

Quetiapine Aurobindo Retard 200, 300, 400 mg, tabletten met verlengde afgifte RVG 119793, 119794, 119795	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2107 Pag. 1 van 28

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Quetiapine Aurobindo Retard 200 mg, tabletten met verlengde afgifte

Quetiapine Aurobindo Retard 300 mg, tabletten met verlengde afgifte

Quetiapine Aurobindo Retard 400 mg, tabletten met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke 200 mg tablet met verlengde afgifte bevat 200 mg quetiapine (als quetiapinefumaraat)
 Hulpstof(fen) met bekend effect: 40,70 mg lactosemonohydraat en 3,5 mg natrium per tablet

Elke 300 mg tablet met verlengde afgifte bevat 300 mg quetiapine (als quetiapinefumaraat)
 Hulpstof(fen) met bekend effect: 61,05 mg lactosemonohydraat en 5,3 mg natrium per tablet

Elke 400 mg tablet met verlengde afgifte bevat 400 mg quetiapine (als quetiapinefumaraat)
 Hulpstof(fen) met bekend effect: 81,40 mg lactosemonohydraat en 7,1 mg natrium per tablet

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met verlengde afgifte

Voor 200 mg:

Gele, ronde, biconvexe, filmomhulde tabletten met de opdruk 'I2' op de ene kant en geen opdruk op de andere kant.

Voor 300 mg:

Lichtgele, ronde, biconvexe, filmomhulde tabletten met de opdruk 'Q300' op de ene kant en geen opdruk op de andere kant.

Voor 400 mg:

Witte, ronde, biconvexe, filmomhulde tabletten met de opdruk 'I4' op de ene kant en geen opdruk op de andere kant.

4. KLINISCHE GEGEVENS

Quetiapine Aurobindo Retard 200, 300, 400 mg, tabletten met verlengde afgifte RVG 119793, 119794, 119795	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2107 Pag. 2 van 28

4.1 Therapeutische indicaties

Quetiapine Aurobindo Retard 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 depressieve episodes bij bipolaire stoornis
 - Ter voorkoming van een recidief bij patiënten met bipolaire stoornis, bij patiënten die voor een manische of depressieve episode reageerden op behandeling met quetiapine.

Add-on behandeling van depressieve episodes bij patiënten met unipolaire depressie (Major Depressive Disorder; MDD) die een suboptimale respons hebben gehad op monotherapie van een antidepressivum (zie rubriek 5.1). Voorafgaand aan het initiëren van een behandeling moeten klinici het veiligheidsprofiel van Quetiapine Aurobindo Retard in overweging nemen (zie rubriek 4.4).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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

Quetiapine Aurobindo 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 Aurobindo Retard dient ten minste 1 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, echter indien klinisch noodzakelijk kan de dosis 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 de verdraagbaarheid bij de individuele patiënt. Voor onderhoudsbehandeling bij schizofrenie is het niet nodig om de dosering aan te passen.

Voor de behandeling van ernstige depressieve episoden bij bipolaire stoornis

Quetiapine Aurobindo Retard dient te worden ingenomen voor het slapen gaan. De dagelijkse dosering gedurende de eerste 4 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 onderzoeken is er geen bijkomend voordeel gezien bij de 600 mg groep in vergelijking met de 300 mg 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. Klinische onderzoeken hebben aangetoond dat bij individuele patiënten, in geval van bezorgdheid om tolerantie, een dosisvermindering tot minimaal 200 mg overwogen kan worden.

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 Aurobindo Retard voor een acute behandeling van bipolaire stoornis door te gaan met dezelfde dosis Quetiapine Aurobindo Retard die bij het slapengaan werd toegediend. Afhankelijk van de klinische respons en de tolerantie van de individuele patiënt kan de dosis Quetiapine Aurobindo Retard worden aangepast binnen het

Quetiapine Aurobindo Retard 200, 300, 400 mg, tabletten met verlengde afgifte RVG 119793, 119794, 119795	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2107 Pag. 3 van 28

doseringsbereik van 300 mg tot 800 mg per dag. Het is belangrijk om de laagste effectieve dosering te gebruiken bij een onderhoudsbehandeling.

Voor add-on behandeling van depressieve episodes bij MDD

Quetiapine Aurobindo Retard dient te worden ingenomen voor het slapen gaan. 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 is 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.

Overgang van Quetiapine tabletten met directe afgifte

Om het doseren makkelijker te maken, kunnen patiënten die momenteel behandeld worden met een tweemaal daagse dosering van Quetiapine tabletten met directe afgifte overgaan op Quetiapine Aurobindo Retard tabletten met verlengde afgifte door een gelijke totale dagdosering eenmaal daags te nemen. Individuele dosisaanpassingen kunnen nodig zijn.

Ouderen

Zoals bij alle antipsychotica en antidepressiva moeten Quetiapine Aurobindo Retard met voorzichtigheid worden gebruikt bij ouderen, vooral tijdens de initiële doseringsperiode. Het kan nodig zijn om de dosistitratie van Quetiapine Aurobindo Retard langzamer te laten verlopen dan bij jongere patiënten, terwijl tevens de therapeutische dagdosis lager kan zijn. De gemiddelde plasmaklaring van quetiapine was bij oudere patiënten 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 de verdraagbaarheid bij de individuele patiënt.

Bij oudere patiënten met depressieve episodes bij MDD dient de dosering te beginnen met 50 mg/dag op dag 1-3, en toe te nemen tot 100 mg/dag op dag 4 en tot 150 mg/dag op dag 8. De laagste effectieve 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 dient dat niet voor dag 22 van de behandeling te gebeuren.

Bij patiënten ouder dan 65 jaar met depressieve episoden in het kader van een bipolaire stoornis zijn de werkzaamheid en veiligheid niet onderzocht.

Pediatrische patiënten

Quetiapine Aurobindo Retard wordt niet aanbevolen voor gebruik bij pediatrische patiënten jonger dan 18 jaar omdat er onvoldoende gegevens zijn om het gebruik in deze leeftijdsgroep ondersteunen. In rubriek 4.4, 4.8, 5.1 en 5.2 worden de beschikbare gegevens uit placebo-gecontroleerde klinische onderzoeken met quetiapine beschreven.

Verminderde nierfunctie:

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

Verminderde leverfunctie:

Quetiapine wordt uitgebreid gemetaboliseerd door de lever. Daarom moet Quetiapine Aurobindo Retard met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een bekende leverfunctiestoornis, vooral

Quetiapine Aurobindo Retard 200, 300, 400 mg, tabletten met verlengde afgifte RVG 119793, 119794, 119795	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2107 Pag. 4 van 28

tijdens de initiële doseringsperiode. Patiënten met een leverfunctiestoornis dienen te beginnen met 50 mg per dag. De dosering kan naar een werkzame dosis worden verhoogd in stappen van 50 mg/dag, afhankelijk van de klinische respons en de verdraagbaarheid bij de individuele patiënt.

Wijze van toediening

Quetiapine Aurobindo Retard tabletten met verlengde afgifte dienen eenmaal daags te worden ingenomen, zonder voedsel. De tabletten dienen in zijn geheel te worden ingenomen en niet gedeeld, gekauwd of fijngemalen te worden.

4.3 Contra-indicaties

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

Gelijktijdige toediening van cytochroom P450 3A4-remmers zoals HIV-proteaseremmers, azol-antimycotica, erytromycine, claritromycine en nefazodon, is gecontraïndiceerd. (Zie rubriek 4.5.)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Omdat Quetiapine Aurobindo Retard is geïndiceerd voor de behandeling van schizofrenie, bipolaire stoornis en als add-on behandeling bij depressieve episodes bij patiënten met MDD, dient het veiligheidsprofiel in overweging te worden genomen, rekening houdend met de individuele diagnose van de patiënt en de toe te dienen dosis.

