

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Quetiapine Sandoz 100 mg, filmomhulde tabletten
Quetiapine Sandoz 200 mg, filmomhulde tabletten
Quetiapine Sandoz 300 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

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

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

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

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

Quetiapine Sandoz 300 mg, filmomhulde tabletten:
Witte, ovale (lengte ongeveer 18 mm en breedte ongeveer 8,8 mm) filmomhulde tabletten met aan beide kanten een breukstreep.
De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Quetiapine Sandoz is geïndiceerd voor:

- de behandeling van schizofrenie
- de behandeling van bipolaire stoornis:
 - Voor de behandeling van matige tot ernstige manische episodes bij bipolaire stoornis
 - Voor de behandeling van ernstige depressieve episodes bij bipolaire stoornis
 - Ter voorkoming van een recidief van manische of depressieve episodes bij patiënten met bipolaire stoornis, die eerder reageerden op behandeling met quetiapine.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Voor iedere indicatie is er een ander doseringsschema. Daarom moet er goed op worden toegezien dat patiënten duidelijke informatie ontvangen over de juiste dosering voor hun situatie.

Volwassenen

Voor de behandeling van schizofrenie:

Voor de behandeling van schizofrenie dient quetiapine tweemaal daags toegediend te worden. De totale dagelijkse dosis 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).

Vanaf dag 4 dient de dosis te worden getitreerd tot het gewoonlijke werkzame doseringsbereik van 300 tot 450 mg per dag. Op basis van de klinische respons en de tolerantie van de individuele patiënt kan de dosis worden aangepast binnen het doseringsbereik van 150 tot 750 mg per dag.

Voor de behandeling van matig tot ernstige manische episodien bij een bipolaire stoornis:

Voor de behandeling van manische episodien bij bipolaire stoornis dient quetiapine tweemaal daags toegediend te worden. De totale dagelijkse dosis gedurende de eerste vier dagen van de behandeling is 100 mg (dag 1), 200 mg (dag 2), 300 mg (dag 3) en 400 mg (dag 4). Verdere dosisaanpassingen tot 800 mg per dag op dag 6 dienen in stappen van maximaal 200 mg per dag plaats te vinden.

Op basis van de klinische respons en de tolerantie van de individuele patiënt kan de dosis worden aangepast binnen het doseringsbereik van 200 tot 800 mg per dag. De gebruikelijke werkzame dosis ligt tussen 400 en 800 mg per dag.

Voor de behandeling van ernstige depressieve episodien bij een bipolaire stoornis:

Quetiapine dient eenmaal daags ingenomen te worden voor het slapengaan. De totale dagelijkse dosis gedurende 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 per dag.

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. Doses boven de 300 mg per dag dienen geïnitieerd te worden door artsen die ervaring hebben met de behandeling van bipolaire stoornissen. Klinische onderzoeken hebben

aangetoond dat bij individuele patiënten, in geval van bezorgdheid over hun tolerantie, een dosisvermindering tot minimaal 200 mg overwogen kan worden.

Ter voorkoming van een recidief bij patiënten met een 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 als acute behandeling van bipolaire stoornis de behandeling met dezelfde dosis voort te zetten. De dosis kan, binnen een doseringsbereik van 300 mg tot 800 mg/dag tweemaal daags, worden aangepast afhankelijk van de klinische respons en de verdraagbaarheid in de individuele patiënt. Het is belangrijk dat de laagst mogelijke effectieve dosering wordt gebruikt voor onderhoudsbehandeling.

Ouderen

Zoals bij alle antipsychotica, moet Quetiapine Sandoz met voorzichtigheid worden gebruikt bij ouderen, vooral tijdens de initiële doseringsperiode. De titratiesnelheid en de dagelijkse therapeutische dosis moeten mogelijk lager zijn dan die bij jongere patiënten, afhankelijk van de klinische respons en de tolerantie van de individuele patiënt. De gemiddelde plasmaklaring van quetiapine was bij ouderen 30-50% lager dan bij jongere patiënten.

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

Verminderde nierfunctie

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een nierfunctiestoornis.

Verminderde leverfunctie

Quetiapine wordt uitgebreid gemetaboliseerd door de lever. Daarom moet Quetiapine Sandoz met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een bekende leverfunctiestoornis, vooral tijdens de initiële doseringsperiode. Patiënten met een bekende leverfunctiestoornis dienen te beginnen met 25 mg per dag. Afhankelijk van de klinische respons en de tolerantie van de individuele patiënt dient de dosis dagelijks te worden verhoogd in stappen van 25-50 mg, totdat een werkzame dosis is bereikt.

Pediatrische patiënten

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

Opmerking

Bij doseringen die met deze tabletten onuitvoerbaar of onpraktisch zijn, zijn er andere tabletten met quetiapine in een lagere sterkte verkrijgbaar.

Wijze van toediening

Quetiapine Sandoz kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

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

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

Pediatrische patiënten

Quetiapine wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en adolescenten onder de 18 jaar, omdat er onvoldoende gegevens zijn om het gebruik bij deze patiënten te ondersteunen. Klinische studies met quetiapine hebben aangetoond dat 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 tot volwassenen (verhoogde eetlust, verhogingen van serum prolactine, braken, rhinitis en syncope) of afwijkende gevolgen hebben voor kinderen en adolescenten (extrapiramidale symptomen en prikkelbaarheid) en er is één bijwerking geconstateerd die niet eerder in studies met volwassenen was gezien (verhoogde bloeddruk). Veranderingen in schildklierfunctietesten zijn ook waargenomen bij kinderen en adolescenten.

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

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

Suicide/suïcidale gedachten of verergering van de aandoening

Depressie bij bipolaire stoornis wordt geassocieerd met een verhoogd risico op suïcidale gedachten, zelfverwonding en suïcide (aan suïcide gerelateerde gebeurtenissen). Dit risico blijft bestaan tot een significante remissie optreedt. Omdat het mogelijk is dat gedurende de eerste paar weken van behandeling of langer geen verbetering optreedt, moeten patiënten zeer goed gevolgd worden tot een dergelijke verbetering wel 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 staken 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 kortere termijn placebogecontroleerde klinische studies bij patiënten met ernstige depressieve episodes bij bipolaire stoornis werd een verhoogd risico op suïcidegerelateerde gebeurtenissen waargenomen bij adolescenten (jonger dan 25 jaar) die werden behandeld met quetiapine in vergelijking tot degenen die werden behandeld met placebo (respectievelijk 3,0% versus 0%). 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 behandeld werden voor ernstige depressieve episodes bij bipolaire stoornis (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 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 Sandoz 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

De behandeling met quetiapine is in verband gebracht met slaperigheid en daaraan verwante symptomen zoals sedatie (zie rubriek 4.8). In klinisch onderzoek naar de behandeling van patiënten met bipolaire depressie traden deze symptomen meestal binnen de eerste 3 dagen op en waren ze voornamelijk licht tot matig. Patiënten die ernstige slaperigheid ervaren, kunnen een frequenter contact nodig hebben gedurende minimaal 2 weken vanaf het moment dat de slaperigheid ontstaat of totdat de symptomen verbeteren, en staken van de behandeling moet mogelijk overwogen worden.

