

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

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

### **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke filmomhulde tablet bevat 25, 100, 200 of 300 mg quetiapine (als quetiapinefumaraat).

#### Hulpstoffen met bekend effect:

25 mg: elke filmomhulde tablet bevat 14 mg lactose en 0,031 mg zonnegeel FCF aluminiumlak (E110).  
100 mg: elke filmomhulde tablet bevat 57 mg lactose en 0,124 mg zonnegeel FCF aluminiumlak (E110).  
200 mg: elke filmomhulde tablet bevat 113 mg lactose  
300 mg: elke filmomhulde tablet bevat 170 mg lactose

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Filmomhulde tablet.

25 mg: lichtoranje, ronde, biconvexe, filmomhulde tablet met aan één kant de inscriptie "25" en vlak aan de andere kant.

100 mg: lichtoranje, ronde, biconvexe, filmomhulde tablet met aan één kant de inscriptie "100" en vlak aan de andere kant.

200 mg: witte tot gebroken witte, ronde, biconvexe, filmomhulde tablet met aan één kant de inscriptie "200" en vlak aan de andere kant.

300 mg: lichtgele, capsulevormige, biconvexe filmomhulde tablet met aan één kant de inscriptie "300" en vlak aan de andere kant.

### **4. KLINISCHE GEGEVENS**

#### **4.1 Therapeutische indicaties**

Quetiapine is geïndiceerd voor:

- de behandeling van schizofrenie.
- de behandeling van bipolaire stoornissen.
  - voor de behandeling van matige tot ernstige manische episode bij bipolaire stoornissen.
  - voor de behandeling van ernstig depressieve episodes bij bipolaire stoornissen

- voor de preventie van terugval van bipolaire stoornissen bij patiënten bij wie de manische of depressieve episode goed heeft gereageerd op de quetiapinebehandeling.

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

### Dosering

Voor elke indicatie is er een verschillend toedieningsschema. Daarom dienen patiënten geïnformeerd te worden over de geschikte dosering voor hun toestand.

### **Volwassenen**

#### Voor de behandeling van schizofrenie

Quetiapine dient tweemaal daags te worden ingenomen voor de behandeling van schizofrenie. De totale dagdosis gedurende de eerste vier dagen van therapie is 50 mg (dag 1), 100 mg (dag 2), 200 mg (dag 3) en 300 mg (dag 4).

Vanaf dag 4 dient de dosis te worden getitreerd tot het gewoonlijk effectieve dosisbereik van 300 tot 450 mg/dag. Afhankelijk van de klinische respons en de verdraagbaarheid van de individuele patiënt kan 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

Quetiapine dient tweemaal daags te worden ingenomen voor de behandeling manische episodes, geassocieerd met bipolaire stoornis. De totale dagdosis voor de eerste vier dagen van behandeling is 100 mg (dag 1), 200 mg (dag 2), 300 mg (dag 3) en 400 mg (dag 4). Verdere dosisinstelling tot 800 mg/dag op dag 6 dienen met verhogingen van niet meer dan 200 mg/dag gedaan te worden.

De dosis kan worden aangepast afhankelijk van de klinische respons en verdraagbaarheid van de individuele patiënt, binnen het bereik van 200 tot 800 mg/dag. De gebruikelijk effectieve dosis is binnen het bereik van 400 tot 800 mg/dag.

#### Behandeling van ernstige depressieve episodes bij bipolaire stoornissen

Quetiapine moet eenmaal daags toegediend worden voor het slapengaan. De totale dagelijkse dosis voor de eerste vier dagen van de therapie is 50 mg (dag 1), 100 mg (dag 2), 200 mg (dag 3) en 300 mg (dag 4). 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 hoger dan 300 mg moeten ingezet worden door artsen met ervaring in de behandeling van bipolaire stoornissen. Bij individuele patiënten met tolerantieproblemen heeft klinisch onderzoek uitgewezen dat een dosisverlaging tot een minimum van 200 mg overwogen kan worden.

#### Preventie van terugval bij bipolaire stoornissen

Voor preventie van terugval van manische, depressieve en gemengde episodes bij bipolaire stoornissen, moeten patiënten die goed hebben gereageerd op quetiapine voor de acute behandeling van bipolaire stoornissen de therapie bij dezelfde dosis voortzetten. De dosis kan dan aangepast worden afhankelijk van de klinische reactie en de verdraagbaarheid voor de individuele patiënt, binnen een doseringsbereik van 300 tot 800 mg verdeeld in twee giften per dag. Het is belangrijk dat de laagste werkzame dosis wordt gebruikt bij de onderhoudstherapie.

### *Ouderen*

Zoals bij andere antipsychotica, dient quetiapine met voorzichtigheid bij ouderen te worden toegepast, met name gedurende de initiële doseringsperiode. Afhankelijk van de klinische respons en de verdraagbaarheid van de individuele patiënt kan het nodig zijn de dosistitratie langzamer te laten verlopen dan bij jongere patiënten, terwijl tevens de therapeutische dagdosis lager kan zijn. Bij ouderen 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 een bipolaire stoornis.

#### *Pediatrische patiënten*

Quetiapine wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar, omdat er onvoldoende gegevens zijn om het gebruik in deze leeftijdsgroep te ondersteunen. Het beschikbare bewijs uit placebogecontroleerde klinische studies wordt beschreven in rubrieken 4.4, 4.8, 5.1 en 5.2.

#### *Gestoorte nierfunctie*

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

#### *Gestoorte leverfunctie*

Quetiapine wordt uitgebreid gemetaboliseerd door de lever. Daarom is voorzichtigheid geboden bij patiënten met een gestoorde leverfunctie, met name gedurende de initiële doseringsperiode.

Bij patiënten met een bekende gestoorde leverfunctie dient te worden gestart met 25 mg/dag. De dosering dient dagelijks verhoogd te worden met stappen van 25 - 50 mg/dag tot een effectieve dosering, afhankelijk van de klinische respons en de verdraagbaarheid van de individuele patiënt.

#### Wijze van toediening.

Oraal gebruik.

Quetiapine mag toegediend worden met of zonder voedsel.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Gelijktijdige toediening van cytochroom P450 3A4 remmers, zoals HIV-proteaseremmers, azolantischimmelmiddelen, erythromycine, claritromycine en nefazodon, zijn gecontra-indiceerd. (zie rubriek 4.5)

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

Aangezien quetiapine verschillende indicaties heeft, moet het veiligheidsprofiel individueel afgewogen worden naar de diagnose en de toegediende dosis voor de betreffende patiënt.

#### Pediatrische patiënten

Quetiapine wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar, omdat er onvoldoende gegevens zijn om het gebruik in deze leeftijdsgroep te ondersteunen. Klinische studies hebben aangetoond dat, in aanvulling op het bekende veiligheidsprofiel dat werd geïdentificeerd bij volwassenen (zie rubriek 4.8), bepaalde bijwerkingen met een hogere frequentie optraden bij kinderen en adolescenten dan bij volwassenen (toegenomen eetlust, verhogingen van serumprolactine en extrapiramidale symptomen en prikkelbaarheid) en er werd één bijwerking geïdentificeerd die niet eerder werd waargenomen in studies bij volwassenen (verhoogde bloeddruk). Bij kinderen en

adolescenten werden ook veranderingen in de schildklierfunctietesten waargenomen.

Bovendien werden de veiligheidsimplicaties op lange termijn van quetiapine op de groei en de rijping niet onderzocht na 26 weken. De implicaties op lange termijn voor de cognitieve en gedragsontwikkeling zijn onbekend.

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

#### Zelfmoord/zelfmoordgedachten of klinische verslechtering

Depressie bij bipolaire stoornissen wordt in verband gebracht met een verhoogd risico op zelfdodingsgedachten, zelfbeschadiging en zelfmoord (aan zelfdoding gerelateerde voorvallen). Het risico blijft bestaan totdat significante remissie optreedt. Omdat het mogelijk is dat er geen verbetering optreedt tijdens de eerste paar weken van de behandeling of langer, moeten de patiënten strikt gecontroleerd worden totdat deze verbetering optreedt. Het is de algemene klinische ervaring dat het risico op zelfmoord kan toenemen in de vroege stadia van herstel.

