

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Quetiapine AB 50 mg tabletten met verlengde afgifte  
Quetiapine AB 150 mg tabletten met verlengde afgifte  
Quetiapine AB 200 mg tabletten met verlengde afgifte  
Quetiapine AB 300 mg tabletten met verlengde afgifte  
Quetiapine AB 400 mg tabletten met verlengde afgifte

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

#### Quetiapine AB 50 mg tabletten met verlengde afgifte

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 50 mg quetiapine (onder vorm van quetiapinefumaraat).  
Hulpstof met bekend effect: 14,210 mg lactose (watervrij) per tablet.

#### Quetiapine AB 150 mg tabletten met verlengde afgifte

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 150 mg quetiapine (onder de vorm van quetiapinefumaraat).  
Hulpstof met bekend effect: 42,630 mg lactose (watervrij) per tablet.

#### Quetiapine AB 200 mg tabletten met verlengde afgifte

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 200 mg quetiapine (onder de vorm van quetiapinefumaraat).  
Hulpstof met bekend effect: 58,840 mg lactose (watervrij) per tablet.

#### Quetiapine AB 300 mg tabletten met verlengde afgifte

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 300 mg quetiapine (onder de vorm van quetiapinefumaraat).  
Hulpstof met bekend effect: 85,260 mg lactose (watervrij) per tablet.

#### Quetiapine AB 400 mg tabletten met verlengde afgifte

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 400 mg quetiapine (onder de vorm van quetiapinefumaraat).  
Hulpstof met bekend effect: 113,680 mg lactose (watervrij) per tablet.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met verlengde afgifte.

#### Quetiapine AB 50 mg tabletten met verlengde afgifte

Witte tot gebroken witte, ronde biconvexe tabletten met opschrift “50” aan één zijde.

#### Quetiapine AB 150 mg tabletten met verlengde afgifte

Witte tot gebroken witte, langwerpige biconvexe tabletten met opschrift “150” aan één zijde.

#### Quetiapine AB 200 mg tabletten met verlengde afgifte

Witte tot gebroken witte, langwerpige biconvexe tabletten met opschrift “200” aan één zijde.

Quetiapine AB 300 mg tabletten met verlengde afgifte

Witte tot gebroken witte, langwerpige biconvexe tabletten met opschrift “300” aan één zijde.

Quetiapine AB 400 mg tabletten met verlengde afgifte

Witte tot gebroken witte, ovale biconvexe tabletten met opschrift “400” aan één zijde.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Quetiapine AB 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 ernstige depressieve episodes bij bipolaire stoornis
  - Ter voorkoming van een recidief van manische of depressieve episodes bij patiënten met bipolaire stoornis, die eerder reageerden op behandeling met quetiapine.
- add-on behandeling van ernstige depressieve episodes bij patiënten met unipolaire depressie (Major Depressive Disorder; MDD) die een suboptimale respons hebben gehad op monotherapie met een antidepressivum (zie rubriek 5.1). Voorafgaand aan het initiëren van een behandeling moeten klinici het veiligheidsprofiel van Quetiapine AB in overweging nemen (zie rubriek 4.4).

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Quetiapine AB dient eenmaal daags te worden ingenomen zonder voedsel. De tabletten dienen in hun geheel te worden ingenomen en niet gedeeld, gekauwd of fijn gemalen te worden.

#### Volwassenen

*Voor de behandeling van schizofrenie en matige tot ernstige manische episodes bij bipolaire stoornis*

Quetiapine AB dient ten minste één uur voor een maaltijd te worden ingenomen. De dagelijkse dosis bij aanvang van de therapie is 300 mg op dag 1 en 600 mg op dag 2. De aanbevolen dagelijkse dosering is 600 mg; indien klinisch noodzakelijk kan de dosis echter verhoogd worden tot 800 mg per dag. De dosis dient te worden getitreerd tot het gewoonlijk werkzame dosisbereik van 400 tot 800 mg/dag, afhankelijk van de klinische respons en verdraagbaarheid van de patiënt. Voor onderhoudsbehandeling bij schizofrenie is geen dosisaanpassing nodig.

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

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

*Ter voorkoming van een recidief bij bipolaire stoornis*

Ter voorkoming van een recidief van manische, gemengde of depressieve episodes in het kader van bipolaire stoornis, dienen patiënten die reageerden op Quetiapine AB voor een acute behandeling van bipolaire stoornis door te gaan met dezelfde dosis Quetiapine AB die bij het slapengaan wordt toegediend. De dosis Quetiapine AB kan binnen een dosisbereik van 300 mg tot 800 mg/dag worden aangepast, afhankelijk van de klinische respons en verdraagbaarheid door de individuele patiënt. Het is belangrijk dat de laagst mogelijke effectieve dosering wordt gebruikt voor onderhoudsbehandeling.

#### *Voor add-on behandeling van ernstige depressieve episodes bij MDD*

Quetiapine AB dient ingenomen te worden voor het slapengaan. De dagelijkse dosering bij de start van de behandeling is 50 mg op dag 1 en 2 en 150 mg op dag 3 en 4. Een antidepressief effect werd gezien bij 150 en 300 mg/dag in kortetermijnstudies als add-on behandeling (met amitriptyline, bupropion, citalopram, duloxetine, escitalopram, fluoxetine, paroxetine, sertraline en venlafaxine - zie rubriek 5.1) en bij 50 mg/dag in kortetermijn monotherapiestudies. Er is een verhoogd risico op bijwerkingen bij hogere doseringen. Clinici dienen daarom te garanderen dat de laagste effectieve dosis als behandeling wordt gebruikt, startend met 50 mg/dag. De noodzaak om de dosis te verhogen van 150 naar 300 mg/dag dient gebaseerd te zijn op een evaluatie van de individuele patiënt.

#### *Overschakeling van quetiapine tabletten met onmiddellijke afgifte naar quetiapine tabletten met verlengde afgifte*

Om het doseren makkelijker te maken, kunnen patiënten die momenteel behandeld worden met een tweemaal daagse dosering van Quetiapine AB tabletten met onmiddellijke afgifte overschakelen naar Quetiapine AB tabletten met verlengde afgifte door een gelijke totale dagdosering eenmaal daags te nemen. Individuele dosisaanpassingen kunnen nodig zijn.

#### *Ouderen*

Evenals andere antipsychotica en antidepressiva dient Quetiapine AB met voorzichtigheid te worden toegediend aan ouderen, in het bijzonder gedurende de initiële doseringsperiode. Het kan nodig zijn de dosistitratie van Quetiapine AB 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. Bij oudere patiënten dient gestart te worden met 50 mg/dag. De dosering kan naar een werkzame dosis worden verhoogd in stappen van 50 mg/dag, afhankelijk van de klinische respons en verdraagbaarheid door de individuele patiënt.