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

Pediatrische patiënten

Quetiapine wordt niet aanbevolen voor gebruik bij pediatrische patiënten jonger dan 18 jaar omdat er onvoldoende gegevens zijn om het gebruik in deze leeftijdsgroep ondersteunen. Klinische studies met quetiapine hebben aangetoond dat naast het bekende veiligheidsprofiel zoals vastgesteld voor volwassenen (zie rubriek 4.8), bepaalde bijwerkingen met een hogere frequentie optreden bij pediatrische patiënten in vergelijking tot volwassenen (verhoogde eetlust, verhogingen van serum prolactine en extrapiramidale symptomen) en er is één bijwerking geconstateerd die niet eerder in studies met volwassenen was gezien (verhoogde bloeddruk). Veranderingen in schildklierfunctietesten zijn ook waargenomen bij pediatriche patiënten.

Daarnaast zijn de lange-termijnveiligheidsimplicaties van de behandeling met quetiapine op de groei en rijping niet onderzocht na 26 weken. Lange-termijnimplicaties voor cognitieve en gedragsontwikkeling zijn onbekend.

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

Suicide/suïcidale gedachten of verergering van de aandoening

Depressie wordt geassocieerd met een verhoogd risico op suïcidale gedachten, zelfverwonding en suïcide (aan suïciderelateerde gebeurtenissen). 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 zeer goed gevolgd worden tot een dergelijke verbetering wel optreedt.

Quetiapine Aurobindo Retard 200, 300, 400 mg, tabletten met verlengde afgifte RVG 119793, 119794, 119795	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2107 Pag. 5 van 28

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 depressieve episodes. Dezelfde voorzorgsmaatregelen die in acht worden genomen bij de behandeling van patiënten met 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 en moeten tijdens de behandeling zeer goed gevolgd worden. Een meta-analyse van placebogecontroleerde klinische onderzoeken met antidepressiva bij volwassen patiënten met psychiatrische stoornissen toonde een toegenomen risico op suïcidaal gedrag bij het gebruik van antidepressiva aan vergeleken met placebo bij patiënten jonger dan 25 jaar oud.

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

In korteretermijn placebogecontroleerde klinische studies bij patiënten met ernstige depressieve episodes bij bipolaire stoornis werd een verhoogd risico op suïcidegerelateerde gebeurtenissen waargenomen bij jongvolwassenen (jonger dan 25 jaar) die werden behandeld met quetiapine in vergelijking tot degenen die werden behandeld met placebo (respectievelijk 3,0% versus 0%). In klinische studies bij patiënten met MDD is een incidentie van suïcidegerelateerde gebeurtenissen waargenomen bij jongvolwassenen (jonger dan 25 jaar) van 2,1% (3/144) voor quetiapine en 1,3% (1/75) voor placebo. Een populatie-gebaseerde retrospectieve studie met quetiapine voor de behandeling van patiënten met ernstige depressieve episodes, liet een verhoogd risico zien van zelfverwonding en suïcide bij patiënten met een leeftijd tussen 25 en 64 jaar, zonder voorgeschiedenis van zelfverwonding tijdens het gebruik van quetiapine met andere antidepressiva.

Metabool risico

Vanwege het waargenomen risico van verergering van hun metabole 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 moeten regelmatig gecontroleerd 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 volwassenen was quetiapine geassocieerd met een verhoogde incidentie van extrapiramidale symptomen (EPS) ten opzichte van placebo bij patiënten die

Quetiapine Aurobindo Retard 200, 300, 400 mg, tabletten met verlengde afgifte RVG 119793, 119794, 119795	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2107 Pag. 6 van 28

behandeld werden voor ernstige depressieve episodes bij bipolaire stoornis en unipolaire depressie (zie rubriek 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 om stil te zitten of te staan. Het is het meest waarschijnlijk dat dit in de eerste weken van de behandeling plaatsvindt. Bij patiënten die deze symptomen ontwikkelen, kan verhogen van de dosis 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 verergeren of zelfs ontstaan nadat de behandeling is gestopt (zie rubriek 4.8).

Slaperigheid en duizeligheid

Behandeling met quetiapine is geassocieerd met slaperigheid en gerelateerde symptomen, zoals sedatie (zie rubriek 4.8). In klinische studies naar de behandeling van patiënten met bipolaire depressie en unipolaire depressie, 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 bij slaperigheid meestal begint tijdens de initiële dosistitratieperiode. Dit kan het ontstaan van verwondingen door een ongeval (zoals vallen) verhogen, met name bij oudere patiënten. Daarom dienen patiënten geadviseerd te worden voorzichtig te zijn totdat ze bekend zijn met de potentiële effecten van de medicatie.

Quetiapine dient met voorzichtigheid te worden toegepast bij patiënten met cardiovasculaire ziekten, cerebrovasculaire ziekten, of andere voor hypotensie predisponerende factoren. Dosisreductie of een meer graduele titratie dient te worden overwogen, indien orthostatische hypotensie optreedt, vooral bij patiënten met onderliggende cardiovasculaire ziekte.

Slaapapneusyndroom

Slaapapneusyndroom is gemeld bij patiënten die quetiapine gebruiken. Quetiapine dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten bij gelijktijdig gebruik van middelen die een depressie uitoefenen op het centraal zenuwstelsel en die een voorgeschiedenis hebben van of een risico hebben op slaapapneu, zoals patiënten met overgewicht/obesitas of mannen.

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 convulsies onder patiënten met een voorgeschiedenis van convulsies. 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,

Quetiapine Aurobindo Retard 200, 300, 400 mg, tabletten met verlengde afgifte RVG 119793, 119794, 119795	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2107 Pag. 7 van 28

veranderde geestestoestand, musculaire rigiditeit, autonome instabiliteit en toegenomen creatine-fosfokinase. In zo'n geval dient de therapie met quetiapine te worden gestaakt en dient passende medische behandeling te worden gegeven.

Ernstige neutropenie en agranulocytose

In klinische studies met quetiapine is soms ernstige neutropenie (neutrofielentelling $<0,5 \times 10^9/l$) 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 post-marketing ervaring zijn er enkele fatale gevallen gemeld. 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.

De behandeling met quetiapine moet worden gestaakt bij patiënten met een neutrofielentelling $<1,0 \times 10^9/l$. Patiënten moeten geobserveerd worden op tekenen en symptomen van infectie en de neutrofielentelling moet gevolgd worden (totdat deze boven $1,5 \times 10^9/l$ is). (Zie rubriek 5.1.) Neutropenie moet worden overwogen bij patiënten met een infectie of koorts, met name wanneer duidelijke predisponerende factor(en) afwezig is/zijn, en dient op klinisch passende wijze te worden behandeld.

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

Anticholinergische (muscarine) effecten

Norquetiapine, een actieve metaboliet van quetiapine, heeft een matige tot sterke affiniteit met verschillende muscarinereceptor subtypes. Dit draagt bij aan bijwerkingen als gevolg van anticholinergische effecten bij gebruik van quetiapine in de aanbevolen doseringen, bij gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen met anticholinergische effecten, en in geval van overdosering. Quetiapine dient met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met een huidige diagnose of voorgeschiedenis van urineretentie, klinisch significante prostaathypertrofie, intestinale obstructie of aanverwante aandoeningen, verhoogde intraoculaire druk of nauwekamerhoek glaucoom (zie rubriek 4.5, 4.8, 5.1 en 4.9).

Interacties

Zie ook rubriek 4.5.