Bovendien moeten artsen rekening houden met het mogelijke risico op aan zelfdoding gerelateerde voorvallen na abrupt staken van de behandeling met quetiapine, omwille van de bekende risicofactoren voor de ziekte die behandeld wordt. Andere psychiatrische aandoeningen waarvoor quetiapine wordt voorgeschreven kunnen ook gepaard gaan met een hoger risico op aan zelfdoding gerelateerde voorvallen. Bovendien kunnen deze toestand een co-morbiditeit zijn van depressieve stoornissen. Dezelfde voorzorgen als bij de behandeling van patiënten met depressieve stoornissen moeten daarom worden genomen bij de behandeling van patiënten met andere psychische stoornissen.

Van patiënten met een voorgeschiedenis van aan zelfdoding gerelateerde voorvallen, of die een significante graad van suïcidale ideatie vertonen vóór het begin van de behandeling, is bekend dat ze een hogere kans lopen op suïcidale gedachten of zelfdodingspogingen, en zij moeten tijdens de behandeling nauwlettend worden gevolgd. Een meta-analyse van placebogecontroleerde klinische onderzoeken op antidepressiva bij volwassen patiënten met psychische stoornissen wees op een hoger risico op suïcidaal gedrag met antidepressiva dan met placebo bij patiënten jonger dan 25 jaar.

Nauwlettend toezicht op patiënten en vooral die met een hoog risico is vereist bij deze geneesmiddeltherapie, vooral in het begin van de behandeling en na dosisaanpassingen. Patiënten (en hun verzorgers) moeten gewaarschuwd worden over de noodzaak om goed te letten op klinische verergering, suïcidale ideatie/gedragingen of gedachten en ongewone veranderingen in hun gedrag en onmiddellijk medische hulp zoeken als deze symptomen opduiken.

In korte termijn klinische studies bij patiënten met ernstige depressieve episodes bij bipolaire stoornis werd een verhoogd risico op aan zelfdoding gerelateerde voorvallen waargenomen bij jongvolwassenen (jonger dan 25 jaar) die behandeld werden met quetiapine in vergelijking met deze die behandeld werden met placebo (respectievelijk 3,0% versus 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 de aantoonbare veranderingen in gewicht, bloedglucose (zie hyperglykemie) en lipiden waargenomen in klinische studies, kunnen patiënten (inclusief degene met normale baseline waarden) een verslechtering van hun metabole risicoprofiel ervaren, dat op een klinisch verantwoorde wijze behandeld dient te worden (zie ook rubriek 4.8).

#### Extrapiramidale symptomen

In placebogecontroleerde klinische studies bij volwassen patiënten was quetiapine geassocieerd met een verhoogde incidentie van extrapiramidale symptomen (EPS) in vergelijking met placebo bij patiënten die behandeld werden voor ernstige depressieve episodes bij bipolaire stoornis. (zie rubrieken 4.8 en 5.1).

Het gebruik van quetiapine werd in verband gebracht met de ontwikkeling van acathisie, gekenmerkt door een subjectief onaangename of zorgwekkende rusteloosheid en de noodzaak om te bewegen, die vaak gepaard gaat met het onvermogen om stil te zitten of te staan. De kans hierop is hoger in de eerste paar weken van de behandeling. Bij patiënten die deze symptomen krijgen, kan een dosisverhoging schadelijk zijn.

#### Tardieve dyskinesie

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

#### Slaperigheid en duizeligheid

De behandeling met quetiapine werd in verband gebracht met slaperigheid en verwante symptomen, zoals sedatie (zie Rubriek 4.8). In klinische studies voor de behandeling van patiënten met bipolaire depressie traden de eerste symptomen meestal op binnen de eerste 3 dagen van de behandeling en ze waren overwegend mild tot matig van intensiteit. Bij patiënten die lijden aan ernstige slaperigheid, kan een frequenter contact nodig zijn gedurende minimaal 2 weken vanaf het begin van de slaperigheid of totdat de symptomen verbeteren en het staken van de behandeling moet wellicht overwogen worden.

#### Orthostatische hypotensie

De behandeling met quetiapine werd in verband gebracht met orthostatische hypotensie en de daarmee gepaard gaande duizeligheid (zie rubriek 4.8). Net als slaperigheid begint dit gewoonlijk tijdens de dosistitratieperiode in het begin. Hierdoor kan het aantal accidentele letsels toenemen (vallen), vooral bij de bejaarde populatie. Daarom moeten patiënten het advies krijgen om voorzichtig te zijn tot ze vertrouwd zijn met de mogelijke effecten van de medicatie.

Quetiapine moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een bekende cardiovasculaire ziekte, een cerebrovasculaire ziekte, of andere aandoeningen die predisponeren voor hypotensie. Een dosisverlaging of een meer geleidelijke titratie moet overwogen worden in geval van orthostatische hypotensie, in het bijzonder bij patiënten met een onderliggende cardiovasculaire ziekte.

#### Slaapapneusyndroom

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

### Convulsies

Er was geen verschil in de incidentie van convulsies in gecontroleerd klinisch onderzoek tussen patiënten behandeld met quetiapine of placebo. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de incidentie van toevallen bij patiënten met een voorgeschiedenis van toevalstoornissen. Zoals bij andere antipsychotica wordt voorzichtigheid aangeraden bij de behandeling van patiënten die reeds convulsies hebben doorgemaakt (zie rubriek 4.8).

### Maligne neurolepticasyndroom

Het maligne neurolepticasyndroom is geassocieerd met behandeling met antipsychotica inclusief quetiapine (zie rubriek 4.8). Klinisch waarneembare verschijnselen omvatten hyperthermie, veranderde geestestoestand, musculaire rigiditeit, autonome onbestendigheid en toegenomen creatinefosfokinase. In zo'n geval dient de therapie met quetiapine te worden gestaakt en dient passende medische behandeling te worden gegeven.

### Serotoninesyndroom

Gelijktijdige toediening van Quetiapine Teva met andere serotonerge middelen, zoals MAO-remmers, selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's), serotonine-noradrenalineheropnameremmers (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

In klinische studies met quetiapine is ernstige neutropenie (aantal neutrofielen  $<0,5 \times 10^9/l$ ) gemeld. De meeste gevallen van ernstige neutropenie hebben plaatsgevonden binnen een aantal maanden na de start van de therapie met quetiapine. Er was geen aanwijsbare relatie met de dosis. Tijdens de post-marketing ervaring zijn er een aantal gevallen gemeld met fatale afloop. Mogelijke risicofactoren voor neutropenie zijn een pre-existerende lagere telling van witte bloedcellen en een voorgeschiedenis van door geneesmiddelen geïnduceerde neutropenie. Echter, sommige gevallen deden zich voor bij patiënten zonder vooraf bestaande risicofactoren. Er moet gestopt worden met quetiapine bij patiënten met een aantal neutrofielen  $<1,0 \times 10^9/l$ . Patiënten moeten geobserveerd worden op signalen en symptomen van infectie en het aantal neutrofielen moet gevolgd worden (totdat deze boven  $1,5 \times 10^9/L$  zijn) (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 moeten worden geadviseerd om tekenen / symptomen die overeenkomen met agranulocytose of infectie (bijvoorbeeld koorts, zwakte, lethargie, of een zere keel) op enig moment tijdens de behandeling met quetiapine onmiddellijk te melden. Het aantal WBC van deze patiënten en het absoluut aantal neutrofielen moet zo snel mogelijk gemonitord worden, in het bijzonder in afwezigheid van predisponerende factoren.

### Anticholinerge (muscarine) effecten

Norquetiapine, een actieve metaboliet van quetiapine, heeft een matige tot sterke affiniteit voor verscheidene muscarinereceptor-subtypes. Dit draagt bij tot (het ontstaan van) 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 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.

