

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

*Quetiapine EG 25 mg filmomhulde tabletten*  
*Quetiapine EG 100 mg filmomhulde tabletten*  
*Quetiapine EG 200 mg filmomhulde tabletten*  
*Quetiapine EG 300 mg filmomhulde tabletten*

### 2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

*Quetiapine EG 25 mg filmomhulde tabletten:*  
Elke filmomhulde tablet bevat 25 mg quetiapine als quetiapinefumaraat.

Hulpstof met bekend effect  
Een tablet bevat 0,95 mg lactose.

*Quetiapine EG 100 mg filmomhulde tabletten:*  
Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg quetiapine als quetiapinefumaraat.

Hulpstof met bekend effect  
Een tablet bevat 3,8 mg lactose.

*Quetiapine EG 200 mg filmomhulde tabletten:*  
Elke filmomhulde tablet bevat 200 mg quetiapine als quetiapinefumaraat.

Hulpstof met bekend effect  
Een tablet bevat 7,6 mg lactose.

*Quetiapine EG 300 mg filmomhulde tabletten:*  
Elke filmomhulde tablet bevat 300 mg quetiapine als quetiapinefumaraat.

Hulpstof met bekend effect  
Een tablet bevat 11,4 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3 FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

*Quetiapine EG 25 mg filmomhulde tabletten:*  
Perzikkleurige, ronde, biconvexe, filmomhulde tabletten.

*Quetiapine EG 100 mg filmomhulde tabletten:*  
Gele, ronde, biconvexe, filmomhulde tabletten met een breukstreep aan één zijde.\*

*Quetiapine EG 200 mg filmomhulde tabletten:*  
Witte, ronde, biconvexe, filmomhulde tabletten.

*Quetiapine EG 300 mg filmomhulde tabletten:*  
Witte, capsulevormige, filmomhulde tabletten met een breukstreep aan één zijde.\*

\* De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

## 4 KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Quetiapine EG is geïndiceerd voor:

- Behandeling van schizofrenie.
  
- Behandeling van bipolaire stoornis:
  - Voor de behandeling van matige tot ernstige manische episodes bij bipolaire stoornis.
  - Voor de behandeling van majeure depressieve episodes bij bipolaire stoornis.
  - Voor de preventie van recidieven van manische of depressieve episodes bij patiënten met bipolaire stoornis, die eerder reageerden op behandeling met quetiapine.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

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

#### Volwassenen

##### *Voor de behandeling van schizofrenie:*

Voor de behandeling van schizofrenie moet Quetiapine EG tweemaal per dag toegediend worden. De totale dagdosis voor de eerste vier dagen van de behandeling is 50 mg (dag 1), 100 mg (dag 2), 200 mg (dag 3) en 300 mg (dag 4).

Vanaf dag 4 moet de dosis getitreerd worden tot de gebruikelijke effectieve dosis van 300 tot 450 mg/dag. Afhankelijk van de klinische respons en de tolerantie van de individuele patiënt mag de dosis worden aangepast binnen het bereik van 150 tot 750 mg/dag.

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

Voor de behandeling van manische episodes geassocieerd met bipolaire stoornis moet Quetiapine EG tweemaal per dag toegediend worden. De totale dagdosis voor de eerste vier dagen van de behandeling is 100 mg (dag 1), 200 mg (dag 2), 300 mg (dag 3) en 400 mg (dag 4). Verdere dosisaanpassingen tot 800 mg/dag op dag 6 moeten in stappen van niet meer dan 200 mg per dag gebeuren. De dosis mag worden aangepast afhankelijk van de klinische respons en de tolerantie van de individuele patiënt, binnen het bereik van 200 tot 800 mg/dag. De gebruikelijke effectieve dosis ligt binnen het bereik van 400 tot 800 mg/dag.

##### *Voor de behandeling van ernstige depressieve episodes bij bipolaire stoornis:*

Quetiapine EG moet eenmaal per dag voor het slapengaan worden toegediend. De totale dagdosis voor de eerste vier dagen van de behandeling is 50 mg (dag 1), 100 mg (dag 2), 200 mg (dag 3) en 300 mg (dag 4). De aanbevolen dagdosis is 300 mg. In klinische studies werd er geen bijkomend voordeel waargenomen in de groep met 600 mg per dag ten opzichte van de groep met 300 mg per dag (zie rubriek 5.1).

Individuele patiënten kunnen baat hebben bij een dosis van 600 mg. Doseringen die hoger zijn dan 300 mg, dienen te worden geïnitieerd door artsen met ervaring in de behandeling van bipolaire stoornis. In het geval dat er bij een individuele patiënt wordt gevreesd voor problemen met de verdraagbaarheid, hebben klinische studies uitgewezen dat dosisverlaging tot minimaal 200 mg in overweging kan worden genomen.

##### *Voor de preventie van recidieven bij bipolaire stoornis:*

Voor de preventie van recidieven van manische, gemengde of depressieve episodes in het kader van bipolaire stoornis, dienen patiënten die reageerden op Quetiapine EG voor een acute behandeling van bipolaire stoornis door te gaan met dezelfde dosis. De dosis kan, binnen een doseringsbereik van 300 mg tot 800 mg verdeeld in twee giften per dag, worden aangepast afhankelijk van de klinische respons

en de verdraagbaarheid in de individuele patiënt. Het is belangrijk dat de laagst mogelijke effectieve dosering wordt gebruikt voor onderhoudsbehandeling.

### Speciale populaties

#### *Bejaarden*

Net zoals bij andere antipsychotica moet Quetiapine EG bij ouderen met voorzichtigheid worden gebruikt, vooral tijdens de initiële doseringsperiode. Afhankelijk van de klinische respons en de tolerantie van de individuele patiënt kan het nodig zijn om de dosistitratie langzamer te laten verlopen en een lagere therapeutische dagdosis te gebruiken dan bij jongere patiënten. Bij oudere patiënten was de gemiddelde plasmaklaring van quetiapine 30 tot 50% lager dan bij jongere patiënten.

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

#### *Pediatische patiënten*

Quetiapine is niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar wegens een gebrek aan gegevens die het gebruik ervan in deze leeftijdsgroep ondersteunen. Het beschikbare bewijs komende van placebogecontroleerde klinische onderzoeken wordt weergegeven in rubrieken 4.4, 4.8, 5.1 en 5.2.

#### *Gestoorde nierfunctie*

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een verminderde nierfunctie.

#### *Gestoorde leverfunctie*

Quetiapine wordt uitgebreid gemetaboliseerd door de lever. Om die reden moet Quetiapine EG met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met gekende verminderde leverfunctie, vooral tijdens de initiële doseringsperiode. Patiënten met gekende verminderde leverfunctie moeten beginnen met 25 mg per dag. De dosis moet dagelijks worden verhoogd met stappen van 25 tot 50 mg per dag, totdat een effectieve dosis is bereikt, afhankelijk van de klinische respons en de tolerantie van de individuele patiënt.

### Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Quetiapine EG kan met of zonder voedsel worden toegediend.

## **4.3 Contra-indicaties**

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

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

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

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

### Pediatische patiënten

Quetiapine wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar wegens een gebrek aan gegevens die het gebruik in deze leeftijdsgroep ondersteunen. Klinische onderzoeken met quetiapine hebben aangetoond dat naast het gekende veiligheidsprofiel geïdentificeerd voor volwassenen (zie rubriek 4.8), bepaalde bijwerkingen aan een hogere frequentie plaatsvonden bij kinderen en adolescenten dan bij volwassenen (verhoogde eetlust, verhogingen van serumprolactine, braken, rinitis en syncope) of afwijkende gevolgen kunnen hebben voor kinderen en adolescenten (extrapiramidale symptomen en prikkelbaarheid), en één symptoom werd geïdentificeerd

als niet eerder gezien in studies bij volwassenen (stijgingen van de bloeddruk). Veranderingen van de schildklierfunctietests werden ook waargenomen bij kinderen en adolescenten.