Bij oudere patiënten met ernstige depressieve episodes bij MDD dient de dosering te beginnen met 50 mg/dag op dagen 1-3 en toe te nemen tot 100 mg/dag op dag 4 en tot 150 mg/dag op dag 8. De laagste werkzame dosis dient gebruikt te worden, startend met 50 mg/dag. Als het noodzakelijk is de dosering te verhogen tot 300 mg/dag op basis van een evaluatie van een individuele patiënt, dan mag dat niet voor dag 22 van de behandeling gebeuren.

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

#### *Pediatrische patiënten*

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

#### *Nierinsufficiëntie*

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

#### *Leverinsufficiëntie*

Quetiapine wordt uitgebreid gemetaboliseerd door de lever. Quetiapine AB moet daarom met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met gekende leverinsufficiëntie, in het bijzonder gedurende de initiële doseringsperiode. Bij patiënten met leverinsufficiëntie dient te worden gestart met 50 mg/dag. De dosis kan worden verhoogd in stappen van 50 mg/dag tot een werkzame dosis, afhankelijk van de klinische respons en verdraagbaarheid door de individuele patiënt.

### 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, is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.5).

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

Langetermijnwerkzaamheid en veiligheid bij patiënten met MDD zijn niet vastgesteld bij add-on therapie, maar langetermijnwerkzaamheid en veiligheid zijn vastgesteld bij volwassen patiënten bij monotherapie (zie rubriek 5.1).

#### Pediatrische patiënten

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

Daarnaast zijn de langetermijnveiligheidsimplicaties van behandeling met quetiapine op de groei en rijping niet onderzocht na 26 weken. Langetermijnimplicaties voor cognitieve en gedragsontwikkeling zijn niet bekend.

In placebogecontroleerde klinische studies met kinderen en adolescenten patiënten 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).

#### Suïcide/suïcidale gedachten of verergering van de aandoening

Depressie wordt geassocieerd met een verhoogd risico op suïcidale gedachten, zelfverwonding en suïcide (aan suïcidegerelateerde voorvallen). Dit risico blijft bestaan tot een significante remissie optreedt. Omdat het mogelijk is dat gedurende de eerste paar weken of langer geen verbetering optreedt, moeten patiënten van nabij gevolgd worden tot een dergelijke verbetering optreedt. Algemene klinische ervaring wijst erop dat het risico op suïcide in de vroege stadia van het herstel kan toenemen.

Bovendien dienen artsen rekening te houden met het mogelijke risico op 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 suïcide gerelateerde gebeurtenissen. Bovendien kunnen deze condities comorbide zijn met ernstige depressieve episodes. Dezelfde voorzorgsmaatregelen die in acht worden genomen bij de behandeling van patiënten met ernstige depressieve episodes moeten daarom in acht worden genomen bij de behandeling van patiënten met andere psychiatrische stoornissen.

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

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

In korteretermijn placebogecontroleerde klinische studies bij patiënten met ernstige depressieve episodes bij bipolaire stoornis werd een verhoogd risico op suïcidegerelateerde voorvallen waargenomen bij jongvolwassenen (jonger dan 25 jaar) die werden behandeld met quetiapine in vergelijking met degenen die werden behandeld met placebo (respectievelijk 3,0% versus 0%). In klinische studies bij patiënten met MDD was de incidentie van suïcidegerelateerde gebeurtenissen waargenomen bij jongvolwassenen (jonger dan 25 jaar) 2,1% (3/144) voor quetiapine en 1,3% (1/75) voor placebo. In een op populatie gebaseerde retrospectieve studie met quetiapine voor de behandeling van patiënten met unipolaire depressie 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 risico van verergering 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 de start van de behandeling en veranderingen van deze parameters regelmatig gecontroleerd te worden gedurende de behandeling. 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 volwassen patiënten werd 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 en ernstige unipolaire depressie (zie rubrieken 4.8 en 5.1).

Het gebruik van quetiapine is geassocieerd met de ontwikkeling van acathisie, gekenmerkt door een subjectief onplezierige of beangstigende rusteloosheid en drang om veel te bewegen, gecombineerd met de onmogelijkheid stil te zitten of te staan. Meest waarschijnlijk treedt dit in de eerste weken van de

behandeling op. Bij patiënten die deze symptomen ontwikkelen, kan het verhogen van de dosis schadelijk zijn.

#### Tardieve dyskinesie

Indien tekenen 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 waarin patiënten met bipolaire depressie en unipolaire depressie werden behandeld, begon dit doorgaans binnen de eerste 3 dagen van de behandeling en was de intensiteit voornamelijk mild tot matig. Patiënten die ernstige slaperigheid ervaren, kunnen vaker contact nodig hebben gedurende een minimale periode van 2 weken vanaf het begin van de slaperigheid of tot de symptomen verbeteren en het kan noodzakelijk zijn het stoppen van de behandeling te overwegen.

#### Orthostatische hypotensie

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

Quetiapine dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een gekende cardiovasculaire ziekte, een cerebrovasculaire ziekte of andere voor hypotensie predisponerende factoren. Dosisreductie of een meer graduele titratie dient te worden overwogen indien orthostatische hypotensie optreedt, vooral 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 die een voorgeschiedenis hebben van of een verhoogd risico lopen op slaapapneu, zoals bij degenen met overgewicht/obesitas of degenen die van het mannelijke geslacht zijn.

#### Convulsies

Er was geen verschil in de incidentie van convulsies in gecontroleerd klinisch onderzoek bij 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 met een voorgeschiedenis van convulsies (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 een passende medische behandeling te worden gegeven.

#### Serotoninesyndroom

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

of tricyclische antidepressiva, kan leiden tot serotoninesyndroom, een potentieel levensbedreigende aandoening (zie rubriek 4.5).

Als gelijktijdige behandeling met andere serotonerge middelen klinisch gerechtvaardigd is, wordt zorgvuldige observatie van de patiënt aanbevolen, vooral bij de start van de behandeling en bij dosisverhogingen. Symptomen van serotoninesyndroom kunnen onder andere veranderingen van de psychische toestand, instabiliteit van het autonome zenuwstelsel, neuromusculaire afwijkingen en/of gastro-intestinale verschijnselen zijn.

Bij een vermoeden van serotoninesyndroom dient overwogen te worden de dosis te verlagen of de behandeling te staken, afhankelijk van de ernst van de symptomen.

#### Ernstige neutropenie en agranulocytose

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 therapie met quetiapine. Er was geen aanwijsbare relatie met de dosis. Tijdens postmarketingervaring waren enkele gevallen fataal. Mogelijke risicofactoren voor neutropenie zijn een pre-existerende lage telling van witte bloedcellen (WBC) en een voorgeschiedenis van door geneesmiddelen geïnduceerde neutropenie. Echter, enkele gevallen zijn opgetreden bij patiënten zonder vooraf bestaande risicofactoren. Er moet gestopt worden met quetiapine bij patiënten met een neutrofielenaantal  $<1,0 \times 10^9/l$ . Patiënten moeten geobserveerd worden op signalen en symptomen van infectie en het neutrofielenaantal moet gevolgd worden (totdat  $1,5 \times 10^9/l$  wordt overschreden) (zie rubriek 5.1).

