

| | | |
|---|------------|--|
| Centrafarm B.V., The Netherlands | | Module 1 Administrative information and prescribing information |
| Quetiapine CF 25 mg , filmomhulde tabletten | RVG 103589 | |
| Quetiapine CF 100 mg , filmomhulde tabletten | RVG 103590 | |
| Quetiapine CF 200 mg , filmomhulde tabletten | RVG 103592 | |
| Quetiapine CF 300 mg , filmomhulde tabletten | RVG 103591 | |
| quetiapine | | |
| 1.3.1.1 Summary of Product Characteristics | | 1.3.1.1 - 1 |

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Quetiapine CF 25 mg, filmomhulde tabletten
 Quetiapine CF 100 mg, filmomhulde tabletten
 Quetiapine CF 200 mg, filmomhulde tabletten
 Quetiapine CF 300 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Quetiapine CF 25 mg, filmomhulde tabletten:
 Elke filmomhulde tablet bevat 25 mg quetiapine als quetiapinefumaraat.

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

Quetiapine CF 100 mg, filmomhulde tabletten:
 Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg quetiapine als quetiapinefumaraat.

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

Quetiapine CF 200 mg, filmomhulde tabletten:
 Elke filmomhulde tablet bevat 200 mg quetiapine als quetiapinefumaraat.

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

Quetiapine CF 300 mg, filmomhulde tabletten:
 Elke filmomhulde tablet bevat 300 mg quetiapine als quetiapinefumaraat.

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Quetiapine CF 25 mg, filmomhulde tabletten:
 Perzikkleurige, ronde, dubbelbolle filmomhulde tabletten

Quetiapine CF 100 mg, filmomhulde tabletten:
 Gele, ronde, dubbelbolle filmomhulde tabletten met een breukstreep aan één zijde*

Quetiapine CF 200 mg, filmomhulde tabletten:

| | | | | | |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|------------------|---------------------|
| Department of Regulatory Affairs | Date: 02-2022 | Authorisation | CM: MvdA | Rev. 14.0 | Approved MEB |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|------------------|---------------------|

| | | |
|---|------------|--|
| Centrafarm B.V., The Netherlands | | Module 1 Administrative information and prescribing information |
| Quetiapine CF 25 mg , filmomhulde tabletten | RVG 103589 | |
| Quetiapine CF 100 mg , filmomhulde tabletten | RVG 103590 | |
| Quetiapine CF 200 mg , filmomhulde tabletten | RVG 103592 | |
| Quetiapine CF 300 mg , filmomhulde tabletten | RVG 103591 | |
| quetiapine | | |
| 1.3.1.1 Summary of Product Characteristics | | 1.3.1.1 - 2 |

Witte, ronde, bolronde filmomhulde tabletten

Quetiapine CF 300 mg, filmomhulde tabletten:

Witte, capsulevormige, filmomhulde tabletten met een breukstreep aan één zijde*

* De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Quetiapine CF is geïndiceerd voor:

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Voor iedere indicatie is er een ander doseringsschema. Er moet daarom 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 CF tweemaal daags te worden ingenomen. De totale dagdosis voor de eerste 4 dagen van de behandeling bedraagt 50 mg (dag 1), 100 mg (dag 2), 200 mg (dag 3) en 300 mg (dag 4).

Vanaf dag 4 moet de dosering worden verhoogd tot de gebruikelijke effectieve dosis van 300 tot 450 mg/dag. Afhankelijk van de klinische respons en de verdraagbaarheid bij de betreffende patiënt, kan de dosering worden ingesteld op 150 tot 750 mg/dag.

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

Voor de behandeling van manische episodes bij bipolaire stoornis moet Quetiapine CF tweemaal daags worden toegediend. De totale dagdosis voor de eerste vier dagen van de behandeling is 100 mg (dag 1), 200 mg (dag 2), 300 mg (dag 3) en 400 mg (dag 4). Verdere aanpassingen van de dosering tot maximaal 800 mg/dag tegen dag 6 moeten plaatsvinden in stappen van niet meer dan 200 mg/dag. De dosis kan worden aangepast afhankelijk van de klinische respons en verdraagbaarheid bij de individuele patiënt, binnen de spreiding van 200 tot 800 mg/dag. De gebruikelijke effectieve dosering bedraagt 400 tot 800 mg/dag.

Voor de behandeling van ernstige depressieve episodes bij bipolaire stoornis

Voor de behandeling van depressieve episodes bij bipolaire stoornis moet Quetiapine CF eenmaal daags bij het slapengaan worden toegediend. De totale dagdosis voor de eerste vier dagen van de behandeling is 50 mg (dag 1), 100 mg (dag 2), 200 mg (dag 3) en 300 mg (dag 4). De aanbevolen dagdosis is 300 mg. Bij klinische onderzoeken werd er geen aanvullend voordeel waargenomen in de groep met 600 mg ten opzichte van de groep behandeld met 300 mg (zie rubriek 5.1).

| | | | | | |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|------------------|---------------------|
| Department of Regulatory Affairs | Date: 02-2022 | Authorisation | CM: MvdA | Rev. 14.0 | Approved MEB |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|------------------|---------------------|

| | | |
|---|------------|--|
| Centrafarm B.V., The Netherlands | | Module 1 Administrative information and prescribing information |
| Quetiapine CF 25 mg , filmomhulde tabletten | RVG 103589 | |
| Quetiapine CF 100 mg , filmomhulde tabletten | RVG 103590 | |
| Quetiapine CF 200 mg , filmomhulde tabletten | RVG 103592 | |
| Quetiapine CF 300 mg , filmomhulde tabletten | RVG 103591 | |
| quetiapine | | |
| 1.3.1.1 Summary of Product Characteristics | | 1.3.1.1 - 3 |

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

Ter voorkoming van een recidief bij bipolaire stoornis:

Ter voorkoming van recidief van manische, gemengde of depressieve episodes bij 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 tot 800 mg/dag tweemaal daags, worden aangepast afhankelijk van de klinische respons en de verdraagzaamheid in de individuele patiënt. Het is belangrijk dat de laagst mogelijke effectieve dosering wordt gebruikt voor onderhoudsbehandeling.

Speciale populaties

Ouderen

Evenals andere antipsychotica dient Quetiapine CF met voorzichtigheid bij ouderen te worden toegepast, vooral gedurende de initiële doseringsperiode. Afhankelijk van de klinische respons en de verdraagbaarheid bij de individuele patiënt, kan het nodig zijn de dosistitratie langzamer te laten verlopen dan bij jongere patiënten, terwijl tevens de therapeutische dagdosis lager kan zijn. Bij ouderen was de gemiddelde plasmaklaring van quetiapine 30 tot 50% lager dan bij jongere patiënten.

De werkzaamheid en veiligheid zijn niet onderzocht bij patiënten ouder dan 65 jaar met depressieve episodes binnen de context van bipolaire stoornis.

Pediatrie patiënten

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

Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met een nierfunctiestoornis is doseringsaanpassing niet noodzakelijk.

Leverfunctiestoornis

Quetiapine wordt uitgebreid door de lever omgezet. Daarom moet Quetiapine CF met voorzichtigheid worden toegepast bij patiënten met bekende leverfunctiestoornis, vooral gedurende de initiële doseringsperiode. Patiënten met bekende leverfunctiestoornis moeten beginnen met 25 mg/dag. De dosis moet dagelijks worden verhoogd in stappen van 25 tot 50 mg per dag, totdat een werkzame dosis is bereikt, afhankelijk van de klinische respons en verdraagbaarheid bij de individuele patiënt.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Quetiapine CF kan met of zonder voedsel worden toegediend.

4.3 Contra-indicaties

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

Gelijktijdige toediening van cytochroom-P450-3A4-remmers als hiv-proteaseremmers, azoolantimycotica, erytromycine, claritromycine en nefazodon is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.5).

| | | | | | |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|------------------|---------------------|
| Department of Regulatory Affairs | Date: 02-2022 | Authorisation | CM: MvdA | Rev. 14.0 | Approved MEB |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|------------------|---------------------|

| | | |
|---|------------|--|
| Centrafarm B.V., The Netherlands | | Module 1 Administrative information and prescribing information |
| Quetiapine CF 25 mg , filmomhulde tabletten | RVG 103589 | |
| Quetiapine CF 100 mg , filmomhulde tabletten | RVG 103590 | |
| Quetiapine CF 200 mg , filmomhulde tabletten | RVG 103592 | |
| Quetiapine CF 300 mg , filmomhulde tabletten | RVG 103591 | |
| quetiapine | | |
| 1.3.1.1 Summary of Product Characteristics | | 1.3.1.1 - 4 |

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

Pediatrische patiënten

Quetiapine wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en adolescenten onder de 18 jaar, omdat er onvoldoende gegevens zijn om het gebruik in deze leeftijdsgroep te ondersteunen. Klinische studies met quetiapine hebben aangetoond dat, naast het bekende veiligheidsprofiel dat voor volwassenen is vastgesteld (zie rubriek 4.8), bepaalde ongewenste voorvallen bij kinderen en adolescenten met een hogere frequentie optraden vergeleken met volwassenen (toegenomen eetlust, verhoogd serumprolactine, braken, rhinitis en syncope) of afwijkende gevolgen kunnen hebben voor kinderen en adolescenten (extrapiramidale verschijnselen en prikkelbaarheid) en er werd er één aangetroffen die nog niet was gezien bij studies met volwassenen (verhoogde bloeddruk). Veranderingen in schildklierfunctietests zijn ook waargenomen bij kinderen en adolescenten.