Verder werden de veiligheidsimplicaties van een behandeling met quetiapine op lange termijn voor de groei en rijpheid niet onderzocht voor een periode langer dan 26 weken. Implicaties op lange termijn voor de cognitieve en gedragsontwikkeling zijn niet gekend.

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

#### Zelfmoord/zelfmoordgedachten of klinische verergering

Een depressie bij een bipolaire stoornis wordt geassocieerd met een verhoogd risico op zelfmoordgedachten, zelfpijniging en zelfmoord (zelfmoordgerelateerde voorvallen). Dit risico blijft bestaan tot een significante remissie optreedt. Aangezien een verbetering tijdens de eerste weken of langer van de behandeling kan uitblijven, dienen de patiënten van nabij te worden gevolgd totdat zo'n verbetering optreedt. Uit klinische ervaring is algemeen gekend dat het risico op zelfmoord kan toenemen in de eerste herstelfases.

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

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

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

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

In placebogecontroleerde klinische kortetermijnstudies bij patiënten met majeure depressieve episodes bij bipolaire stoornis werd een verhoogd risico op zelfmoordgerelateerde voorvallen waargenomen bij jonge volwassen patiënten jonger dan 25 jaar, die behandeld werden met quetiapine in vergelijking met die patiënten behandeld met placebo (respectievelijk 3,0% vs. 0%). In een op populatie gebaseerde retrospectieve studie met quetiapine voor de behandeling van patiënten met unipolaire depressie (Major Depressive Disorder) werd een verhoogd risico op zelfverminking en zelfmoord waargenomen bij patiënten van 25 tot 64 jaar zonder voorgeschiedenis van zelfverminking tijdens het gebruik van quetiapine met andere antidepressiva.

#### Metabool risico

Vanwege het waargenomen risico op verslechtering van hun metabool profiel, waaronder veranderingen in gewicht, bloedglucose (zie hyperglykemie) en lipiden, dat is waargenomen in

klinische studies, dienen de metabole parameters van patiënten beoordeeld te worden bij het begin van de behandeling en veranderingen van deze parameters moeten regelmatig gecontroleerd worden gedurende de behandeling. Een verslechtering van deze parameters dient op een klinisch verantwoorde wijze behandeld te worden (zie ook rubriek 4.8).

#### Extrapiramidale symptomen

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

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

#### Tardieve dyskinesie

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

#### Slaperigheid en duizeligheid

Behandeling met quetiapine is geassocieerd met slaperigheid en gerelateerde symptomen, zoals sedatie (zie rubriek 4.8). In klinische studies naar de behandeling van patiënten met bipolaire depressie, begon dit doorgaans binnen de eerste 3 dagen van de behandeling en was de intensiteit voornamelijk mild tot matig. Patiënten die slaperigheid van ernstige intensiteit ervaren, kunnen vaker contact nodig hebben voor een minimale periode van 2 weken vanaf het begin van de slaperigheid of tot de symptomen verbeteren en stopzetting van de behandeling kan worden overwogen.

#### Orthostatische hypotensie

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

Quetiapine EG moet met voorzichtigheid worden toegepast bij patiënten met gekende cardiovasculaire aandoeningen, cerebrovasculaire aandoeningen of andere, voor hypotensie predisponerende factoren. Dosisverlaging of een meer graduele titratie worden overwogen, indien orthostatische hypotensie optreedt, in het bijzonder bij patiënten met een onderliggende cardiovasculaire ziekte.

#### Slaapapnoesyndroom

Het slaapapnoesyndroom werd gerapporteerd bij patiënten die quetiapine gebruiken. Quetiapine moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen innemen die het centrale zenuwstelsel onderdrukken, en die een voorgeschiedenis hebben van of een verhoogd risico hebben op slaapapneu, zoals bij diegenen die overgewicht/obesitas hebben of van het mannelijke geslacht zijn.

#### Convulsies

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

#### Maligne neurolepticasyndroom

Het maligne neurolepticasyndroom werd geassocieerd met een behandeling met antipsychotica, inclusief quetiapine (zie rubriek 4.8). Klinische verschijnselen omvatten hyperthermie, veranderde geestestoestand, spierstijfheid, autonome onbestendigheid en toegenomen creatinefosfokinase. In dat geval moet de behandeling met quetiapine worden gestopt en moet gepaste medische behandeling worden gegeven.

#### Ernstige neutropenie en agranulocytose

In klinische studies met quetiapine is ernstige neutropenie (neutrofielenaantal  $< 0,5 \times 10^9/L$ ) gemeld. De meeste gevallen van ernstige neutropenie zijn opgetreden binnen een aantal maanden na de start van de behandeling met quetiapine. Er was geen aanwijsbaar verband met de dosis. Tijdens de post-marketing ervaring zijn er een aantal gevallen met fatale afloop gemeld. Mogelijke risicofactoren voor neutropenie zijn een vooraf bestaand laag gehalte aan witte bloedcellen en een voorgeschiedenis van door geneesmiddelen geïnduceerde neutropenie. Sommige gevallen zijn echter opgetreden bij patiënten zonder vooraf bestaande risicofactoren. De behandeling met quetiapine moet worden stopgezet bij patiënten met een neutrofielenaantal  $< 1,0 \times 10^9/l$ . Patiënten moeten geobserveerd worden voor tekenen en symptomen van infectie en het neutrofielenaantal moet opgevolgd worden (totdat deze hoger is dan  $1,5 \times 10^9/l$ ) (zie rubriek 5.1).

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

Patiënten dienen de raad te krijgen om op eender welk tijdstip tijdens de behandeling met quetiapine het optreden van tekenen/symptomen die consistent zijn met agranulocytose of infectie (bv. koorts, zwakte, lethargie of keelpijn) te melden. Bij deze patiënten dienen het aantal witte bloedcellen en het absolute neutrofielenaantal snel bepaald te worden, vooral indien er predisponerende factoren aanwezig zijn.

#### Anticholinerge (muscarine) effecten

Norquetiapine, een actieve metabooliet van quetiapine, heeft een matige tot sterke affiniteit voor verscheidene muscarinereceptor subtypes. Dit draagt bij tot bijwerkingen als gevolg van anticholinerge effecten wanneer quetiapine wordt gebruikt in de aanbevolen doseringen, bij gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen met anticholinerge effecten, en in geval van een overdosis. Quetiapine moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten die medicatie met anticholinerge (muscarine)effecten innemen. Quetiapine moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met een huidige diagnose of voorgeschiedenis van urineretentie, klinisch significante prostaathypertrofie, intestinale obstructie of verwante aandoeningen, verhoogde binnenoogdruk of nauwehoekglaucoom (zie rubrieken 4.5, 4.8, 5.1 en 4.9).

#### Interacties

Zie rubriek 4.5.

Gelijktijdig gebruik van quetiapine met een sterke induceerder van leverenzymen zoals carbamazepine of fenytoïne, verlaagt de plasmaconcentratie van quetiapine aanzienlijk, wat de werkzaamheid van de behandeling met quetiapine zou kunnen beïnvloeden. Bij patiënten die een leverenzyminduceerder krijgen, mag de behandeling met quetiapine alleen gestart worden indien de arts van oordeel is dat de voordelen van quetiapine opwegen tegen de risico's van het staken van de leverenzyminduceerder. Het is belangrijk dat elke verandering van de induceerder geleidelijk plaatsvindt en dat deze, zo nodig, vervangen wordt door een niet-induceerder (bv. natriumvalproaat).

#### Gewicht

Bij patiënten die met quetiapine behandeld werden, werd gewichtstoename gerapporteerd. Deze gewichtstoename dient opgevolgd en beheerd te worden zoals klinisch aangewezen volgens de gebruikte antipsychotische richtlijnen (zie rubrieken 4.8 en 5.1).