Neutropenie moet worden overwogen bij patiënten met een infectie of koorts, in het bijzonder wanneer (een) duidelijke predisponerende factor(en) afwezig is/zijn, en dient op klinisch passende wijze te worden behandeld.

Patiënten dient geadviseerd te worden het optreden van tekenen/symptomen die samenhangen met agranulocytose of infectie (bijv. koorts, zwakte, lethargie, of zere keel) op eender welk moment tijdens de behandeling met quetiapine onmiddellijk te rapporteren. Bij deze patiënten dient zo snel mogelijk een WBC-telling gedaan te worden en een absolute neutrofielentelling (ANC) uitgevoerd te worden, vooral wanneer predisponerende factoren afwezig zijn.

#### Anti-cholinerge (muscarine) effecten

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

#### Interacties

Zie rubriek 4.5.

Gelijktijdig gebruik van quetiapine met een sterke inductor van leverenzymen zoals carbamazepine of fenytoïne verlaagt de plasmaconcentraties van quetiapine aanzienlijk, wat de werkzaamheid 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 dat deze, indien nodig, vervangen wordt door een niet-inductor (bijv. natriumvalproaat).

### Gewicht

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

### Hyperglykemie

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

### Lipiden

Verhogingen van triglyceriden, LDL- en totaal cholesterol, en verlagingen van HDL-cholesterol zijn in klinische studies met quetiapine waargenomen (zie rubriek 4.8). Lipidenveranderingen dienen op klinisch passende wijze behandeld te worden.

### QT-verlenging

Quetiapine werd niet in verband gebracht met een aanhoudende verlenging van absolute QT-intervallen in klinisch onderzoek en bij gebruik volgens de SKP-tekst. Tijdens postmarketinggebruik werd QT-verlenging gemeld met quetiapine aan de therapeutische doses (zie rubriek 4.8) en bij overdosering (zie rubriek 4.9). Zoals met 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 samen met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen, ofwel samen met andere neuroleptica, in het bijzonder bij ouderen, bij patiënten met een congenitaal lang QT-syndroom, congestief hartfalen, hypertrofie van het hart, hypokaliëmie of hypomagnesiëmie (zie rubriek 4.5).

### Cardiomyopathie en myocarditis

Cardiomyopathie en myocarditis zijn gemeld in klinische studies en tijdens postmarketinggebruik (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-johnsonsyndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN), acuut generaliseerd 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 een alternatieve behandeling worden overwogen.

#### Staken van de therapie

Acute ontwenningssverschijnselen, zoals slapeloosheid, misselijkheid, hoofdpijn, diarree, braken, duizeligheid en prikkelbaarheid zijn beschreven na abrupt staken van quetiapine. Het wordt geadviseerd geleidelijk te stoppen over een periode van ten minste één tot twee weken (zie rubriek 4.8).

#### Oudere patiënten met aan dementie gerelateerde psychose

Quetiapine is niet goedgekeurd voor de behandeling van aan dementie gerelateerde psychose.

Een bijna 3-voudig verhoogd risico op cerebrovasculaire bijwerkingen werd gezien in gerandomiseerd placebogecontroleerd 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 gebruikt bij patiënten met risicofactoren voor een beroerte.

In een meta-analyse van atypische antipsychotische geneesmiddelen is gemeld dat oudere patiënten met dementiegerelateerde psychose een verhoogd risico hebben op overlijden vergeleken met placebo. In twee 10 weken durende placebogecontroleerde quetiapinestudies 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 placebogroep. 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 als quetiapine wordt voorgeschreven aan oudere patiënten met de ziekte van Parkinson.

#### Dysfagie

Dysfagie is gemeld met quetiapine (zie rubriek 4.8). Quetiapine dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een verhoogd risico op aspiratiepneumonie.

#### Constipatie en ingewandenobstructie

Constipatie is een risicofactor voor ingewandenobstructie. Constipatie en ingewandenobstructie zijn gemeld met quetiapine (zie rubriek 4.8). Dit omvat fatale rapporten bij patiënten met een hoger risico op ingewandenobstructie, inclusief diegenen die meerdere co-medicamenten die de darmmotiliteit verminderen, gebruiken en/of diegenen die de symptomen van constipatie niet melden. Patiënten met ingewandenobstructie/ileus moeten nauwlettend worden gevolgd en urgente zorg krijgen.

#### Veneuze trombo-embolie

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

#### Pancreatitis

Pancreatitis is gemeld in klinische studies en bij postmarketinggebruik. Bij de postmarketingmeldingen hadden veel patiënten factoren waarvan bekend is dat ze geassocieerd zijn met pancreatitis, zoals verhoogde

triglyceriden (zie rubriek 4.4), galstenen en alcoholgebruik; echter niet alle gevallen werden veroorzaakt door risicofactoren.

#### Aanvullende informatie

Gegevens van quetiapine in combinatie met natriumvalproaat 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 gegevens toonden een additief effect aan in week 3.

#### 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.

#### Lactose

Quetiapine AB tabletten bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

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

Gezien het feit dat quetiapine primair effect uitoefent op het centraal zenuwstelsel, dient quetiapine met de nodige 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), serotonine-noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's) of tricyclische antidepressiva, aangezien het risico op serotoninesyndroom, een potentieel levensbedreigende aandoening, verhoogd is (zie rubriek 4.4).

Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten die andere geneesmiddelen met 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 (25mg-dosering) met ketoconazol, een CYP3A4-remmer, een 5- tot 8-voudige stijging van de AUC van quetiapine. Op grond hiervan is gelijktijdig gebruik van quetiapine met CYP3A4-remmers gecontra-indiceerd. Het wordt ook niet aanbevolen om pompelmoessap te drinken gedurende de behandeling met quetiapine.

In een multiple dose onderzoek 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, wat de werkzaamheid 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 leverenzyminductor 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 dat deze, 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 een verhoogde klaring van quetiapine met circa 70%.

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

In een 6 weken durende, gerandomiseerde studie met lithium en quetiapine in vergelijking met placebo en quetiapine bij volwassen patiënten met acute manie, werd een hogere incidentie waargenomen van extrapiramidale gerelateerde voorvallen (met name tremor), slaperigheid en gewichtstoename bij 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 monotherapiegroepen.

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 elektrolytenbalans verstoren of het QT-interval verlengen.