Bovendien zijn de veiligheidsimplicaties op de lange termijn van behandeling met quetiapine op de groei en rijping niet onderzocht over een periode langer dan 26 weken. Implicaties op de lange termijn voor de cognitieve ontwikkeling en gedragsontwikkeling zijn onbekend.

In placebogecontroleerde klinische onderzoeken met kinderen en adolescenten werd quetiapine in verband gebracht met een verhoogde incidentie van extrapiramidale verschijnselen (EPS) in vergelijking met placebo bij patiënten die werden behandeld voor schizofrenie, bipolaire manie en bipolaire depressies (zie rubriek 4.8).

Zelfmoord/zelfmoordgedachten of klinische verslechtering

Depressie bij bipolaire stoornis wordt in verband gebracht met een verhoogd risico op zelfmoordgedachten, zelfbeschadiging en zelfdoding (zelfmoordgerelateerde gebeurtenissen). Het risico duurt voort totdat er aanzienlijke remissie optreedt. Aangezien verbetering misschien niet optreedt tijdens de eerste paar weken van de behandeling of langer, moeten de patiënten nauwlettend worden bewaakt totdat een dergelijke verbetering optreedt. De algemene klinische ervaring is dat het zelfmoordrisico kan toenemen in de vroege stadia van herstel.

Bovendien dienen artsen rekening te houden met het mogelijke risico op suïcide gerelateerde 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.

Patiënten met een voorgeschiedenis van aan suïcide gerelateerde gebeurtenissen, of patiënten die voorafgaand aan het begin van de behandeling een significante mate van suïcidale gedachten of suïcidepogingen hebben, moeten tijdens de behandeling zeer goed gevolgd worden. Een meta-analyse van placebogecontroleerde klinische onderzoeken met antidepressiva bij volwassen patiënten met psychiatrische stoornissen toonde een toegenomen risico op suïcidaal gedrag bij het gebruik van antidepressiva aan vergeleken met placebo bij patiënten jonger dan 25 jaar.

Patiënten en 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

| | | | | | |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|------------------|---------------------|
| Department of Regulatory Affairs | Date: 02-2022 | Authorisation | CM: MvdA | Rev. 14.0 | Approved MEB |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|------------------|---------------------|

| | | |
|---|------------|--|
| Centrafarm B.V., The Netherlands | | Module 1 Administrative information and prescribing information |
| Quetiapine CF 25 mg , filmomhulde tabletten | RVG 103589 | |
| Quetiapine CF 100 mg , filmomhulde tabletten | RVG 103590 | |
| Quetiapine CF 200 mg , filmomhulde tabletten | RVG 103592 | |
| Quetiapine CF 300 mg , filmomhulde tabletten | RVG 103591 | |
| quetiapine | | |
| 1.3.1.1 Summary of Product Characteristics | | 1.3.1.1 - 5 |

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 korter durende placebogecontroleerde klinische onderzoeken van patiënten met ernstige depressieve episodes bij bipolaire stoornis werd een verhoogd risico op zelfmoord gerelateerde gebeurtenissen waargenomen bij jongvolwassen patiënten (jonger dan 25 jaar) die werden behandeld met quetiapine in vergelijking tot degenen die werden behandeld met placebo (respectievelijk 3,0% vs. 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, die 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 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 klachten en symptomen van tardieve dyskinesie optreden, dient een reductie van de dosis of het stopzetten van de therapie met quetiapine te worden overwogen. De symptomen van tardieve dyskinesie kunnen verergeren of zelfs ontstaan nadat de behandeling is gestopt (zie rubriek 4.8).

Slaperigheid en duizeligheid

Behandeling met quetiapine is in verband gebracht met slaperigheid en gerelateerde verschijnselen, zoals sedatie (zie rubriek 4.8). In klinische onderzoeken naar behandeling van patiënten met bipolaire depressie deed de eerste manifestatie zich doorgaans binnen de eerste drie dagen van behandeling voor en was overwegend licht tot matig van intensiteit. 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.

Othostatische 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.

| | | | | | |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|------------------|---------------------|
| Department of Regulatory Affairs | Date: 02-2022 | Authorisation | CM: MvdA | Rev. 14.0 | Approved MEB |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|------------------|---------------------|

| | | |
|---|------------|--|
| Centrafarm B.V., The Netherlands | | Module 1 Administrative information and prescribing information |
| Quetiapine CF 25 mg , filmomhulde tabletten | RVG 103589 | |
| Quetiapine CF 100 mg , filmomhulde tabletten | RVG 103590 | |
| Quetiapine CF 200 mg , filmomhulde tabletten | RVG 103592 | |
| Quetiapine CF 300 mg , filmomhulde tabletten | RVG 103591 | |
| quetiapine | | |
| 1.3.1.1 Summary of Product Characteristics | | 1.3.1.1 - 6 |

Quetiapine moet met voorzichtigheid worden toegepast bij patiënten met bekende cardiovasculaire ziekte, cerebrovasculaire ziekte of andere voor hypotensie predisponerende aandoeningen. 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

In gecontroleerde klinische onderzoeken was er tussen patiënten behandeld met quetiapine of placebo geen verschil in de incidentie van epileptische aanvallen. Er zijn geen data beschikbaar over de incidentie van convulsies bij patiënten met een voorgeschiedenis van convulsies. Zoals bij andere antipsychotica is voorzichtigheid geboden bij de behandeling van patiënten met een voorgeschiedenis van convulsies (zie rubriek 4.8).

Maligne neurolepticasyndroom

Maligne neurolepticasyndroom is in verband gebracht met behandeling met antipsychotica, waaronder quetiapine (zie rubriek 4.8). Klinische manifestaties zijn onder meer hyperthermie, veranderde geestestoestand, musculaire rigiditeit, autonome instabiliteit en verhoogd creatinefosfokinase. 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 ernstige neutropenie (neutrofielen-aantal $<0,5 \times 10^9/l$) 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. Er moet gestopt worden met quetiapine bij patiënten met een neutrofielen-aantal $<1,0 \times 10^9/l$. Patiënten moeten geobserveerd worden op signalen en symptomen van infectie en het neutrofielen-aantal moet gevolgd worden (totdat $1,5 \times 10^9/l$ wordt overschreden) (zie rubriek 5.1).

Neutropenie moet worden overwogen bij patiënten met een infectie of koorts, 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 quetiapine 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 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

| | | | | | |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|------------------|---------------------|
| Department of Regulatory Affairs | Date: 02-2022 | Authorisation | CM: MvdA | Rev. 14.0 | Approved MEB |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|------------------|---------------------|

| | | |
|---|------------|--|
| Centrafarm B.V., The Netherlands | | Module 1 Administrative information and prescribing information |
| Quetiapine CF 25 mg , filmomhulde tabletten | RVG 103589 | |
| Quetiapine CF 100 mg , filmomhulde tabletten | RVG 103590 | |
| Quetiapine CF 200 mg , filmomhulde tabletten | RVG 103592 | |
| Quetiapine CF 300 mg , filmomhulde tabletten | RVG 103591 | |
| quetiapine | | |
| 1.3.1.1 Summary of Product Characteristics | | 1.3.1.1 - 7 |

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 rubriek 4.5.

Gelijktijdig gebruik van quetiapine en een sterke inductor van leverenzymen, zoals carbamazepine of fenytoïne, verlaagt de plasmaconcentraties van quetiapine aanzienlijk, wat de werkzaamheid van de behandeling met quetiapine zou kunnen beïnvloeden. Bij patiënten die een leverenzyminductor krijgen, mag behandeling met quetiapine alleen worden ingesteld als de arts van oordeel is dat de voordelen van quetiapine opwegen tegen de risico's van stopzetting van de behandeling met de leverenzyminductor. Het is belangrijk dat elke verandering van de induceerder geleidelijk plaatsvindt en indien nodig, vervangen wordt door een niet-induceerder (bijvoorbeeld natriumvalproaat).

Gewicht

Er is gewichtstoename gerapporteerd bij patiënten die zijn behandeld met quetiapine. Dit moet worden gecontroleerd en op de geëigende klinische wijze worden behandeld volgens de gebruikte antipsychotische richtlijnen (zie rubriek 4.8 en 5.1).