Gelijktijdig gebruik van quetiapine met een sterke inductor van leverenzymen zoals carbamazepine of fenytoïne verlaagt de plasmaconcentratie van quetiapine aanzienlijk, hetgeen de effectiviteit van de behandeling met quetiapine zou kunnen beïnvloeden. Bij patiënten die een leverenzyminductor krijgen, dient de behandeling met quetiapine alleen gestart te worden indien de arts van oordeel is dat de voordelen van quetiapine opwegen tegen de risico's van het staken van de leverenzyminductor. Het is belangrijk dat elke verandering van de inductor geleidelijk plaatsvindt en indien nodig, vervangen wordt door een niet-inductor (bijvoorbeeld natriumvalproaat).

### Gewicht

Bij patiënten die behandeld werden met quetiapine, werd gewichtstoename gerapporteerd. Dit moet gecontroleerd en behandeld worden zoals klinisch aangewezen en in overeenstemming met de gebruikte richtlijnen voor antipsychotica (zie rubrieken 4.8 en 5.1).

### Hyperglykemie

Hyperglykemie en/of ontwikkeling of exacerbatie van diabetes, soms geassocieerd met ketoacidose of coma, werd zelden gerapporteerd. Hieronder waren enkele fatale gevallen (zie rubriek 4.8). In sommige gevallen werd melding gemaakt van een vroegere toename van het lichaamsgewicht, wat een predisponerende factor kan zijn. Een geschikte klinische controle wordt aanbevolen in overeenstemming met de gebruikte richtlijnen voor antipsychotica. Patiënten die behandeld worden met om het even welk antipsychoticum waaronder quetiapine, moeten geobserveerd worden voor tekens en symptomen van hyperglykemie (zoals polydipsie, polyurie, polyfagie en zwakte) en patiënten met diabetes mellitus of met risicofactoren voor diabetes mellitus moeten regelmatig gecontroleerd worden op verslechtering van de glykemiecontrole. Het gewicht moet regelmatig gecontroleerd worden.

### Lipiden

In klinische studies met quetiapine werden stijgingen van triglyceriden, LDL en totale cholesterol, en dalingen van HDL-cholesterol waargenomen (zie rubriek 4.8). Veranderingen in lipiden moeten behandeld worden zoals klinisch aangewezen.

### QT-verlenging

Quetiapine werd niet in verband gebracht met een aanhoudende verlenging van absolute QT-intervallen in klinisch onderzoek en bij gebruik volgens de SPC. In de post-marketingperiode werd melding gemaakt van QT-verlenging bij gebruik van therapeutische dosissen quetiapine (zie Rubriek 4.8) en in geval van overdosering (zie Rubriek 4.9). Zoals bij andere antipsychotica is voorzichtigheid geboden wanneer quetiapine voorgeschreven wordt bij patiënten met cardiovasculaire aandoeningen of QT-verlenging in de familie anamnese. Tevens is voorzichtigheid geboden wanneer quetiapine wordt

voorgeschreven ofwel met geneesmiddelen waarvan bekend is dat deze het QTc-interval verlengen of met andere neuroleptica, in het bijzonder 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 klinische studies en bij post-marketing gebruik (zie rubriek 4.8). Bij patiënten met vermoedelijke cardiomyopathie of myocarditis dient het stopzetten van de behandeling met quetiapine overwogen te worden.

#### Ernstige cutane bijwerkingen

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

#### Staken van de therapie

Acute ontweningsverschijnselen, zoals slaperigheid, misselijkheid, hoofdpijn, diarree, braken, duizeligheid en prikkelbaarheid zijn beschreven na abrupt staken van quetiapine. Het wordt geadviseerd om geleidelijk over een periode van minstens één of twee weken te stoppen. (zie rubriek 4.8)

#### Oudere patiënten met dementie gerelateerde psychose

Quetiapine is niet goedgekeurd voor de behandeling van dementie gerelateerde psychose. Een bijna 3-voudig verhoogd risico op cerebrovasculaire bijwerkingen werd gezien in gerandomiseerd placebo gecontroleerd onderzoek met enkele atypische antipsychotica in een 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 dient met voorzichtigheid te worden toegepast bij patiënten met risicofactoren voor een beroerte.

In een meta-analyse van atypische antipsychotica is gemeld dat oudere patiënten met dementie gerelateerde psychose een verhoogd risico hebben op overlijden vergeleken met placebo. In twee 10-weekse placebo gecontroleerde quetiapine studies bij dezelfde patiëntenpopulatie (n=710; gemiddelde leeftijd 83 jaar; range 56-99 jaar) was de incidentie van mortaliteit bij de met quetiapine behandelde patiënten 5,5% versus 3,2% in de placebo groep. De patiënten in deze onderzoeken 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 moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met risico op aspiratiepneumonie.

### Constipatie en darmobstructie

Constipatie is een risicofactor voor darmobstructie. Constipatie en darmobstructie werden gemeld bij gebruik van quetiapine (zie rubriek 4.8 Bijwerkingen), waaronder fatale gevallen bij patiënten met een hoger risico op darmobstructie, onder wie patiënten die gelijktijdig meerdere geneesmiddelen krijgen die de darmmotiliteit verlagen, en/of die constipatiesymptomen wellicht niet melden. Patiënten met darmobstructie / ileus dienen te worden behandeld door middel van nauwkeurige controle en spoedeisende zorg.

### Veneuze trombo-embolie (VTE)

Er werden gevallen van veneuze trombo-embolie (VTE) gerapporteerd met antipsychotica. Aangezien patiënten die behandeld worden met antipsychotica, vaak verworven risicofactoren voor VTE hebben, moeten alle mogelijke risicofactoren voor VTE geïdentificeerd worden voor en tijdens de behandeling met quetiapine en er moeten preventieve maatregelen genomen worden.

### Pancreatitis

Pancreatitis werd gemeld in klinisch onderzoek en na het in de handel brengen. Een causaal verband werd echter niet vastgesteld. Bij de meldingen na het in de handel brengen, vertoonden veel patiënten risicofactoren waarvan bekend is dat ze verband houden met pancreatitis, zoals een stijging in triglyceriden (zie rubriek 4.8), galstenen en alcoholgebruik.

### Aanvullende informatie

Gegevens van quetiapine in combinatie met divalproëx of lithium bij acute, matig tot ernstig manische episodes is beperkt; de combinatietherapie werd echter goed verdragen (zie rubriek 4.8 en 5.1). De gegevens toonden een additief effect aan in week 3. Er zijn geen gegevens van de combinatie beschikbaar van na week 6.

### Verkeerd gebruik en misbruik

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

### Hulpstof(fen)

#### *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 filmomhulde tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

25 mg en 100 mg:

Azokleurstof zonnegeel FCF

Dit geneesmiddel bevat de azokleurstof zonnegeel FCF (E110). Deze stof kan allergische reacties veroorzaken.

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

Gezien het feit dat quetiapine primair effect uitoefent op het centraal zenuwstelsel, dient quetiapine met voorzichtigheid te worden gebruikt in combinatie met andere centraal werkende (genees)middelen en alcohol.

Wees voorzichtig bij het gebruik van quetiapine in combinatie met serotonerge geneesmiddelen, zoals MAO-remmers, selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's), serotoninenoradrenaline-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 anticholinerge (muscarine) effecten innemen (zie rubriek 4.4).

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

In een onderzoek met meervoudige doses bij patiënten naar de farmacokinetiek van quetiapine voor en tijdens behandeling met carbamazepine (een bekende inductor van leverenzymen), verhoogde gelijktijdige toediening van carbamazepine de klaring van quetiapine aanzienlijk. Deze verhoogde klaring verminderde de systemische blootstelling aan quetiapine (gemeten als AUC) tot gemiddeld 13% van de blootstelling van quetiapine alleen, hoewel bij sommige patiënten een groter effect werd gezien. Ten gevolge van deze interactie kunnen lagere plasmaconcentraties voorkomen, hetgeen de effectiviteit van de behandeling met quetiapine zou kunnen beïnvloeden.