Er zijn meldingen geweest van vals-positieve resultaten in enzymimmunoassays voor methadon en tricyclische antidepressiva bij patiënten die quetiapine hebben genomen. Het wordt aanbevolen twijfelachtige immunoassay screeningresultaten te bevestigen met een geschikte chromatografietechniek.

#### **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 echter geen definitieve conclusie worden getrokken. 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 zijn blootgesteld aan antipsychotica (waaronder quetiapine), lopen risico op bijwerkingen na de bevalling waaronder extrapiramidale symptomen en/of ontweningsverschijnselen die kunnen variëren in ernst en duur. Er zijn meldingen van agitatie, hypertonie, hypotonie, tremor, slaperigheid, ademnood of voedingsstoornis. Pasgeborenen moeten daarom nauwlettend worden gecontroleerd.

### Borstvoeding

Gebaseerd op zeer beperkte gegevens uit gepubliceerde rapporten over de uitscheiding van quetiapine in de moedermelk bij de mens bleek de uitscheiding van quetiapine bij therapeutische doseringen inconsistent. Vanwege een gebrek aan robuuste gegevens dient beslist te worden om ofwel de borstvoeding ofwel 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 vruchtbaarheid bij de mens zijn niet onderzocht. Effecten gerelateerd aan verhoogde prolactinespiegels werden gezien bij de rat, hoewel deze niet direct relevant zijn voor de mens (zie rubriek 5.3).

## **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. Als gevolg hiervan dient aan patiënten 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 gemelde bijwerkingen van quetiapine ( $\geq 10\%$ ) zijn slaperigheid, duizeligheid, hoofdpijn droge mond, ontweningsverschijnselen (bij stopzetten), verhogingen van serumtriglyceridewaarden, verhogingen van totaal cholesterol (voornamelijk LDL-cholesterol), verlagingen van HDL-cholesterol, gewichtstoename, afname van hemoglobine en extrapiramidale symptomen.

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

**Tabel 1 Bijwerkingen geassocieerd met de 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 data niet worden bepaald).

<b>Systeem/orgaan klassen</b>	<b>Zeer vaak</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>	<b>Zeer zelden</b>	<b>Niet bekend</b>
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	Verminderde hemoglobine <sup>22</sup>	Leucopenie <sup>1, 28</sup> , verminderd aantal neutrofielen, vermeerderd aantal eosinofielen <sup>27</sup>	Neutropenie <sup>1</sup> , trombocytopenie, anemie, verminderd aantal bloedplaatjes <sup>13</sup>	Agranulocytose <sup>26</sup>		
Immuunsysteem-aandoeningen			Overgevoeligheid (waaronder allergische reacties)		Anafylactische reactie <sup>5</sup>	
Endocriene		Hyperprolactine-	Afnames van		Abnormale	

aandoeningen		mie <sup>15</sup> , afnames van totale T <sub>4</sub> <sup>24</sup> , afnames van vrij T <sub>4</sub> <sup>24</sup> , afnames van totale T <sub>3</sub> <sup>24</sup> , toenames van TSH <sup>24</sup>	vrij T <sub>3</sub> <sup>24</sup> , hypothyroïdie <sup>21</sup>		secretie van antidiuretisch hormoon	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Verhogingen van serumtriglyceridewaarden <sup>10,30</sup> Verhogingen van totaal cholesterol (voornamelijk LDL-cholesterol) <sup>11,30</sup> Verlaging 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 vooraf bestaande diabetes	Metabool syndroom <sup>29</sup>		
Psychische stoornissen		Abnormale dromen en nachtmerries, zelfmoordgedacht en en suïcidaal gedrag <sup>20</sup>		Somnambulisme en gerelateerde reacties zoals praten in de slaap en slaapgerelateerde eetstoornis		
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid <sup>4,16</sup> , slaperigheid <sup>2,16</sup> , hoofdpijn, extrapiramidale symptomen <sup>1,21</sup>	Dysarthrie	Convulsie <sup>1</sup> , Restless legs syndrome, Tardieve dyskinesie <sup>1,5</sup> , Syncope <sup>4,16</sup> , Verwarde toestand			
Hartaandoeningen		Tachycardie <sup>4</sup> , palpitaties <sup>23</sup>	QT-verlenging <sup>1,12,18</sup> , bradycardie <sup>32</sup>			Cardiomyopathie en myocarditis
Oogaandoeningen		Wazig zicht				
Bloedvataandoeningen		Orthostatische hypotensie <sup>4,16</sup>		Veneuze thrombo-		Beroerte <sup>33</sup>

				embolie <sup>1</sup>		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		Dyspneu <sup>23</sup>	Rhinitis			
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Droge mond	Constipatie, dyspepsie, braken <sup>25</sup>	Dysfagie <sup>7</sup>	Pancreatitis <sup>1</sup> , darm-obstructie/ Ileus		
Lever- en gal-aandoeningen		Verhogingen van serum alanineaminotransferase (ALAT) <sup>3</sup> , Verhogingen van gamma-GT-waarden <sup>3</sup>	Verhogingen van serum aspartaataminotransferase (ASAT) <sup>3</sup>	Geelzucht <sup>5</sup> , Hepatitis		
Huid- en onderhuid-aandoeningen					Angio-oedeem <sup>5</sup> , stevens-johnson-syndroom <sup>5</sup>	Toxische epidermale necrolyse, erythema multiforme, acuut gegeneraliseerd pustuleus exantheem (AGEP), Geneesmiddelenrash met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), cutane vasculitis
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen					Rhabdomyolyse	
Nier- en urineweg-aandoeningen			Urineretentie			
Zwangerschap, perinatale periode en puerperium						Neonataal geneesmiddel-ontwenningssyndroom <sup>31</sup>
Voortplantings-			Seksuele	Priapisme,		

stelsel- en borst-aandoeningen			disfunctie	galactorroe, gezwollen borst, verstoorde menstruatie		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Onttrekkings symptomen (na staken van de therapie) <sup>1, 9</sup>	Milde asthenie, perifere oedeem, prikkelbaarheid, pyrexie		Maligne neuroleptica-syndroom <sup>1</sup> , hypothermie		
Onderzoeken				Verhogingen van bloed-creatine-fosfokinase <sup>14</sup>		