Gelijktijdig gebruik van quetiapine en een sterke leverenzyminductor, zoals carbamazepine of fenytoïne, vermindert de plasmaconcentraties van quetiapine aanzienlijk, wat invloed kan hebben op de effectiviteit van de behandeling met quetiapine. Bij patiënten die een leverenzyminductor krijgen, mag een behandeling met quetiapine enkel worden gestart als de arts vindt dat de voordelen van quetiapine opwegen tegen de risico's van stopzetting van de leverenzyminductor. Het is belangrijk dat een eventuele verandering van de inductor geleidelijk gebeurt en dat die zo nodig wordt vervangen door een geneesmiddel dat de leverenzymen niet induceert (zoals 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 gebruikte antipsychotische richtlijnen (zie rubrieken 4.8 en 5.1).

Hyperglykemie

Quetiapine Aurobindo Retard 200, 300, 400 mg, tabletten met verlengde afgifte RVG 119793, 119794, 119795	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2107 Pag. 8 van 28

Hyperglykemie en/of ontwikkeling van of exacerbatie van diabetes, in enkele gevallen geassocieerd met ketoacidose of coma, is zelden gemeld, waaronder enkele met een fatale afloop (zie rubriek 4.8). In sommige gevallen werd een voorafgaande toename van het lichaamsgewicht gemeld. Dit kan een predisponerende factor 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. Gewicht dient regelmatig te worden gecontroleerd.

Lipiden

Stijging van de triglyceriden, LDL en totale cholesterol en een daling van de HDL-cholesterol zijn waargenomen in klinische studies met quetiapine (zie rubriek 4.8). Stijging van de lipiden moet worden behandeld indien klinisch geïndiceerd.

Verlenging van het QT-segment

In klinische studies en bij gebruik in overeenstemming met de SPC is quetiapine niet in verband gebracht met een persisterende stijging van de absolute QT-intervallen. In de postmarketingsurveillance is een verlengd QT-interval gerapporteerd bij gebruik van quetiapine in een therapeutische dosering (zie rubriek 4.8) en bij overdosering (zie rubriek 4.9). Zoals met andere antipsychotica is voorzichtigheid geboden als quetiapine wordt voorgeschreven aan patiënten met een cardiovasculaire aandoening of een familiale voorgeschiedenis van verlengd QT-interval. Tevens is voorzichtigheid geboden wanneer quetiapine wordt voorgeschreven bij zowel geneesmiddelen waarvan bekend is dat deze het QT-interval verlengen, als bij 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 vermoede cardiomyopathie of myocarditis dient het stopzetten van de behandeling met quetiapine overwogen te worden.

Onthoudingsverschijnselen

Acute ontwenningsverschijnselen zoals misselijkheid, braken, slapeloosheid, hoofdpijn, diarree, duizeligheid en prikkelbaarheid zijn beschreven na abrupte stopzetting van quetiapine. Een geleidelijke stopzetting over een periode van minstens een tot twee weken is raadzaam (zie rubriek 4.8).

Oudere patiënten met een aan dementie gerelateerde psychose

Quetiapine is niet goedgekeurd voor de behandeling van aan dementie gerelateerde psychose. Bij sommige atypische antipsychotica is een ongeveer driemaal zo hoog risico van cerebrovasculaire bijwerkingen waargenomen bij gerandomiseerde placebogecontroleerde proeven in de dementiapopulatie. Het mechanisme dat aan de basis ligt van dat verhoogde risico, is niet bekend. Een verhoogd risico kan niet worden uitgesloten met andere antipsychotica of bij andere patiëntenpopulaties. Quetiapine dient voorzichtig gebruikt te worden bij patiënten met risicofactoren voor een beroerte.

In een meta-analyse van atypische antipsychotica is gerapporteerd dat oudere patiënten met een aan dementie gerelateerde psychose een hoger risico op overlijden lopen in vergelijking met placebo. Echter, in twee placebogecontroleerde studies van 10 weken met quetiapine in diezelfde

Quetiapine Aurobindo Retard 200, 300, 400 mg, tabletten met verlengde afgifte RVG 119793, 119794, 119795	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2107 Pag. 9 van 28

patiëntenpopulatie (n=710; gemiddelde leeftijd: 83 jaar, spreiding: 56-99 jaar) bedroeg de mortaliteit bij de met quetiapine behandelde patiënten 5,5% versus 3,2% in de placebogroep. De patiënten in die studies stierven aan allerlei oorzaken, die consistent waren met de verwachtingen in die populatie.

Oudere patiënten met de ziekte van Parkinson (ZvP)/parkinsonisme

Een populatie-gebaseerde retrospectieve studie met quetiapine voor de behandeling van patiënten met MDD, liet een verhoogd risico zien op overlijden tijdens het gebruik van quetiapine bij patiënten boven de 65 jaar. Deze associatie was er niet nadat patiënten met ZvP uit de analyse waren verwijderd. Voorzichtigheid is geboden wanneer quetiapine wordt voorgeschreven aan oudere patiënten met ZvP.

Dysfagie

Dysfagie (zie rubriek 4.8) is gerapporteerd met quetiapine. Quetiapine dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten die een risico lopen op slikpneumonie.

Constipatie en ingewandenobstructie:

Constipatie is een risicofactor voor ingewandenobstructie. Constipatie en ingewandenobstructie zijn gemeld bij quetiapine (zie rubriek 4.8 bijwerkingen). Dit bevat ook fatale gevallen bij patiënten met een hoger risico op ingewandenobstructie, inclusief diegenen die meerdere co-medicamenten die een 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 (VTE)

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

Pancreatitis

Tijdens klinische onderzoeken en bij postmarketing gebruik is pancreatitis gemeld. Bij post marketing meldingen hadden veel patiënten factoren waarvan bekend is dat ze geassocieerd zijn met pancreatitis zoals verhoogde triglyceriden (zie rubriek 4.4), galstenen en alcohol gebruik, echter niet alle gevallen werden veroorzaakt door risico factoren.

Aanvullende informatie:

Gegevens over quetiapine in combinatie met divalproex of lithium bij acute matige tot ernstige manische episoden is beperkt. Een combinatietherapie werd echter goed verdragen (zie rubriek 4,8 en 5,1). De gegevens wezen op een additief effect na week 3.

Lactose

Quetiapine Aurobindo Retard bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke afwijkingen van galactose tolerantie, personen met Lapp lactase deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen deze medicatie niet te gebruiken

Verkeerd gebruik en misbruik

Gevallen van verkeerd gebruik en misbruik zijn gemeld. Voorzichtigheid kan nodig zijn bij het voorschrijven van quetiapine aan patiënten met een geschiedenis van alcohol- of geneesmiddelenmisbruik.

Quetiapine Aurobindo Retard 200, 300, 400 mg, tabletten met verlengde afgifte RVG 119793, 119794, 119795	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2107 Pag. 10 van 28

Quetiapine Aurobindo bevat natrium

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

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

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

In een studie met meerdere doses bij patiënten om de farmacokinetiek te evalueren van quetiapine toegediend voor en tijdens behandeling met carbamazepine (een bekende leverenzyminductor) verhoogde gelijktijdige toediening van carbamazepine de klaring van quetiapine significant. Die stijging van de klaring verlaagde de systemische blootstelling aan quetiapine (zoals gemeten aan de AUC) tot gemiddeld 13% van de blootstelling bij toediening van enkel quetiapine, hoewel bij sommige patiënten een sterker effect werd waargenomen. Als gevolg van die interactie kunnen lagere plasmaconcentraties optreden, wat een effect kan hebben op de effectiviteit van de behandeling met quetiapine. Gelijktijdige toediening van quetiapine en fenytoïne (een andere inductor van microsomale enzymen) veroorzaakte een sterke toename van de klaring van quetiapine met ongeveer 450%. Bij patiënten die een leverenzyminductor krijgen, mag een behandeling met quetiapine enkel worden gestart als de arts vindt dat de voordelen van quetiapine opwegen tegen de risico's van stopzetting van de leverenzyminductor. Het is belangrijk dat een eventuele verandering van de inductor geleidelijk gebeurt en dat die zo nodig wordt vervangen door een geneesmiddel dat de leverenzymen niet induceert (zoals natriumvalproaat). (Zie rubriek 4.4.)