Hyperglykemie

Hyperglykemie en/of ontwikkeling of exacerbatie van diabetes soms in combinatie met ketoacidose of coma is zelden gerapporteerd. Hieronder waren enkele fatale gevallen (zie rubriek 4.8). In sommige gevallen is een eerdere toename in lichaamsgewicht gemeld, wat een predisponerende factor kan zijn. Een passende klinische controle volgens de gebruikte antipsychotische richtlijnen wordt aanbevolen. Patiënten die worden behandeld met antipsychotische middelen, waaronder quetiapine, moeten worden geobserveerd om verschijnselen van hyperglykemie (zoals polydipsie, polyurie, polyfagie en zwakte) tijdig te herkennen en patiënten met diabetes mellitus of met risicofactoren om diabetes mellitus te ontwikkelen moeten regelmatig worden gecontroleerd op verslechtering van de regulatie van de bloedglucoseconcentratie. Het gewicht moet regelmatig worden gecontroleerd.

Lipiden

In klinische onderzoeken met quetiapine zijn verhogingen van de waarden voor triglyceriden, LDL- en totaal cholesterol waargenomen en afnamen van HDL-cholesterol (zie rubriek 4.8). Lipide verhogingen 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. In postmarketing werd melding gemaakt van QT-verlenging bij de therapeutische doses quetiapine (zie rubriek 4.8) en bij overdosis (zie rubriek 4.9). Zoals bij andere antipsychotica is voorzichtigheid geboden wanneer quetiapine voorgeschreven wordt bij patiënten met cardiovasculaire aandoeningen of een familiale voorgeschiedenis van QT-verlenging. Tevens is voorzichtigheid geboden wanneer quetiapine wordt voorgeschreven samen met geneesmiddelen waarvan bekend is dat deze het QT-interval verlengen, of met andere neuroleptica, in het bijzonder bij ouderen, bij patiënten met congenitaal lange-QT-syndroom, congestief hartfalen, hypertrofie van het hart, hypokaliëmie of hypomagnesiëmie (zie rubriek 4.5).

Cardiomyopathie en myocarditis

| | | | | | |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|------------------|---------------------|
| Department of Regulatory Affairs | Date: 02-2022 | Authorisation | CM: MvdA | Rev. 14.0 | Approved MEB |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|------------------|---------------------|

| | | |
|---|------------|--|
| Centrafarm B.V., The Netherlands | | Module 1 Administrative information and prescribing information |
| Quetiapine CF 25 mg , filmomhulde tabletten | RVG 103589 | |
| Quetiapine CF 100 mg , filmomhulde tabletten | RVG 103590 | |
| Quetiapine CF 200 mg , filmomhulde tabletten | RVG 103592 | |
| Quetiapine CF 300 mg , filmomhulde tabletten | RVG 103591 | |
| quetiapine | | |
| 1.3.1.1 Summary of Product Characteristics | | 1.3.1.1 - 8 |

Cardiomyopathie en myocarditis zijn gemeld in klinische studies en bij post-marketing gebruik (zie rubriek 4.8). Bij patiënten met vermoedelijke cardiomyopathie of myocarditis dient het stopzetten van de behandeling met quetiapine overwogen te worden.

Staken van de therapie

Na abrupt staken van behandeling met quetiapine, zijn acute ontweningsverschijnselen als slapeloosheid, misselijkheid, hoofdpijn, diarree, braken, duizeligheid en prikkelbaarheid beschreven. Geleidelijk afbouwen over een periode van ten minste één tot twee weken is te adviseren (zie rubriek 4.8).

Oudere patiënten met aan dementie gerelateerde psychose

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

In gerandomiseerde placebogecontroleerde onderzoeken met enkele atypische antipsychotica in een demente populatie werd een bijna driemaal zo hoog risico van cerebrovasculaire bijwerkingen waargenomen. Het mechanisme achter dit verhoogde risico is onbekend. Voor andere antipsychotica of andere patiëntenpopulaties kan een verhoogd risico niet worden uitgesloten. Quetiapine moet met voorzichtigheid worden toegepast bij patiënten met risicofactoren voor een beroerte.

In een meta-analyse van atypische antipsychotica is gemeld dat oudere patiënten met aan dementie gerelateerde psychose een verhoogd risico van overlijden hebben vergeleken met placebo. In twee 10-weeken durende placebogecontroleerde quetiapine studies bij dezelfde patiëntenpopulatie (n=710; gemiddelde leeftijd 83 jaar; range 56-99 jaar) was de incidentie van mortaliteit bij de met quetiapine behandelde patiënten 5,5% versus 3,2% in de placebo groep. De patiënten in deze onderzoeken overleden door allerlei oorzaken overeenkomstig de verwachtingen voor deze 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) werd waargenomen bij quetiapine. Quetiapine moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij risicopatiënten van aspiratie pneumonie.

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 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

| | | | | | |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|------------------|---------------------|
| Department of Regulatory Affairs | Date: 02-2022 | Authorisation | CM: MvdA | Rev. 14.0 | Approved MEB |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|------------------|---------------------|

| | | |
|---|------------|--|
| Centrafarm B.V., The Netherlands | | Module 1 Administrative information and prescribing information |
| Quetiapine CF 25 mg , filmomhulde tabletten | RVG 103589 | |
| Quetiapine CF 100 mg , filmomhulde tabletten | RVG 103590 | |
| Quetiapine CF 200 mg , filmomhulde tabletten | RVG 103592 | |
| Quetiapine CF 300 mg , filmomhulde tabletten | RVG 103591 | |
| quetiapine | | |
| 1.3.1.1 Summary of Product Characteristics | | 1.3.1.1 - 9 |

toegenomen triglyceriden (zie rubriek 4.4), galstenen en alcohol gebruik, echter niet alle gevallen werden veroorzaakt door risicofactoren.

Aanvullende informatie

De onderzoeksgegevens van quetiapine in combinatie met divalproex of lithium bij acute matige tot ernstige manische episodes zijn beperkt; de combinatietherapie werd echter goed verdragen (zie rubriek 4.8 en 5.1). De onderzoeksgegevens toonden bijkomende effecten aan in week 3.

Lactose

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

Natrium

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

Verkeerd gebruik en misbruik

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gezien de primaire effecten van quetiapine op het centrale zenuwstelsel, moet quetiapine met voorzichtigheid worden gebruikt bij de combinatie van quetiapine met andere centraal werkende (genees)middelen en alcohol.

Vorzichtigheid 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 primair verantwoordelijk is voor door cytochroom P450 gemedieerde metabolisme van quetiapine. In een interactieonderzoek met gezonde vrijwilligers veroorzaakte de gelijktijdige toediening van quetiapine (in een dosering van 25 mg) met ketoconazol, een CYP3A4-remmer, een vijf- tot achtvoudige toename van de AUC van quetiapine. Op grond hiervan is gelijktijdig gebruik van quetiapine met CYP3A4-remmers gecontra-indiceerd. Ook wordt afgeraden quetiapine samen met grapefruitsap in te nemen. Ook wordt afgeraden grapefruitsap te drinken tijdens behandeling met quetiapine.

In een onderzoek met meervoudige doses naar de farmacokinetiek van quetiapine voor en tijdens behandeling met carbamazepine (een bekende inductor van leverenzymen) leidde gelijktijdige toediening van carbamazepine tot een aanzienlijk verhoogde quetiapineklaring. Deze verhoogde klaring verminderde de systemische blootstelling aan quetiapine (zoals gemeten aan de hand van de AUC) tot gemiddeld 13% van de blootstelling bij toediening van quetiapine alleen, hoewel bij sommige patiënten een sterker effect werd waargenomen. Door deze interactie zijn lagere plasmaconcentraties mogelijk, wat de werkzaamheid van quetiapinetherapie kan beïnvloeden. Gelijktijdige toediening van quetiapine en fenytoïne (een andere inductor van microsomale enzymen) leidde tot een sterke verhoging van de quetiapineklaring met circa 450%. Bij patiënten die een leverenzyminductor krijgen, mag behandeling met quetiapine alleen worden ingesteld als de arts van oordeel is dat de voordelen van quetiapine opwegen tegen de risico's van stopzetting van de behandeling met de leverenzyminductor. Het is belangrijk dat elke verandering van de inductor geleidelijk plaatsvindt en dat de inductor, zo nodig, wordt vervangen door een middel zonder leverenzyminducerend effect (bijvoorbeeld natriumvalproaat) (zie rubriek 4.4).

| | | | | | |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|------------------|---------------------|
| Department of Regulatory Affairs | Date: 02-2022 | Authorisation | CM: MvdA | Rev. 14.0 | Approved MEB |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|------------------|---------------------|

| | | |
|---|------------|--|
| Centrafarm B.V., The Netherlands | | Module 1 Administrative information and prescribing information |
| Quetiapine CF 25 mg , filmomhulde tabletten | RVG 103589 | |
| Quetiapine CF 100 mg , filmomhulde tabletten | RVG 103590 | |
| Quetiapine CF 200 mg , filmomhulde tabletten | RVG 103592 | |
| Quetiapine CF 300 mg , filmomhulde tabletten | RVG 103591 | |
| quetiapine | | |
| 1.3.1.1 Summary of Product Characteristics | | 1.3.1.1 - 10 |

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

De farmacokinetiek van quetiapine werd niet significant beïnvloed door gelijktijdige toediening van de antipsychotica risperidon of haloperidol. Gelijktijdig gebruik van quetiapine en thioridazine veroorzaakte echter wel een verhoogde quetiapineklaring met ongeveer 70%.