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 ouderen. Daarom dienen patiënten geadviseerd te worden voorzichtig te zijn totdat ze bekend zijn met de potentiële effecten van de medicatie.

Quetiapine moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een bekende cardiovasculaire aandoening, een cerebrovasculaire aandoening of met andere aandoeningen die gevoeligheid voor hypotensie veroorzaken. Dosisverlaging of een meer geleidelijke 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.

Insulten

In gecontroleerde klinische onderzoeken was er geen verschil in de incidentie van insulten bij patiënten die met quetiapine of met placebo werden behandeld. Er zijn geen gegevens over de incidentie van insulten bij patiënten met een voorgeschiedenis van insulten. Zoals bij alle antipsychotica is voorzichtigheid geboden bij de behandeling van patiënten met een voorgeschiedenis van insulten (zie rubriek 4.8).

Maligne neurolepticasyndroom

Het maligne neurolepticasyndroom is in verband gebracht met de behandeling met antipsychotica, inclusief quetiapine (zie rubriek 4.8). De klinische manifestaties zijn o.a. hyperthermie, veranderde psychische toestand, spierstijfheid, autonome instabiliteit en verhoogd creatinefosfokinase. In een dergelijk geval dient de behandeling met quetiapine te worden gestaakt en moet een passende medische behandeling worden gegeven.

Serotoninesyndroom

Gelijktijdige toediening van Quetiapine Sandoz met andere serotonerge middelen, zoals MAO-remmers, selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's), serotonine-noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's) of tricyclische antidepressiva, kan leiden tot serotoninesyndroom, een potentieel levensbedreigende aandoening (zie rubriek 4.5).

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

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

Ernstige neutropenie en agranulocytose

Er is ernstige neutropenie (neutrofielen $<0,5 \times 10^9/l$) gemeld in klinisch onderzoek met quetiapine. De meeste gevallen van ernstige neutropenie traden op binnen enkele maanden na het begin van de behandeling met quetiapine. Er bestond geen duidelijk verband met de dosering. Tijdens post-marketing gebruik deden zich enkele fatale gevallen voor. Mogelijke risicofactoren voor neutropenie zijn o.a. bestaande lage leukocytenwaarden (WBC) en een voorgeschiedenis van door geneesmiddelen veroorzaakte neutropenie. Echter, enkele gevallen deden zich voor bij patiënten zonder bestaande risicofactoren.

De behandeling met quetiapine dient te worden gestaakt bij patiënten bij wie het aantal neutrofielen $<1,0 \times 10^9/l$ is. De patiënten dienen te worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van een infectie, en het aantal neutrofielen moet worden gevolgd (tot deze hoger zijn dan $1,5 \times 10^9/l$) (zie rubriek 5.1).

Neutropenie moet overwogen worden bij patiënten die infectie of koorts vertonen, met name wanneer duidelijke predisponerende factoren afwezig zijn, en dient op klinisch passende wijze behandeld te worden.

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 quetiapine optreden. Bij deze patiënten dient onmiddellijk een WBC-telling gedaan te worden en een absoluut neutrofielen-telling (ANC) uitgevoerd te worden, vooral wanneer predisponerende factoren afwezig zijn.

Anticholinergische (muscarine) effecten

Norquetiapine, een actieve metabooliet 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 rubrieken 4.5, 4.8, 5.1 en 4.9).

Interacties

Zie rubriek 4.5.

Gelijktijdig gebruik van quetiapine en een krachtige leverenzyminductor zoals carbamazepine of fenytoïne veroorzaakt een aanzienlijke afname van de plasmaconcentraties van quetiapine, wat de werkzaamheid van quetiapine kan beïnvloeden. Bij patiënten die worden behandeld met een leverenzyminductor, mag een behandeling met quetiapine alleen worden begonnen als de betrokken arts van oordeel is dat de voordelen van quetiapine opwegen tegen de risico's van het staken van de behandeling met de leverenzyminductor. Het is belangrijk dat elke verandering in de behandeling met de enzyminductor geleidelijk verloopt, en zo nodig kan de enzyminductor worden vervangen door een niet-inducerend geneesmiddel (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 gebruikte antipsychotische richtlijnen (zie rubrieken 4.8 en 5.1).

Hyperglykemie

Hyperglykemie en/of ontwikkeling of een exacerbatie van diabetes die incidenteel geassocieerd zijn met ketoacidose of coma zijn zelden gerapporteerd, inclusief enkele fatale gevallen (zie rubriek 4.8). In sommige gevallen is een eerdere toename in lichaamsgewicht gemeld, hetgeen 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. Gewicht dient regelmatig te worden gecontroleerd.

Lipiden

Verhogingen van triglyceriden en LDL- en totaal cholesterol, en verlaging van HDL-cholesterol zijn in klinische studies met quetiapine waargenomen (zie rubriek 4.8). Lipideveranderingen 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 SPC. Post-marketing werd QT-verlenging gemeld bij quetiapine binnen de therapeutische doses (zie rubriek 4.8) en bij overdosering (zie rubriek 4.9). Zoals bij andere antipsychotica is voorzichtigheid geboden als quetiapine wordt voorgeschreven aan patiënten met een cardiovasculaire aandoening of bij wie QT-verlenging in de familie voorkomt. Voorzichtigheid is eveneens geboden als quetiapine wordt voorgeschreven met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen, en tegelijk met antipsychotica, vooral bij ouderen, bij patiënten met congenitaal verlengd QT-syndroom, congestief hartfalen, cardiale hypertrofie, hypokaliëmie of hypomagnesiëmie (zie rubriek 4.5).

Cardiomyopathie en myocarditis

Cardiomyopathie en myocarditis zijn gemeld in klinische studies en bij post-marketinggebruik, maar een causaal verband met quetiapine is niet vastgesteld (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 (SCARs) waaronder Stevens-Johnson-syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN), acuut gegeneraliseerd pustuleus exantheem (AGEP), erythema multiforme (EM) en geneesmiddelenrash met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, zijn zeer zelden gemeld tijdens behandeling met quetiapine. SCAR's doen zich meestal voor bij een of meer van de volgende symptomen: uitgebreide huiduitslag die pruritisch kan zijn of gepaard kan gaan met puisten, exfoliatieve dermatitis, koorts, lymfadenopathie en mogelijke eosinofilie of neutrofilie. De meeste van deze bijwerkingen traden binnen 4 weken na aanvang van de behandeling met quetiapine op, enkele DRESS reacties traden binnen 6 weken na aanvang van de behandeling met quetiapine op. Als er tekenen en symptomen verschijnen die duiden op deze ernstige huidreacties, moet er direct met quetiapine worden gestopt en moet een alternatieve behandeling worden overwogen.