- (1) Zie rubriek 4.4
- (2) Slaperigheid kan voorkomen, meestal gedurende de eerste twee behandelingsweken, maar verdwijnt over het algemeen bij voortzetting van de therapie met quetiapine.
- (3) Asymptomatische verhogingen (verschuiving van normaal naar >3 x ULN op eender welk moment) van serumtransaminase (ALT, AST) of gamma-GT-waarden zijn waargenomen bij enkele patiënten die quetiapine kregen toegediend. Deze verhogingen waren gewoonlijk reversibel bij voortzetten van de behandeling met quetiapine.
- (4) Zoals bij andere antipsychotica met alpha1-adrenerge blokkerende activiteit kan quetiapine vaak orthostatische hypotensie induceren, geassocieerd met duizeligheid, tachycardie en, bij sommige patiënten, syncope, met name tijdens de initiële dosistitratie (zie rubriek 4.4).
- (5) De berekening van de frequentie van deze bijwerkingen is alleen gebaseerd op postmarketinggegevens met de formulatie van quetiapine met onmiddellijke afgifte.
- (6) 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 1 bepaling.
- (7) Een toename in het optreden van dysfagie met quetiapine ten opzichte van placebo werd alleen waargenomen in de klinische studies naar bipolaire depressie.
- (8) Gebaseerd op >7% toename in lichaamsgewicht ten opzichte van de uitgangswaarde. Komt voornamelijk bij volwassenen voor in de eerste weken van de behandeling.
- (9) De volgende onttrekkingssymptomen zijn het meest frequent waargenomen in acute placebogecontroleerde, monotherapie klinische studies, waarin ontwenningssverschijnselen geëvalueerd werden: slapeloosheid, misselijkheid, hoofdpijn, diarree, braken, duizeligheid en prikkelbaarheid. De incidentie van deze verschijnselen was significant afgenomen 1 week na beëindiging van de therapie.
- (10) Triglyceriden  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 2,258$  mmol/l) (patiënten  $\geq 18$  jaar) of  $\geq 150$  mg/dl ( $\geq 1,694$  mmol/l) (patiënten <18 jaar) bij ten minste 1 bepaling.
- (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) bij ten minste één bepaling. Een verhoging in LDL-cholesterol van  $\geq 30$  mg/dl ( $\geq 0,769$  mmol/l) is zeer vaak waargenomen. De gemiddelde verandering bij patiënten met deze verhoging was 41,7 mg/dl ( $\geq 1,07$  mmol/l).
- (12) Zie tekst hieronder.
- (13) Bloedplaatjes  $\leq 100 \times 10^9/l$  bij ten minste 1 bepaling.

- (14) Gebaseerd op meldingen van bijwerkingen vanuit klinisch onderzoek van bloedcreatinefosfokinase verhoging niet geassocieerd met maligne neurolepticasyndroom.
- (15) Prolactinespiegels (patiënten >18 jaar): >20 µg/l (>869,56 pmol/l) bij mannen; >30 µg/l (>1304,34 pmol/l) bij vrouwen op elk tijdstip.
- (16) Kan leiden tot vallen.
- (17) HDL-cholesterol: mannen ≤40 mg/dl (1,025 mmol/l); vrouwen <50 mg/dl (1,282 mmol/l) op elk tijdstip.
- (18) Incidentie van patiënten met een QTc-verschuiving van <450 ms tot ≥450 ms met een toename van ≥30 ms. In placebogecontroleerde onderzoeken met quetiapine was de gemiddelde verandering en de incidentie van patiënten met een verschuiving naar een klinisch significant niveau vergelijkbaar voor quetiapine en placebo.
- (19) Verschuiving van >132 mmol/l naar ≤132 mmol/l bij ten minste één bepaling.
- (20) Gevallen van zelfmoordgedachten en suïcidaal gedrag zijn gemeld tijdens quetiapinetherapie 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 ≤13 g/dl (8,07 mmol/l) voor mannen, ≤12 g/dl (7,45 mmol/l) voor vrouwen bij ten minste één bepaling trad op bij 11% van de quetiapinepatiënten 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 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 T<sub>4</sub>, vrij T<sub>4</sub>, totaal T<sub>3</sub> en vrij T<sub>3</sub> zijn gedefinieerd als <0,8 x LLN (pmol/l) en verschuiving in TSH is >5 mIU/l op eender welk moment.
- (25) Gebaseerd op de verhoogde mate van braken bij oudere patiënten (≥65 jaar).
- (26) Gebaseerd op verschuiving in neutrofielen van ≥1,5 x 10<sup>9</sup>/l als uitgangswaarde naar <0,5 x 10<sup>9</sup>/l op eender welk moment tijdens de behandeling en gebaseerd op patiënten met ernstige neutropenie (<0,5 x 10<sup>9</sup>/l) en infectie tijdens alle klinische studies met quetiapine (zie rubriek 4.4).
- (27) Gebaseerd op verschuivingen van normale uitgangswaarden naar potentieel klinisch belangrijke waarde op eender welk moment na de uitgangswaarde in alle studies. Verschuivingen in eosinofielen zijn gedefinieerd als >1 x 10<sup>9</sup> cellen/l op eender welk moment.
- (28) Gebaseerd op verschuivingen van normale uitgangswaarden naar potentieel klinisch belangrijke waarde op eender welk moment na de uitgangswaarde in alle studies. Verschuivingen in WBC's zijn gedefinieerd als ≤3 x 10<sup>9</sup> cellen/l op eender welk moment.
- (29) Gebaseerd op meldingen van bijwerkingen van metabool syndroom in alle klinische studies met quetiapine.
- (30) Bij sommige patiënten werd een verslechtering waargenomen van meer dan een van de metabole factoren gewicht, bloedglucose en lipiden in klinische studies (zie rubriek 4.4).
- (31) Zie rubriek 4.6.
- (32) Kan voorkomen bij of kort na de start van de behandeling en kan gepaard gaan met hypotensie en/of syncope. Frequentie is gebaseerd op bijwerkingmeldingen van bradycardie en gerelateerde voorvallen 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 torsades de pointes zijn gerapporteerd bij het gebruik van neuroleptica en worden beschouwd als klasse-effecten.

Ernstige cutane bijwerkingen (SCAR's) waaronder het stevens-johnsonsyndroom (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 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 (10-17 jaar) dan bij de volwassen populatie of bijwerkingen die niet geïdentificeerd zijn voor de volwassen populatie.

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

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

Systeem/orgaanklassen	Zeer vaak	Vaak
Endocriene aandoeningen	Verhogingen van prolactine <sup>1</sup>	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Verhoogde eetlust	
Zenuwstelselaandoeningen	Extrapiramidale symptomen <sup>3, 4</sup>	Syncope
Bloedvataandoeningen	Verhogingen van de bloeddruk <sup>2</sup>	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Rhinitis
Maagdarmstelselaandoeningen	Braken	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		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 elk tijdstip. Minder dan 1% van de patiënten had een verhoging van de prolactinespiegel >100 µg/l.
- (2) Gebaseerd op verschuivingen boven klinisch significante drempels (overgenomen van het National Institute of Health criteria) of verhogingen >20 mmHg voor systolische of >10 mmHg voor diastolische bloeddruk op eender welk moment in twee acute (3-6 weken) placebogecontroleerde onderzoeken bij kinderen en adolescenten.
- (3) NB: De frequentie komt overeen met de geobserveerde frequentie bij volwassenen, maar kan bij kinderen en adolescenten geassocieerd zijn met een ander klinisch beeld dan bij volwassenen.
- (4) Zie rubriek 5.1.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten  
www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)

e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

## 4.9 Overdosering

### Symptomen

Over het algemeen kwamen de gemelde klachten en symptomen voort uit een versterking van de bekende farmacologische effecten van het actieve bestanddeel, zoals zich suf voelen en sedatie, tachycardie, hypotensie en anti-cholinerge effecten.