De farmacokinetiek van quetiapine veranderde niet na gelijktijdige toediening van cimetidine.

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

In een 6 weken durende, gerandomiseerde studie met lithium en quetiapine XR in vergelijking met placebo en quetiapine XR 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).

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

Er zijn geen formele interactieonderzoeken uitgevoerd met veelgebruikte cardiovasculaire geneesmiddelen.

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

Er zijn meldingen 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. 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 onttrekkingsverschijnselen die kunnen variëren in ernst en in duur. Er zijn meldingen van agitatie, hypertonie, hypotonie, tremor, slaperigheid, ademnood of voedingsstoornis. Pasgeborenen moeten daarom nauwlettend worden gecontroleerd.

Borstvoeding

| | | | | | |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|------------------|---------------------|
| Department of Regulatory Affairs | Date: 02-2022 | Authorisation | CM: MvdA | Rev. 14.0 | Approved MEB |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|------------------|---------------------|

| | | |
|---|------------|--|
| Centrafarm B.V., The Netherlands | | Module 1 Administrative information and prescribing information |
| Quetiapine CF 25 mg , filmomhulde tabletten | RVG 103589 | |
| Quetiapine CF 100 mg , filmomhulde tabletten | RVG 103590 | |
| Quetiapine CF 200 mg , filmomhulde tabletten | RVG 103592 | |
| Quetiapine CF 300 mg , filmomhulde tabletten | RVG 103591 | |
| quetiapine | | |
| 1.3.1.1 Summary of Product Characteristics | | 1.3.1.1 - 11 |

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 quetiapine-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 de primaire effecten van het middel op het centrale zenuwstelsel, kan quetiapine een versturende invloed hebben op activiteiten waarvoor mentale alertheid vereist is. Daarom moeten patiënten worden geadviseerd geen voertuigen te besturen of machines te bedienen zolang nog niet bekend is hoe gevoelig de betreffende patiënt hiervoor is.

4.8 Bijwerkingen

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

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

Tabel 1 Bijwerkingen geassocieerd met de behandeling met quetiapine

De frequenties van de bijwerkingen zijn als volgt gerangschikt: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

| SOC | zeer vaak | vaak | soms | zelden | zeer zelden | niet bekend |
|--|-------------------------------------|---|--|------------------------------|---|-------------|
| <i>Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen</i> | verlaagde hemoglobine ²² | leukopenie ^{1, 28} , neutrofielentelling verlaagd, eosinofielen verhoogd ²⁷ | neutropenie ¹ , trombocytopenie, anemie, bloedplaatjes-telling verlaagd ¹³ | agranulocytose ²⁶ | | |
| <i>Immuunsysteem-aandoeningen</i> | | | overgevoeligheid (inclusief allergische huidreacties) | | anafylactische reactie ⁵ | |
| <i>Endocriene aandoeningen</i> | | hyperprolactinemie ¹⁵ , afname van totaal T ₄ ²⁴ , afname in vrije T ₄ ²⁴ , afname van totaal T ₃ ²⁴ , | afname van vrij T ₃ ²⁴ , hypothyreoïdie ²¹ | | antidiuretisch hormoon secretie-deficiëntie | |

| | | | | | |
|----------------------------------|----------------------|----------------------|-----------------|------------------|---------------------|
| Department of Regulatory Affairs | Date: 02-2022 | Authorisation | CM: MvdA | Rev. 14.0 | Approved MEB |
|----------------------------------|----------------------|----------------------|-----------------|------------------|---------------------|

| | | |
|---|------------|--|
| Centrafarm B.V., The Netherlands | | Module 1 Administrative information and prescribing information |
| Quetiapine CF 25 mg , filmomhulde tabletten | RVG 103589 | |
| Quetiapine CF 100 mg , filmomhulde tabletten | RVG 103590 | |
| Quetiapine CF 200 mg , filmomhulde tabletten | RVG 103592 | |
| Quetiapine CF 300 mg , filmomhulde tabletten | | RVG 103591 |
| quetiapine | | |
| 1.3.1.1 Summary of Product Characteristics | | 1.3.1.1 - 12 |

| | | | | | | |
|---|---|--|---|---|--|-----------------------------|
| | | verhoging van TSH ²⁴ | | | | |
| <i>Voedings- en stofwisselings stoornissen</i> | verhoging van serum-triglyceride-waarden ^{10, 30} , verhoging van totaal cholesterol (voornamelijk LDL cholesterol) ^{11, 30} , verlaging van HDL cholesterol ^{17, 30} , gewichtstoename ^{8, 30} | verhoogde eetlust, bloedglucose verhoogd tot hyperglykemische waarden ^{6, 30} | hyponatriëmie ¹⁹ , diabetes mellitus ^{1,5} , exacerbatie van latente diabetes | metabolisch syndroom ²⁹ | | |
| <i>Psychische stoornissen</i> | | abnormale dromen en nachtmerries, suïcidale ideatie en suïcidaal gedrag ²⁰ | | somnambulisme en gerelateerde reacties zoals praten in de slaap en slaap gerelateerde eetstoornis | | |
| <i>Zenuwstelselaandoeningen</i> | duizeligheid ^{4,16} , slaperigheid ^{2,16} , hoofdpijn, extrapiramidale verschijnselen ^{1,21} | dysartrie | convulsies ¹ , Restless legssyndroom, tardieve dyskinesie ^{1,5} , syncope ^{4,16} | | | |
| <i>Oogaandoeningen</i> | | wazig zien | | | | |
| <i>Hartaandoeningen</i> | | tachycardie ⁴ , palpitaties ²³ | QT-verlenging ^{1, 12, 18} , bradycardie ³² | | | cardiomyopathie myocarditis |
| <i>Bloedvataandoeningen</i> | | orthostatische hypotensie ^{4,16} | | veneuze tromboembolie ¹ | | beroerte ³³ |
| <i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen</i> | | dyspneu ²³ | rhinitis | | | |
| <i>Maag-darmstelselaandoeningen</i> | droge mond | obstipatie, dyspepsie, braken ²⁵ | dysfagie ⁷ | pancreatitis ¹ ingewanden-obstructie/ ileus | | |
| <i>Lever- en galaandoeningen</i> | | verhoging van serum alanine- | verhoging van serum | geelzucht ⁵ , hepatitis | | |

| | | | | | |
|----------------------------------|----------------------|----------------------|-----------------|------------------|---------------------|
| Department of Regulatory Affairs | Date: 02-2022 | Authorisation | CM: MvdA | Rev. 14.0 | Approved MEB |
|----------------------------------|----------------------|----------------------|-----------------|------------------|---------------------|

| | | |
|---|------------|--|
| Centrafarm B.V., The Netherlands | | Module 1 Administrative information and prescribing information |
| Quetiapine CF 25 mg , filmomhulde tabletten | RVG 103589 | |
| Quetiapine CF 100 mg , filmomhulde tabletten | RVG 103590 | |
| Quetiapine CF 200 mg , filmomhulde tabletten | RVG 103592 | |
| Quetiapine CF 300 mg , filmomhulde tabletten | | RVG 103591 |
| quetiapine | | |
| 1.3.1.1 Summary of Product Characteristics | | 1.3.1.1 - 13 |

| | | | | | | |
|--|--|--|--|--|---|---|
| <i>ningen</i> | | aminotransferase (ALAT) ³ , verhoging van gamma-GT-waarden ³ | aspartaat-aminotransferase (ASAT) ³ | | | |
| <i>Huid- en onderhuidsaandoeningen</i> | | | | | angio-oedeem ⁵ , Stevens-Johnson-syndroom ⁵ | toxische epidermale necrolyse, erythema multiforme, geneesmiddelrash met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) cutane vasculitis |
| <i>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</i> | | | | | rabdomyolyse | |
| <i>Nier- en urinewegaandoeningen</i> | | | urineretentie | | | |
| <i>Zwangerschap, perinatale periode en puerperium</i> | | | | | | neonataal geneesmiddelontwenningsverschijnsel-syndroom ³¹ |
| <i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i> | | | seksuele disfunctie | priapisme, galactorroe, gezwollen borst, menstruatiestoornis | | |
| <i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i> | onttrekkings-symptoom (na staken van de therapie) ^{1,9} | milde asthenie, perifeer oedeem, geprikkeldheid, koorts | | maligne neuroleptica-syndroom ¹ , hypothermie | | |
| <i>Onderzoeken</i> | | | | verhogingen in creatine-fosfokinase in bloed ¹⁴ | | |