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

De farmacokinetiek van quetiapine veranderde niet significant bij gelijktijdige toediening van de antipsychotica risperidon en 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.

De farmacokinetiek van lithium veranderde niet bij gelijktijdige toediening van 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 gezien 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).

Quetiapine Aurobindo Retard 200, 300, 400 mg, tabletten met verlengde afgifte RVG 119793, 119794, 119795	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2107 Pag. 11 van 28

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

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

Voorzichtigheid is geboden als quetiapine gelijktijdig wordt gebruikt met geneesmiddelen die elektrolytenstoornissen of een verlenging van het QT-interval veroorzaken.

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Eerste trimester

De matige hoeveelheid gepubliceerde gegevens van blootgestelde zwangerschappen (dwz 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

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 ontwenningsverschijnselen 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 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 Seroquel XR-behandeling 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 prolactine spiegels 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 centrale zenuwstelsel, kan quetiapine invloed hebben op activiteiten die mentale alertheid vereisen. Patiënten dienen als gevolg hiervan

Quetiapine Aurobindo Retard 200, 300, 400 mg, tabletten met verlengde afgifte RVG 119793, 119794, 119795	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2107 Pag. 12 van 28

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 zijn slaperigheid, duizeligheid, droge mond, lichte asthenie, obstipatie, tachycardie, orthostatische hypotensie en dyspepsie.

Zoals met andere antipsychotica werden gewichtstoename, syncope, maligne neurolepticasyndroom, leukopenie, neutropenie en perifeer oedeem in verband gebracht met quetiapine.

De incidenties van de bijwerkingen die in verband zijn gebracht met de behandeling met quetiapine, zijn in onderstaande tabel weergegeven volgens de indeling aanbevolen door het 'Council for International Organizations 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).

SOC	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
<i>Bloed- en lymfestelsel - aandoening en</i>	Verlaagde hemoglobine ²²	Leukopenie ^{1, 28} , neutrofielentelling verlaagd, eosinofielen verhoogd ²⁷	Trombocytopenie, anemie, bloedplaatjes-telling verlaagd ¹³	Agranulocytose ²⁶		Neutropenie ¹
<i>Immuunsysteem-aandoening en</i>			Overgevoeligheid (inclusief allergische huidreacties)		Anafylactische reactie ⁵	
<i>Endocriene aandoening en</i>		Hyperprolactinemie ¹⁵ , afname van totaal T4 ²⁴ , afname van vrij T4 ²⁴ , afname van totaal T3 ²⁴ , verhoging van TSH ²⁴	Afname van vrij T3 ²³ , hypothyreoïdie ²⁰		Antidiuretisch hormoonsecretiedeficiëntie	
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>	Verhoging van serumtriglyceridewaarden ^{10, 30} , verhoging van totaal cholesterol (voornamelijk LDL cholesterol) ^{11, 30} , verlaging van HDL cholesterol ^{17, 30}	Verhoogde eetlust, bloedglucose verhoogd tot hyperglykemische waarden ^{6, 30}	Hyponatriëmie ¹⁸ , diabetes mellitus ^{1, 5}	Metabool syndroom ²⁹	Exacerbatie van latente diabetes	

Quetiapine Aurobindo Retard 200, 300, 400 mg, tabletten met verlengde afgifte RVG 119793, 119794, 119795	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	
	Rev.nr. 2107Pag. 13 van 28

	gewichtstoe- name ^{8, 30}					
<i>Psychische stoornissen</i>		Abnormale dromen en nachtmerries, suïcidale ideatie en suïcidaal gedrag ²⁰		Somnambulisme en gerelateerde reacties zoals praten in de slaap en de slaap gerelateerde eetstoornis		
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	Duizeligheid ^{4, 16} , slaperigheid ^{2, 16} , hoofdpijn, extrapiramidale symptomen ^{1, 21}	Dysartrie	Convulsie ¹ , Restless leg-syndroom, tardieve dyskinesie ^{4, 5} , Syncope ^{4, 16}			
<i>Hartaandoeningen</i>		Tachycardie ⁴ , palpitaties ²³	QT-verlenging ^{12, 18} , bradycardie ³²			Cardiomyopathie, myocarditis
<i>Oogaandoeningen</i>		Wazig zien				
<i>Bloedvataandoeningen</i>		Orthostatische hypotensie ^{4, 16}		Veneuze tromboembolie ¹		
<i>Ademhalingssstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen</i>		Dyspneu ²¹	Rhinitis			
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i>	Droge mond	Constipatie, dyspepsie, braken ²⁵	Dysfagie ⁷	Pancreatitis ¹ , ingewanden-obstructie/ileus		
<i>Lever- en gal-aandoeningen</i>		Verhoging van serum alanine-aminotransferase (ALAT) ³ , verhoging van gamma-GT-waarden ³	Verhoging van serum aspartaat-aminotransferase (ASAT) ³	Geelzucht 5, hepatitis		

Quetiapine Aurobindo Retard 200, 300, 400 mg, tabletten met verlengde afgifte RVG 119793, 119794, 119795	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	
	Rev.nr. 2107Pag. 14 van 28

<i>Huid- en onderhuid-aandoening en</i>					Angiooedeem ⁵ , Stevens-Johnson-syndroom ⁵	Toxische epidermale necrolyse, erythema multiforme, Geneesmiddelas h met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), cutane vasculitis
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoening en</i>					Rhabdomyolyse	
<i>Nier- en urineweg-aandoening en</i>			Urineretentie			
<i>Zwangerschap, perinatale periode en puerperium</i>						Neonataal geneesmiddel-ontwenningssyndroom ³¹
<i>Voortplantingsstelsel- en borst-aandoening en</i>			Seksuele disfunctie	Priapisme, gallactorroe, gezwollen borst, verstoorde menstruatie		
<i>Algemene aandoening en en toedieningsplaatsstoornissen</i>	Onttrekkings-symptoom (na staken van de therapie) ^{1,9}	Milde asthenie, perifeer oedeem, prikkelbaarheid, pyrexie		Maligne neurolepticasyndroom ¹ , hypothermie		
<i>Onderzoeken</i>				Verhoging van bloedcreatinefosfokinase ¹⁴		

1. Zie rubriek 4.4.
2. Slaperigheid kan optreden, gewoonlijk tijdens de eerste twee weken van de behandeling, en verdwijnt gewoonlijk bij verdere toediening van quetiapine.