#### Hyperglykemie

Hyperglykemie en/of ontwikkeling of exacerbatie van diabetes die soms geassocieerd werden met ketoacidose of coma werden zelden gerapporteerd, inclusief enkele fatale gevallen (zie rubriek 4.8). In sommige gevallen werd een eerdere toename van het lichaamsgewicht gemeld, wat een predisponerende factor kan zijn. Een aangewezen klinische opvolging wordt aanbevolen conform de gebruikte antipsychotische richtlijnen. Patiënten die behandeld worden met een antipsychoticum waaronder quetiapine dienen geobserveerd te worden voor tekenen en symptomen van hyperglykemie (zoals polydipsie, polyurie, polyphagie en zwakte) en patiënten met diabetes mellitus of met risicofactoren voor diabetes mellitus dienen regelmatig te worden gecontroleerd op verergering van de glucosecontrole. Het gewicht dient regelmatig gecontroleerd te worden.

### Lipiden

In klinische studies met quetiapine zijn verhogingen van triglyceriden, LDL- en totaal cholesterol en verlagingen van HDL-cholesterol waargenomen met quetiapine (zie rubriek 4.8). Lipidenverhogingen moeten op klinisch gepaste wijze behandeld worden.

### QT-verlenging

Quetiapine werd niet in verband gebracht met een aanhoudende verlenging van absolute QT-intervallen in klinische studies en bij gebruik volgens de SPC. Postmarketing werd QT-verlenging gemeld met quetiapine aan therapeutische doses (zie rubriek 4.8) en bij overdosering (zie rubriek 4.9). Zoals bij andere antipsychotica is voorzichtigheid geboden wanneer quetiapine wordt voorgeschreven aan patiënten met een cardiovasculaire aandoening of een familiale voorgeschiedenis van QT-verlenging. Voorzichtigheid is eveneens geboden wanneer quetiapine wordt voorgeschreven met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen, of met gelijktijdig ingenomen neuroleptica, vooral bij ouderen, bij patiënten met congenitaal lang QT-syndroom, congestief hartfalen, hypertrofie van het hart, hypokaliëmie of hypomagnesiëmie (zie rubriek 4.5).

### Cardiomyopathie en myocarditis

Cardiomyopathie en myocarditis zijn gemeld in klinisch onderzoek en tijdens de postmarketing fase (zie rubriek 4.8). Bij patiënten met vermoedelijke cardiomyopathie of myocarditis dient het stopzetten van de behandeling met quetiapine overwogen te worden.

### Staken van de behandeling

Acute ontwenningssverschijnselen zoals slaperigheid, misselijkheid, hoofdpijn, diarree, braken, duizeligheid en prikkelbaarheid werden beschreven na abrupt staken van de behandeling met quetiapine. Een geleidelijke stopzetting over een periode van ten minste één à twee weken is raadzaam (zie rubriek 4.8).

### Oudere patiënten met dementiegerelateerde psychose

Quetiapine is niet goedgekeurd voor de behandeling van dementiegerelateerde psychose.

Een bijna drievoudig verhoogd risico op cerebrovasculaire bijwerkingen werd gezien in gerandomiseerde placebogecontroleerde studies met enkele atypische antipsychotica bij de demente populatie. Het mechanisme achter dit verhoogde risico is niet bekend. Een verhoogd risico kan niet worden uitgesloten voor andere antipsychotica of andere patiëntenpopulaties. Quetiapine moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met risicofactoren voor een beroerte.

In een meta-analyse van atypische antipsychotische geneesmiddelen werd gemeld dat oudere patiënten met dementiegerelateerde psychose een verhoogd risico hebben op overlijden vergeleken met placebo. In twee, 10 weken durende placebogecontroleerde studies met quetiapine bij dezelfde patiëntenpopulatie (n = 710; gemiddelde leeftijd: 83 jaar; bereik 56-99 jaar) was de incidentie van mortaliteit bij de met quetiapine behandelde patiënten 5,5% versus 3,2% in de placebogroep. De patiënten in deze studies stierven aan een verscheidenheid van oorzaken die consistent waren met de verwachtingen voor deze populatie.

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

In een op populatie gebaseerde retrospectieve studie met quetiapine voor de behandeling van patiënten met unipolaire depressie (MDD), werd een verhoogd risico op overlijden waargenomen bij gebruik

van quetiapine bij patiënten ouder dan 65 jaar. Deze associatie was niet langer aanwezig wanneer de patiënten met de ziekte van Parkinson uit de analyse werden verwijderd. Voorzichtigheid is geboden wanneer quetiapine wordt voorgeschreven aan oudere patiënten met de ziekte van Parkinson.

#### Dysfagie

Dysfagie (zie rubriek 4.8) werd gerapporteerd met quetiapine. Quetiapine dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met risico op aspiratiepneumonie.

#### Constipatie en ingewandenobstructie:

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

#### Veneuze trombo-embolie (VTE)

Gevalen van veneuze trombo-embolie (VTE) werden gerapporteerd met antipsychotica. Aangezien patiënten behandeld met antipsychotica vaak verworven risicofactoren voor VTE hebben, dienen alle mogelijke risicofactoren voor VTE geïdentificeerd te worden voor en tijdens de behandeling met Quetiapine EG en dienen preventiemaatregelen genomen te worden.

#### Pancreatitis

Pancreatitis werd gerapporteerd in klinische onderzoeken en post-marketing ervaringen. Bij de postmarketingverslagen, hoewel niet alle gevallen verstoord werden door risicofactoren, hadden veel patiënten factoren waarvan gekend is dat ze geassocieerd zijn met pancreatitis zoals verhoogde triglyceriden (zie rubriek 4.4 Lipiden), galstenen en alcoholverbruik.

#### Aanvullende informatie

De studiegegevens van Quetiapine EG in combinatie met divalproex of lithium bij acute matige tot ernstige manische episodes zijn beperkt; de combinatietherapie werd echter goed verdragen (zie rubrieken 4.8 en 5.1). De studiegegevens wezen op additieve effecten in de derde behandelingsweek.

#### Lactose

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

#### Natrium

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

#### Verkeerd gebruik en misbruik

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

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Aangezien quetiapine primaire effecten uitoefent op het centrale zenuwstelsel, moet quetiapine met voorzichtigheid worden gebruikt in combinatie met andere centraal werkende geneesmiddelen en alcohol.

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



Cytochroom P450 (CYP) 3A4 is het enzym dat primair verantwoordelijk is voor het cytochroom P450-gemedieerde metabolisme van quetiapine. In een interactiestudie met gezonde vrijwilligers veroorzaakte gelijktijdige toediening van quetiapine (dosis van 25 mg) met ketoconazol, een CYP3A4-remmer, een 5- tot 8-voudige stijging van de AUC van quetiapine. Op grond hiervan is gelijktijdig gebruik van quetiapine met CYP3A4-remmers gecontra-indiceerd. Er wordt ook afgeraden om quetiapine samen met pompelmoessap te nemen.

In een studie met herhaalde toediening bij patiënten ter evaluatie van de farmacokinetiek van quetiapine toegediend voor en tijdens behandeling met carbamazepine (een bekende induceerder van leverenzymen), leidde gelijktijdige toediening van carbamazepine tot een aanzienlijke toename van de klaring van quetiapine. Deze verhoogde klaring verminderde de systemische blootstelling aan quetiapine (gemeten als AUC) tot gemiddeld 13% van de blootstelling tijdens toediening van enkel quetiapine, hoewel bij sommige patiënten een groter effect werd gezien. Ten gevolge van deze interactie kunnen lagere plasmaconcentraties voorkomen. Dit kan de werkzaamheid van de behandeling met quetiapine beïnvloeden. Gelijktijdige toediening van quetiapine en fenytoïne (een andere induceerder van microsomale enzymen) leidde tot een aanzienlijk verhoogde klaring van quetiapine met ongeveer 450%. Bij patiënten die een leverenzyminduceerder krijgen, mag de behandeling met quetiapine alleen gegeven worden indien de behandelende arts van oordeel is dat de voordelen van quetiapine opwegen tegen de risico's van het staken van de leverenzyminduceerder. Het is belangrijk dat elke verandering van de leverenzyminduceerder geleidelijk plaatsvindt. Dit geneesmiddel mag zo nodig vervangen worden door een niet-induceerder (bv. natriumvalproaat) (zie rubriek 4.4).