1. Zie rubriek 4.4.
2. Er kan slaperigheid optreden, doorgaans tijdens de eerste twee weken van de behandeling, die in het algemeen verdwijnt bij voortzetting van de behandeling met quetiapine.
3. Bij een aantal met quetiapine behandelde patiënten zijn asymptomatische verhogingen (wijziging van normaal naar > 3X ULN op ieder moment) van serumconcentraties van transaminases (ALAT, ASAT) of gamma-GT waargenomen. Deze verhogingen waren doorgaans omkeerbaar bij voortzetting van behandeling met quetiapine.

| | | | | | |
|----------------------------------|----------------------|----------------------|-----------------|------------------|---------------------|
| Department of Regulatory Affairs | Date: 02-2022 | Authorisation | CM: MvdA | Rev. 14.0 | Approved MEB |
|----------------------------------|----------------------|----------------------|-----------------|------------------|---------------------|

| | | |
|---|------------|--|
| Centrafarm B.V., The Netherlands | | Module 1 Administrative information and prescribing information |
| Quetiapine CF 25 mg , filmomhulde tabletten | RVG 103589 | |
| Quetiapine CF 100 mg , filmomhulde tabletten | RVG 103590 | |
| Quetiapine CF 200 mg , filmomhulde tabletten | RVG 103592 | |
| Quetiapine CF 300 mg , filmomhulde tabletten | RVG 103591 | |
| quetiapine | | |
| 1.3.1.1 Summary of Product Characteristics | | 1.3.1.1 - 14 |

4. Net als andere antipsychotica met een alfa-1-adrenergblokkerende werking, kan quetiapine vaak orthostatische hypotensie veroorzaken, wat gepaard gaat met duizeligheid, tachycardie en bij sommige patiënten met syncope, vooral gedurende de initiële periode van dosistitratie (zie rubriek 4.4).
5. Berekening van de frequenties van deze bijwerkingen zijn uitsluitend afkomstig van postmarketinggegevens.
6. Nuchtere bloedglucose ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l) of niet-nuchtere bloedglucose 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) in ten minste één geval.
7. Een toename van de incidentie van dysfagie met quetiapine versus placebo werd uitsluitend in de klinische onderzoeken naar bipolaire depressie waargenomen.
8. Gebaseerd op een toename in lichaamsgewicht $>7\%$ ten opzichte van de uitgangswaarde. Komt voornamelijk bij volwassenen voor in de eerste weken van de behandeling.
9. De volgende ontvenningsverschijnselen zijn het meest frequent waargenomen bij acute placebogecontroleerde, monotherapie klinische studies, waarin ontvenningsverschijnselen geëvalueerd werden: slapeloosheid, misselijkheid, hoofdpijn, diarree, braken, duizeligheid en prikkelbaarheid. De incidentie van deze verschijnselen was significant afgenomen 1 week na beëindiging van de therapie.
10. Triglyceriden ≥ 200 mg/dl ($\geq 2,258$ mmol/l) (patiënten ≥ 18 jaar oud) of ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,694$ mmol/l) (patiënten <18 jaar oud) in ten minste één geval.
11. Cholesterol ≥ 240 mg/dl ($\geq 6,2064$ mmol/l) (patiënten ≥ 18 jaar oud) of ≥ 200 mg/dl ($\geq 5,172$ mmol/l) (patiënten <18 jaar oud) in ten minste één geval. Een verhoging in LDL-cholesterol van ≥ 30 mg/dl ($\geq 0,769$ mmol/l) is zeer vaak waargenomen. Gemiddelde verandering onder patiënten met deze verhoging was 41,7 mg/dl ($\geq 1,07$ mmol/l).
12. Zie de rubriek hieronder.
13. Bloedplaatjes $\leq 100 \times 10^9/l$ in ten minste één geval.
14. Gebaseerd op meldingen van ongewenste voorvallen bij klinische onderzoeken over verhoging van creatinefosfokinase in bloed niet in verband met maligne neurolepticasyndroom.
15. Prolactinewaarden (patiënten > 18 jaar oud): $> 20 \mu\text{g/l}$ ($> 869,56$ pmol/l) mannen; $> 30 \mu\text{g/l}$ ($> 1304,34$ pmol/l) vrouwen op een willekeurig moment.
16. Kan tot vallen leiden.
17. HDL-cholesterol: < 40 mg/dl (1,025 mmol/l) mannen; < 50 mg/dl (1,282 mmol/l) vrouwen op een willekeurig moment.
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 is de gemiddelde verandering en de incidentie van patiënten die een verschuiving naar een klinisch significant niveau te zien gaven, gelijk tussen quetiapine en placebo.
19. Verschuiving van > 132 mmol/l naar ≤ 132 mmol/l in ten minste één geval.
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 meldingen kwamen vaak voor in verband met tachycardie, duizeligheid, orthostatische hypotensie en/of onderliggende cardiale/ademhalingsziekten.
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 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 in 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 metabolisch syndroom bij klinische onderzoeken met quetiapine.

| | | | | | |
|----------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|------------------|---------------------|
| Department of Regulatory Affairs | Date: 02-2022 | Authorisation | CM: MvdA | Rev. 14.0 | Approved MEB |
|----------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|------------------|---------------------|

| | | |
|---|------------|--|
| Centrafarm B.V., The Netherlands | | Module 1 Administrative information and prescribing information |
| Quetiapine CF 25 mg , filmomhulde tabletten | RVG 103589 | |
| Quetiapine CF 100 mg , filmomhulde tabletten | RVG 103590 | |
| Quetiapine CF 200 mg , filmomhulde tabletten | RVG 103592 | |
| Quetiapine CF 300 mg , filmomhulde tabletten | RVG 103591 | |
| quetiapine | | |
| 1.3.1.1 Summary of Product Characteristics | | 1.3.1.1 - 15 |

30. In klinische studies werd bij sommige patiënten een verslechtering gezien bij een of meer van de metabole factoren van gewicht, bloedglucose en lipiden (zie rubriek 4.4).
31. Zie rubriek 4.6.
32. Kan voorkomen bij of nabij aanvang van de behandeling en kan gepaard gaan met hypotensie en/of syncope. Frequentie 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.

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

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

Pediatrie patiënten

Met dezelfde bijwerkingen als hierboven beschreven voor volwassenen moet ook voor kinderen en adolescenten rekening worden gehouden.

In de volgende tabel staan bijwerkingen die voor kinderen en adolescenten (10-17 jaar) in een hogere frequentie categorie vallen dan bij de volwassen populatie of bijwerkingen die niet zijn gevonden in de volwassen populatie.

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

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

| SOC | zeer vaak | vaak |
|--|--|------------------------------|
| Endocriene aandoeningen | verhogingen van prolactine ¹ | |
| Voedings- en stofwisselingsstoornissen | toegenomen eetlust | |
| Zenuwstelselaandoeningen | extrapiramidale symptomen ^{3,4} | syncope |
| Bloedvataandoeningen | verhogingen van bloeddruk ² | |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen | | rhinitis |
| Maagdarmstelselaandoeningen | braken | |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | | prikkelbaarheid ⁴ |

1. Prolactinewaarden (patiënten < 18 jaar oud): > 20 µg/l (> 869,56 pmol/l) mannen; > 26 µg/l (> 1130,428 pmol/l) vrouwen op een willekeurig moment. Minder dan 1% van de patiënten had een toename tot een prolactinewaarde > 100 µg/l.
2. Gebaseerd op verschuivingen boven klinisch significante drempels (bewerking van de criteria van de Amerikaanse nationale gezondheidsinstellingen (National Institutes of Health) of toenames > 20 mmHg voor systolische of > 10 mmHg voor diastolische bloeddruk op een willekeurig moment in twee acute (3-6 weken) placebogecontroleerde onderzoeken bij kinderen en adolescenten.
3. Opmerking: De frequentie is consistent met de bij volwassenen waargenomen frequentie, maar is misschien het gevolg van andere klinische implicaties bij kinderen en adolescenten dan bij volwassenen.
4. Zie rubriek 5.1.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

| | | | | | |
|----------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|------------------|---------------------|
| Department of Regulatory Affairs | Date: 02-2022 | Authorisation | CM: MvdA | Rev. 14.0 | Approved MEB |
|----------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|------------------|---------------------|

| | | |
|---|------------|--|
| Centrafarm B.V., The Netherlands | | Module 1 Administrative information and prescribing information |
| Quetiapine CF 25 mg , filmomhulde tabletten | RVG 103589 | |
| Quetiapine CF 100 mg , filmomhulde tabletten | RVG 103590 | |
| Quetiapine CF 200 mg , filmomhulde tabletten | RVG 103592 | |
| Quetiapine CF 300 mg , filmomhulde tabletten | RVG 103591 | |
| quetiapine | | |
| 1.3.1.1 Summary of Product Characteristics | | 1.3.1.1 - 16 |

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, hypotensie en anticholinergische effecten.