Quetiapine Aurobindo Retard 200, 300, 400 mg, tabletten met verlengde afgifte RVG 119793, 119794, 119795	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2107 Pag. 15 van 28

3. Een asymptomatische stijging (verschuiving van normaal naar > 3x ULN op elk willekeurig moment) van de spiegels van de serumtransaminasen (ALT, AST) of gamma-GT is waargenomen bij sommige patiënten die quetiapine kregen. Deze verhogingen waren gewoonlijk reversibel bij voortzetten van behandeling met quetiapine.
4. Zoals met andere antipsychotica met alfa-1-adrenerge blokkerende werking het geval is, kan quetiapine vaak orthostatische hypotensie veroorzaken met duizeligheid, tachycardie en bij sommige patiënten een syncope, vooral tijdens de initiële periode van verhoging van de dosering. (Zie rubriek 4.4.)
5. De berekening van de frequentie van deze bijwerkingen zijn alleen betrokken uit postmarketing gegevens van de formulatie met directe afgifte van quetiapine.
6. Nuchter bloedglucose $\geq 7,0$ mmol/l (≥ 126 mg/dl) of een niet nuchter bloedglucose $\geq 11,1$ mmol/l (≥ 200 mg/dl) bij ten minste 1 bepaling.
7. Een toename in het optreden van dysfagie bij quetiapine ten opzichte van placebo werd alleen waargenomen in klinische studies naar bipolaire depressie.
8. Gebaseerd op >7% toename in lichaamsgewicht ten opzichte van de uitgangswaarde. Komt voornamelijk voor in de eerste weken van de behandeling bij volwassenen.
9. De volgende ontwenningssymptomen zijn het meest frequent waargenomen bij acute placebogecontroleerde klinische studies met quetiapine in monotherapie, waarin de ontwenningssymptomen werden geëvalueerd: slapeloosheid, misselijkheid, hoofdpijn, diarree, braken, duizeligheid en prikkelbaarheid. De incidentie van die reacties was 1 week na stopzetting van de behandeling significant gedaald.
10. Triglyceriden $\geq 2,258$ mmol/l (≥ 200 mg/dl) (patiënten ≥ 18 jaar) of $\geq 1,694$ mmol/l (≥ 150 mg/dl) (patiënten <18 jaar) bij minstens één gelegenheid.
11. Cholesterol $\geq 6,2064$ mmol/l (≥ 240 mg/dl) (patiënten ≥ 18 jaar) of $\geq 5,172$ mmol/l (≥ 200 mg/dl) (patiënten <18 jaar) bij minstens één gelegenheid. Een stijging van de LDL-cholesterol $\geq 0,769$ mmol/l (≥ 30 mg/dl) is zeer vaak gezien. De gemiddelde verandering bij de patiënten die die stijging vertoonden, was 1,07 mmol/l (41,7 mg/dl).
12. Zie de tekst hieronder.
13. Bloedplaatjes $\leq 100 \times 10^9/l$ bij minstens één gelegenheid.
14. Gebaseerd op rapporten (over bijwerkingen in klinische studies) van stijging van het creatinine-fosfokinasegehalte in het bloed, die niet gepaard gingen met een maligne neurolepticasyndroom.
15. Prolactinespiegels (patiënten > 18 jaar): >20 $\mu g/l$ (>869,56 pmol/l) bij mannen; >30 $\mu g/l$ ($\geq 1304,34$ pmol/l) bij vrouwen op elk tijdstip.
16. Kan tot vallen leiden.
17. HDL-cholesterol: $\leq 1,025$ mmol/l (≤ 40 mg/dl) mannen; $\leq 1,282$ mmol/l (≤ 50 mg/dl) vrouwen op elk willekeurig tijdstip.
18. Incidentie van patiënten met een QTc-verschuiving van <450 msec tot ≥ 450 msec met een toename van ≥ 30 msec. 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 tenminste 1 bepaling.
20. Gevallen van suïcidale ideatie en suïcidaal gedrag zijn gemeld tijdens de behandeling met quetiapine of kort na het stoppen van de behandeling (zie rubrieken 4.4 en 5.1).
21. Zie rubriek 5.1.

Quetiapine Aurobindo Retard 200, 300, 400 mg, tabletten met verlengde afgifte RVG 119793, 119794, 119795	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2107 Pag. 16 van 28

22. Afname van hemoglobine naar ≤ 130 g/l (8,07 mmol/l) voor mannen, ≤ 120 g/l (7,45 mmol/l) voor vrouwen bij ten minste 1 bepaling gebeurde bij 11% van de quetiapine patiënten in alle studies inclusief de open label verlengingen. De gemiddelde maximum afname in hemoglobine voor deze patiënten was op ieder moment 15 g/l.
23. Deze meldingen hingen vaak samen met tachycardie, duizeligheid, orthostatische hypotensie en/of onderliggende hart-/ademhalingsaandoening.
24. Gebaseerd op verschuivingen van de normale uitgangswaarde tot een potentieel klinisch belangrijke waarde op elk willekeurig tijdstip na de meting van de uitgangswaarde in alle studies. Verschuivingen in totaal T4, vrij T4, totaal T3 en vrij T3 worden gedefinieerd als $< 0,8 \times \text{LLN}$ (pmol/l), en verschuivingen in TSH als > 5 mIE/l op elk willekeurig tijdstip.
25. Gebaseerd op het verhoogde percentage braken onder oudere patiënten (65 jaar)
26. Verschuiving in neutrofielen van $\geq 1,5 \times 10^9$ /l als uitgangswaarde naar $< 0,5 \times 10^9$ /l op enig moment tijdens de behandeling.
27. Gebaseerd op verschuivingen van normale uitgangswaarden naar potentieel klinisch belangrijke waarde op enig moment na de uitgangswaarde in alle studies. Verschuivingen in eosinofielen zijn gedefinieerd als $\geq 1 \times 10^9$ cellen/l op enig moment.
28. Gebaseerd op verschuivingen van normale uitgangswaarden naar potentieel klinisch belangrijke waarde op enig moment na de uitgangswaarde in alle studies. Verschuivingen in WBC's zijn gedefinieerd als $\leq 3 \times 10^9$ cellen/l op enig moment.
29. Gebaseerd op meldingen van bijwerkingen van metabool syndroom in alle klinische studies met quetiapine.
30. In sommige patiënten was een verslechtering waargenomen van meer dan een van de metabole factoren gewicht, bloedglucose en lipiden in klinische studies (zie rubriek 4.4).
31. Zie rubriek 4.6.
32. Kan voorkomen bij of vlak na de instelling van de behandeling en kan gepaard gaan met hypotensie en/of syncope. De frequentie is gebaseerd op meldingen van ongewenste voorvallen van bradycardie en gerelateerde voorvallen bij alle klinische onderzoeken met quetiapine.
33. Gebaseerd op één retrospectieve niet-gerandomiseerde epidemiologische studie.

Gevallen van verlengd QT-interval, ventriculaire aritmieën, onverklaarde plotselinge dood, hartstilstand en torsades de pointes zijn gerapporteerd bij gebruik van neuroleptica en worden beschouwd als klasse-effecten.

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

Pediatrische patiënten

Bij pediatrie patiënten 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 pediatrie patiënten (10-17 jaar) dan in 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 patiënt.

De frequenties van de bijwerkingen zijn als volgt gerangschikt: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq$

Quetiapine Aurobindo Retard 200, 300, 400 mg, tabletten met verlengde afgifte RVG 119793, 119794, 119795	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2107 Pag. 17 van 28

1/100, <1/10), soms ($\geq 1/1.000$, <1/100), zelden ($\geq 1/10.000$, <1/1.000) en zeer zelden (<1/10.000).

SOC	Zeer vaak	Vaak
Endocriene aandoeningen	Verhogingen van prolactine ¹	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Verhoogde eetlust	
Zenuwstelselaandoeningen	Extrapiramidale symptomen ^{3, 4}	Syncope
Bloedvataandoeningen	Verhogingen van bloeddruk ²	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Rhinitis
Maag-darmstelselaandoeningen	Braken	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Prikkelbaarheid ³

- (1) Prolactinespiegels (patiënten < 18 jaar): >20 ug/l (>869,56 pmol/l) bij mannen; >26 ug/l ($\geq 1130,428$ pmol/l) bij vrouwen op elk tijdstip. Minder dan 1% van de patiënten had een verhoging van de prolactinespiegel > 100 ug/l.
- (2) Gebaseerd op verschuivingen boven klinisch significante drempels (overgenomen van de National Institute of Health criteria) of verhogingen > 20 mmHg voor systolische of > 10 mgHG voor diastolische bloeddruk in twee acute (3-6 weken) placebogecontroleerde onderzoeken bij pediatrische patiënten.
- (3) N.B.: De frequentie komt overeen met de geobserveerde frequentie bij volwassenen, maar de prikkelbaarheid bij pediatrische patiënten kan 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen

In het algemeen waren de gemelde klachten en verschijnselen het gevolg van een versterking van de bekende farmacologische effecten van de actieve stof, zoals slaperigheid en sedatie, tachycardie en hypotensie en anticholinergische effecten.