Staken van de behandeling

Er zijn acute ontweningsverschijnselen beschreven zoals slaperigheid, misselijkheid, hoofdpijn, diarree, braken, duizeligheid en prikkelbaarheid na abrupt staken van de behandeling met quetiapine. Aangeraden wordt de behandeling geleidelijk af te bouwen over een periode van ten minste een tot twee weken (zie rubriek 4.8).

Oudere patiënten met dementie-gerelateerde psychose

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

In gerandomiseerd placebogecontroleerd onderzoek naar enkele atypische antipsychotica werd in de populatie met dementie een ongeveer drievoudige toename van cerebrovasculaire bijwerkingen waargenomen. Het mechanisme achter deze risicoverhoging is niet bekend. Een verhoogd risico voor andere antipsychotica of andere patiëntengroepen kan niet worden uitgesloten. Quetiapine moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een verhoogd risico op een beroerte.

In een meta-analyse van atypische antipsychotica is gemeld dat oudere patiënten met dementie-gerelateerde psychose een grotere kans hebben op overlijden dan de placebogroep. In twee placebogecontroleerde onderzoeken van 10 weken met dezelfde patiëntenpopulatie (n=710; gemiddelde leeftijd: 83 jaar; spreiding: 56-99 jaar) was de incidentie van mortaliteit bij patiënten die quetiapine kregen 5,5% tegen 3,2% bij de placebogroep. De patiënten in deze onderzoeken overleden aan een uiteenlopende oorzaken die consistent waren met de verwachtingen voor deze patiëntengroep.

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

Obstipatie en ingewandenobstructie:

Obstipatie is een risicofactor voor ingewandenobstructie. Obstipatie en ingewandenobstructie zijn gemeld bij quetiapine (zie rubriek 4.8 bijwerkingen). Dit bevat ook fatale rapporten 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 obstipatie 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 zich vaak presenteren met verworven risicofactoren voor veneuze trombo-embolie, 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 post marketing gebruik. Bij de post marketing meldingen hadden veel patiënten factoren waarvan bekend is dat ze geassocieerd zijn met pancreatitis zoals verhoogde triglyceriden (zie rubriek 4.8), galstenen en alcohol gebruik, echter niet alle gevallen werden veroorzaakt door risico factoren.

Aanvullende informatie

De informatie over quetiapine in combinatie met divalproex of lithium bij acute matig tot ernstige manische episoden is beperkt; de combinatiebehandeling werd echter goed verdragen (zie rubriek 4.8 en 5.1). De gegevens tonen een additief effect in week 3 aan.

Verkeerd gebruik en misbruik

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

Quetiapine Sandoz filmomhulde tabletten bevatten natrium en lactose

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

Patiënten met zeldzame erfelijke problemen van galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Vanwege de primaire effecten van quetiapine op het centrale zenuwstelsel dient het middel met voorzichtigheid te worden gebruikt in combinatie met andere centraal werkende geneesmiddelen en alcohol.

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

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

Cytochroom P450 (CYP) 3A4 is het belangrijkste enzym dat verantwoordelijk is voor de door cytochroom P450 gemedieerde metabolisatie van quetiapine. In een interactieonderzoek bij gezonde vrijwilligers leidde gelijktijdige toediening van quetiapine (dosering van 25 mg) en ketoconazol, een CYP3A4-remmer, tot een vijf- tot achtvoudige toename van de AUC van quetiapine. Op basis hiervan is gelijktijdig gebruik van quetiapine en CYP3A4-remmers gecontra-indiceerd. Het wordt ook niet aanbevolen om grapefruitsap te drinken gedurende de behandeling met quetiapine.

In een onderzoek met meervoudige doses naar de farmacokinetiek van quetiapine, dat werd toegediend voorafgaand aan en tijdens de behandeling met carbamazepine (een bekende leverenzyminductor), veroorzaakte de gelijktijdige toediening met carbamazepine een significant verhoogde klaring van quetiapine. Deze verhoogde klaring verminderde de systemische blootstelling aan quetiapine (gemeten d.m.v. de AUC) tot gemiddeld 13% van de blootstelling tijdens de toediening van alleen quetiapine, hoewel er bij enkele patiënten een groter effect werd waargenomen. Als gevolg van deze interactie kunnen lagere plasmaconcentraties optreden, wat van invloed kan zijn op de werkzaamheid van quetiapine. Gelijktijdige toediening van quetiapine en fenytoïne (een andere microsomale enzyminductor) leidde tot een sterk toegenomen klaring van quetiapine met ongeveer 450%. Bij patiënten die worden behandeld met een leverenzyminductor, mag een behandeling met quetiapine alleen worden begonnen als de betrokken arts van oordeel is dat de voordelen van quetiapine opwegen tegen de risico's van het staken van de behandeling met de leverenzyminductor. Het is belangrijk dat elke verandering in de behandeling met de enzyminductor geleidelijk verloopt, en zo nodig kan deze worden vervangen door een niet-inducerend geneesmiddel (bijv. natriumvalproaat) (zie ook rubriek 4.4).

Na gelijktijdige toediening van de antidepressiva imipramine (een bekende CYP2D6-remmer) of fluoxetine (een bekende CYP3A4- en CYP2D6-remmer) was de farmacokinetiek van quetiapine niet significant veranderd.

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

De farmacokinetiek van quetiapine was niet veranderd na gelijktijdige toediening met cimetidine.

De farmacokinetiek van lithium was niet veranderd na gelijktijdige toediening met quetiapine.

In een 6 weken durende gerandomiseerde studie met lithium en quetiapine met verlengde afgifte in vergelijking met placebo en quetiapine met verlengde afgifte bij 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).

De farmacokinetiek van natriumvalproaat en quetiapine veranderde niet klinisch relevant wanneer deze middelen gelijktijdig werden toegediend. 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 is geen formeel interactieonderzoek uitgevoerd met de gebruikelijke cardiovasculaire geneesmiddelen.

Voorzichtigheid is geboden als quetiapine tegelijk wordt gebruikt met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze een stoornis van het elektrolytenevenwicht kunnen veroorzaken of het QT-interval kunnen verlengen.

Er zijn meldingen geweest van vals positieve resultaten in enzym-immunoassays voor metadon en tricyclische antidepressiva bij patiënten die quetiapine hebben gebruikt. Het wordt aanbevolen om twijfelachtige immunoassay 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 (d.w.z. tussen 300-1000 zwangerschapsuitkomsten), inclusief individuele rapporten en enkele observationele studies, wijzen niet op een verhoogd risico op misvormingen als gevolg van de behandeling. Gebaseerd op alle beschikbare gegevens kan een definitieve conclusie echter nog niet getrokken worden. Dierproeven hebben reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Daarom mag quetiapine tijdens de zwangerschap alleen worden gebruikt als de voordelen van de behandeling opwegen tegen de mogelijke risico's

Derde trimester

Neonaten die tijdens het derde trimester van de zwangerschap zijn blootgesteld aan antipsychotica (waaronder quetiapine), lopen het risico op bijwerkingen na de bevalling waaronder extrapiramidale symptomen en/of onttrekkingsverschijnselen die kunnen variëren in ernst en in duur. Er zijn meldingen van agitatie, hypertonie, tremor, slaperigheid, ademnood of voedingsstoornis. Pasgeborenen moeten daarom nauwlettend worden gecontroleerd.