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

Behandeling van overdosering

Er is geen specifiek antidotum voor quetiapine. In gevallen van ernstige verschijnselen moet rekening worden gehouden met de mogelijke betrokkenheid van meer dan geneesmiddel, en intensivacareprocedures worden aanbevolen, waaronder het aanleggen en onderhouden van een vrije luchtweg voor voldoende oxygenatie en ventilatie in de longen, en bewaking en ondersteuning 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 voorkómen van absorptie bij overdosering niet is onderzocht, kan maagspoeling bij ernstige vergiftiging geïndiceerd zijn en moet dit indien mogelijk binnen één uur na inname worden uitgevoerd. Toediening van actieve kool moet 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.

Nauwlettend medisch toezicht en bewaking moeten worden voortgezet tot de patiënt herstelt.

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 menselijke plasma-metabooliet, norquetiapine gaan een interactie aan met een breed spectrum van neurotransmitterreceptoren.

| | | | | | |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|------------------|---------------------|
| Department of Regulatory Affairs | Date: 02-2022 | Authorisation | CM: MvdA | Rev. 14.0 | Approved MEB |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|------------------|---------------------|

| | | |
|---|------------|--|
| Centrafarm B.V., The Netherlands | | Module 1 Administrative information and prescribing information |
| Quetiapine CF 25 mg , filmomhulde tabletten | RVG 103589 | |
| Quetiapine CF 100 mg , filmomhulde tabletten | RVG 103590 | |
| Quetiapine CF 200 mg , filmomhulde tabletten | RVG 103592 | |
| Quetiapine CF 300 mg , filmomhulde tabletten | RVG 103591 | |
| quetiapine | | |
| 1.3.1.1 Summary of Product Characteristics | | 1.3.1.1 - 17 |

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 om extrapiramidale symptomen (EPS) te veroorzaken in vergelijking met typische antipsychotica. Quetiapine en norquetiapine hebben geen merkbare affiniteit voor benzodiazepinereceptoren, maar een hoge affiniteit voor histaminerge en adrenerge alpha₁-receptoren en een matige affiniteit voor adrenerge alpha₂-receptoren. Quetiapine heeft ook 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 agonistenactie op 5HT_{1A} locaties door norquetiapine kan mogelijk bijdragen aan de therapeutische werkzaamheid van quetiapine als een antidepressivum.

Farmacodynamische effecten

Quetiapine is werkzaam in tests op antipsychotische activiteit, zoals geconditioneerde vermijding ('conditioned avoidance'). Uit gedragsmetingen en elektrofysiologische metingen blijkt dat quetiapine ook de werking van dopamineagonisten blokkeert en de concentraties van de dopaminemetaboliet verhoogt, wat een neurochemische aanwijzing is voor D₂-receptorblokkade.

In preklinische onderzoeken met een voorspellende waarde voor EPS wijkt quetiapine af van de typische antipsychotica en heeft het een atypisch profiel. Quetiapine veroorzaakt na langdurig gebruik geen overgevoeligheid voor dopamine-D₂-receptoren. In doses waarbij de dopamine-D₂-receptor effectief wordt geblokkeerd, veroorzaakt quetiapine slechts lichte katalapsie. Quetiapine vertoont selectiviteit voor het limbische systeem door na chronische toediening wel een depolarisatieblokkade te veroorzaken van de dopaminebevattende neuronen in het mesolimbische circuit, maar niet van die in het nigrostriatale circuit. Na kort- en langdurig gebruik gaat quetiapine gepaard met een minimaal risico van dystonie bij door haloperidol gesensibiliseerde of geneesmiddelnatieve kapucijnapen (zie rubriek 4.8).

Klinische werkzaamheid

Schizofrenie

In drie placebogecontroleerde klinische onderzoeken bij patiënten met schizofrenie, waarbij variabele doses quetiapine werden toegepast, waren er geen verschillen tussen de groep met quetiapine en die met placebo voor de incidentie van EPS of gelijktijdig gebruik van anticholinergica. Uit een placebogecontroleerd onderzoek waarin vaste doses quetiapine werden beoordeeld met een spreiding van 75 tot 750 mg/dag, bleek geen toename van EPS of van gelijktijdig gebruik van anticholinergica. De werkzaamheid op langetermijn van quetiapine met onmiddellijke afgifte 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 effectief bij het handhaven van de klinische verbetering bij patiënten die aan het begin van de therapie een respons vertoonden, hetgeen werkzaamheid op de langetermijn suggereert.

Bipolaire stoornis

In vier placebogecontroleerde klinische onderzoeken waarin doses quetiapine tot maximaal 800 mg/dag werden beoordeeld voor de behandeling van matige tot ernstige manische episodes, waarvan twee monotherapieonderzoeken en twee onderzoeken naar combinatiebehandeling met lithium of divalproex, werden geen verschillen waargenomen tussen de behandelgroepen met quetiapine en met placebo wat betreft de incidentie van EPS of van gelijktijdig gebruik van anticholinergica.

Bij de behandeling van matige tot ernstige manische episodes vertoonde quetiapine in twee monotherapieonderzoeken een superieure werkzaamheid ten opzichte van placebo voor de vermindering van manische verschijnselen bij 3 en 12 weken. Er zijn geen gegevens afkomstig van langlopende

| | | | | | |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|------------------|---------------------|
| Department of Regulatory Affairs | Date: 02-2022 | Authorisation | CM: MvdA | Rev. 14.0 | Approved MEB |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|------------------|---------------------|

| | | |
|---|------------|--|
| Centrafarm B.V., The Netherlands | | Module 1 Administrative information and prescribing information |
| Quetiapine CF 25 mg , filmomhulde tabletten | RVG 103589 | |
| Quetiapine CF 100 mg , filmomhulde tabletten | RVG 103590 | |
| Quetiapine CF 200 mg , filmomhulde tabletten | RVG 103592 | |
| Quetiapine CF 300 mg , filmomhulde tabletten | RVG 103591 | |
| quetiapine | | |
| 1.3.1.1 Summary of Product Characteristics | | 1.3.1.1 - 18 |

onderzoeken die de effectiviteit van quetiapine aantonen voor de preventie van opeenvolgende manische of depressieve episodes. Er zijn beperkte gegevens over quetiapine in combinatie met divalproex of lithium bij acute matige tot ernstige manische episodes bij 3 en 6 weken; combinatiebehandeling werd echter goed verdragen. De gegevens lieten een bijkomend effect bij week 3 zien. Uit een tweede onderzoek bleek geen bijkomend effect bij week 6.

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

In vier klinische, acht weken durende onderzoeken bij patiënten met matige tot ernstige depressieve episodes bij bipolaire-I- of bipolaire-II-stoornis was quetiapine met onmiddellijke afgifte 300 mg en 600 mg significant superieur aan placebo voor de relevante uitkomstmaten: gemiddelde verbetering op de MADRS-beoordelingsschaal en respons gedefinieerd als een verbetering met ten minste 50% van de totale MADRS-score ten opzichte van de uitgangswaarde. Er was geen verschil in effect tussen de patiënten die 300 mg quetiapine met onmiddellijke afgifte en degenen die een dosis van 600 mg kregen.

In de continueringsfase van twee van deze onderzoeken werd aangetoond dat langdurige behandeling van patiënten die reageerden op quetiapine 300 of 600 mg met onmiddellijke afgifte – vergeleken met placebo – effectief was tegen depressieve verschijnselen, maar niet tegen manische verschijnselen. In twee onderzoeken naar de preventie van recidieven bij patiënten met manische, depressieve of gemengde stemmingsepisodes voor de beoordeling van quetiapine in combinatie met stemmingsstabilisatoren, was de combinatietherapie met quetiapine superieur aan monotherapie met stemmingsstabilisatoren ten aanzien van verlenging van de tijd tot recidief van een stemmingsstoornis (manisch, depressief of gemengd). Quetiapine werd twee keer per dag toegediend tot een totaal van 400 mg tot 800 mg per dag als combinatietherapie met lithium of valproaat.

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

In een langetermijnstudie (tot 2 jaar behandeling) was de preventie van recidieven bij patiënten met manische, depressieve of gemengde stemmingsepisodes met quetiapine beter dan placebo in het verhogen van de tijd tot een recidief van een stemmingsstoornis (manisch, depressief of gemengd) bij patiënten met een bipolaire I stoornis. Het aantal patiënten met een stemmingsstoornis was 91 (22,5%) in de quetiapine groep en 95 (26,1%) in de groep behandeld met lithium. Bij het vergelijken van een voortgezette behandeling met quetiapine ten opzichte van schakelen naar lithium werden bij patiënten die reageerden op quetiapine gaven de resultaten aan dat een overstap naar lithiumbehandeling niet geassocieerd lijken te worden met een verhoogde tijd tot recidief van een stemmingsstoornis.