Overdosering kan leiden tot QT-verlenging, insulsten, status epilepticus, rabdomyolyse, onderdrukte ademhaling, urineretentie, verwarring, delirium, en/of agitatie, coma en dood. Patiënten met preexisterende ernstige cardiovasculaire ziekten kunnen een verhoogd risico hebben op de effecten van een overdosis (zie rubriek 4.4: orthostatische hypotensie).

Quetiapine Aurobindo Retard 200, 300, 400 mg, tabletten met verlengde afgifte RVG 119793, 119794, 119795	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2107 Pag. 18 van 28

Een fatale afloop is gerapporteerd in klinische studies na een acute overdosering van 13,6 gram en in de postmarketing surveillance bij gebruik van een dosis van slechts 6 gram quetiapine alleen. Maar overleving is ook gerapporteerd na acute overdoseringen tot 30 gram. In de postmarketing ervaring is sprake van meldingen van een overdosis van alleen quetiapine, met overlijden of coma tot gevolg. Daarnaast zijn de volgende gevallen gemeld bij een overdosering met monotherapie quetiapine: QT-verlenging, convulsies, status epilepticus, rhabdomyolyse, onderdrukte ademhaling, urineretentie, verwardheid, delirium, en/of agitatie.

Patiënten met een vooraf bestaande ernstige cardiovasculaire aandoening kunnen een hoger risico lopen bij overdosering. (Zie rubriek 4.4 Cardiovasculair.)

In geval van overdosering met quetiapine met verlengde afgifte is er een vertraagde pieksedatie en piekhartslag en een verlengd herstel in vergelijking met een overdosis met quetiapine IR.

In geval van een overdosering met quetiapine met verlengde afgifte, is er vorming van gastrische bezoar gemeld en passende diagnostische beeldvorming wordt aanbevolen om de behandeling van de patiënt te bepalen. De endoscopische verwijdering van farmacobezoar is in sommige gevallen met succes uitgevoerd.”

Behandeling van overdosering

Er bestaat geen specifiek antidotum tegen quetiapine. In gevallen van ernstige verschijnselen 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 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 dysritmiën, enige vorm van hartblok of QRS verwijding.

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

In gevallen van overdosering met quetiapine moet refractaire hypotensie op de juiste wijze worden behandeld, zoals met intraveneuze vloeistoffen en/of sympathicomimetica. Epinefrine en dopamine dienen te worden vermeden, aangezien hypotensie als gevolg van door quetiapine geïnduceerde alfablokkade door bètastimulatie kan worden versterkt.

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

In geval van overdosering met quetiapine met verlengde afgifte is er een vertraagde pieksedatie en piekhartslag en een verlengd herstel in vergelijking met een overdosis met quetiapine IR.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN?

Quetiapine Aurobindo Retard 200, 300, 400 mg, tabletten met verlengde afgifte RVG 119793, 119794, 119795	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2107 Pag. 19 van 28

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antipsychotica; Diazepinen, oxazepinen en thiazepinen

ATC-code: N05A H04

Werkingsmechanisme

Quetiapine is een atypisch antipsychoticum. Quetiapine en de actieve menselijke plasmametabooliet, N-norquetiapine, gaan een interactie aan met een breed spectrum van neurotransmitterreceptoren. Quetiapine en norquetiapine vertonen affiniteit voor serotonine (5HT₂)-receptoren en dopamine D₁- en D₂-receptoren in de hersenen. Het is juist deze combinatie van receptorantagonisme, waarbij er een hogere selectiviteit is voor 5HT₂- ten opzichte van D₂-receptoren, die geacht wordt bij te dragen aan de klinische antipsychotische eigenschappen en aan de geringe neiging van Quetiapine Aurobindo Retard in vergelijking met andere antipsychotica om extrapiramidale symptomen (EPS) te veroorzaken. Bovendien vertoont norquetiapine een hoge affiniteit voor de norepinefrine transporter (NET). Quetiapine en norquetiapine hebben ook een hoge affiniteit voor histaminerge en adrenerge α_1 -receptoren, met een lagere affiniteit voor adrenerge α_2 - en serotonine 5HT_{1A}-receptoren. Quetiapine heeft geen duidelijke affiniteit voor muscarinerge of benzodiazepinereceptoren.

Farmacodynamische effecten:

Quetiapine is actief in tests naar antipsychotische activiteit, zoals geconditioneerd ontwijken. Het blokkeert ook de werking van dopamineagonisten gemeten aan het gedrag of elektrofysiologisch en verhoogt de concentraties van dopaminemetaboliëten, een neurochemische index van D₂-receptorblokkade.

In preklinische tests met een voorspellende waarde wat de EPS betreft werkt quetiapine niet zoals de standaard antipsychotica en heeft het een atypisch profiel. Quetiapine veroorzaakt geen dopamine D₂-receptorovergevoeligheid na chronische toediening. Quetiapine veroorzaakt slechts een zwakke katalepsie bij gebruik van doseringen die een effectieve D₂-receptorblokkade geven. Bij chronische toediening werkt quetiapine selectief in op het limbisch systeem via een depolarisatieblokkade van de mesolimbische, maar niet van de nigrostriatale dopaminehoudende neuronen. Quetiapine vertoont een minimaal potentieel voor dystonie bij cebusapen, die werden behandeld met haloperidol of geen geneesmiddelen hadden gekregen, 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 switch studie van Quetiapine tabletten met directe afgifte naar Quetiapine tabletten met verlengde afgifte in de poliklinische situatie bij klinisch stabiele patiënten.

De primaire uitkomst variabele in het placebogecontroleerde onderzoek was verandering van de baseline tot de uiteindelijke beoordeling in de PANSS-totaalscore. Quetiapine Aurobindo Retard 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 800 mg dosering lag hoger dan van de 400 mg dosering.

In de 6 weken actief gecontroleerde switch studie was de primaire uitkomst variabele het aandeel van het aantal patiënten dat een gebrek aan werkzaamheid vertoonde, bijvoorbeeld die de studie behandeling staakten ten gevolge van een gebrek aan werkzaamheid of wiens PANSS-totaalscore 20%

Quetiapine Aurobindo Retard 200, 300, 400 mg, tabletten met verlengde afgifte RVG 119793, 119794, 119795	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2107 Pag. 20 van 28

of meer hoger werd vanaf de randomisatie tot aan een visite. Bij patiënten die stabiel waren op Quetiapine tabletten met directe afgifte van 400 tot 800 mg, werd werkzaamheid behouden indien patiënten werden omgezet naar een equivalente dagelijkse dosering van Quetiapine Aurobindo Retard eenmaal daags gegeven.

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

Bipolaire stoornis

Bij de behandeling van matige tot ernstige manische episoden toonde quetiapine een hogere effectiviteit dan de placebo bij het verminderen van de manische symptomen na 3 en 12 weken in twee studies met quetiapine in monotherapie. In een additioneel 3-weken-durend onderzoek werd de significant betere werkzaamheid van Quetiapine Aurobindo Retard ten opzichte van placebo verder aangetoond. Het dosisbereik van Quetiapine Aurobindo Retard afgifte was 400 tot 800 mg/dag en de gemiddelde dosering was ongeveer 600 mg/dag. Gegevens over quetiapine in combinatie met divalproex of lithium bij acute matige tot ernstige manische episoden na 3 en 6 weken zijn beperkt; maar een combinatietherapie werd 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 stoornis type I en type II vertoonde Quetiapine Aurobindo Retard 300 mg/dag superieure werkzaamheid in het verminderen van de MADRS-totaalscore ten opzichte van placebo.