Borstvoeding

Uit zeer beperkte gegevens uit gepubliceerde rapporten over quetiapine uitscheiding in de moedermelk, blijkt de mate van uitscheiding van quetiapine bij therapeutische doses niet consistent. Vanwege een gebrek aan robuuste gegevens dient besloten te worden of gestopt moet worden met borstvoeding of met de behandeling met quetiapine. Daarbij dienen het voordeel van

borstvoeding van het kind en het voordeel van de behandeling voor de moeder tegen elkaar afgewogen te worden.

Vruchtbaarheid

Het effect van quetiapine op de vruchtbaarheid bij de mens is niet onderzocht. Bij ratten werd een effect in de vorm van een verhoging van serum prolactine gezien, dit is echter niet direct relevant voor de mens (zie rubriek 5.3).

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

Gezien de primaire effecten op het centrale zenuwstelsel kan quetiapine invloed uitoefenen op activiteiten waarbij waakzaamheid is vereist. Patiënten moeten daarom worden geadviseerd geen auto te rijden of machines te bedienen totdat hun individuele gevoeligheid voor deze effecten bekend zijn.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest frequent gemelde bijwerkingen van quetiapine ($\geq 10\%$) zijn slaperigheid, duizeligheid, hoofdpijn, droge mond, ontweningsverschijnselen (na staken van de therapie), verhoging van serumtriglyceridewaarden, verhoging van totaal cholesterol (voornamelijk LDL cholesterol), verlaging van HDL cholesterol, gewichtstoename, afname van hemoglobine en extrapiramidale symptomen.

Tabel van bijwerkingen

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

Tabel 1: Bijwerkingen die in verband zijn gebracht met de behandeling van quetiapine

Bij de beoordeling van de bijwerkingen zijn onderstaande geschatte frequenties gebruikt:

<i>Ze</i> r vaak	($\geq 1/10$)
<i>Va</i> ak	($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)
<i>Soms</i>	($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$)
<i>Zelden</i>	($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$)
<i>Ze</i> er zelden	($< 1/10.000$)
<i>Niet bekend</i>	(kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Bijwerkingen volgens het Systeem/ Orgaanklasse		
MedDRA Systeem/ Orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer vaak	afname van hemoglobine ²²
	Vaak	leukopenie ^{1, 28} , afname van het aantal neutrofielen, eosinofielen verhoogd ²⁷

	Soms	neutropenie ¹ , trombocytopenie, anemie, afname van het aantal bloedplaatjes ¹³
	Zelden	agranulocytose ²⁶
Immuunsysteemaandoeningen	Soms	overgevoeligheid (inclusief allergische huidreacties)
	Zeer zelden	anafylactische reactie ⁵
Endocriene aandoeningen	Vaak	hyperprolactinemie ¹⁵ , afname van totaal T ₄ ²⁴ , afname van vrij T ₄ ²⁴ , afname van totaal T ₃ ²⁴ , verhoging van TSH ²⁴
	Soms	afname van vrij T ₃ ²⁴ , hypothyreoïdie ²¹
	Zeer zelden	antidiuretisch hormoon-secretiedeficiëntie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer vaak	verhoging van serumtriglyceridewaarden ^{10, 30} , verhoging van totaal cholesterol (voornamelijk LDL cholesterol) ^{11, 30} , verlaging van HDL cholesterol ^{17, 30} , gewichtstoename ^{8, 30}
	Vaak	verhoogde eetlust, bloedglucose verhoogd tot hyperglykemische waarden ^{6, 30}
	Soms	hyponatriëmie ¹⁹ , diabetes mellitus ^{1,5} , exacerbatie van latente diabetes
	Zelden	metabool syndroom ²⁹
Psychische stoornissen	Vaak	abnormale dromen en nachtmerries, suïcidale ideatie en suïcidaal gedrag ²⁰
	Zelden	Somnambulisme en gerelateerde reacties zoals praten in de slaap en de slaap gerelateerde eetstoornis
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	duizeligheid ^{4, 16} , slaperigheid ^{2, 16} , hoofdpijn, extrapiramidale symptomen ^{1, 21}
	Vaak	dysartrie
	Soms	insult ¹ , restless-legs-syndroom, tardieve dyskinesie ^{1,5} , syncope ^{4, 16} , verwarde toestand
Oogaandoeningen	Vaak	wazig zien
Hartaandoeningen	Vaak	tachycardie ⁴ , palpitaties ²³
	Soms	QT-verlenging ^{1, 12, 18} , bradycardie ³²
	Niet bekend	Cardiomyopathie, myocarditis
Bloedvataandoeningen	Vaak	orthostatische hypotensie ^{4, 16}
	Zelden	veneuze trombo-embolie ¹

	Niet bekend	beroerte ³³
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	dyspneu ²³
	Soms	Rhinitis
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	droge mond
	Vaak	obstipatie, dyspepsie, braken ²⁵
	Soms	dysfagie ⁷
	Zelden	pancreatitis ¹ , ingewandenobstructie/ileus
Lever- en galaandoeningen	Vaak	verhoging van alanine aminosetrumtransaminase (ALT) ³ , verhoging van gamma-GTwaarden ³
	Soms	Verhoging van serum aspartaat-aminotransferase (ASAT) ³
	Zelden	geelzucht ⁵ , hepatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer zelden	angio-oedeem ⁵ , Stevens-Johnson-syndroom ⁵
	Niet bekend	toxische epidermale necrolyse, erythema multiforme, acuut gegeneraliseerd pustuleus exantheem (AGEP), geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), cutane vasculitis
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Zeer zelden	rhabdomyolyse
Nier- en urinewegaandoeningen	Soms	urineretentie
Zwangerschap, perinatale periode en puerperium	Niet bekend	neonataal ontrekkingssyndroom ³¹
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Soms	seksuele disfunctie
	Zelden	priapisme, galactorroe, opzwellen van de borst, verstoorde menstruatie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	ontwennings-(onttrekkings)verschijnselen ^{1,9}
	Vaak	lichte asthenie, perifeer oedeem, prikkelbaarheid, pyrexie
	Zelden	maligne neurolepticasyndroom ¹ , hypothermie
Onderzoeken	Zelden	verhoging van bloedcreatinefosfokinase ¹⁴

- (1) Zie rubriek 4.4.
- (2) Er kan slaperigheid optreden, doorgaans in de eerste twee weken van de behandeling, die gewoonlijk verdwijnt als de behandeling met quetiapine wordt voortgezet.
- (3) Bij enkele patiënten die quetiapine kregen, zijn asymptomatische stijgingen (verschuivingen van normaal tot 3x ULN op enig moment) van serumtransaminasen (ALAT, ASAT) of gamma-GT waargenomen. Deze stijgingen waren doorgaans reversibel wanneer de behandeling met quetiapine werd voortgezet.
- (4) Zoals alle antipsychotica met een alfa₁-adrenerge blokkerende werking kan quetiapine orthostatistische hypotensie veroorzaken, die gepaard gaat met duizeligheid, tachycardie en, bij enkele patiënten, met syncope, met name tijdens de initiële titratieperiode (zie rubriek 4.4).