Klinische onderzoeken hebben aangetoond dat quetiapine, ondanks een farmacokinetische halfwaardetijd van ongeveer 7 uur, effectief is bij schizofrenie en manie bij toediening tweemaal daags. Dit wordt verder ondersteund door gegevens uit een onderzoek met positronemissietomografie (PET) waaruit bleek dat met quetiapine de 5HT₂- en D₂-receptorbezetting tot wel 12 uur lang bleef gehandhaafd. De veiligheid en werkzaamheid van doses hoger dan 800 mg/dag zijn niet beoordeeld.

Klinische veiligheid

In kortetermijn, placebogecontroleerde klinische onderzoeken bij schizofrenie en bipolaire manie was de totale 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

| | | | | | |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|------------------|---------------------|
| Department of Regulatory Affairs | Date: 02-2022 | Authorisation | CM: MvdA | Rev. 14.0 | Approved MEB |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|------------------|---------------------|

| | | |
|---|------------|--|
| Centrafarm B.V., The Netherlands | | Module 1 Administrative information and prescribing information |
| Quetiapine CF 25 mg , filmomhulde tabletten | RVG 103589 | |
| Quetiapine CF 100 mg , filmomhulde tabletten | RVG 103590 | |
| Quetiapine CF 200 mg , filmomhulde tabletten | RVG 103592 | |
| Quetiapine CF 300 mg , filmomhulde tabletten | RVG 103591 | |
| quetiapine | | |
| 1.3.1.1 Summary of Product Characteristics | | 1.3.1.1 - 19 |

vergeleken met placebobehandelde patiënten in kortetermijn, placebogecontroleerde studies met MDD en bipolaire depressie. In kortetermijn, placebogecontroleerde bipolaire depressie studies was de totale 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 totale incidentie van extrapiramidale symptomen 5,4% voor Quetiapine XR 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 XR 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 opzicht 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 XR in vergelijking met placebo en quetiapine XR bij volwassen patiënten met acute manie toonde aan dat de combinatie van quetiapine XR met lithium leidde tot meer bijwerkingen (63% versus 48% bij quetiapine XR in combinatie met placebo). De veiligheidsresultaten lieten een verhoogde incidentie zien van extrapiramidale symptomen, die werden gerapporteerd bij 16,8% van de patiënten in de groep die lithium als toevoeging kreeg en bij 6,6 % van de patiënten in de groep die placebo als toevoeging kreeg. Het ging meestal om tremor gerapporteerd in 15,6% van de patiënten die lithium als toevoeging kregen en in 4,9% van de patiënten die placebo als toevoeging kregen. De incidentie van slaperigheid was hoger in de groep van quetiapine XR met toevoeging lithium (12,7%) in vergelijking met de groep van quetiapine XR met toevoeging placebo (5,5%). Bovendien had een hoger percentage patiënten die lithium als toevoeging kreeg (8,0%) een gewichtstoename ($\geq 7\%$) aan het eind van de behandeling in vergelijking met patiënten die placebo als toevoeging kregen (4,7%).

Langetermijnstudies 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-labelperiode 2,39 kg en op week 48 van de gerandomiseerde periode was de gemiddelde gewichtstoename 0,89 kg ten opzichte van de open-label base-line.

De incidentie van cerebrovasculaire bijwerkingen bij oudere patiënten met demnetie gerelateerde psychose was per 100 patientjaren 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 neutrofielenaantal van $\geq 1,5 \times 10^9/l$ bij de nul-meting dat de incidentie van ten minste één bepaling een verschuiving had in neutrofielenaantal van $<1,5 \times 10^9/11,9\%$ bij patiënten die behandeld werden met quetiapine vergeleken met 1,5% bij de met placebo behandelde patiënten. De incidentie van

| | | | | | |
|----------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|------------------|---------------------|
| Department of Regulatory Affairs | Date: 02-2022 | Authorisation | CM: MvdA | Rev. 14.0 | Approved MEB |
|----------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|------------------|---------------------|

| | | |
|---|------------|--|
| Centrafarm B.V., The Netherlands | | Module 1 Administrative information and prescribing information |
| Quetiapine CF 25 mg , filmomhulde tabletten | RVG 103589 | |
| Quetiapine CF 100 mg , filmomhulde tabletten | RVG 103590 | |
| Quetiapine CF 200 mg , filmomhulde tabletten | RVG 103592 | |
| Quetiapine CF 300 mg , filmomhulde tabletten | RVG 103591 | |
| quetiapine | | |
| 1.3.1.1 Summary of Product Characteristics | | 1.3.1.1 - 20 |

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 neutrofielenaantal van $\geq 1,5 \times 10^9/l$ bij de nul-meting was de incidentie van ten minste één bepaling een verschuiving in neutrofielenaantal van $<1,5 \times 10^9/12,9\%$ en van $<1,5 \times 10^9/10,21\%$ 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 zeldzaam 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 T_4 , onafhankelijk van de duur van de behandeling

Cataracten/lens-opaciteiten

In een klinische studie waarin het cataractogene potentiaal van Quetiapine CF (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.

Pediatrie patiënten

Klinische werkzaamheid

De werkzaamheid en veiligheid van quetiapine is onderzocht in een 3 weken durend placebogecontroleerd onderzoek naar de behandeling van manie (n = 284 patiënten uit de VS, leeftijd 10-17 jaar). Ongeveer 45% van de patiënten had als bijkomende diagnose ADHD. Daarnaast werd een 6 weken durend placebogecontroleerd onderzoek uitgevoerd naar de behandeling van schizofrenie (n = 222 patiënten, leeftijd 13-17 jaar). In beide onderzoeken waren patiënten uitgesloten van wie bekend was dat ze niet op quetiapine reageren. De behandeling met quetiapine werd gestart met 50 mg/dag en op dag 2 verhoogd tot 100 mg/dag; vervolgens werd de dosis getitreerd tot een doeldosis (manie 400-600 mg/dag; schizofrenie 400-800 mg/dag) in stappen van 100 mg/dag, in twee of drie keer per dag toegediend.

In het onderzoek naar manie was het verschil in het kleinste kwadraat van de gemiddelde verandering ten opzichte van de uitgangswaarden van de YMRS-totaalscore (werkzaam middel min placebo) $-5,21$ voor quetiapine 400 mg/dag en $-6,56$ voor quetiapine 600 mg/dag. Responderpercentages (YMRS-verbetering $\geq 50\%$) waren 64% voor quetiapine 400 mg/dag, 58% voor 600 mg/dag en 37% in de placeboarm.

In het onderzoek naar schizofrenie was het verschil in het kleinste kwadraat van de gemiddelde verandering ten opzichte van de uitgangswaarden van de PANSS-totaalscore (werkzaam middel min placebo) $-8,16$ voor quetiapine 400 mg/dag en $-9,29$ voor quetiapine 800 mg/dag. Noch het regime met de lage dosis (400 mg/dag) quetiapine noch dat met de hoge dosis (800 mg/dag) was superieur aan placebo met betrekking tot het percentage patiënten dat respons bereikte, gedefinieerd als $\geq 30\%$ daling ten opzichte van de uitgangswaarden van de PANSS-totaalscore. Zowel bij manie als bij schizofrenie leidde hogere doses tot numeriek lagere responderpercentages.

In een derde kortetermijn placebogecontroleerde monotherapie studie met quetiapine XR bij kinderen en adolescente patiënten (10-17 jaar) met bipolaire depressie werd de werkzaamheid niet aangetoond.

| | | | | | |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|------------------|---------------------|
| Department of Regulatory Affairs | Date: 02-2022 | Authorisation | CM: MvdA | Rev. 14.0 | Approved MEB |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|------------------|---------------------|

| | | |
|---|------------|--|
| Centrafarm B.V., The Netherlands | | Module 1 Administrative information and prescribing information |
| Quetiapine CF 25 mg , filmomhulde tabletten | RVG 103589 | |
| Quetiapine CF 100 mg , filmomhulde tabletten | RVG 103590 | |
| Quetiapine CF 200 mg , filmomhulde tabletten | RVG 103592 | |
| Quetiapine CF 300 mg , filmomhulde tabletten | RVG 103591 | |
| quetiapine | | |
| 1.3.1.1 Summary of Product Characteristics | | 1.3.1.1 - 21 |

Er zijn geen gegevens beschikbaar over handhaving van het effect of preventie van recidieven in deze leeftijdsgroep.

Klinische veiligheid

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

Langetermijn veiligheid

Een 26 weken durende openlabelverlenging van de acute onderzoeken (n = 380 patiënten) met flexibel bij 400-800 mg/dag gedoseerd quetiapine leverde aanvullende veiligheidsgegevens op. Er werd een verhoogde bloeddruk gerapporteerd bij kinderen en adolescenten en toegenomen eetlust, extrapiramidale verschijnselen en verhoogd serumprolactine werden bij kinderen en adolescenten met een hogere frequentie gemeld dan bij volwassen patiënten (zie rubriek 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 en uitgebreid gemetaboliseerd. De biologische beschikbaarheid van quetiapine wordt niet significant beïnvloed door inname met voedsel. Steady state piek molaire concentraties van de actieve metaboliet norquetiapine zijn 35% van die waargenomen bij quetiapine.