Gelijktijdige toediening van quetiapine en fenytoïne (een andere inductor van microsomale enzymen) leidde tot een sterk verhoogde klaring van quetiapine met circa 450%. Bij patiënten die een leverenzym inductor krijgen, dient de behandeling met quetiapine alleen gestart te worden indien de behandelende arts van oordeel is dat de voordelen van quetiapine opwegen tegen de risico's van het staken van de leverenzyminductor. Het is belangrijk dat elke verandering van de inductor geleidelijk plaatsvindt en indien nodig, vervangen wordt door een niet-inductor (bijvoorbeeld natriumvalproaat) (zie rubriek 4.4).

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

De farmacokinetiek van quetiapine werd niet beïnvloed door 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. Een retrospectieve studie van kinderen en adolescenten die behandeld werden met valproaat, quetiapine, of met beide, demonstreerde een hogere incidentie van leukopenie en neutropenie in de combinatiegroep vergeleken bij de groep met monotherapie.

Interactiestudies, als zodanig, met gebruikelijke cardiovasculaire geneesmiddelen zijn niet uitgevoerd.

Voorzichtigheid is geboden wanneer quetiapine tegelijkertijd gebruikt wordt met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze de elektrolytbalans verstoren of het QTc-interval verlengen.

Er zijn meldingen van vals positieve resultaten in enzymimmunoassay's voor methadon en tricyclische antidepressiva bij patiënten die quetiapine hadden gebruikt. Bevestiging van de twijfelachtige resultaten van de immunoassayscreening door een geschikte chromatografische techniek is aanbevolen.

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

##### Zwangerschap

###### *Eerste trimester*

De matige hoeveelheid gepubliceerde gegevens van blootgestelde zwangerschappen (d.w.z. tussen 300-1000 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*

Pasgeborenen die blootgesteld zijn aan antipsychotica (inclusief quetiapine) tijdens het derde trimester van de zwangerschap, hebben een risico op ongewenste reacties inclusief extrapiramidale symptomen en/of ontweningsverschijnselen die kunnen variëren in ernst en duur na de bevalling. Er waren meldingen van agitatie, hypertonie, hypotonie, tremor, somnolentie, respiratoire distress, of problemen met de voeding. Bijgevolg moeten pasgeborenen nauwgezet opgevolgd worden.

##### 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 quetiapinebehandeling 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 de rat, maar deze zijn niet direct relevant voor de mens

(zie rubriek 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek).

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

Gezien het feit dat quetiapine primair effect uitoefent op het centraal zenuwstelsel, kan quetiapine invloed hebben op activiteiten die mentale alertheid vereisen. Patiënten dienen als gevolg hiervan geadviseerd te worden geen voertuigen te besturen of machines te bedienen totdat de individuele gevoeligheid van de patiënt hiervoor bekend is.

#### 4.8 Bijwerkingen

De meest frequent gemelde bijwerkingen met quetiapine ( $\geq 10\%$ ) zijn slaperigheid, duizeligheid, hoofdpijn, droge mond, ontweningsverschijnselen (bij stopzetten), verhoging van serumtriglyceridewaarden, verhoging van totaal cholesterol (voornamelijk LDL cholesterol), verlaging van HDL cholesterol, gewichtstoename, afname van 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 geassocieerd met quetiapinebehandeling

De frequenties van de bijwerkingen zijn gerangschikt als volgt: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1000$  tot  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1000$ ) en zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

SOC	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Verlaagde hemoglobine <sup>22</sup>	Leukopenie <sup>1, 28</sup> , neutrofielentelling verlaagd, eosinofielen verhoogd <sup>27</sup>	Neutropenie <sup>1</sup> , trombocytopenie, anemie, bloedplaatjestelling verlaagd <sup>13</sup>	Agranulocytose <sup>26</sup>		
Immuunsysteemaandoeningen			Overgevoeligheid (inclusief allergische huidreacties)		Anafylactische reactie <sup>5</sup>	
Endocriene aandoeninge n		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>		Antidiuretisch hormoonsecretiedeficiëntie	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Verhoging van serumtriglyceridewaarden <sup>10, 30</sup> , verhoging van totaal cholesterol (voornamelijk	Toegenomen 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>		

	LDL-cholesterol) <sup>11, 30</sup> , verlaging van HDL-cholesterol <sup>17, 30</sup> , gewichtstoename <sup>8,30</sup>					
<i>Psychische stoornissen</i>		Abnormale dromen en nachtmerries, suïcidale ideevorming en suïcidaal gedrag <sup>20</sup>		Slaapwandelen en verwante reacties zoals praten in de slaap en aan slaap gerelateerde eetstoornis.		
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	Duizeligheid <sup>4,1 6</sup> , slaperigheid <sup>2,1 6</sup> , hoofdpijn, extrapiramidale symptomen <sup>1,21</sup>	dysartrie	Convulsies <sup>1</sup> , rusteloze benen syndroom, tardieve dyskinesie <sup>1,5</sup> , syncope <sup>4,16</sup> , verwarde toestand			
<i>Oogaandoeningen</i>		Wazig zicht				
<i>Hartaandoeningen</i>		Tachycardie <sup>4</sup> , palpitaties <sup>23</sup>	Verlenging van het QT interval <sup>1,12,18</sup> bradycardie <sup>32</sup>			Cardiomyopathie en myocarditis
<i>Bloedvataandoeningen</i>		Orthostatische hypotensie <sup>4,16</sup>		Veneuze thrombo-embolie <sup>1</sup>		Beroerte <sup>33</sup>
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas en mediastinumaandoeningen</i>		Dyspneu <sup>3</sup>	Rhinitis			
<i>Maagdarmsleesaandoeningen</i>	Droge mond	Constipatie, dyspepsie, braken <sup>25</sup>	Dysfagie <sup>7</sup>	Pancreatitis <sup>1</sup> , ingewandenobstructie/ileus		
<i>Lever- en galaandoeningen</i>		Verhoging van serum alanineaminotransferase (ALAT) <sup>3</sup> , verhoging van gamma-GT-waarden <sup>3</sup>	Verhoging van serum aspartaataminotransferase (AST) <sup>3</sup>	Geelzucht <sup>5</sup> , Hepatitis		
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>					Angio-oedeem <sup>5</sup> , Stevens-Johnsonsyndroom <sup>5</sup>	Toxische epidermale necrolyse, erythema multiforme, acuut gegeneraliseerd pustuleus exantheem (AGEP), geneesmiddelrys met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), Cutane vasculitis
<i>Skeletspierstelsel en</i>					Rhabdomyolyse	

<i>bindweefsel</i> <i>andoeningen</i>						
<i>Nier- en</i> <i>urine</i> <i>wegaan</i> <i>doeningen</i>			Urineretentie			
<i>Zwangerschap,</i> <i>Perinatale</i> <i>periode en</i> <i>puerperium</i>						Neonataal geneesmiddelontwenning verschijnselensyndroom <sup>31</sup>
<i>Voortplanting</i> <i>stelsel en</i> <i>borstaandoen</i> <i>ingen</i>			Seksuele disfunctie	Priapisme, galactorroe, gezwollen borst, verstoorde menstruatie		
<i>Algemene</i> <i>aandoeninge</i> <i>n en</i> <i>toedieningspl</i> <i>aatsstoorniss</i> <i>en</i>	Onttrekkingssy mptoom (na staken van de therapie) <sup>1,9</sup>	Milde asthenie, perifeer oedeem, prikkelbaarheid, pyrexie		Maligne neurolepticasyndr oom <sup>1</sup> , hypothermie		
<i>Onderzoeken</i>				Verhoging van bloedcreatinefosfo kinase <sup>14</sup>		

<sup>1</sup> Zie rubriek 4.4.

<sup>2</sup> Slaperigheid kan voorkomen, meestal gedurende de eerste twee behandelingsweken, maar verdwijnt in het algemeen bij voortzetting van de therapie met quetiapine.

<sup>3</sup> Asymptomatische verhogingen (verschuiving van normaal tot > 3x ULN op om het even welk tijdstip) van serumtransaminase (ALT, AST) of gamma-GT-waarden zijn waargenomen bij enkele patiënten die quetiapine kregen toegediend. Deze verhogingen waren gewoonlijk omkeerbaar bij voortzetten van de quetiapinebehandeling.