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

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

De farmacokinetiek van quetiapine werd niet beïnvloed na gelijktijdige toediening met cimetidine.

Gelijktijdige toediening van quetiapine heeft geen invloed op de farmacokinetiek van lithium.

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

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

Formele interactiestudies met gebruikelijke cardiovasculaire geneesmiddelen werden niet uitgevoerd.

Voorzichtigheid is geboden wanneer quetiapine gelijktijdig wordt gebruikt met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze de elektrolytenbalans verstoren of het QT-interval verlengen.

Er zijn meldingen geweest van vals positieve resultaten in enzym-immunoassays voor metadon en tricyclische antidepressiva bij patiënten die quetiapine hebben gebruikt. Het wordt aanbevolen om twijfelachtige immunoassay screeningresultaten te bevestigen met een geschikte chromatografie techniek

## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

### Zwangerschap

#### *Eerste trimester*

De matige hoeveelheid gepubliceerde gegevens van blootgestelde zwangerschappen (d.w.z. tussen 300-1.000 zwangerschapsuitkomsten), inclusief individuele rapporten en enkele observationele studies, wijzen niet op een verhoogd risico op misvormingen als gevolg van de behandeling. Gebaseerd op alle beschikbare gegevens kan een definitieve conclusie echter nog niet getrokken worden. Dierstudies hebben reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Quetiapine dient om deze reden gedurende de zwangerschap alleen gebruikt te worden indien de voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's.

#### *Derde trimester*

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

### Borstvoeding

Gebaseerd op zeer beperkte gegevens uit gepubliceerde rapporten over de uitscheiding van quetiapine in de humane moedermelk bleek de uitscheiding van quetiapine bij therapeutische doseringen inconsistent. Vanwege een gebrek aan robuuste gegevens dient beslist te worden om of de borstvoeding of de behandeling met quetiapine stop te zetten, rekening houdend met de voordelen van borstvoeding voor het kind en de voordelen van de behandeling voor de vrouw.

### Vruchtbaarheid

De effecten van quetiapine op de humane vruchtbaarheid zijn niet onderzocht. Effecten gerelateerd aan verhoogde prolactinespiegels werden gezien bij ratten, maar deze zijn niet direct relevant voor de mens (zie rubriek 5.3).

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

Aangezien quetiapine primaire effecten uitoefent op het centrale zenuwstelsel, kan het invloed hebben op activiteiten die mentale alertheid vereisen. Daarom moeten patiënten geadviseerd worden geen voertuigen te besturen of machines te bedienen totdat de individuele gevoeligheid van de patiënt hiervoor bekend is.

## 4.8 Bijwerkingen

De meest gemelde bijwerkingen van quetiapine ( $\geq 10\%$ ) zijn slaperigheid, duizeligheid, hoofdpijn, droge mond, ontweningsverschijnselen (bij stopzetten), verhoging van serumtriglyceridespiegels, verhoging van totaal cholesterol (voornamelijk LDL-cholesterol), verlaging van HDL-cholesterol, gewichtstoename, verlaagd hemoglobine en extrapiramidale symptomen.

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

### **Tabel 1 Bijwerkingen in verband gebracht met behandeling met quetiapine**

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

<b>SOK</b>	<b>Zeer vaak</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>	<b>Zeer zelden</b>	<b>Niet bekend</b>
------------	------------------	-------------	-------------	---------------	--------------------	--------------------

<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	Verlaagd hemoglobine <sup>22</sup>	Leukopenie <sup>1,28</sup> , Verminderd aantal neutrofielen, Eosinofielen verhoogd <sup>27</sup>	Neutropenie <sup>1</sup> , Trombocytopenie, Anemie, Aantal bloedplaatjes gedaald <sup>13</sup>	Agranulocytose <sup>26</sup>		
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>			Overgevoeligheid (inclusief allergische huidreacties)		Anafylactische reactie <sup>5</sup>	
<b>Endocriene aandoeningen</b>		Hyperprolactinemie <sup>15</sup> , Afname van totaal T <sub>4</sub> <sup>24</sup> , Afname van vrij T <sub>4</sub> <sup>24</sup> , Afname van totaal T <sub>3</sub> <sup>24</sup> , Verhoging van TSH <sup>24</sup>	Afname van vrij T <sub>3</sub> <sup>24</sup> , Hypothyreoïdie <sup>21</sup>		Inadequate secretie van het antidiuretische hormoon	
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	Verhogingen van serumtriglyceridenwaarden <sup>10,30</sup> Verhogingen van totale cholesterol (voornamelijk LDL-cholesterol) <sup>11,30</sup> , Afname van HDL-cholesterol <sup>17,30</sup> , Gewichtstoename <sup>8,30</sup>	Verhoogde eetlust, Bloedglucose verhoogd tot hyperglykemische waarden <sup>6,30</sup>	Hyponatriëmie <sup>19</sup> Diabetes mellitus <sup>1,5</sup> Exacerbatie van latente diabetes	Metabool syndroom <sup>29</sup>		
<b>Psychische stoornissen</b>		Abnormale dromen en nachtmerries Suïcidale ideatie en suïcidaal gedrag <sup>20</sup>		Somnambulisme en gerelateerde reacties zoals praten in de slaap en de slaap gerelateerde eetstoornis		
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	Duizeligheid <sup>4,16</sup> , Slaperigheid <sup>2,16</sup> , Hoofdpijn, Extrapiramidale symptomen <sup>1,21</sup>	Dysartrie	Convulsie <sup>1</sup> , Restless legs syndroom, Tardieve dyskinesie <sup>1,5</sup> , Syncope <sup>4,16</sup>			
<b>Oogaandoeningen</b>		Wazig zicht				
<b>Hartaandoeningen</b>		Tachycardie <sup>4</sup> Palpitaties <sup>23</sup>	QT-verlenging <sup>1,12,18</sup> ,			Cardiomyopathie, Myocarditis

			Bradycardie <sup>3</sup> <sub>2</sub>			
<b>Bloedvat-aandoeningen</b>		Orthostatische hypotensie <sup>4,16</sup>		Veneuze tromboembolie <sup>1</sup>		Beroerte <sup>33</sup>
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen</b>		Dyspneu <sup>23</sup>	Rinitis			
<b>Maagdarmstelsel-aandoeningen</b>	Droge mond	Constipatie, Dyspepsie, Braken <sup>25</sup>	Dysfagie <sup>7</sup>	Pancreatitis <sup>1</sup> Ingewandenobstructie/ileus		
<b>Lever- en gal-aandoeningen</b>		Verhogingen van serumalanine aminotransferase (ALAT) <sup>3</sup> , Verhogingen van gamma-GT-waarden <sup>3</sup>	Verhogingen van serumaspartaataminotransferase (ASAT) <sup>3</sup>	Geelzucht <sup>5</sup> Hepatitis		
<b>Huid- en onderhuid-aandoeningen</b>					Angio-oedeem <sup>5</sup> , Stevens-johnsonsyndroom <sup>5</sup>	Toxische epidermale necrolyse, Erythema multiforme, Geneesmiddelrash met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), Cutane vasculitis
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</b>					Rabdomyolyse	
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>			Urineretentie			
<b>Zwangerschap, puerperium en perinatale periode</b>						Neonataal geneesmiddelontwenningsyndroom <sup>31</sup>
<b>Voortplantingsstelsel- en borst-aandoeningen</b>			Seksuele disfunctie	Priapisme, Galactorroe, Opzwellen van de borst, Verstoorde menstruatie		
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	Ontwenningsverschijnselen (bij stopzetten) <sup>1,9</sup>	Milde asthenie, Perifeer oedeem, Prikkelbaarheid,		Maligne neurolepticasyndroom <sup>1</sup> , Hypothermie		