In vier andere klinische onderzoeken met quetiapine gedurende 8 weken, waren Quetiapine tabletten met directe afgifte 300 en 600 mg significant superieur ten opzichte van placebo onder patiënten met matige tot ernstige depressieve episoden in bipolaire stoornis type I en type II 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 baseline. Er was geen verschil in effect tussen de patiënten die Quetiapine tabletten met directe afgifte 300 mg kregen en degenen die een 600 mg dosis kregen.

In de continueringsfase van twee van deze onderzoeken is aangetoond dat de langetermijn behandeling van patiënten die reageerden op Quetiapine tabletten met directe afgifte 300 of 600 mg effectief was in vergelijking tot placebo met betrekking tot de depressieve symptomen, maar niet met betrekking tot de manische symptomen.

In twee studies naar de preventie van een recidief waarin quetiapine werd geëvalueerd in combinatie met stemmingsstabilisatoren bij patiënten met episoden van manische, depressieve of gemengde stemming was de combinatie met quetiapine beter dan stemmingsstabilisatoren in monotherapie bij het verhogen van de tijd tot recidief van een willekeurig stemmingsevenement (manisch, gemengd of depressief). Quetiapine werd tweemaal daags toegediend met in totaal 400 mg tot 800 mg per dag in combinatie met lithium of valproaat.

Quetiapine Aurobindo Retard 200, 300, 400 mg, tabletten met verlengde afgifte RVG 119793, 119794, 119795	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2107 Pag. 21 van 28

In één langetermijnstudie (tot 2 jaar behandeling waarin de preventie van een recidief werd geëvalueerd bij patiënten met episoden van manische, depressieve of gemengde gemoedsstemming, was quetiapine beter dan de placebo bij het verhogen van de tijd tot recidief van een willekeurig stemmingsevenement (manisch, gemengd of depressief) bij patiënten met een type I bipolaire stoornis. Het aantal patiënten met een stemmingsevenement was respectievelijk 91 (22,5%) in de quetiapinegroep, 208 (51,5%) in de placebogroep en 95 (26,1%) in de lithiumgroep. Bij patiënten die reageerden op quetiapine, werd bij vergelijking van voortzetting van de behandeling met quetiapine en overschakeling op lithium vastgesteld dat de overschakeling op lithium niet gepaard blijkt te gaan met een langere tijd tot recidief van een stemmingsevenement.

Depressieve episodes bij MDD

Twee kortetermijnstudies (6 weken) zijn uitgevoerd waaraan patiënten deelnamen die op minstens één antidepressivum onvoldoende reageerden. Quetiapine Aurobindo Retard 150 mg en 300 mg/dag, toegediend als add-on therapie bij lopende 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 versus placebo van 2 tot 3,3 punten).

Langetermijnwerkzaamheid en veiligheid bij patiënten met MDD is 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 Aurobindo Retard als monotherapiebehandeling; Quetiapine Aurobindo Retard is echter alleen geïndiceerd voor gebruik als add-on therapie:

In drie van de vier monotherapie kortetermijnstudies (tot 8 weken), werd aangetoond dat Quetiapine Aurobindo Retard 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-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) (verandering in kleinste kwadraten gemiddelde versus 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 Aurobindo Retard, gerandomiseerd naar Quetiapine Aurobindo Retard eenmaal daags of naar placebo gedurende maximaal 52 weken. De gemiddelde dosis Quetiapine Aurobindo Retard tijdens de gerandomiseerde fase was 177 mg/dag. De incidentie van recidieven bedroeg 14,2% voor patiënten behandeld met Quetiapine Aurobindo Retard 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 waren Quetiapine Aurobindo Retard 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 versus placebo: -7,54). In deze studie kregen de naar Quetiapine Aurobindo Retard 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 Aurobindo Retard was 160 mg/dag. Naast de incidentie van extrapiramidale symptomen (zie rubriek 4.8 en 'Klinische veiligheid' hieronder) was de verdraagbaarheid van Quetiapine Aurobindo Retard eenmaal daags bij bejaarde patiënten

Quetiapine Aurobindo Retard 200, 300, 400 mg, tabletten met verlengde afgifte RVG 119793, 119794, 119795	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2107 Pag. 22 van 28

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

Klinische veiligheid:

In korte, placebogecontroleerde klinische studies van schizofrenie en bipolaire manie was de totale incidentie van extrapiramidale symptomen vergelijkbaar met die in de placebogroep (schizofrenie: 7,8% met quetiapine en 8,0% met placebo; bipolaire manie: 11,2% met quetiapine en 11,4% met placebo). Hogere aantallen extrapiramidale symptomen zijn waargenomen bij patiënten behandeld met quetiapine vergeleken met placebobehandelde patiënten in kortetermijn, placebogecontroleerde klinische 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 klinische monotherapie studies bij unipolaire depressie was de verzamelde incidentie van extrapiramidale symptomen 5,4% voor Quetiapine Aurobindo Retard en 3,2% voor placebo. In een kortetermijn, placebogecontroleerde monotherapie studie bij oudere patiënten met unipolaire depressie was de verzamelde incidentie van extrapiramidale symptomen 9,0% voor Quetiapine Aurobindo Retard en 2,3% voor placebo. Bij zowel bipolaire depressie als MDD, kwam de incidentie van de individuele bijwerkingen (bijvoorbeeld acathisie, 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 7% lichaamsgewicht varieerde van 5,3% voor 50 mg dagelijkse dosering tot 15,5% voor de 400 mg dagelijkse dosering (met minder toename voor de 600 en 800 mg dagelijkse dosering) ten opzichte van 3,7% voor de met placebo behandelde patiënten.

Langeretermijn studies 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 de 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.

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

In alle kortetermijn placebogecontroleerde klinische studies met quetiapine in monotherapie was de incidentie van minstens een episode van een verschuiving van $< 1,5 \times 10^9$ neutrofielen/l bij patiënten met een initieel aantal neutrofielen $\geq 1,5 \times 10^9$ /l 1,9% bij behandeling met quetiapine en 1,3% bij de patiënten die werden behandeld met een placebo. De incidentie van verschuivingen naar $>0,5 - <1,0 \times$

Quetiapine Aurobindo Retard 200, 300, 400 mg, tabletten met verlengde afgifte RVG 119793, 119794, 119795	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2107 Pag. 23 van 28

10⁹/l was hetzelfde (0,2%) bij patiënten die werden behandeld met quetiapine als bij patiënten die placebo kregen. In alle klinische studies (placebogecontroleerde, open-label, actief vergelijkingsproduct) bij patiënten met een initieel aantal neutrofielen $\geq 1,5 \times 10^9$ /l) was de incidentie van minstens één episode van een verschuiving van $< 1,5 \times 10^9$ neutrofielen/l 2,9% en van $< 0,5 \times 10^9$ neutrofielen/l 0,21% bij de patiënten die werden behandeld met quetiapine.

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

Cataracten/lens-opaciteiten

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

Pediatrische patiënten

Klinische werkzaamheid

De werkzaamheid en veiligheid van quetiapine was 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 was 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 targetdosis (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 quetiapinetabletten 400 mg/dag en -6,56 voor quetiapinetabletten 600 mg/dag. Responder rates (YMRS verbetering $\geq 50\%$) waren 64% voor quetiapinetabletten 400 mg/dag, 58% voor 600 mg/dag en 37% in de placebo arm.