<sup>4</sup> Zoals met andere antipsychotica met alfa 1-adrenerge blokkerende activiteit kan quetiapine vaak orthostatische hypotensie induceren, geassocieerd met duizeligheid, tachycardie en, in sommige patiënten, syncope, met name tijdens de initiële dosistitratie (zie rubriek 4.4).

<sup>5</sup> De berekening van de frequentie van deze bijwerkingen werd alleen afgeleid van de postmarketing gegevens.

<sup>6</sup> Nuchtere bloedglucose  $\geq 126$  mg/dl ( $\geq 7,0$  mmol/L) of niet nuchtere bloedglucose  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 11,1$  mmol/L) bij ten minste één uitslag.

<sup>7</sup> Een toename van de graad van dysfagie met quetiapine versus placebo werd alleen waargenomen in de klinische studies bij bipolaire depressie.

<sup>8</sup> Gebaseerd op een toename met >7% lichaamsgewicht ten opzichte van de uitgangswaarde. Treedt voornamelijk op tijdens de eerste weken van de behandeling bij volwassenen.

<sup>9</sup> De volgende ontwenningverschijnselen werden het meest frequent waargenomen in acute placebogecontroleerde klinische studies in monotherapie die ontwenningverschijnselen evalueerden: slaperigheid, misselijkheid, hoofdpijn, diarree, braken, duizeligheid en prikkelbaarheid. De incidentie van deze reacties was significant afgenomen 1 week na het stopzetten van de behandeling.

<sup>10</sup> Triglyceriden  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 2,258$  mmol/l) (patiënten  $\geq 18$  jaar) of  $\geq 150$  mg/dl ( $\geq 1,694$  mmol/l) (patiënten <18 jaar) bij minstens één bepaling

<sup>11</sup> Cholesterol  $\geq 240$  mg/dl ( $\geq 6,2064$  mmol/l) (patiënten  $\geq 18$  jaar) of  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 5,172$  mmol/l) (patiënten <18 jaar) bij minstens één bepaling. Een verhoging van LDL-cholesterol van  $\geq 30$  mg/dl ( $\geq 0,769$  mmol/l) werd zeer vaak waargenomen. De gemiddelde verandering bij patiënten met deze

- verhoging was 41,7 mg/dl ( $\geq 1,07$  mmol/l).
- 12 Zie onderstaande tekst
  - 13 Bloedplaatjes  $\leq 100 \times 10^9/l$  bij minstens één bepaling
  - 14 Gebaseerd op meldingen van bijwerkingen tijdens de klinische studies van een verhoging van creatinefosfokinase in bloed niet geassocieerd met maligne neurolepticasyndroom.
  - 15 Prolactinespiegels (patiënten >18 jaar): >20  $\mu\text{g/l}$  (>869,56 pmol/l) bij mannen; >30  $\mu\text{g/l}$  (>1304,34 pmol/l) bij vrouwen op een willekeurig moment.
  - 16 Kan leiden tot valpartijen.
  - 17 HDL-cholesterol: <40 mg/dl (1,025 mmol/l) bij mannen; <50 mg/dl (1,282 mmol/l) bij vrouwen op een willekeurig moment.
  - 18 Incidentie van patiënten die een QTc-verschuiving hebben van <450 msec tot  $\geq 450$  msec met een toename van  $\geq 30$  msec. In placebogecontroleerde studies met quetiapine zijn de gemiddelde verandering en de incidentie van patiënten met een verschuiving naar een klinisch significant niveau vergelijkbaar tussen quetiapine en placebo.
  - 19 Verandering van >132 mmol/l tot  $\leq 132$  mmol/L bij minstens één bepaling
  - 20 Gevallen van suicidale ideatie en suïdaal gedrag werden gemeld tijdens de behandeling met quetiapine of vroeg na de beëindiging van de behandeling (zie rubrieken 4.4 en 5.1).
  - 21 Zie rubriek 5.1
  - 22 Daling in hemoglobine tot  $\leq 13$  g/dl (8,07 mmol/l) mannen,  $\leq 12$  g/dl (7,45 mmol/l) vrouwen in ten minste geval kwam voor bij 11% van de quetiapinepatiënten in alle onderzoeken, inclusief open vervolgonderzoeken. Voor deze patiënten bedroeg de gemiddelde maximale daling in hemoglobine op om het even welk ogenblik -1,50 g/dl.
  - 23 Deze meldingen traden vaak op bij toestanden van tachycardie, duizeligheid, orthostatische hypotensie, en/of onderliggende hart/ademhalingsaandoeningen.
  - 24 Gebaseerd op verschuivingen t.o.v. de normale basiswaarden tot potentieel klinisch ernstige waarde op elk tijdstip in de onderzoeken na het bepalen van de uitgangswaarden. Verschuiving in de waarden voor totaal  $T_4$ , vrij  $T_4$ , totaal  $T_3$  en vrij  $T_3$  zijn gedefinieerd als <0,8 x LLN (pmol/l) en een verschuiving in TSH is > 5 mIU/l op om het even welk ogenblik.
  - 25 Gebaseerd op een hogere frequentie van braken bij bejaarde patiënten ( $\geq 65$  jaar).
  - 26 Gebaseerd op verschuiving in neutrofielen van  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  als uitgangswaarde naar <0,5 x  $10^9/l$  op enig moment tijdens de behandeling en gebaseerd op patiënten met ernstige neutropenie (<0,5 x  $10^9/l$ ) en infectie bij alle klinische studies met quetiapine (zie rubriek 4.4).
  - 27 Gebaseerd op verschuivingen t.o.v. de normale basiswaarden tot potentieel klinisch ernstige waarde op elk tijdstip in de onderzoeken na het bepalen van de uitgangswaarden. Verschuivingen in eosinofielen zijn gedefinieerd als >1x  $10^9$  cellen/l) op om het even welk ogenblik.
  - 28 Gebaseerd op verschuivingen t.o.v. de normale basiswaarden tot potentieel klinisch ernstige waarde op elk tijdstip in de onderzoeken na het bepalen van de uitgangswaarden. Verschuivingen in WBC's zijn gedefinieerd als  $\leq 3 \times 10^9$  cellen/l op om het even welk ogenblik.
  - 29 Gebaseerd op meldingen van metabolisch syndroom uit alle klinische onderzoeken met quetiapine.
  - 30 Bij sommige patiënten werd een verergering van meer dan één van de metabolische factoren van gewicht, suikerspiegel en lipiden waargenomen in klinisch onderzoek (zie rubriek 4.4).
  - 31 Zie rubriek 4.6.
  - 32 Kan tijdens of nabij de aanvang van de behandeling plaatsvinden en kan gepaard gaan met hypotensie en/of syncope. Frequentie op basis van gemelde bijwerkingen van bradycardie en aanverwante toestanden in alle klinische studies met quetiapine.
  - 33 Gebaseerd op één retrospectieve niet gerandomiseerde epidemiologische studie.

Gevallen van QT-verlenging, ventriculaire aritmie, plotseling onverklaarbaar overlijden, hartstilstand en torsade de pointes zijn gerapporteerd bij het gebruik van neuroleptica en worden beschouwd als klasse

effect.

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 behandeling met quetiapine.

#### Pediatrische patiënten

Bij kinderen en adolescenten moet rekening gehouden worden met dezelfde bijwerkingen als deze die hierboven beschreven zijn voor volwassenen.

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

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

De frequenties van de bijwerkingen worden als volgt gerangschikt: Zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1000$  tot  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1000$ ) en zeer zelden ( $< 1/10.000$ ).