		Pyrexie				
<b>Onderzoeken</b>				Verhogingen van creatinefosfokinase in het bloed <sup>14</sup>		

1. Zie rubriek 4.4.
2. Slaperigheid kan voorkomen, meestal tijdens de eerste twee behandelingsweken, en verdwijnt gewoonlijk bij voortzetting van de behandeling met quetiapine.
3. Asymptomatische verhogingen (verschuiving van normaal naar > 3X ULN op eender welk ogenblik) van serumtransaminasen- (ALT, AST) of gamma-GT-waarden werden waargenomen bij sommige patiënten die quetiapine kregen toegediend. Deze verhogingen waren gewoonlijk reversibel bij voortzetting van de behandeling met quetiapine.
4. Zoals met andere antipsychotica met alfa-1-adrenerge blokkerende activiteit kan quetiapine vaak orthostatische hypotensie induceren, geassocieerd met duizeligheid, tachycardie en, bij sommige patiënten, syncope, vooral tijdens de initiële dosistitratie (zie rubriek 4.4).
5. De berekening van de frequenties van deze bijwerkingen gebeurde uitsluitend op basis van postmarketinggegevens.
6. Een nuchter bloedglucosegehalte  $\geq 126$  mg/dl ( $\geq 7,0$  mmol/l) of een niet-nuchter bloedglucosegehalte  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 11,1$  mmol/l) op ten minste 1 moment.
7. Een toename van het optreden van dysfagie met quetiapine ten opzichte van placebo werd enkel waargenomen in de klinische studies over bipolaire depressie.
8. Gebaseerd op > 7 %-verhoging van het baseline lichaamsgewicht. Komt voornamelijk voor in de eerste weken van de behandeling bij volwassenen.
9. De volgende ontweningsverschijnselen werden het vaakst waargenomen in acute, placebogecontroleerde, klinische monotherapiestudies waarin ontweningsverschijnselen geëvalueerd werden: slapeloosheid, misselijkheid, hoofdpijn, diarree, braken, duizeligheid en prikkelbaarheid. De incidentie van deze verschijnselen was significant afgenomen 1 week na stopzetting van de behandeling.
10. Triglyceriden  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 2,258$  mmol/l) (patiënten  $\geq 18$  jaar) of  $\geq 150$  mg/dl ( $\geq 1,694$  mmol/l) (patiënten < 18 jaar) op ten minste één moment.
11. Cholesterol  $\geq 240$  mg/dl ( $\geq 6,2064$  mmol/l) (patiënten  $\geq 18$  jaar) of  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 5,172$  mmol/l) (patiënten < 18 jaar) op ten minste één moment. Een verhoging van LDL-cholesterol van  $\geq 30$  mg/dl ( $\geq 0,769$  mmol/l) werd zeer vaak waargenomen. De gemiddelde wijzigingen onder patiënten die deze verhoging hadden was 41,7 mg/dl ( $\geq 1,07$  mmol/l).
12. Zie onderstaande rubriek
13. Bloedplaatjes  $\leq 100 \times 10^9/L$  op ten minste één moment
14. Gebaseerd op de rapportering van bijwerkingen in de klinische studies, wordt de toename van creatinefosfokinase in het bloed niet geassocieerd met een maligne neurolepticasyndroom.
15. Prolactinespiegels (patiënten > 18 jaar): > 20 mcg/l (> 869,56 pmol/l) bij mannen; > 30mcg/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 QT-verschuiving van < 450 msec tot  $\geq 450$  msec met een verhoging van  $\geq 30$  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  $\leq 132$  mmol/L op ten minste 1 moment.
20. Gevallen van suïcidale ideatie en suïcidaal gedrag zijn gemeld tijdens quetiapine therapie of kort na het stoppen van de behandeling (zie rubrieken 4.4 en 5.1).
21. Zie rubriek 5.1.
22. Afname van hemoglobine naar  $\leq 13$  g/dl (8,07 mmol/l) voor mannen,  $\leq 12$  g/dl (7,45 mmol/l) voor vrouwen bij ten minste 1 bepaling gebeurde bij 11% van de quetiapine patiënten in alle studies inclusief de open label verlengingen. De gemiddelde maximum afname in hemoglobine voor deze patiënten was op ieder moment – 1,50 g/dl.

23. Deze rapporten kwamen vaak voor in de setting van tachycardie, duizeligheid, orthostatische hypotensie en/of de onderliggende cardiale/respiratoire aandoeningen.
24. Gebaseerd op verschuivingen van normale uitgangswaarden naar potentieel klinisch belangrijke waarde op enig moment na de uitgangswaarde in alle studies. Verschuivingen in totaal T4, vrij T4, totaal T3 en vrij T3 zijn gedefinieerd als  $<0,8 \times \text{LLN}$  (pmol/l) en verschuiving in TSH is  $>5$  mIU/l op enig moment.
25. Gebaseerd op de verhoogde mate van braken bij oudere patiënten ( $\geq 65$  jaar).
26. Gebaseerd op verschuiving in neutrofielen van  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  als uitgangswaarde naar  $< 0,5 \times 10^9/l$  op enig moment tijdens de behandeling en op basis van patiënten met ernstige neutropenie ( $< 0,5 \times 10^9/l$ ) en infecties in alle klinische onderzoeken met quetiapine (zie rubriek 4.4).
27. Gebaseerd op verschuivingen van normale uitgangswaarden naar potentieel klinisch belangrijke waarde op enig moment na de uitgangswaarde in alle studies. Verschuivingen in eosinofielen zijn gedefinieerd als  $>1 \times 10^9$  cellen/l op enig moment.
28. Gebaseerd op verschuivingen van normale uitgangswaarden naar potentieel klinisch belangrijke waarde op enig moment na de uitgangswaarde in alle studies. Verschuivingen in WBC's zijn gedefinieerd als  $\leq 3 \times 10^9$  cellen/l op enig moment.
29. Gebaseerd op meldingen van bijwerkingen van metabool syndroom in alle klinische studies met quetiapine.
30. In sommige patiënten was een verslechtering waargenomen van meer dan een van de metabole factoren gewicht, bloed glucose en lipiden in klinische studies (zie rubriek 4.4)
31. Zie rubriek 4.6
32. Kan optreden aan het begin of bij het begin van de behandeling en geassocieerd worden met hypotensie en/of syncope.  
Frequentie gebaseerd op gerapporteerde bijwerkingen met betrekking tot bradycardie en daarmee verwante voorvallen in alle klinische onderzoeken met quetiapine.
33. Gebaseerd op een retrospectieve niet-gerandomiseerde epidemiologische studie.

Gevallen van QT-verlenging, ventriculaire aritmie, plotseling onverklaarbaar overlijden, hartstilstand en torsades de pointes werden gemeld bij het gebruik van neuroleptica en worden als klasse-effect beschouwd.

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

#### Pediatrische patiënten

Bij kinderen en adolescenten dient rekening te worden gehouden met dezelfde bijwerkingen zoals hierboven beschreven zijn voor volwassenen.

De volgende tabel geeft een overzicht van de bijwerkingen die in een hogere frequentie voorkomen bij kinderen en adolescenten (10 tot 17 jaar) dan in de volwassen populatie, of bijwerkingen die niet geïdentificeerd werden voor de volwassen populatie.