- (5) De berekening van de frequentie van bijwerkingen is alleen gebaseerd op gegevens die zijn verkregen nadat het middel in de handel is gebracht.
- (6) Nuchtere bloedglucosewaarden ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l) of een niet-nuchtere bloedglucosewaarde ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) bij ten minste één gelegenheid.
- (7) Er werd alleen in klinisch onderzoek naar bipolaire depressie een verhoogde frequentie van dysfagie na behandeling met quetiapine vs. placebo gevonden.
- (8) Gebaseerd op $>7\%$ toename in lichaamsgewicht ten opzichte van de uitgangswaarde. Treedt voornamelijk op bij volwassenen tijdens de eerste weken van de behandeling.
- (9) Bij acute placebogecontroleerde klinische onderzoeken met monotherapie naar de symptomen na staken van de behandeling werden de onderstaande ontweningsverschijnselen het meest frequent waargenomen: slapeloosheid, misselijkheid, hoofdpijn, diarree, braken, duizeligheid en prikkelbaarheid. De incidentie van deze reacties was 1 week na staken van de behandeling significant afgenomen.
- (10) Triglyceriden ≥ 200 mg/dl ($\geq 2,258$ mmol/l) (patiënten ≥ 18 jaar) of ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,694$ mmol/l) (patiënten < 18 jaar) bij ten minste 1 bepaling.
- (11) Cholesterol ≥ 240 mg/dl ($\geq 6,2064$ mmol/l) (patiënten ≥ 18 jaar) of ≥ 200 mg/dl ($\geq 5,172$ mmol/l) (patiënten < 18 jaar) bij ten minste 1 bepaling. Een verhoging in LDL-cholesterol van ≥ 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 onderstaande tekst.
- (13) Bloedplaatjes $\leq 100 \times 10^9/l$ bij ten minste 1 bepaling.
- (14) Gebaseerd op bijwerkingenrapportages uit klinisch onderzoek van bloed creatinefosfokinaseverhogingen niet geassocieerd met het maligne antipsychoticasyndroom.
- (15) Prolactinespiegels (patiënten > 18 jaar): > 20 $\mu\text{g/l}$ ($> 869,56$ pmol/l) bij mannen; > 30 $\mu\text{g/l}$ ($> 1304,34$ pmol/l) bij vrouwen op 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 tenminste 1 bepaling.
- (20) Gevallen van suïcidale ideatie en suïcidaal gedrag zijn gemeld tijdens quetiapine therapie of kort na het stoppen van de behandeling (zie rubrieken 4.4 en 5.1).
- (21) Zie rubriek 5.1.
- (22) Afname van hemoglobine naar ≤ 13 g/dl (8,07 mmol/l) voor mannen, ≤ 12 g/dl (7,45 mmol/l) voor vrouwen bij ten minste 1 bepaling gebeurde bij 11% van de quetiapine patiënten in alle studies inclusief de open label verlengingen. De gemiddelde maximum afname in hemoglobine voor deze patiënten was op ieder moment - 1,50 g/dl.
- (23) Deze rapporten kwamen vaak voor in de setting van tachycardie, duizeligheid, orthostatische hypotensie en/of de onderliggende cardiale/respiratoire aandoeningen.
- (24) Gebaseerd op verschuivingen van normale uitgangswaarden naar potentieel klinisch belangrijke waarde op enig moment na de uitgangswaarde in alle studies. Verschuivingen in totaal T4, vrij T4, totaal T3 en vrij T3 zijn gedefinieerd als $< 0,8 \times \text{LLN}$ (pmol/l) en verschuiving in TSH is > 5 mIU/l op enig moment.
- (25) Gebaseerd op de verhoogde mate van braken bij oudere patiënten (≥ 65 jaar).
- (26) Gebaseerd op een verschuiving in neutrofielen van $\geq 1,5 \times 10^9/l$ als uitgangswaarde naar $< 0,5 \times 10^9/l$ op enig moment tijdens de behandeling en gebaseerd op patiënten met ernstige neutropenie ($< 0,5 \times 10^9/l$) en infectie bij alle klinische studies met quetiapine (zie rubriek 4.4).
- (27) Gebaseerd op verschuivingen van normale uitgangswaarden naar potentieel klinisch belangrijke waarde op enig moment na de uitgangswaarde in alle studies. Verschuivingen in eosinofielen zijn gedefinieerd als $> 1 \times 10^9$ cellen/l op enig moment.
- (28) Gebaseerd op verschuivingen van normale uitgangswaarden naar potentieel klinisch belangrijke waarde op enig moment na de uitgangswaarde in alle studies. Verschuivingen in WBC's zijn gedefinieerd als $\leq 3 \times 10^9$ cellen/l op enig moment.
- (29) Gebaseerd op meldingen van bijwerkingen van metabool syndroom in alle klinische studies met quetiapine.
- (30) In sommige patiënten was een verslechtering waargenomen van meer dan een van de metabole factoren gewicht, bloed glucose en lipiden in klinische studies (zie rubriek 4.4).
- (31) Zie rubriek 4.6.
- (32) Kan tijdens of aan het begin van de behandeling voorkomen en is geassocieerd met hypotensie en/ of syncope. Frequentie is gebaseerd op de gemelde bijwerkingen met bradycardie en gerelateerde bijwerkingen in alle quetiapine klinische studies.
- (33) Gebaseerd op één retrospectieve niet-gerandomiseerde epidemiologische studie.

Er zijn tijdens het gebruik van antipsychotica gevallen van QT-verlenging, ventriculaire aritmie, plotseling onverklaarbaar overlijden, hartstilstand en torsade de pointes gemeld, die worden beschouwd als klasse-effecten .

Ernstige bijwerkingen van de huid (SCAR's), waaronder Stevens-Johnsonsyndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN), geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) geassocieerd met de behandeling met quetiapine zijn gemeld.

Pediatrische patiënten

Bij kinderen en adolescenten dient rekening te worden gehouden met dezelfde bijwerkingen als hierboven beschreven voor volwassenen. Hieronder staat een overzicht van de bijwerkingen (tabel 2) die vaker voorkomen bij kinderen en adolescenten (10 -17 jaar) dan in de volwassen populatie of bijwerkingen die niet gezien zijn in de volwassen populatie.