Overdosering kan leiden tot QT-verlenging, insulpen, status epilepticus, rhabdomyolyse, onderdrukte ademhaling, urineretentie, verwarring, delirium en/of agitatie, coma en dood. 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, en intensive care procedures worden aangeraden, inclusief het aanleggen en onderhouden van een vrije luchtweg, het waarborgen van voldoende zuurstofverzadiging en gasuitwisseling en het bewaken en ondersteunen van het cardiovasculaire systeem.

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

Hoewel het verhinderen van absorptie bij overdosering niet is onderzocht, kan het spoelen van de maag geïndiceerd zijn bij ernstige vergiftiging en indien mogelijk dient dit binnen één uur na inname te worden uitgevoerd. De toediening van geactiveerde kool dient te worden overwogen.

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 bèta-stimulatie hypotensie als gevolg van quetiapine geïnduceerde alfablokkade kan verergeren.

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

Ingeval van overdosering met quetiapine met verlengde afgifte is er een vertraagde pieksedatie en piekheartslag en een verlengd herstel in vergelijking met overdosering met quetiapine met onmiddellijke afgifte.

Ingeval van overdosering met quetiapine met verlengde afgifte is gastrische bezoarvorming gemeld en passende diagnostische beeldvorming wordt aanbevolen om te bepalen hoe de patiënt verder behandeld dient te worden. Routine maagspoeling is mogelijk niet effectief bij het verwijderen van de bezoar als gevolg van de op kauwgom gelijkende kleverige consistentie van de massa.

Endoscopische verwijdering van farmacobezoar is in sommige gevallen met succes uitgevoerd.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antipsychotica; Diazepines, oxazepines en thiazepines

ATC-code: N05A H04

#### Werkingsmechanisme

Quetiapine is een atypisch antipsychoticum. Quetiapine en de actieve 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 symptomen (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 alpha1-receptoren en een matige affiniteit voor adrenerge alpha2-receptoren. Quetiapine heeft ook een lage tot geen affiniteit voor muscarinereceptoren, terwijl norquetiapine een matige tot hoge affiniteit heeft voor verscheidene muscarinereceptoren, wat mogelijk de anti-cholinerge (muscarine) effecten kan 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 dopamineagonisten, terwijl het de dopaminemetaboolietconcentraties doet stijgen, wat een neurochemische parameter is voor D<sub>2</sub>-receptor blokkade.

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 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 geneesmiddelnatieve cebusapen na acute en chronische toediening (zie rubriek 4.8).

#### Klinische werkzaamheid

##### *Schizofrenie*

De werkzaamheid van quetiapine voor de behandeling van schizofrenie werd aangetoond in een 6 weken durend placebogecontroleerd onderzoek bij patiënten die voldeden aan de DSM-IV-criteria voor schizofrenie en in één actief gecontroleerde switchstudie van quetiapine met onmiddellijke afgifte naar quetiapine met verlengde afgifte in de poliklinische situatie bij klinisch stabiele patiënten met schizofrenie. De primaire uitkomst variabele in het placebogecontroleerde onderzoek was verandering van de nulmeting tot de uiteindelijke beoordeling in de totale PANSS score. Quetiapine 400 mg/dag, 600 mg/dag en 800 mg/dag vertoonden statistisch significante verbeteringen in psychotische symptomen vergeleken met placebo. De grootte van het effect van de 600- en 800mg-dosering lag hoger dan van de 400mg-dosering.

In de 6 weken actief gecontroleerde switchstudie was de primaire uitkomst variabele het aandeel patiënten dat een gebrek aan werkzaamheid vertoonde, bijvoorbeeld die de studiebehandeling staakten ten gevolge van een gebrek aan werkzaamheid of wiens PANSS-score 20% of meer hoger werd vanaf de randomisatie tot aan een visite. Bij patiënten die stabiel waren op quetiapine tabletten met onmiddellijke afgifte van 400 tot 800 mg, werd de werkzaamheid behouden indien patiënten werden omgezet naar een equivalente dagelijkse dosering van quetiapine met verlengde afgifte eenmaal daags gegeven.

In een langetermijnstudie bij stabiele schizofreniepatiënten die quetiapine gebruikten gedurende 16 weken, was quetiapine werkzamer dan placebo in het voorkomen van een recidief. De geschatte risico's op recidieven na 6 maanden behandeling waren 14,3% voor de met quetiapine behandelde groep vergeleken met 68,2% voor placebo. De gemiddelde dosis was 669 mg. Er waren geen additionele veiligheidsbevindingen die geassocieerd werden met quetiapinebehandeling tot 9 maanden (mediaan 7 maanden). In het bijzonder, was het aantal meldingen van bijwerkingen gerelateerd aan EPS en gewichtstoename niet verhoogd bij een langduriger gebruik van quetiapine.

### *Bipolaire stoornis*

In twee monotherapieonderzoeken naar de behandeling van matige tot ernstige manische episodes werd aangetoond dat quetiapine doeltreffender was dan placebo in het verminderen van manische symptomen na 3 en 12 weken. In een additioneel 3 weken durend onderzoek werd de significant betere werkzaamheid van quetiapine ten opzichte van placebo verder aangetoond. Het dosisbereik van quetiapine was 400 tot 800 mg/dag en de gemiddelde dosering was ongeveer 600 mg/dag. Er zijn beperkte gegevens van quetiapine in combinatie met natriumvalproaat of lithium in acute, matige tot ernstige manische episodes bij 3 en 6 weken; 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.

In een klinisch onderzoek bij patiënten met depressieve episodes bij bipolaire-I of bipolaire-II-stoornis vertoonde quetiapine 300 mg/dag superieure werkzaamheid in het verminderen van de totale MADRS-score ten opzichte van placebo.

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

In de voortzettingfase van twee van deze onderzoeken is aangetoond dat de langetermijnbehandeling van patiënten die reageerden op quetiapine met onmiddellijke afgifte 300 of 600 mg werkzaam was in vergelijking met placebo met betrekking tot de depressieve symptomen, maar niet met betrekking tot de manische symptomen.

Twee studies naar de preventie van recidieven evalueerden quetiapine in combinatie met stemmingsstabilisatoren bij patiënten met manische, depressieve of gemengde stemmingsepisodes. De combinatietherapie met quetiapine was superieur aan monotherapie met stemmingsstabilisatoren in het verlengen van de tijd tot een recidief van een stemmingstoornis (manisch, depressief of gemengd). Quetiapine werd twee keer per dag gegeven, 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 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 was 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.

