type A

Buitenlaag van de tablet:
Hypromellose
Lactosemonohydraat
Macrogol 4000
Titaandioxide (E 171)
IJzeroxide geel (E 172) (uitsluitend voor 100 mg)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

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 een PVC/PVDC/ALU of PVC/PE/PVDC/ALU-blisterverpakking en zitten in een doos of zijn verpakt in een HDPE-fles met PP of PE-schroefdoppen met droogmiddel (silicagel).

Verpakkingsgrootten:

100 mg en 300 mg filmomhulde tabletten:
Blisterverpakking: 6, 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 100x1 [geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakking],120 of 180 filmomhulde tabletten
Fles: 100, 120, 250 of 500 filmomhulde tabletten

Quetiapin Sandoz 200 mg filmomhulde tabletten:
Blisterverpakking: 6, 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 100x1 [geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakking], 120 of 180 filmomhulde tabletten
Fles: 100, 250 of 500 filmomhulde tabletten

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

Quetiapin Sandoz 100 mg filmomhulde tabletten (blisterverpakking): BE352651
Quetiapin Sandoz 100 mg filmomhulde tabletten (HDPE-flessen): BE352667
Quetiapin Sandoz 200 mg filmomhulde tabletten (blisterverpakking): BE352694
Quetiapin Sandoz 200 mg filmomhulde tabletten (HDPE-flessen): BE352703
Quetiapin Sandoz 300 mg filmomhulde tabletten (blisterverpakking): BE352712
Quetiapin Sandoz 300 mg filmomhulde tabletten (HDPE-flessen): BE352721

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

Datum van eerste vergunning: 23 november 2009
Datum van hernieuwing: 27 maart 2013

10. DATUM VAN HERZIENING/GOEDKEURING VAN DE TEKST

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