**Tabel 2 Bijwerkingen bij kinderen en adolescenten geassocieerd met behandeling met quetiapine die in een hogere frequentie voorkomen dan bij volwassenen of niet gezien zijn bij volwassen patiënten.**

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

<i>Systeem/orgaan-klasse</i>	<b>Zeer vaak</b>	<b>Vaak</b>
<i>Endocriene aandoeningen</i>	Verhogingen van prolactine <sup>1</sup>	
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>	Verhoogde eetlust	
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	Extrapiramidale symptomen <sup>3,4</sup>	Syncope
<i>Bloedvataandoeningen</i>	Verhogingen van de bloeddruk <sup>2</sup>	
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en</i>		Rinitis

<b>mediastinumaandoeningen</b>		
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	Braken	
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>		Prikkelbaarheid <sup>3</sup>

1. Prolactinespiegels (patiënten < 18 jaar): > 20 mcg/l (> 869,56 pmol/l) bij jongens; > 26 mcg/l ( $\geq$  1130,428 pmol/l) bij meisjes op elk tijdstip. Minder dan 1% van de patiënten had een verhoging van de prolactinespiegel > 100 mcg/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 bloeddruk op elk tijdstip in twee acute (3-6 weken) placebogecontroleerde onderzoeken bij kinderen en adolescenten.
3. Opmerking: De frequentie komt overeen met de geobserveerde frequentie bij volwassenen, maar kan bij kinderen en adolescenten geassocieerd zijn met andere klinische gevolgen dan bij volwassenen
4. Zie rubriek 5.1.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

#### **België:**

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) – Afdeling Vigilantie – Postbus 97 – B-1000 Brussel Madou of via de website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be).

#### **Luxemburg:**

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy  
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)  
CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois  
Rue du Morvan  
54511 Vandoeuvre Les Nancy Cedex  
Tel.: (+33) 3 83 65 60 85 / 87  
E-mail: [crpv@chru-nancy.fr](mailto:crpv@chru-nancy.fr)

of

Direction de la Santé  
Division de la Pharmacie et des Médicaments  
20, rue de Bitbourg  
L-1273 Luxembourg-Hamm  
Tel.: (+352) 2478 5592  
E-mail: [pharmacovigilance@ms.etat.lu](mailto:pharmacovigilance@ms.etat.lu)  
Website: <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>.

## **4.9 Overdosering**

### Symptomen

In het algemeen kwamen de gemelde klachten en symptomen voort uit een versterking van de bekende farmacologische effecten van het actieve bestanddeel, zoals slaperigheid en sedatie, tachycardie, hypotensie en anticholinerge effecten.

Overdosering kan leiden tot verlenging van het QT-interval, convulsies, status epilepticus, rhabdomyolyse, onderdrukte ademhaling, urineretentie, verwardheid, delirium en/of agitatie, coma en dood.

Patiënten met een pre-existerende ernstige cardiovasculaire aandoening kunnen een verhoogd risico lopen op de effecten van een overdosis (zie rubriek 4.4: orthostatische hypotensie).

#### Behandeling van overdosering

Er bestaat geen specifiek antidotum voor quetiapine. In gevallen van ernstige tekenen moet de mogelijke betrokkenheid van meerdere geneesmiddelen worden overwogen en intensive care procedures worden aangeraden, inclusief het aanleggen en onderhouden van een vrije luchtweg, waardoor voldoende zuurstofverzadiging en ventilatie gewaarborgd worden, en het bewaken en ondersteunen van het cardiovasculaire systeem.

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

Hoewel het verhinderen van absorptie bij overdosering niet onderzocht werd, kan het spoelen van de maag geïndiceerd zijn bij ernstige intoxicatie en, indien mogelijk, is deze uit te voeren binnen één uur na de inname. De toediening van actieve houtskool dient overwogen te worden.

In geval van quetiapine overdosering dient refractaire hypotensie behandeld te worden met passende maatregelen zoals intraveneuze vloeistoffen en/of sympathomimetische middelen. Epinefrine en dopamine dienen te worden vermeden, omdat beta-stimulatie hypotensie als gevolg van quetiapine-geïnduceerde alfa-blokkade kan verergeren.

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

## **5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Antipsychotica; diazepinen, oxazepinen, thiazepinen en oxepinen.  
ATC-code: N05A H04

#### Werkingsmechanisme

Quetiapine is een atypisch antipsychoticum. Quetiapine en de actieve menselijke plasmametabooliet, norquetiapine gaan een interactie aan met een breed spectrum van neurotransmitterreceptoren. Quetiapine en norquetiapine vertonen affiniteit voor serotonine (5HT<sub>2</sub>)-receptoren en dopamine D<sub>1</sub>- en D<sub>2</sub>-receptoren in de hersenen. Het is juist deze combinatie van receptorantagonisme, waarbij er een hogere selectiviteit is voor 5HT<sub>2</sub>- ten opzichte van D<sub>2</sub>-receptoren, die geacht wordt bij te dragen aan de klinische antipsychotische eigenschappen en aan de geringe neiging van quetiapine om extrapiramidale bijwerkingen (EPS) te veroorzaken in vergelijking met typische antipsychotica. Quetiapine en norquetiapine hebben geen merkbare affiniteit voor benzodiazepinereceptoren, maar een hoge affiniteit voor histaminerge en adrenerge alfa<sub>1</sub>-receptoren en een matige affiniteit voor adrenerge alfa<sub>2</sub>-receptoren. Quetiapine heeft ook weinig of geen affiniteit voor muscarinereceptoren, terwijl norquetiapine een matige tot hoge affiniteit heeft voor verscheidene muscarinereceptoren, wat de anticholinerge (muscarine-)effecten kan verklaren. Remming van NET en gedeeltelijke agonistenactie op 5HT<sub>1A</sub>-locaties door norquetiapine kan mogelijk bijdragen aan de therapeutische werkzaamheid van quetiapine als een antidepressivum.

#### Farmacodynamische effecten

Quetiapine is werkzaam in testen voor antipsychotische activiteit, zoals geconditioneerde vermijding ('conditioned avoidance'). Zoals uit gedragsmetingen of elektrofysiologische metingen bleek,



blokkeert quetiapine ook de werking van dopamineagonisten, terwijl het de dopaminemetabolietconcentraties doet stijgen, hetgeen een neurochemische parameter is voor D<sub>2</sub>-receptorblokkade.

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

### Klinische werkzaamheid

#### *Schizofrenie*

In drie placebogecontroleerde klinische studies bij patiënten met schizofrenie die variabele dosissen quetiapine gebruikten, waren er geen verschillen tussen de met quetiapine en de met placebo behandelde groepen in de incidentie van EPS of gelijktijdig gebruik van anticholinergica. In een placebogecontroleerde studie waarin vaste dosissen quetiapine in het bereik van 75 tot 750 mg per dag werden geëvalueerd, werd geen toename van EPS of gelijktijdig gebruik van anticholinergica waargenomen. De werkzaamheid van quetiapine op lange termijn voor het voorkomen van recidieven van schizofrenie, is niet vastgesteld in geblindeerde klinische studies. In “open label”-studies bij patiënten met schizofrenie was quetiapine met onmiddellijke afgifte gedurende de voortzetting van de behandeling effectief in het handhaven van de klinische verbetering bij patiënten die een respons aan het begin van de behandeling vertoonden, hetgeen wijst op werkzaamheid op lange termijn.

#### *Bipolaire stoornis*

Er waren geen verschillen tussen de met quetiapine en de met placebo behandelde groepen in de incidentie van EPS of gelijktijdig gebruik van anticholinergica in vier placebogecontroleerde klinische studies waarin dosissen van quetiapine tot 800 mg/dag werden geëvalueerd voor de behandeling van matige tot ernstige manische episodes, twee als monotherapie en twee als combinatietherapie met lithium of divalproex.

In twee monotherapiestudies, waarin matige tot ernstige manische episodes werden behandeld, bleek de werkzaamheid van quetiapine beter te zijn dan die van placebo in het verminderen van manische symptomen na 3 en 12 weken. Er zijn geen gegevens van langetermijnstudies om de effectiviteit van quetiapine aan te tonen in het voorkomen van opvolgende manische of depressieve episodes. Er zijn beperkte gegevens over quetiapine in combinatie met divalproex of lithium bij acute matige tot ernstige manische episodes in week 3 en 6; de combinatietherapie werd echter goed verdragen. De gegevens toonden een additief effect aan in week 3. Een tweede studie toonde geen additief effect aan in week 6.