#### *Ernstige depressieve episodes bij MDD*

Twee kortetermijnstudies (6 weken) zijn uitgevoerd waaraan patiënten deelnamen die op minstens één antidepressivum onvoldoende reageerden. Quetiapine met verlengde afgifte 150 mg en 300 mg/dag, toegediend als add-on therapie bij behandeling met een antidepressivum (amitriptyline, bupropion, citalopram, duloxetine, escitalopram, fluoxetine, paroxetine, sertraline of venlafaxine), waren beter dan behandeling met alleen een antidepressivum voor het verminderen van depressieve symptomen. Dit werd gemeten als een verbetering op de MADRS-totaalscore (verandering in kleinste kwadraten gemiddelde vs. placebo van 2 tot 3,3 punten).

Langetermijnwerkzaamheid en veiligheid bij patiënten met MDD zijn niet vastgesteld bij add-on therapie, maar langetermijnwerkzaamheid en veiligheid zijn wel vastgesteld bij volwassen patiënten bij monotherapie (zie hieronder).

De volgende studies zijn uitgevoerd met quetiapine als monotherapiebehandeling; quetiapine met verlengde afgifte is echter alleen geïndiceerd voor gebruik als add-on therapie.

In drie van de vier monotherapie kortetermijnstudies (tot 8 weken) werd aangetoond dat quetiapine met verlengde afgifte 50 mg, 150 mg en 300 mg/dag beter was dan placebo in het verminderen van depressieve symptomen bij patiënten met unipolaire depressie. Dit is gemeten als een verbetering van de totaalscore op de Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) (verandering in kleinste kwadraten gemiddelde vs. placebo van 2 tot 4 punten).

In een monotherapiestudie naar de preventie van recidieven werden patiënten met depressieve episodes die gedurende minstens 12 weken stabiel waren op open-label quetiapine, gerandomiseerd naar quetiapine eenmaal daags of naar placebo gedurende maximaal 52 weken. De gemiddelde dosis quetiapine tijdens de gerandomiseerde fase was 177 mg/dag. De incidentie van recidieven bedroeg 14,2% voor patiënten behandeld met quetiapine en 34,4% voor patiënten behandeld met placebo.

In een kortetermijnstudie (9 weken) bij niet-demente bejaarde patiënten (66 tot 89 jaar) met unipolaire depressie was quetiapine bij een flexibele dosering binnen het bereik van 50 mg tot 300 mg/dag beter dan placebo in het verminderen van depressieve symptomen. Dit is gemeten als een verbetering op de MADRS-totaalscore (verandering in kleinste kwadraten gemiddelde vs. placebo: -7,54). In deze studie kregen de naar quetiapine gerandomiseerde patiënten 50 mg/dag op dag 1-3 en kon de dosis verhoogd worden tot 100 mg/dag op dag 4, tot 150 mg/dag op dag 8 en tot maximaal 300 mg/dag, afhankelijk van de klinische respons en verdraagbaarheid. De gemiddelde dosis quetiapine was 160 mg/dag. Naast de incidentie van extrapyramidale symptomen (zie rubriek 4.8 en 'Klinische veiligheid' hieronder) was de verdraagbaarheid

van quetiapine eenmaal daags bij bejaarde patiënten vergelijkbaar met die bij volwassenen (18 tot 65 jaar). Het percentage gerandomiseerde patiënten ouder dan 75 jaar bedroeg 19%.

### Klinische veiligheid

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

In kortetermijn, placebogecontroleerde studies (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  $\geq 7\%$  lichaamsgewicht varieerde van 5,3% voor de 50 mg dagelijkse dosering tot 15,5% voor de 400 mg dagelijkse dosering (met minder toename voor de 600 en 800 mg dagelijkse dosering) ten opzichte van 3,7% voor de met placebo behandelde patiënten.

Een 6 weken durende gerandomiseerde studie met lithium en quetiapine in vergelijking met placebo en quetiapine bij volwassen patiënten met acute manie toonde aan dat de combinatie van quetiapine met lithium leidde tot meer bijwerkingen (63% versus 48% bij quetiapine 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 toevoeging lithium (12,7%) in vergelijking met de groep van quetiapine met toevoeging placebo (5,5%). Bovendien had een hoger percentage patiënten die lithium als toevoeging kregen (8,0%) een gewichtstoename ( $\geq 7\%$ ) aan het eind 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 kortetermijn placebogecontroleerde monotherapiestudies was, bij patiënten met een neutrofielenaantal van  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  bij de nulmeting, de incidentie van ten minste een optreden van een verschuiving in neutrofielenaantal naar  $< 1,5 \times 10^9/l$ : 1,9% bij de patiënten die behandeld werden met quetiapine vergeleken met 1,5% bij de met placebo behandelde patiënten. De incidentie van verschuivingen naar  $> 0,5 - < 1,0 \times 10^9/l$  was hetzelfde (0,2%) bij patiënten behandeld met quetiapine en placebobehandelde patiënten. In alle klinische studies (placebogecontroleerd, open-label, activecomparator) bij patiënten met een neutrofielenaantal van  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  bij de nulmeting was de incidentie van ten minste één optreden van een verschuiving in neutrofielenaantal naar  $< 1,5 \times 10^9/l$  2,9% en naar  $< 0,5 \times 10^9/l$  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  $T_3$  als  $T_4$  en TSH was 'zelden' in deze studies en de geobserveerde veranderingen in schildklierhormoonspiegels waren niet geassocieerd met klinisch symptomatische hypothyroidie. De afname in totale en vrije  $T_4$  was maximaal in de eerste zes weken van de quetiapinebehandeling, zonder verdere afname tijdens langetermijnbehandeling. In ongeveer 2/3 van alle gevallen leidde het staken van de behandeling met quetiapine tot een omkering van het effect op totaal en vrij  $T_4$ , onafhankelijk van de duur van de behandeling.

#### *Cataracten/lensopaciteiten*

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 lensopaciteit graad niet hoger voor quetiapine (4%) vergeleken met risperidon (10%), bij patiënten die ten minste 21 maanden waren blootgesteld.

#### Pediatrische patiënten

##### Klinische werkzaamheid

De werkzaamheid en veiligheid van quetiapine werden onderzocht in een 3 weken durende placebogecontroleerde studie voor de behandeling van manie (n=284 patiënten uit de VS, 10-17 jaar). Ongeveer 45% van deze groep patiënten had aanvullend de diagnose ADHD. Daarnaast werd een 6 weken durende placebogecontroleerde studie voor de behandeling van schizofrenie (n=222 patiënten, 13-17 jaar) uitgevoerd. In beide studies zijn patiënten waarvan bekend was dat ze niet reageren op quetiapine uitgesloten. De behandeling met quetiapine werd gestart met 50 mg/dag en op dag 2 verhoogd naar 100 mg/dag; daarna werd de dosis met stappen van 100 mg/dag verhoogd naar een target-dosis (manie 400-600 mg/dag; schizofrenie 400-800 mg/dag) welke twee- of driemaal daags werden gegeven.