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

Bij de beoordeling van de bijwerkingen zijn onderstaande geschatte frequenties gebruikt:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)

Soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$)

Zeer zelden ($< 1/10000$)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Bijwerkingen volgens het Systeem/ Orgaanklasse		
MedDRA Systeem/ Orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Endocriene aandoeningen	Zeer vaak	Verhogingen van prolactine ¹
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer vaak	verhoogde eetlust
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	extrapiramidale symptomen ^{3,4}
	Vaak	syncope
Bloedvataandoeningen	Zeer vaak	verhoogde bloeddruk ²
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	rhinitis
Maag-darmstelselaandoeningen	Zeer vaak	braken
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Prikkelbaarheid ³

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 de National Institutes of Health criteria) of verhogingen >20 mmHg voor systolische of >10 mmHg voor diastolische bloeddruk op elk tijdstip in twee acute (3-6 weken) placebogecontroleerde onderzoeken bij kinderen en adolescenten.
3. 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen

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

Een overdosis kan leiden tot QT-verlenging, convulsies, status epilepticus, rhabdomyolyse, onderdrukte ademhaling, urineretentie, verwardheid, delirium, en/of agitatie, coma en overlijden.

Patiënten met een bestaande ernstige cardiovasculaire aandoening kunnen extra gevoelig zijn voor de effecten van een overdosis (zie rubriek 4.4: orthostatische hypotensie).

Behandeling

Er is geen specifiek antidotum tegen quetiapine. In gevallen van ernstige tekenen moet worden overwogen of er sprake is van betrokkenheid van meerdere geneesmiddelen, en worden maatregelen voor intensieve zorg aanbevolen, o.a. het vrijmaken en -houden van de luchtwegen, het zorgen voor voldoende zuurstofvoorziening en beademing, en controle en ondersteuning van het cardiovasculaire systeem.

Gebaseerd op 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 standaard behandeling, vanwege de mogelijk negatieve effecten van fysostigmine op de cardiale geleiding. Fysostigmine kan worden gebruikt als er geen ECG afwijkingen zijn. Gebruik fysostigmine niet in geval van dysritmiën, enige vorm van hartblok of QRS verwijding.

Hoewel de preventie van absorptie bij overdosering niet is onderzocht, dienen maagspoeling (na intubatie, als de patiënt buiten bewustzijn is) en toediening van geactiveerde kool 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 beta-stimulatie hypotensie als gevolg van quetiapine geïnduceerde alfa blokkade kan verergeren.

De patiënt moet zorgvuldig geobserveerd en gecontroleerd worden totdat herstel is opgetreden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

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 humane plasmametabooliet, norquetiapine, reageren met een grote verscheidenheid aan neurotransmitterreceptoren. Quetiapine en norquetiapine vertonen affiniteit voor serotonine (5HT₂)-receptoren en dopamine-D₁- en D₂-receptoren in de hersenen. Men veronderstelt dat deze combinatie van receptorantagonisme met een hogere selectiviteit voor 5HT₂- dan voor D₂-receptoren bijdraagt aan de klinische antipsychotische eigenschappen en 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 voor adrenerge alfa-1-receptoren en matige affiniteit voor adrenerge alfa-2- receptoren. Quetiapine heeft ook geen of geringe affiniteit voor muscarinereceptoren, terwijl norquetiapine een matige tot hoge affiniteit voor verscheidene muscarinereceptoren heeft, wat de anticholinergische (mucarine) effecten kan verklaren. Remming van NET en gedeeltelijke remming van 5HT_{1A}-receptoren door norquetiapine kunnen bijdragen aan de therapeutische werkzaamheid van quetiapine als antidepressivum.

Farmacodynamische effecten

Quetiapine is werkzaam in testen voor antipsychotische activiteit, zoals de geconditioneerde vermijdingsrespons-test. Het middel blokkeert ook het effect van dopamine-agonisten, zoals uit gedrags- en elektrofysiologische metingen is gebleken, en het verhoogt de concentraties van dopaminemetaboliëten, een neurochemische uiting van D₂-receptorblokkade.

In preklinisch onderzoek naar het optreden van EPS heeft quetiapine een atypisch profiel dat afwijkt van de typische antipsychotica. Na chronische toediening veroorzaakt quetiapine geen dopamine-D₂-receptorovergevoeligheid. Bij werkzame dopamine-D₂-receptorblokkerende doses veroorzaakt quetiapine slechts een geringe katalepsie. Quetiapine vertoont selectiviteit voor het limbisch systeem, doordat het na chronische toediening een depolarisatieblokkade veroorzaakt van de mesolimbische neuronen, maar niet van de dopamine-bevattende nigrostriatale neuronen. Bij voor haloperidol gesensibiliseerde of geneesmiddel-naïeve Cebus-apen vertoonde quetiapine minimale dystonische effecten na acute en chronische toediening (zie rubriek 4.8).

Klinische werkzaamheid

Schizofrenie

In drie placebogecontroleerde klinische onderzoeken bij schizofreniepatiënten, met variabele doses quetiapine, waren er geen verschillen tussen de groep die quetiapine kreeg en de placebogroep wat betreft de incidentie van EPS of het gelijktijdig gebruik van anticholinergica. In een placebogecontroleerd onderzoek met vaste doseringen quetiapine in het doseringsbereik van 75 tot 750 mg/dag waren er geen aanwijzingen voor een toename van EPS of van het gelijktijdig gebruik van anticholinergica. De werkzaamheid op de lange termijn van quetiapine bij de

preventie van schizofrene recidieven is niet vastgesteld in geblindeerd klinisch onderzoek. In open trials bij patiënten met schizofrenie was quetiapine gedurende voortzetting van de therapie werkzaam bij het handhaven van de klinische verbetering bij patiënten die aan het begin van de therapie een respons vertoonden, hetgeen werkzaamheid op de lange termijn suggereert.

Bipolaire stoornis

In vier placebogecontroleerde onderzoeken met doses quetiapine tot 800 mg/dag voor de behandeling van matige tot ernstige manische episoden, twee als monotherapie en twee als combinatiebehandeling bij lithium of divalproex, waren er geen verschillen tussen de met quetiapine behandelde groepen en de placebogroepen wat betreft de incidentie van EPS of het gelijktijdig gebruik van anticholinergica.

In twee onderzoeken met monotherapie naar de behandeling van matige tot ernstige manische episoden werd aangetoond dat quetiapine beter dan placebo in staat was de manische symptomen te verminderen na 3 en 12 weken. Er zijn geen gegevens uit langetermijnonderzoek die aantonen dat quetiapine latere manische of depressieve episoden kan voorkomen. Er zijn beperkte gegevens over quetiapine in combinatie met divalproex of lithium bij acute matige tot ernstige manische episoden na 3 en 6 weken; de combinatiebehandeling werd echter goed verdragen. De gegevens tonen een additief effect in week 3 aan. Een tweede onderzoek toonde geen additief effect aan in week 6.