In de schizofreniestudie was het verschil in LS gemiddelde verandering van baseline in PANSS totale score (actieve min placebo) -8,16 voor quetiapinetabletten 400 mg/dag en -9,29 voor quetiapine 800 mg/dag. Noch de lage dosis (400 mg/dag) noch de hoge dosis (800 mg/dag) was superieur aan placebo voor het aantal patiënten dat respons behaalde, gedefinieerd als $\geq 30\%$ reductie van baseline in PANSS totaalscore. Bij zowel manie als schizofrenie resulteerde hogere doses in numeriek lagere response rates.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de duur van het effect of over het voorkomen van een recidief in deze patiëntengroep.

Klinische veiligheid

Quetiapine Aurobindo Retard 200, 300, 400 mg, tabletten met verlengde afgifte RVG 119793, 119794, 119795	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2107 Pag. 24 van 28

In de hierboven beschreven pediatrische studies op korte termijn 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 voor wat betreft gewichtstoename $\geq 7\%$ ten opzichte van het lichaamsgewicht bij de baseline in de actieve arm versus de placebogroep waren 17% versus 2,5% in de schizofrenie en bipolaire manie studies en 12,5% versus 6% in de bipolaire depressie studie. De percentages van suïcidegerelateerde voorvallen in de actieve arm versus de placebogroep 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. Tijdens een uitgebreide opvolgingsfase na behandeling in de bipolaire depressie studie waren er twee bijkomende suïcidegerelateerde voorvallen bij twee patiënten; een van deze patiënten nam op het moment van het voorval quetiapine.

Veiligheid op lange termijn

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 op. Verhogingen van bloeddruk werden gerapporteerd bij kinderen en adolescenten en verhoogde eetlust, extrapiramidale 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

Quetiapine wordt na orale toediening goed geabsorbeerd. Quetiapine Aurobindo Retard bereikt piek quetiapine en norquetiapine plasmaconcentraties ongeveer 6 uur na toediening (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 wanneer eenmaal daags wordt gedoseerd. Indien Quetiapine Aurobindo Retard eenmaal daags gedoseerd vergeleken wordt met dezelfde totale dagdosis van quetiapinefumaraat met directe afgifte (Quetiapine tabletten met directe afgifte) tweemaal daags toegediend, dan is de AUC plasmaconcentratie vergelijkbaar, maar de maximale plasmaconcentratie (C_{max}) is 13% lager in steady state. Indien Quetiapine Aurobindo Retard vergeleken wordt met Quetiapine met directe 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 is onderzocht, werd gevonden dat een maaltijd met een grote hoeveelheid vet significante verhogingen veroorzaakte in de C_{max} en de AUC van Quetiapine Aurobindo Retard van respectievelijk ongeveer 50% en 20%. 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 om Quetiapine Aurobindo Retard eenmaal daags in te nemen zonder voedsel.

Distributie

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

Biotransformatie

Quetiapine Aurobindo Retard 200, 300, 400 mg, tabletten met verlengde afgifte RVG 119793, 119794, 119795	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2107 Pag. 25 van 28

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 geëlimineerd 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* wordt CYP-remming alleen 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 van het door 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 zijn 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 patiëntengroepen

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.

Verminderde nierfunctie

De gemiddelde plasmaklaring van quetiapine neemt met ongeveer 25% af bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring lager dan 30 ml/min/1,73 m²), maar de individuele klaringswaarden liggen binnen het bereik zoals waargenomen bij normale patiënten.

Verminderde leverfunctie

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

Pediatrische patiënten

Farmacokinetische gegevens zijn verzameld bij 9 kinderen in de leeftijd van 10-12 jaar en bij 12 adolescenten, die een steady-state-behandeling hadden van 400 mg quetiapine tweemaal daags. De dosis-genormaliseerde plasmaspiegels bij steady-state van de uitgangsverbinding, quetiapine, waren bij pediatrische patiënten (10-17 jaar) over het algemeen gelijk aan die van volwassenen, hoewel de C_{max} bij pediatrische patiënten aan de bovenkant van de geobserveerde range van volwassenen was. De

Quetiapine Aurobindo Retard 200, 300, 400 mg, tabletten met verlengde afgifte RVG 119793, 119794, 119795	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2107 Pag. 26 van 28

AUC en C_{max} voor de actieve metaboliet, norquetiapine, waren hoger, respectievelijk ongeveer 62% en 49% bij kinderen (10-12 jaar), en 28% en 14% bij adolescenten (13-17 jaar) in vergelijking met volwassenen.

Er is geen informatie beschikbaar over Quetiapine Aurobindo Retard bij kinderen en adolescenten.

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 blootstellingsniveau de volgende afwijkingen gezien, die voornamelijk niet bevestigd zijn in het langdurig klinisch onderzoek:

In ratten is pigmentdepositie in de schildklier waargenomen; in cynomolgusapen zijn hypertrofie van de follikelcellen van de schildklier, een daling in plasma- T_3 -waarden, een verminderde hemoglobineconcentratie en een verlaging van het aantal rode en witte bloedcellen waargenomen; en in honden lensopaciteit en cataract. (Voor cataracten/lens-opaciteiten zie rubriek 5.1).

Gezien die bevindingen moeten de voordelen van een behandeling met quetiapine worden afgewogen tegen de veiligheidsrisico's voor de patiënt.

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 blootstellingsniveaus ongeveer gelijk of licht boven die van mensen de humane maximale therapeutisch dosis. De relevantie van deze bevinding voor de mens is niet bekend.

In een fertiliteitsstudie bij ratten, werden een marginale reductie in mannelijke vruchtbaarheid 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:

Lactosemonohydraat
 Hypromellose (K4M)
 Natriumchloride
 Povidon K-30
 Talk
 Magnesiumstearaat

Filmcoating:

Voor 200 mg:

Opadry 03B52117 geel:
 Hypromellose 6 cP (E464)
 Titaandioxide (E171)
 Macrogol 400 (E1521)
 Geel ijzeroxide (E172)

Quetiapine Aurobindo Retard 200, 300, 400 mg, tabletten met verlengde afgifte RVG 119793, 119794, 119795	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2107 Pag. 27 van 28

Voor 300 mg:

Opadry 03B82929 geel:

Hypromellose 6 cP (E464)
Titaandioxide (E171)
Macrogol 400 (E1521)
Geel ijzeroxide (E172)

Voor 400 mg:

Opadry 03B58900 wit:

Hypromellose 6 cP (E464)
Titaandioxide (E171)
Macrogol 400 (E1521)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

30 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Quetiapine Aurobindo 200 mg / 300 mg / 400 mg tabletten met verlengde afgifte zijn verpakt in witte, opake PVC/PVDC-Alu blisterverpakkingen. Verpakkingsgrootten van 10, 30, 50, 60 en 100 tabletten per doos.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten voor het verwijderen.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Aurobindo Pharma B.V.
Baarnsche Dijk 1
3741 LN Baarn

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

Quetiapine Aurobindo Retard 200, 300, 400 mg, tabletten met verlengde afgifte RVG 119793, 119794, 119795	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2107 Pag. 28 van 28

Quetiapine Aurobindo Retard 200 mg, tabletten met verlengde afgifte is ingeschreven in het register onder RVG 119793

Quetiapine Aurobindo Retard 300 mg, tabletten met verlengde afgifte is ingeschreven in het register onder RVG 119794

Quetiapine Aurobindo Retard 400 mg, tabletten met verlengde afgifte is ingeschreven in het register onder RVG 119795

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

Datum van eerste verlening van de vergunning:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 13 juli 2021