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

Distributie

Quetiapine bindt voor ongeveer 83% aan plasmaeiwitten.

Biotransformatie

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

Uit *in-vitro*-onderzoek bleek dat het enzym CYP3A4 primair verantwoordelijk is voor de door cytochroom P450 gemedieerde metabolisme van quetiapine. Norquetiapine wordt voornamelijk gevormd en geëlimineerd via CYP3A4.

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

Quetiapine en verschillende metabolieten hiervan (waaronder norquetiapine) bleken *in vitro* zwakke remmers van de activiteit van humaan cytochroom P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 en 3A4. In vitro is CYP-

| | | | | | |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|------------------|---------------------|
| Department of Regulatory Affairs | Date: 02-2022 | Authorisation | CM: MvdA | Rev. 14.0 | Approved MEB |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|------------------|---------------------|

| | | |
|---|------------|--|
| Centrafarm B.V., The Netherlands | | Module 1 Administrative information and prescribing information |
| Quetiapine CF 25 mg , filmomhulde tabletten | RVG 103589 | |
| Quetiapine CF 100 mg , filmomhulde tabletten | RVG 103590 | |
| Quetiapine CF 200 mg , filmomhulde tabletten | RVG 103592 | |
| Quetiapine CF 300 mg , filmomhulde tabletten | RVG 103591 | |
| quetiapine | | |
| 1.3.1.1 Summary of Product Characteristics | | 1.3.1.1 - 22 |

remming slechts waargenomen bij concentraties die ongeveer 5 tot 50 maal hoger zijn dan die bij de mens zijn waargenomen bij een dosisbereik van 300 tot 800 mg/dag. Op basis van deze *in-vitro* resultaten is het niet waarschijnlijk dat gelijktijdige toediening van quetiapine met andere geneesmiddelen zal leiden tot een klinisch significante remming door quetiapine van het cytochroom P450 gemedieerde metabolisme van het andere geneesmiddel. Uit dierstudies blijkt dat quetiapine cytochroom-P450-enzymen kan induceren. In een specifieke interactiestudie bij psychotische patiënten werd echter geen verhoging van de activiteit van cytochroom P450 gevonden na toediening van quetiapine.

Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd van quetiapine en norquetiapine is 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 tot 65 jaar.

Gestoorte leverfunctie

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

Gestoorte leverfunctie

De gemiddelde plasmaklaring van quetiapine neemt met ongeveer 25% af bij personen met een leverfunctiestoornis (stabiele alcoholischecirrose). 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 12 adolescenten, die een steady-state behandeling hadden van 400 mg quetiapine tweemaal daags. In de steady-state waren de dosis-genormaliseerde plasmaspiegels van de uitgangsverbinding, quetiapine, 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} van de actieve metaboliet, norquetiapine, waren hoger, respectievelijk ongeveer 62% en 49% bij kinderen (10-12 jaar), en 28% en 14% bij adolescenten (13-17 jaar) in vergelijking met volwassenen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Bij ratten is pigmentafzetting in de schildklier waargenomen; bij cynomolgusapen zijn folliculairecelhypertrofie van de schildklier, een daling in plasma T3-waarden, een verlaagd hemoglobinegehalte en een verminderd aantal rode en witte bloedcellen waargenomen, en bij honden lenstroebling en cataracten. (Voor cataracten/lenstroebling zie rubriek 5.1.)

| | | | | | |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|------------------|---------------------|
| Department of Regulatory Affairs | Date: 02-2022 | Authorisation | CM: MvdA | Rev. 14.0 | Approved MEB |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|------------------|---------------------|

| | | |
|---|------------|--|
| Centrafarm B.V., The Netherlands | | Module 1 Administrative information and prescribing information |
| Quetiapine CF 25 mg , filmomhulde tabletten | RVG 103589 | |
| Quetiapine CF 100 mg , filmomhulde tabletten | RVG 103590 | |
| Quetiapine CF 200 mg , filmomhulde tabletten | RVG 103592 | |
| Quetiapine CF 300 mg , filmomhulde tabletten | RVG 103591 | |
| quetiapine | | |
| 1.3.1.1 Summary of Product Characteristics | | 1.3.1.1 - 23 |

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 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 fertiliteitstudie 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

Quetiapine CF 25 mg, filmomhulde tabletten

Tabletkern:

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

Tabletomhulling:

Hypromellose 6cP
Titaandioxide (E171)
Macrogol 400
IJzeroxide geel (E172)
IJzeroxide rood (E172)

Quetiapine CF 100 mg, filmomhulde tabletten

Tabletkern:

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

Tabletomhulling:

Hypromellose 6cP
Titaandioxide (E171)
Macrogol 400
IJzeroxide geel (E172)

Quetiapine CF 200 mg, filmomhulde tabletten

Tabletkern:

Calciumwaterstoffsfaat

| | | | | | |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|------------------|---------------------|
| Department of Regulatory Affairs | Date: 02-2022 | Authorisation | CM: MvdA | Rev. 14.0 | Approved MEB |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|------------------|---------------------|

| | | |
|---|------------|--|
| Centrafarm B.V., The Netherlands | | Module 1 Administrative information and prescribing information |
| Quetiapine CF 25 mg , filmomhulde tabletten | RVG 103589 | |
| Quetiapine CF 100 mg , filmomhulde tabletten | RVG 103590 | |
| Quetiapine CF 200 mg , filmomhulde tabletten | RVG 103592 | |
| Quetiapine CF 300 mg , filmomhulde tabletten | RVG 103591 | |
| quetiapine | | |
| 1.3.1.1 Summary of Product Characteristics | | 1.3.1.1 - 24 |

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

Tabletomhulling:
Hypromellose 5cP
Titaandioxide (E171)
Macrogol 400

Quetiapine CF 300 mg, filmomhulde tabletten

Tabletkern:
Calciumwaterstoffosfaat
Lactosemonohydraat
Microkristallijne cellulose
Natriumzetmeelglycolaat (type A)
Povidon K 27 - 32
Magnesiumstearaat

Tabletomhulling:
Hypromellose 5cP
Titaandioxide (E171)
Macrogol 400

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Quetiapine CF 25 mg, filmomhulde tabletten
PVC/PE/PVDC/aluminium blisterverpakkingen:
blisterverpakking: 6, 10, 20, 30, 50, 60 en 100 tabletten
ziekenhuisverpakking: 50 tabletten

Quetiapine CF 100 mg, filmomhulde tabletten
PVC/PE/PVDC/aluminium blisterverpakkingen:
blisterverpakking: 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120, 150 en 180 tabletten
ziekenhuisverpakking: 50 tabletten

Quetiapine CF 200 mg, filmomhulde tabletten
PVC/PE/PVDC/aluminium blisterverpakkingen:
blisterverpakking: 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120, 150 en 180 tabletten

| | | | | | |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|------------------|---------------------|
| Department of Regulatory Affairs | Date: 02-2022 | Authorisation | CM: MvdA | Rev. 14.0 | Approved MEB |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|------------------|---------------------|

| | | |
|---|------------|--|
| Centrafarm B.V., The Netherlands | | Module 1 Administrative information and prescribing information |
| Quetiapine CF 25 mg , filmomhulde tabletten | RVG 103589 | |
| Quetiapine CF 100 mg , filmomhulde tabletten | RVG 103590 | |
| Quetiapine CF 200 mg , filmomhulde tabletten | RVG 103592 | |
| Quetiapine CF 300 mg , filmomhulde tabletten | RVG 103591 | |
| quetiapine | | |
| 1.3.1.1 Summary of Product Characteristics | | 1.3.1.1 - 25 |

ziekenhuisverpakking: 50 tabletten

Quetiapine CF 300 mg, filmomhulde tabletten

PVC/PE/PVDC/aluminium blisterverpakkingen:

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

ziekenhuisverpakking: 50 tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Centrafarm B.V.
Van de Reijtstraat 31-E
4814 NE Breda
Nederland

8 NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 103589 Quetiapine CF 25 mg, filmomhulde tabletten
RVG 103590 Quetiapine CF 100 mg, filmomhulde tabletten
RVG 103592 Quetiapine CF 200 mg, filmomhulde tabletten
RVG 103591 Quetiapine CF 300 mg, filmomhulde tabletten

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 4 juni 2009

Datum van laatste verlenging: 18 november 2011

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 13 mei 2022.

| | | | | | |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|------------------|---------------------|
| Department of Regulatory Affairs | Date: 02-2022 | Authorisation | CM: MvdA | Rev. 14.0 | Approved MEB |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|------------------|---------------------|