SOC	Zeer vaak	Vaak
<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 bloeddruk <sup>2</sup>	
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas en mediastinumaandoeningen</i>		Rhinitis
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>	Braken	
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>		Prikkelbaarheid <sup>3</sup>

1. Prolactinespiegels (patiënten < 18 jaar): >20 µg/l (>869,56 pmol/l) bij mannen; >26 µg/l (>1130,428 pmol/l) bij vrouwen op een willekeurig moment. 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 criteria van de National Institutes of Health) of verhogingen >20mmHg voor de systolische of >10 mmHg voor de diastolische bloeddruk op een willekeurig moment in twee acute (3-6 weken) placebogecontroleerde studies bij kinderen en adolescenten.

3. Nota: De frequentie komt overeen met de waargenomen frequentie bij volwassenen, maar bij kinderen en adolescenten kan geassocieerd met andere klinische implicaties 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](http://www.fagg.be)



## 4.9 Overdosering

### Symptomen

Over het algemeen waren de gemelde tekenen en symptomen een versterking van de bekende farmacologische effecten van het werkzame bestanddeel, dit is sufheid en sedatie, tachycardie, hypotensie en anticholinerge effecten.

Overdoseringen kunnen leiden tot QT-verlenging, convulsies, status epilepticus, rhabdomyolyse, respiratoire depressie, urineretentie, verwardheid, delirium, en/of agitatie, coma en overlijden. Patiënten met pre-existerende ernstige cardiovasculaire ziekten kunnen een verhoogd risico hebben op de effecten van een overdosis (zie rubriek 4.4, Orthostatische hypotensie).

### Behandeling van overdosering

Er is geen specifiek antidotum tegen quetiapine. In gevallen van ernstige symptomen dient de mogelijkheid van de betrokkenheid van meerdere geneesmiddelen te worden overwogen; intensive care procedures worden aangeraden, inclusief het aanleggen en onderhouden van een vrije luchtweg, waardoor voldoende zuurstofverzadiging en gasuitwisseling in de longen gewaarborgd worden, en het bewaken en ondersteunen van het cardiovasculaire systeem.

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

De preventie van de absorptie bij overdosering werd niet onderzocht, maar een maagspoeling kan geïndiceerd zijn bij ernstige vergiftiging en zo mogelijk binnen één uur na inslikken. De toediening van geactiveerde kool te worden overwogen.

Bij overdosering met quetiapine moet resistente hypotensie behandeld worden met de geschikte maatregelen zoals intraveneuze vochttoediening en/of sympathicomimetica. Adrenaline en dopamine moeten vermeden worden, omdat bèta-stimulatie de hypotensie kan verergeren bij door quetiapine geïnduceerde alfa-blokkade.

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

## 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 plasmametaboliet, norquetiapine gaat 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 de typische antipsychotica. Quetiapine en norquetiapine hebben geen merkbare affiniteit voor benzodiazepinereceptoren, maar een hoge affiniteit voor de histaminerge en adrenerge alpha<sub>1</sub>-receptoren en een matige affiniteit voor de adrenerge alpha<sub>2</sub>-receptoren. Quetiapine heeft ook een lage tot geen affiniteit voor muscarinereceptoren, terwijl norquetiapine een matige tot hoge affiniteit heeft voor verscheidene muscarinereceptoren, die mogelijks de anti-cholinerge (muscarine-) effecten kunnen verklaren. Remming van NET en gedeeltelijke agonistenactie op 5HT<sub>1A</sub> locaties door norquetiapine kunnen 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 en elektrofysiologische metingen bleek, blokkeert quetiapine ook de werking van dopamine-agonisten, terwijl het de dopamine-metaboliet concentraties doet stijgen, hetgeen een neurochemische parameter is voor D<sub>2</sub>-receptor blokkade.

Quetiapine is anders dan de standaard 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 doses waarbij de dopamine D<sub>2</sub>-receptor effectief geblokkeerd is. Quetiapine vertoont selectiviteit voor het limbisch systeem door een depolarisatieblokkade te veroorzaken van de mesolimbische maar niet de nigrostriatale dopamine bevattende neuronen na chronische toediening. Quetiapine vertoont een minimale neiging tot het veroorzaken van dystonie in haloperidol gesensibiliseerde of geneesmiddelnáieve Cebusapen na acute en chronische toediening (zie rubriek 4.8).

### Klinische werkzaamheid

#### Schizofrenie

Er waren geen verschillen tussen de met quetiapine- en placebogroepen in de incidentie van EPS of gelijktijdig gebruik van anticholinergica in drie placebogecontroleerde klinische onderzoeken bij patiënten met schizofrenie met variabele doseringen quetiapine. Over het bereik van 75 tot 750 mg quetiapine/dag werd geen toename van EPS of gelijktijdig gebruik van anticholinergica gezien in een placebo gecontroleerd klinisch onderzoek waarin vaste doses quetiapine werden geëvalueerd. De werkzaamheid op lange termijn van quetiapine IR in de preventie van schizofrene recidieven werd niet gecontroleerd in blind klinisch onderzoek. In open onderzoek bij patiënten met schizofrenie was quetiapine doeltreffend voor het behoud van klinische verbetering tijdens een onderhoudstherapie bij patiënten die een initiële respons vertoonden op de behandeling, wat wijst op enige werkzaamheid op lange termijn.

#### Bipolaire stoornis

Er waren geen verschillen tussen de quetiapine- en placebogroepen in de incidentie van EPS of gelijktijdig gebruik van anticholinergica in vier placebogecontroleerde klinische onderzoeken, twee elk als monotherapie en als combinatietherapie met lithium of divalproëx, met doses van quetiapine tot 800 mg/dag voor de behandeling van matig tot ernstig manische episodes.

In twee monotherapeutische onderzoeken voor de behandeling van matig tot ernstig manische episodes werd aangetoond dat quetiapine beter was dan placebo in het verminderen van manische

symptomen na 3 en 12 weken. Er zijn geen gegevens van langetermijnstudies om de effectiviteit aan te tonen in het voorkomen van opeenvolgende manische of depressieve episodes. Er zijn beperkte gegevens van quetiapine in combinatie met natriumvalproaat of lithium bij matig tot ernstig 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 in week 6 geen additief effect aan. Er zijn geen gegevens van de combinatie beschikbaar van na week 6.

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

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

In twee recidiefpreventie-onderzoeken voor de evaluatie van quetiapine in combinatie met stemming stabiliserende farmaca bij patiënten met manische, depressieve of gemengde stemmingsepisodes, was de combinatie met quetiapine superieur aan monotherapie met stemmingsstabilisatoren 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 (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 % personen dat op de behandeling reageerde (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 één langetermijnonderzoek (tot 2 jaar behandeling) ter evaluatie van recidiefpreventie bij patiënten met manische, depressieve of gemengde stemmingsepisodes, was quetiapine superieur aan placebo in de verlenging van de tijd tot recidief van alle stemmingsvoorvallen (manische, gemengde of depressieve), bij patiënten met bipolaire I stoornis. Het aantal patiënten met een stemmingsvoorval was respectievelijk 91 (22,5%) in de groep op quetiapine, 208 (51,5%) in de placebogroep en 95 (26,1%) in de lithiumgroep. Bij vergelijking van voortzetting van quetiapine met overschakeling naar lithium bij patiënten die gunstig reageerden op de quetiapinebehandeling, wezen de resultaten erop dat overschakeling naar de behandeling met lithium niet gepaard leek te gaan met een langere duur tot recidief van een stemmingsvoorval.

Klinisch onderzoek heeft aangetoond dat quetiapine doeltreffend is tegen schizofrenie en manie bij tweemaal daagse toediening, 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 5HT<sub>2</sub>- en D<sub>2</sub>-receptoren tot 12 uur behouden blijft. De veiligheid en werkzaamheid van doses groter dan 800 mg/dag werden niet geëvalueerd.