Bij respondenten was de mediane dosis quetiapine in de laatste week ongeveer 600 mg/dag, en lagen de doses van ongeveer 85% van de respondenten in het doseringsbereik van 400 tot 800 mg/dag.

In vier klinische onderzoeken van 8 weken bij patiënten met matige tot ernstige depressieve episoden bij bipolaire I of bipolaire II stoornissen was quetiapine met onmiddellijke afgifte 300 mg en 600 mg significant beter dan placebo wat betreft de relevante uitkomsten: gemiddelde verbetering op de MADRS en op de respons die wordt gedefinieerd als ten minste 50% verbetering op de MADRS totaalscore vanaf het beginpunt. Er was geen verschil in de omvang van het effect tussen de patiënten die 300 mg quetiapine met onmiddellijke afgifte kregen en degenen die 600 mg kregen.

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

In twee onderzoeken met quetiapine in combinatie met stemmingsstabilisatoren naar de preventie van recidiverende manische, depressieve of gemengde episoden was de combinatie met quetiapine beter dan de stemmingsstabilisatoren als monotherapie in staat de tijd tot een terugkerende stemmingsepisode (manisch, gemengd of depressief) te verlengen. Quetiapine werd tweemaal daags toegediend met in totaal 400 mg tot 800 mg per dag als combinatiebehandeling bij lithium of valproaat.

In een 6 weken durende gerandomiseerde studie met lithium en quetiapine met verlengde afgifte in vergelijking met placebo en quetiapine met verlengde afgifte bij volwassen patiënten met acute manie, was het verschil in gemiddelde verbetering op de YMRS tussen de groep die lithium als

toevoeging kreeg en de groep die placebo als toevoeging kreeg 2,8 punten, en het verschil in % responders (gedefinieerd als 50% verbetering vanaf baseline op de YMRS) was 11% (79% in de groep die lithium als toevoeging kreeg versus 68% in de groep die placebo als toevoeging kreeg).

In 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.

Klinisch onderzoek heeft aangetoond dat quetiapine effectief is bij schizofrenie en manie wanneer het tweemaal per dag wordt toegediend, hoewel quetiapine een farmacokinetische halfwaardetijd heeft van ongeveer 7 uur. Dit wordt verder onderbouwd door de uitkomsten van een positronemissietomografie (PET)-onderzoek, die aangeven dat quetiapine gedurende 12 uur een blokkade van de 5HT₂- en D₂-receptoren in stand houdt. De veiligheid en werkzaamheid van doses hoger dan 800 mg/dag zijn niet onderzocht.

Klinische veiligheid

In kortetermijn, placebogecontroleerde klinische onderzoeken bij schizofrenie en bipolaire manie was de verzamelde incidentie van extrapiramidale symptomen gelijk aan die bij placebo (schizofrenie: 7,8% voor quetiapine en 8,0% voor placebo; bipolaire manie: 11,2% voor quetiapine en 11,4% voor placebo). Hogere aantallen extrapiramidale symptomen zijn waargenomen bij patiënten behandeld met quetiapine vergeleken met 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, was de incidentie van de individuele bijwerkingen (bijvoorbeeld acathisie, extrapiramidale stoornis, tremor, dyskinesie, dystonie, rusteloosheid, ongewenste spiercontracties, psychomotorische hyperactiviteit en spierstijfheid) over het algemeen laag was en in geen enkele behandelgroep boven de 4% uitkwam.

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 50 mg dagelijkse

dosering tot 15,5% voor de 400 mg dagelijkse dosering (met minder toename voor de 600 en 800 mg dagelijkse dosering) ten opzichte van 3,7% voor de met placebo behandelde patiënten.

Een 6 weken durende gerandomiseerde studie met lithium en quetiapine met verlengde afgifte in vergelijking met placebo en quetiapine met verlengde afgifte bij volwassen patiënten met acute manie toonde aan dat de combinatie van quetiapine met verlengde afgifte met lithium leidde tot meer bijwerkingen (63% versus 48% bij quetiapine met verlengde afgifte in combinatie met placebo). De veiligheidsresultaten lieten een verhoogde incidentie zien van extrapiramidale symptomen, waarvan de meerderheid tremor, 16,8% (waarvan 15,6% tremor) in de groep die lithium als toevoeging kreeg en 6,6% (waarvan 4,9% tremor) in de groep die placebo als toevoeging kreeg. De incidentie van slaperigheid was hoger in de groep van quetiapine met verlengde afgifte met toevoeging lithium (12,7%) in vergelijking met de groep van quetiapine met verlengde afgifte met toevoeging placebo (5,5%). Bovendien had een hoger percentage patiënten die lithium als toevoeging kreeg (8,0%) 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 dementie gerelateerde psychose was per 100 patiëntjaren voor de met quetiapine behandelde patiënten niet hoger dan voor de met placebo behandelde patiënten in placebogecontroleerde studies.

In alle kortetermijn placebogecontroleerde klinische monotherapie studies bleek bij patiënten met een neutrofielen-aantal van $\geq 1,5 \times 10^9/l$ bij de nul-meting de incidentie van ten minste één bepaling met een verschuiving in neutrofielen-aantal van $< 1,5 \times 10^9/l$ 1,9% bij 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, active-comparator) bij patiënten met een neutrofielen-aantal van $\geq 1,5 \times 10^9/l$ bij de nul-meting was de incidentie van ten minste één bepaling met een verschuiving in neutrofielen-aantal van $< 1,5 \times 10^9/l$ 2,9% en van $< 0,5 \times 10^9/l$ 0,21% bij patiënten die behandeld werden met quetiapine.

Therapie met quetiapine werd geassocieerd met dosisgerelateerde verlagingen van schildklierhormoonspiegels. De incidentie van veranderingen in TSH was 3,2% bij quetiapine versus 2,7% bij placebo. De incidentie van reciproque, potentieel klinisch relevante veranderingen in zowel T_3 als T_4 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 T_4 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 schizoaffectieve stoornis, was het percentage van patiënten met verhoogde lens-opaciteit graad niet hoger voor quetiapine (4%) vergeleken met risperidon (10%), bij patiënten die ten minste 21 maanden zijn blootgesteld.

Pediatrische patiënten

Klinische werkzaamheid

De werkzaamheid en veiligheid van quetiapine 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 ten opzichte van baseline in YMRS totale score (actief min placebo) -5,21 voor quetiapine 400 mg/dag en -6,56 voor quetiapine 600 mg/dag. Responder rates (YMRS verbetering $\geq 50\%$) waren 64% voor quetiapine 400 mg/dag, 58% voor 600 mg/dag en 37% in de placebo-arm.