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

In vier klinische studies die 8 weken duurden, waren quetiapine met onmiddellijke afgifte 300 mg en 600 mg significant beter dan placebo bij patiënten met matige tot ernstige depressieve episodes van bipolaire I- of bipolaire II-stoornis voor de relevante uitkomstmaten: gemiddelde verbetering van de MADRS en voor respons gedefinieerd als ten minste 50% verbetering van de MADRS totaalscore ten opzichte van de aanvangswaarde. Er was geen verschil in effect tussen de patiënten die 300 mg quetiapine met onmiddellijke afgifte kregen en diegenen die een dosis van 600 mg kregen.

In de uitbreidingsfase van twee van deze studies werd aangetoond dat langetermijnbehandeling van patiënten die reageerden op quetiapine met onmiddellijke afgifte 300 of 600 mg, doeltreffend was ten opzichte van placebo, wat depressieve symptomen betreft, maar niet wat manische symptomen betreft. Twee studies over de preventie van recidieven evalueerden quetiapine in combinatie met stemmingsstabilisatoren bij patiënten met manische, depressieve of gemengde stemmingsepisodes.

Combinatietherapie met quetiapine was beter dan monotherapie met stemmingsstabilisatoren in het verlengen van de tijd tot een recidief van een stemmingsstoornis (manisch, depressief of gemengd). Quetiapine werd tweemaal per dag toegediend tot een totaal van 400 mg tot 800 mg per dag als combinatietherapie met lithium of valproaat.

In een 6 weken durende gerandomiseerde studie met lithium en quetiapine met verlengde afgifte in vergelijking met placebo en quetiapine met verlengde afgifte bij volwassen patiënten met acute manie, was het verschil in gemiddelde verbetering op de YMRS tussen de groep die lithium als toevoeging kreeg en de groep die placebo als toevoeging kreeg 2,8 punten, en het verschil in % responders (gedefinieerd als 50 % verbetering vanaf baseline op de YMRS) was 11 % (79 % in de groep die lithium als toevoeging kreeg versus 68 % in de groep die placebo als toevoeging kreeg).

In een langetermijnstudie (tot een behandelingsduur van 2 jaar) naar de preventie van recidieven bij patiënten met manische, depressieve of gemengde stemmingsepisodes bleek quetiapine superieur aan placebo in het verlengen van de tijd tot een recidief 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 werd 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 recidief van een stemmingsstoornis.

Klinische studies hebben aangetoond dat quetiapine doeltreffend is voor schizofrenie en manie wanneer het tweemaal per dag wordt ingenomen, ook al heeft quetiapine een farmacokinetische halfwaardetijd van ongeveer 7 uur. Dit wordt verder onderbouwd door de gegevens verkregen met behulp van een positronemissietomografie (PET) studie, die voor quetiapine aantoonde dat 5HT<sub>2</sub>- en D<sub>2</sub>-receptoren tot 12 uur bezet blijven. De veiligheid en de werkzaamheid van dosissen hoger dan 800 mg/dag zijn nog niet vastgesteld.

### Klinische veiligheid

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

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

Een 6 weken durende, gerandomiseerde studie met lithium en quetiapine met verlengde afgifte in vergelijking met placebo en quetiapine met verlengde afgifte bij volwassen patiënten met acute manie toonde aan dat de combinatie van quetiapine met verlengde afgifte met lithium leidt tot meer bijwerkingen (63 % versus 48 % bij quetiapine met verlengde afgifte in combinatie met placebo). De veiligheidsresultaten toonden een hogere incidentie van extrapiramidale symptomen, die werden gemeld bij 16,8 % van de patiënten die bijkomend lithium kregen en 6,6 % van de patiënten in de groep die bijkomend een placebo kreeg. De meerderheid van deze symptomen bestond uit tremor, wat werd gemeld bij 15,6 % van de patiënten die bijkomend lithium kregen en bij 4,9 % van de patiënten die bijkomend placebo kregen. De incidentie van slaperigheid was hoger in de groep van quetiapine met verlengde afgifte met toevoeging van lithium (12,7 %) in vergelijking met de groep van quetiapine met verlengde afgifte met toevoeging van placebo (5,5 %). Bovendien had een hoger percentage van de patiënten die lithium als toevoeging kregen (8,0 %) een gewichtstoename ( $\geq 7$  %) aan het einde van de behandeling in vergelijking met patiënten die placebo als toevoeging kregen (4,7 %).

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

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

In alle placebogecontroleerde klinische kortetermijnmonotherapiestudies bleek, bij patiënten met een neutrofielen-aantal van  $>1,5 \times 10^9/l$  bij de nul-meting, de incidentie van ten minste één bepaling met een verschuiving in neutrofielen-aantal van  $<1,5 \times 10^9/l$  was 1,9% bij patiënten die behandeld werden met quetiapine vergeleken met 1,5% bij de met placebobebehandelde patiënten. De incidentie van verschuivingen naar  $>0,5$ - $<1,0 \times 10^9/l$  was hetzelfde (0,2%) bij patiënten behandeld met quetiapine en placebobebehandelde patiënten. In alle klinische studies (placebo-gecontroleerd, open-label, activecomparator) bij patiënten met een neutrofielen-aantal van  $>1,5 \times 10^9/l$  bij de nul-meting was de incidentie van ten minste één bepaling met een verschuiving in neutrofielen-aantal van  $<1,5 \times 10^9/l$  2,9% en van  $<0,5$ - $\times 10^9/l$  0,21% bij patiënten die behandeld werden met quetiapine.

Therapie met quetiapine werd geassocieerd met dosisgerelateerde verlagingen van schildklierhormoonspiegels. De incidentie van veranderingen in TSH was 3,2% bij quetiapine versus 2,7% bij placebo. De incidentie van reciproque, potentieel klinisch relevante veranderingen in zowel T3 als T4 en TSH was zelden in deze studies, en de geobserveerde veranderingen in schildklierhormoonspiegels waren niet geassocieerd met klinisch symptomatische hypothyroïdie. De afname in totale en vrije T4 was maximaal in de eerste 6 weken van de quetiapine behandeling, met geen verdere afname tijdens langetermijnbehandeling. In 2/3 van alle gevallen leidde het staken van de therapie tot een omkering van het effect op totaal en vrij T4, onafhankelijk van de duur van de behandeling.

#### *Cataracten/lens-opaciteiten*

In een klinische studie waarin het cataractogene potentiaal van quetiapine (200-800 mg/dag) versus risperidon (2-8 mg/dag) werd geëvalueerd, bij patiënten met schizofrenie of schizoaffectieve stoornis, was het percentage van patiënten met verhoogde lens-opaciteit graad niet hoger voor quetiapine (4%) vergeleken met risperidon (10%), bij patiënten die ten minste 21 maanden zijn blootgesteld

#### ***Pediatrische patiënten***

### Klinische werkzaamheid

De werkzaamheid en veiligheid van quetiapine werd onderzocht in een 3-weekse placebogecontroleerde studie voor de behandeling van manie (n=284 patiënten uit de VS, 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 reageerden op quetiapine uitgesloten. De behandeling met quetiapine werd gestart met 50 mg/dag en op dag 2 verhoogd naar 100 mg/dag; daarna werd de dosis verhoogd naar een target dosis (manie 400-600 mg/dag; schizofrenie 400-800 mg/dag) met verhogingen van 100 mg/dag, in een twee- of driemaal per dag toediening.

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

In de schizofreniestudie 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, gedefinieerd als  $\geq 30\%$  reductie van baseline in PANSS totale score. Bij zowel manie als schizofrenie resulteerden hogere doses in numeriek lagere response rates.