### Klinische veiligheid

In kort durend placebogecontroleerd klinisch onderzoek bij schizofrenie en bipolaire manie was de geaggregeerde incidentie van extrapiramidale symptomen vergelijkbaar met placebo (schizofrenie: 7,8% voor quetiapine en 8,0% voor placebo; bipolaire manie: 11,2% voor quetiapine en 11,4% voor placebo). Hogere percentages van extrapiramidale symptomen werden waargenomen bij met quetiapine behandelde patiënten dan bij met placebo in kort durende, placebogecontroleerde klinische onderzoeken bij MDD en bipolaire depressie. In kort durende, placebogecontroleerde klinische onderzoeken bij bipolaire depressie was de samengevoegde incidentie van extrapiramidale symptomen 8,9% voor quetiapine vergeleken met 3,8% voor placebo. In kort durende, placebogecontroleerde klinische onderzoeken met monotherapie bij depressieve stoornissen was de samengevoegde incidentie van extrapiramidale symptomen 5,4% voor quetiapine (met verlengde afgifte) en 3,2% voor placebo. In een kort durend, placebogecontroleerd klinisch onderzoek met monotherapie bij bejaarde patiënten met een depressieve stoornis, was de samengevoegde incidentie van extrapiramidale symptomen 9,0% voor quetiapine (met verlengde afgifte) en 2,3% voor placebo. Zowel bij bipolaire depressie als MDD steeg de incidentie van de individuele bijwerkingen (bv. acathisie, extrapiramidale stoornissen, tremor, dyskinesie, dystonie, rusteloosheid, onwillekeurige spiercontracties, psychomotorische hyperactiviteit en spierstijfte) niet boven 4% in elke behandelde groep.

In kort durende, placebogecontroleerde onderzoeken met vaste doses (50mg/d tot 800 mg/d) (van 3 tot 8 weken), bedroeg de gemiddelde gewichtstoename voor met quetiapine behandelde patiënten 0,8 kg voor de dagdosis van 50mg tot 1,4 kg voor de dagdosis van 600mg (met een lagere toename bij de dagdosis van 800mg), vergeleken met 0,2 kg voor de patiënten die placebo kregen. Het percentage van met quetiapine behandelde patiënten met een gewichtstoename  $\geq 7\%$  bedroeg 5,3% voor de dagdosis van 50mg tot 15,5% voor de dagdosis van 400mg (met een kleinere toename bij de dagdoses van 600 en 800 mg), vergeleken met 3,7% voor patiënten die placebo kregen.

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 leidde tot meer bijwerkingen (63% versus 48% bij quetiapine (met verlengde afgifte) in combinatie met placebo). De veiligheidsresultaten lieten een verhoogde incidentie zien van extrapiramidale symptomen, die werden gerapporteerd bij 16,8% van de patiënten in de groep die lithium als toevoeging kreeg en bij 6,6 % van de patiënten in de groep die placebo als toevoeging kreeg. Het ging meestal om tremor gerapporteerd in 15,6% van de patiënten die lithium als toevoeging kregen en in 4,9% van de patiënten die placebo als toevoeging kregen. De incidentie van slaperigheid was hoger in de groep van quetiapine (met verlengde afgifte) met toevoeging lithium (12,7%) in vergelijking met de groep van quetiapine (met verlengde afgifte) met toevoeging placebo (5,5%). Bovendien had een hoger percentage patiënten die lithium als toevoeging kreeg (8,0%) een gewichtstoename ( $\geq 7\%$ ) aan het eind van de behandeling in vergelijking met patiënten die placebo als toevoeging kregen (4,7%).

Terugvalpreventieonderzoeken op langere termijn hadden een open periode (van 4 tot 36 weken) waarin de patiënten werden behandeld met quetiapine, gevolgd door een gerandomiseerde wachttijd waarin de patiënten werden gerandomiseerd naar quetiapine of placebo. Voor patiënten die werden gerandomiseerd naar quetiapine bedroeg de gemiddelde gewichtstoename tijdens de open periode 2,56 kg, en in week 48 van de gerandomiseerde periode 3,22 kg, vergeleken met de uitgangswaarde

van de open fase. Voor patiënten die werden gerandomiseerd naar placebo bedroeg de gemiddelde gewichtstoename tijdens de open periode 2,39 kg, en in week 48 van de gerandomiseerde periode 0,89 kg, vergeleken met de beginwaarde van het open onderzoek.

In placebogecontroleerd onderzoek bij bejaarde 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 kort durende placebogecontroleerde monotherapeutische onderzoeken bij patiënten met een uitgangswaarde voor de neutrofielen van  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , bedroeg de incidentie van ten minste één geval van  $<1,5 \times 10^9/l$ , bij patiënten behandeld met quetiapine 1,9% vergeleken met 1,5% bij patiënten op placebo. De incidentie van verschuivingen tot  $>0,5$ - $<1,0 \times 10^9/l$  was dezelfde (0,2%) voor patiënten behandeld met quetiapine als voor patiënten die placebo kregen. In alle klinische onderzoeken (placebogecontroleerde, open, actieve referentie; patiënten met een uitgangswaarde voor de neutrofielen  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ), was de incidentie van ten minste één neutrofielenwaarde  $< 1,5 \times 10^9/l$  2,9% en tot  $< 0,5 \times 10^9/l$  0,21% bij patiënten behandeld met quetiapine.

De behandeling met quetiapine ging gepaard met dosisafhankelijke dalingen in schildklierhormoonconcentraties. De incidentie van de verschuivingen in TSH bedroeg 3,2 % voor quetiapine t.o.v. 2,7 % voor placebo. De incidentie van potentieel klinisch relevante verschuivingen in beide richtingen van zowel  $T_3$  of  $T_4$  als TSH in deze onderzoeken was zelden, en de waargenomen veranderingen in schildklierhormoonconcentraties waren niet in verband te brengen met klinisch symptomatische hypothyreoïdie.

De daling in totaal en vrij  $T_4$  was maximaal binnen de eerste zes weken van de behandeling met quetiapine, zonder verdere daling tijdens een langdurige behandeling. In bijna 2/3 van de gevallen werd de beëindiging van de behandeling met quetiapine geassocieerd met omkering van de effecten op totaal en vrij  $T_4$ , ongeacht de duur van de behandeling.

#### Cataract/lensopaciteit

In een klinisch onderzoek ter evaluatie van het cataractogene vermogen van quetiapine (200-800 mg/dag) t.o.v. risperidon (2-8 mg/dag) bij patiënten met schizofrenie of schizo-affectieve stoornissen, was het percentage patiënten met een toegenomen lensopaciteitsgraad niet hoger in de groep op quetiapine (4%) dan bij risperidon (10%), voor patiënten met ten minste 21 maanden blootstelling.

### **Pediatrie patiënten**

#### Klinische werkzaamheid

De werkzaamheid en veiligheid van quetiapine werden bestudeerd in een 3 weken durend placebogecontroleerd onderzoek voor de behandeling van manie (n= 284 patiënten uit de VS van 10-17 jaar). Ongeveer 45% van de patiëntenpopulatie had een aanvullende diagnose van ADHD. Daarnaast werd een placebogecontroleerd onderzoek van 6 weken voor de behandeling van schizofrenie (n = 222 patiënten, 13-17 jaar) uitgevoerd. In beide onderzoeken werden patiënten met een bekend gebrek aan respons op quetiapine uitgesloten. De behandeling met quetiapine werd ingesteld op 50 mg/dag en op dag 2 verhoogd tot 100 mg/dag. Daarna werd de dosis getitreerd tot een streefdosis (manie 400-600 mg/dag; schizofrenie 400-800 mg/dag) met stappen van 100 mg/dag twee of driemaal daags.

In het manie-onderzoek bedroeg het verschil in LS gemiddelde verandering t.o.v. begin in totale score op de YMRS (actieve min placebo) –5,21 voor quetiapine 400 mg/dag) en –6,56 voor quetiapine 600 mg/dag. De responderpercentages (YMRS verbetering  $\geq 50\%$ ) waren 64% voor quetiapine 400 mg/dag, 58% voor 600 mg/dag en 37% in de placeboarm.

In het schizofrenie-onderzoek bedroeg het verschil in LS gemiddelde verandering t.o.v. begin in de totale PANSS-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 het hoge doseringsschema (800 mg/dag) quetiapine was superieur aan placebo met wat betreft het percentage patiënten die respons bereikten, gedefinieerd als  $\geq 30\%$  daling van de totale PANSS-score t.o.v. het begin. Zowel bij manie als schizofrenie leidden hogere doses tot numeriek lagere responspercentages.