In de schizofreniestudie was het verschil in LS gemiddelde verandering ten opzichte van baseline in PANSS totale score (actief 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 ten opzichte van baseline in PANSS totale score. Bij zowel manie als schizofrenie resulteerde hogere doses in numeriek lagere respons rates.

In een derde kortetermijn placebogecontroleerde monotherapie studie met quetiapine met verlengde afgifte 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 leeftijdsgroep.

Klinische veiligheid

In de kortetermijn pediatrie studies met quetiapine, hierboven beschreven, waren de percentages van EPS in de actieve arm in vergelijking met placebo 12,9% versus 5,3% in de schizofrenie studie, 3,6% versus 1,1% in de bipolaire manie studie, en 1,1% versus 0% in de bipolaire depressie studie. De percentages van $\geq 7\%$ gewichtstoename ten opzichte van baseline lichaamsgewicht in de actieve arm versus placebo waren 17% versus 2,5% in de schizofrenie en bipolaire manie studies, en 13,7% versus 6,8% in de bipolaire depressie studie. De percentages

van suïcidegerelateerde voorvallen in de actieve arm versus placebo waren 1,4% versus 1,3% in de schizofrenie studie, 1,0% versus 0% in de bipolaire manie studie, en 1,1% versus 0% in de bipolaire depressie studie. Gedurende een verlengde posttreatment follow-up fase van de bipolaire depressie studie waren er twee aanvullende suïcidegerelateerde voorvallen bij twee patiënten; één van deze patiënten gebruikte quetiapine op het tijdstip van het voorval.

Langetermijn veiligheid

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt quetiapine goed geabsorbeerd en uitgebreid gemetaboliseerd. De biologische beschikbaarheid van quetiapine wordt niet significant beïnvloed door toediening met voedsel. De molaire piekwaarden van de steady-state-concentraties van de actieve metaboliet norquetiapine bedragen 35% van die van quetiapine.

De farmacokinetiek van quetiapine en norquetiapine heeft binnen het goedgekeurde doseringsbereik een lineair verloop.

Distributie

Quetiapine wordt voor ongeveer 83% gebonden aan plasmaproteïnen.

Biotransformatie

Quetiapine wordt uitgebreid gemetaboliseerd door de lever, en na toediening van radioactief gelabeld quetiapine wordt minder dan 5% onveranderd geneesmiddel in de urine of feces teruggevonden.

In vitro onderzoek toonde aan dat CYP3A4 het primair verantwoordelijke enzym is voor de door cytochroom P450 gemedieerde metabolisatie van quetiapine. Norquetiapine wordt voornamelijk gevormd en geëlimineerd via CYP3A4.

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

Quetiapine en verschillende van zijn metabolieten (o.a. norquetiapine) bleken *in vitro* zwakke remmers te zijn van humaan cytochroom P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 en 3A4. *In vitro* inhibitie van CYP werd alleen waargenomen bij concentraties die ongeveer 5 tot 50 maal hoger zijn dan die bij een doseringsbereik van 300 tot 800 mg/dag bij de mens. Uitgaande van deze *in vitro* uitkomsten is het onwaarschijnlijk dat gelijktijdige toediening van quetiapine met andere geneesmiddelen zal leiden tot een klinisch significante remming van de door cytochroom P450 gemedieerde metabolisatie van deze andere geneesmiddelen. Dieronderzoek toont aan dat

quetiapine inductie van cytochroom P450-enzymen kan veroorzaken. In een specifiek interactieonderzoek bij psychotische patiënten werd echter geen toename van de activiteit van cytochroom P450 waargenomen na toediening van quetiapine.

Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd van quetiapine en norquetiapine zijn respectievelijk ongeveer 7 en 12 uur. Van de gemiddelde molaire doseringsfractie van vrij quetiapine en de actieve menselijke plasmametaboliet norquetiapine wordt <5% uitgescheiden in de urine.

Speciale populaties

Geslacht

De kinetiek van quetiapine verschilt niet tussen mannen en vrouwen.

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.

Gestoorde nierfunctie

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

Gestoorde leverfunctie

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

Pediatrische patiënten

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er waren geen aanwijzingen voor genotoxiciteit in een reeks *in vitro* en *in vivo* onderzoeken naar de genotoxiciteit. Bij een klinisch relevant blootstellingsniveau werden bij laboratoriumdieren de volgende afwijkingen aangetroffen, die tot dusver nog niet zijn bevestigd in langdurig klinisch onderzoek:

Bij ratten is depositie van pigment in de schildklier waargenomen; bij *Cynomolgus*-apen is hypertrofie van de folliculaire schildklierzellen waargenomen, evenals een daling van de plasmawaarden van T₃, een daling van de hemoglobineconcentratie en een afname van de

aantallen erythrocyten en leukocyten; bij honden werden lenstroebeling en cataracten waargenomen. (Voor cataracten/lens-opaciteiten zie rubriek 5.1).

In een embryofoetale toxiciteitonderzoek 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 gelijk of licht boven de humane maximale therapeutisch dosis. De relevantie van deze bevinding voor de mens is niet bekend.

In een fertiliteitstudie bij ratten, werd een marginale reductie in mannelijke fertiliteit en schijnzwangerschap, aanhoudende periodes van diestrus, verhoogde precoïtale 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:

Calciumwaterstoffosfaatdihydraat
Microkristallijne cellulose
Lactosemonohydraat
Magnesiumstearaat
Povidon (K29/32)
Gehydrateerd colloïdaal silicium
Natriumzetmeelglycolaat, type A

Tabletomhulling:

Hypromellose
Lactosemonohydraat
Macrogol 4000
Titaniumdioxide (E171)
IJzeroxide geel (E172) (voor Quetiapine Sandoz 100 mg filmomhulde tabletten)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Houdbaarheid na eerste opening van de fles:
6 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De filmomhulde tabletten zijn verpakt in een PVC/PVDC/Aluminium- of PVC/PE/PVDC/Aluminium-blisterverpakking in een doos of verpakt in een HDPE-fles met PP- of PE-schroefdop en droogmiddel (silica-gel).

Verpakkingsgrootten:

Quetiapine Sandoz 100 mg en 300 mg, filmomhulde tabletten:

Bliester: 6, 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 1x100 (geperforeerde eenheidsdosis blisterverpakking), 120 of 180 filmomhulde tabletten

Fles: 100, 120, 250 of 500 filmomhulde tabletten

Quetiapine Sandoz 200 mg, filmomhulde tabletten:

Bliester: 6, 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 1x100, 120 of 180 filmomhulde tabletten

Fles: 100, 250 of 500 filmomhulde tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen 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

Sandoz B.V.
Hospitaaldreef 29
1315 RC Almere
Nederland

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

RVG 102974 (100 mg)

RVG 102992 (200 mg)

RVG 102993 (300 mg)

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 30 november 2009

Datum van laatste verlenging: 27 maart 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 4 juli 2024