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

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

### Klinische veiligheid

In de hierboven beschreven pediatrische kortetermijnstudies met quetiapine, waren de percentages van EPS in de actieve arm in vergelijking met placebo 12,9 % vs. 5,3 % in de schizofreniestudie, 3,6 % vs. 1,1 % in de bipolaire maniestudie, en 1,1 % vs. 0 % in de bipolaire depressiestudie. De percentages van  $\geq 7$  % gewichtstoename ten opzichte van het baseline lichaamsgewicht in de actieve arm vs. placebo waren 17 % vs. 2,5 % in de schizofrenie- en bipolaire maniestudies, en 13,7 % vs. 6,8 % in de bipolaire depressiestudie. De percentages van suïcidegerelateerde voorvallen in de actieve arm vs. placebo waren 1,4 % vs. 1,3 % in de schizofreniestudie, 1,0 % vs. 0 % in de bipolaire maniestudie, en 1,1 % vs. 0 % in de bipolaire depressiestudie. Gedurende een verlengde posttreatment follow-up fase van de bipolaire depressiestudie waren er twee aanvullende suïcidegerelateerde voorvallen bij twee patiënten; één van deze patiënten nam quetiapine op het tijdstip van het voorval.

### Veiligheid op lange termijn

Een 26 weken open label verlenging van de acute studies (n=380 patiënten), met een flexibele dosering van quetiapine van 400-800 mg/dag, leverden additionele veiligheidsgegevens. Verhogingen van bloeddruk werden gerapporteerd bij kinderen en adolescenten en verhoogde eetlust, extrapiramidale symptomen en verhogingen van serumprolactine werden met hogere frequenties gerapporteerd bij kinderen en adolescenten dan bij volwassen patiënten (zie rubrieken 4.4 en 4.8). Met betrekking tot gewichtstoename met correctie voor normale groei op langere termijn, werd een toename van ten minste 0,5 standaardafwijking van baseline voor Body Mass Index (BMI) gebruikt als maat voor een klinisch significante verandering; 18,3 % van de patiënten die gedurende ten minste 26 weken behandeld werden met quetiapine, voldeden aan dit criterium.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

Na orale toediening wordt quetiapine goed geabsorbeerd en uitgebreid gemetaboliseerd. De biologische beschikbaarheid van quetiapine wordt niet significant beïnvloed door inname met voedsel.

De steady-state molaire piekconcentraties van de actieve metaboliet norquetiapine zijn 35% van die waargenomen bij quetiapine.

De farmacokinetiek van quetiapine en norquetiapine is lineair binnen het goedgekeurde dosisbereik.

#### Distributie

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

#### Biotransformatie

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

*In vitro* onderzoek heeft uitgewezen dat CYP3A4 het enzym is dat primair verantwoordelijk is voor het cytochroom P450-gemedieerde metabolisme van quetiapine. Norquetiapine wordt voornamelijk gevormd en uitgeschakeld door CYP3A4.

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

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

#### Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd van quetiapine en norquetiapine zijn respectievelijk ongeveer 7 en 12 uur.

Van de gemiddelde molaire dosisfractie van vrij quetiapine en de actieve menselijke plasmametaboliet norquetiapine wordt <5% uitgescheiden in de urine.

#### Speciale populaties

##### *Geslacht*

De kinetiek van quetiapine verschilt niet tussen mannen en vrouwen.

##### *Bejaarden*

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

##### *Gestoorde nierfunctie*

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

##### *Gestoorde leverfunctie*

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

##### *Pediatrische 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, hoewel de C<sub>max</sub> bij kinderen aan de bovenkant van de geobserveerde range van volwassenen was. De AUC en C<sub>max</sub> voor de actieve metaboliet, norquetiapine, waren hoger, respectievelijk ongeveer 62% en 49% bij kinderen (10-12 jaar), en 28% en 14% bij adolescenten (13-17 jaar) in vergelijking met volwassenen.

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er was geen bewijs voor genotoxiciteit in een serie in-vitro- en in-vivogenotoxiciteitsstudies. In proefdieren werden bij een klinisch relevant blootstellingsniveau de volgende afwijkingen gezien, die nog niet bevestigd zijn in klinisch onderzoek op lange termijn:

Bij ratten is pigmentdepositie in de schildklier waargenomen; bij Cynomolgusapen zijn folliculaire schildklierhypertrofie, een daling in plasma T<sub>3</sub>-waarden, een verminderde hemoglobineconcentratie en een verlaging van de rode en witte bloedcel aantallen waargenomen; en bij honden lensopaciteit en cataract (zie rubriek 5.1 voor cataracten/lens-opaciteiten).

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

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

## 6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

#### Quetiapine EG 25 mg filmomhulde tabletten

*Kern van de tablet:*

Calciumwaterstoffosfaat  
Lactosemonohydraat  
Microkristallijne cellulose  
Natriumzetmeelglycolaat (Type A)  
Povidon K 27 - 32  
Magnesiumstearaat

*Omhulling van de tablet:*

Hypromellose 6cP  
Titaandioxide (E171)  
Macrogol 400  
Geel ijzeroxide (E172)  
Rood ijzeroxide (E172)

#### Quetiapine EG 100 mg filmomhulde tabletten

*Kern van de tablet:*

Calciumwaterstoffosfaat

Lactosemonohydraat  
Microkristallijne cellulose  
Natriumzetmeelglycolaat (Type A)  
Povidon K 27 - 32  
Magnesiumstearaat

Omhuiling van de tablet:

Hypromellose 6cP  
Titaandioxide (E171)  
Macrogol 400  
Geel ijzeroxide (E172)

Quetiapine EG 200 mg filmomhulde tabletten

Kern van de tablet:

Calciumwaterstoffosfaat  
Lactosemonohydraat  
Microkristallijne cellulose  
Natriumzetmeelglycolaat (Type A)  
Povidon K 27 - 32  
Magnesiumstearaat

Omhuiling van de tablet:

Hypromellose 5cP  
Titaandioxide (E171)  
Macrogol 400

Quetiapine EG 300 mg filmomhulde tabletten

Kern van de tablet:

Calciumwaterstoffosfaat  
Lactosemonohydraat  
Microkristallijne cellulose  
Natriumzetmeelglycolaat (Type A)  
Povidon K 27 - 32  
Magnesiumstearaat

Omhuiling van de tablet:

Hypromellose 5cP  
Titaandioxide (E171)  
Macrogol 400

## 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

## 6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

## 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

## 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

### Quetiapine EG 25 mg filmomhulde tabletten

**PVC/PE/PVdC/Aluminium-blisterverpakkingen:**

Blisterverpakking: 6, 10, 20, 30, 50, 60 en 100 tabletten

Ziekenhuisverpakking: 50 tabletten

**Quetiapine EG 100 mg filmomhulde tabletten**

**PVC/PE/PVdC/Aluminium-blisterverpakkingen:**

Blisterverpakking: 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120, 150 en 180 tabletten

Ziekenhuisverpakking: 50 tabletten

**Quetiapine EG 200 mg filmomhulde tabletten**

**PVC/PE/PVdC/Aluminium-blisterverpakkingen:**

Blisterverpakking: 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120, 150 en 180 tabletten

Ziekenhuisverpakking: 50 tabletten

**Quetiapine EG 300 mg filmomhulde tabletten**

**PVC/PE/PVdC/Aluminium-blisterverpakkingen:**

Blisterverpakking: 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120, 150 en 180 tabletten

Ziekenhuisverpakking: 50 tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

Geen bijzondere vereisten.

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

EG (Eurogenerics) NV - Heizel Esplanade b22 - 1020 Brussel

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

Quetiapine EG 25 mg filmomhulde tabletten : BE340995

Quetiapine EG 100 mg filmomhulde tabletten : BE341004

Quetiapine EG 200 mg filmomhulde tabletten : BE341013

Quetiapine EG 300 mg filmomhulde tabletten : BE341022

## **9 DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14/05/2009

Datum van laatste verlenging: 18/04/2012

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

Datum van goedkeuring van de tekst: 02/2022.

Datum van herziening van de tekst: 10/2022.