In de maniestudie was het verschil in LS gemiddelde verandering van baseline in YMRS totale score (actieve min placebo) -5,21 voor quetiapine 400 mg/dag en -6,56 voor 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) quetiapine 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 kortetermijn placebogecontroleerde monotherapiestudie met quetiapine bij kinderen en adolescentie 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 pediatrie studies met quetiapine, waren de percentages van EPS in de actieve arm in vergelijking met placebo 12,9% versus 5,3% in de schizofreniestudie, 3,6% versus 1,1% in de bipolaire maniestudie en 1,1% versus 0% in de bipolaire depressiestudie. 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 maniestudies en 13,7% versus 6,8% in de bipolaire depressiestudie. De percentages van suïcidegerelateerde voorvallen in de actieve arm versus placebo waren 1,4% versus 1,3% in de schizofreniestudie, 1,0% versus 0% in de bipolaire maniestudie en 1,1% versus 0% in de bipolaire depressiestudie. Gedurende een verlengde post-treatment follow-up fase van de bipolaire depressiestudie waren er twee bijkomende suïcidegerelateerde voorvallen bij twee patiënten; één van deze patiënten nam quetiapine op het tijdstip van het voorval.

#### Langetermijnveiligheid

Een 26 weken durende open-label verlenging van de acute studies (n=380 patiënten), met een flexibele dosering van quetiapine van 400-800 mg/dag, leverde additionele veiligheidsgegevens. Verhogingen van bloeddruk werden gerapporteerd bij kinderen en adolescenten en verhoogde eetlust, extrapiramidale symptomen en verhogingen van serumprolactine 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. Quetiapine bereikt ongeveer 6 uur na toediening quetiapine- en norquetiapine- piekplasmaconcentraties ( $T_{max}$ ). 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 en dosisafhankelijk voor doses tot 800 mg eenmaal daags toegediend. Indien quetiapine eenmaal daags toegediend vergeleken wordt met dezelfde totale dagdosis van quetiapine fumarate met onmiddellijke afgifte (quetiapine met onmiddellijke afgifte) tweemaal daags toegediend, dan is de AUC-plasmaconcentratie vergelijkbaar, maar de maximale plasmaconcentratie ( $C_{max}$ ) is 13% lager in steady state. Indien quetiapine vergeleken wordt met quetiapine met onmiddellijke afgifte dan is de AUC van de norquetiapine metaboliet 18% lager.

In een studie waarin de effecten van voedsel op de biologische beschikbaarheid van quetiapine zijn onderzocht, werd gevonden dat een maaltijd met een grote hoeveelheid vet significante verhogingen veroorzaakte in de  $C_{max}$  en de AUC van quetiapine van ongeveer 50% en 20% respectievelijk. Het kan niet worden uitgesloten dat het effect van een maaltijd met een grote hoeveelheid vet mogelijk groter is. In vergelijking hiermee had een lichte maaltijd geen significante invloed op de  $C_{max}$  of de AUC van quetiapine. Het wordt daarom aanbevolen quetiapine eenmaal daags in te nemen zonder voedsel.

### 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 gelabeld quetiapine.

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

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 waargenomen bij de mens bij een dosisbereik van 300 tot 800 mg/dag. Op basis van deze in-vitroresultaten is het niet waarschijnlijk 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 dierstudies blijkt dat quetiapine cytochroom P450-enzymen kan induceren. In een specifieke interactiestudie bij 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. Ongeveer 73% van een radioactief gelabeld geneesmiddel werd uitgescheiden in de urine en 21% in de feces, waarvan minder dan 5% van de totale radioactiviteit afkomstig was van onveranderde grondstoffen van het geneesmiddel. Van de gemiddelde molaire doseringsfractie van vrij quetiapine en de actieve menselijke plasmametaboliet norquetiapine wordt <5% uitgescheiden in de urine.

### *Speciale populaties*

#### Geslacht

De farmacokinetiek van quetiapine verschilt niet tussen mannen en vrouwen.

#### Ouderen

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

#### Nierinsufficiëntie

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

#### Leverinsufficiëntie

De gemiddelde plasmaklaring van quetiapine neemt met ongeveer 25% af bij personen met bekende leverinsufficiëntie (stabiele alcoholcirrose). Aangezien quetiapine uitgebreid wordt gemetaboliseerd door de lever, worden hogere plasmaspiegels verwacht in de populatie met een leverinsufficiëntie. Aanpassingen van de dosis kunnen 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 kregen 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 vergelijkbaar met die van volwassenen, hoewel de  $C_{max}$  bij kinderen aan de bovenkant van de geobserveerde range van volwassenen was. De AUC en  $C_{max}$  voor de actieve metabooliet, 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.

Er is geen informatie beschikbaar over quetiapine bij kinderen en adolescenten.

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Bij ratten is pigmentdepositie in de schildklier waargenomen; in cynomolgusapen zijn folliculaire schildklier hypertrofie, een daling in plasma T3-waarden, een verminderde hemoglobineconcentratie en een verlaging van de rode en witte bloedcellaantallen waargenomen; en in honden lensopaciteit en cataracten. (voor cataracten/lensopaciteiten zie rubriek 5.1).

In een embryofoetaal 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 aan 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 vruchtbaarheid en schijnzwangerschap, aanhoudende periodes van dioestrus, 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

#### **Tabletkern**

Methacrylzuur-ethylacryaat-copolymeer (1:1), type A  
Lactose  
Kristallijne maltose  
Talk  
Magnesiumstearaat

#### **Filmomhulling**

Methacrylzuur-ethylacryaat-copolymeer (1:1), type A  
Triethylcitraat

### 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/PCTFE-aluminium blisterverpakking.

Verpakkingsgrootten:

Voor 150 mg, 200 mg, 300 mg, en 400 mg : 10, 50, 60, 100 tabletten met verlengde afgifte.

Voor 50 mg : 10, 30, 50, 60, 100 tabletten met verlengde afgifte.

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

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

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

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

Aurobindo N.V., E. Demunterlaan 5 box 8, 1090 Brussel

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

Quetiapine AB 50 mg tabletten met verlengde afgifte: BE660788

Quetiapine AB 150 mg tabletten met verlengde afgifte: BE660789

Quetiapine AB 200 mg tabletten met verlengde afgifte: BE660790

Quetiapine AB 300 mg tabletten met verlengde afgifte: BE660791

Quetiapine AB 400 mg tabletten met verlengde afgifte: BE660792

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27/10/2022

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

Datum van herziening van de tekst: 07/2024

Datum van goedkeuring van de tekst: 11/2024