In een derde kortetermijn placebogecontroleerde monotherapie studie 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 een recidief in deze patiëntengroep.

#### Klinische veiligheid

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

#### Langetermijn veiligheid

Een 26-weken-durende open-label verlenging van de acute studies (n=380 patiënten), met een flexibele dosering van quetiapine met verlengde afgifte van 400-800 mg/dag, leverde additionele veiligheidsgegevens. Verhogingen van bloeddruk werden gerapporteerd bij kinderen en adolescenten en verhoogde eetlust, extrapyramidale symptomen en verhogingen van serum prolactine werden gerapporteerd met hogere frequenties bij kinderen en adolescenten dan bij volwassen patiënten (zie rubrieken 4.4 en 4.8). 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 gelijktijdige inname met voedsel. Steady state piek molaire concentraties van de actieve metaboliet norquetiapine zijn 35% van die waargenomen bij quetiapine. De farmacokinetiek van quetiapine en norquetiapine is lineair in het goedgekeurde dosisbereik.

### Distributie

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

### Biotransformatie

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

Uit in vitro onderzoek bleek CYP3A4 het enzym te zijn dat primair verantwoordelijk is voor het cytochroom P450-gemedieerde metabolisme van quetiapine. Norquetiapine wordt voornamelijk gevormd en uitgeschakeld door CYP3A4.

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

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

### Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd van quetiapine en norquetiapine is respectievelijk ongeveer 7 en 12 uur. De gemiddelde molaire dosisfractie van vrij quetiapine en de actieve humane plasmametaboliet norquetiapine bedraagt <5% uitgescheiden in de urine.

### Speciale populaties

#### *Geslacht*

De kinetiek van quetiapine verschilt niet voor mannen en vrouwen.

#### *Bejaarden*

De gemiddelde klaring van quetiapine bij bejaarden is ongeveer 30 tot 50% lager dan die waargenomen bij volwassenen van 18 tot 65 jaar.

#### *Nieraandoeningen*

De gemiddelde plasmaklaring van quetiapine is ongeveer 25% lager bij proefpersonen met ernstig nierfalen (creatinineklaring lager dan 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>), maar de individuele klaringswaarden liggen binnen het bereik voor normale patiënten.

#### *Leverinsufficiëntie*

De gemiddelde plasmaklaring van quetiapine daalt met ongeveer 25% bij personen met een bekende leverinsufficiëntie (stabiele alcoholcirrose). Aangezien quetiapine verregaand wordt gemetaboliseerd door de lever, worden hogere plasmaconcentraties verwacht bij de populatie met leverinsufficiëntie. Het kan bij deze patiënten nodig zijn om de dosis aan te passen (zie rubriek 4.2).

#### *Pediatrische patiënten*

Farmacokinetische gegevens werden verzameld bij 9 kinderen van 10-12 jaar en 12 adolescenten, die

de evenwichtstoestand hadden bereikt met een behandeling van 400 mg quetiapine tweemaal daags. Bij evenwicht waren de naar dosis gestandaardiseerde plasmaconcentraties van de moederverbinding, quetiapine, bij kinderen en adolescenten (10-17 jaar) over het algemeen vergelijkbaar met die bij volwassenen, hoewel de C<sub>max</sub> bij kinderen bij de hogere waarden lag in het bereik waargenomen bij volwassenen. De AUC en C<sub>max</sub> voor de actieve metabooliet, norquetiapine, waren respectievelijk ongeveer 62% en 49% groter bij kinderen (10-12 jaar), en respectievelijk 28% en 14% bij adolescenten (13-17 jaar), dan bij volwassenen.

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er was geen bewijs voor genotoxiciteit in een serie in vitro en in vivo genotoxiciteitsonderzoeken. Bij proefdieren werden bij een klinisch relevant blootstellingniveau de volgende afwijkingen gezien, die vooralsnog niet bevestigd zijn in het langdurig klinisch onderzoek:

In ratten is pigment depositie in de schildklier waargenomen; in 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 in honden lens opaciteit en cataracten (voor cataract/lensopaciteiten zie rubriek 5.1).

In een embryofoetale toxiciteitsonderzoek bij konijnen was de foetale incidentie van carpale/tarsale flexura verhoogd. Dit effect ontstond in de aanwezigheid van openlijke maternale effecten zoals verminderde toename van lichaamsgewicht. Deze effecten werden zichtbaar bij maternale blootstellingniveaus gelijk of licht boven die van mensen bij de humane maximale therapeutische dosis. De relevantie van deze bevinding voor de mens is niet bekend.

In een fertiliteitstudie bij ratten, werden een marginale reductie in mannelijke fertiliteit en schijnzwangerschap, aanhoudende periodes van diestrus, een verhoogd precoïtaal interval en een verminderde kans op zwangerschap gezien. Deze effecten zijn gerelateerd aan de verhoging van prolactinespiegels en niet direct relevant voor de mens, vanwege soortverschillen in hormonale regulering van de reproductie.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern:

calciumwaterstoffosfaatdihydraat

lactosemonohydraat

povidon K-25

microkristallijne cellulose

natriumzetmeelglycollaat (type A)

colloïdaal watervrij siliciumdioxide

magnesiumstearaat

Film-omhulling:

*Alle sterktes:*

hypromellose

titaandioxide (E171)

triacetine



25 en 100 mg:

lactosemonohydraat

ijzeroxide geel (E172)

zonnegeel FCF aluminiumlak (E110)

200 mg:

polydextrose (E1200)

macrogol 8000

300 mg:

lactosemonohydraat

ijzeroxide geel (E172)

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

Witte, ondoorzichtige PVC/PE/Aclar-aluminium of witte ondoorzichtige PVC/PVdC-aluminium blisterverpakkingen.

25 mg: verpakt in blisterverpakkingen met 1, 6, 10, 20, 30, 50, 60, 90 en 100 (10 x 10) filmomhulde tabletten en in ziekenhuisverpakkingen met 50 (50x1) filmomhulde tabletten

100 mg: verpakt in blisterverpakkingen met 1, 10, 20, 30, 50, 60, 90 en 100 (10 x 10) filmomhulde tabletten en in ziekenhuisverpakkingen met 50 (50x1) filmomhulde tabletten

200 mg: verpakt in blisterverpakkingen met 1, 10, 20, 30, 50, 60, 90 en 100 (10 x 10) filmomhulde tabletten en in ziekenhuisverpakkingen met 50 (50x1) filmomhulde tabletten

300 mg: verpakt in blisterverpakkingen met 1, 10, 20, 30, 50, 60, 90 en 100 (10 x 10) filmomhulde tabletten en in ziekenhuisverpakkingen met 50 (50x1), 120, 180 en 240 filmomhulde tabletten

HDPE flessen met een witte, kindveilige, polypropyleen dop met droogmiddel.

Alle sterktes: verpakt in flessen met 100 en 250 filmomhulde tabletten.

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

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Geen bijzondere vereisten.

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

Teva Pharma Belgium N.V.  
Laarstraat 16  
B-2610 Wilrijk

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

Quetiapine Teva 25 mg filmomhulde tabletten:

(PVC/PE/Aclar/Alu): BE327467

(PVC/PVdC/Alu): BE327476

(HDPE): BE327485

Quetiapine Teva 100 mg filmomhulde tabletten:

(PVC/PE/Aclar/Alu): BE327494

(PVC/PVdC/Alu): BE327503

(HDPE): BE327512

Quetiapine Teva 200 mg filmomhulde tabletten:

(PVC/PE/Aclar/Alu): BE327521

(PVC/PVdC/Alu): BE327537

(HDPE): BE327546

Quetiapine Teva 300 mg filmomhulde tabletten:

(PVC/PE/Aclar/Alu): BE327555

(PVC/PVdC/Alu): BE327564

(HDPE): BE327573

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 3/11/2008

Datum van verlenging: 05/12/2012

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

Datum van laatste herziening van de SKP: 06/2024.

Datum van laatste goedkeuring van de SKP: 10/2024.