

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Quetiapine Viatris 25 mg, filmomhulde tabletten
Quetiapine Viatris 100 mg, filmomhulde tabletten
Quetiapine Viatris 150 mg, filmomhulde tabletten
Quetiapine Viatris 200 mg, filmomhulde tabletten
Quetiapine Viatris 300 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Quetiapine Viatris 25 mg
Elke tablet bevat 25 mg quetiapine als quetiapinefumaraat.

Quetiapine Viatris 100 mg
Elke tablet bevat 100 mg quetiapine als quetiapinefumaraat.

Quetiapine Viatris 150 mg
Elke tablet bevat 150 mg quetiapine als quetiapinefumaraat.

Quetiapine Viatris 200 mg
Elke tablet bevat 200 mg quetiapine als quetiapinefumaraat.

Quetiapine Viatris 300 mg
Elke tablet bevat 300 mg quetiapine als quetiapinefumaraat.

Hulpstoffen met bekend effect:

Quetiapine Viatris 25 mg: elke tablet bevat 4,50 mg lactose (als lactosemonohydraat) en ongeveer 0,22 mg natrium.

Quetiapine Viatris 100 mg: elke tablet bevat 18,00 mg lactose (als lactosemonohydraat) en ongeveer 0,87 mg natrium.

Quetiapine Viatris 150 mg: elke tablet bevat 27,00 mg (als lactosemonohydraat) en ongeveer 1,30 mg natrium.

Quetiapine Viatris 200 mg: elke tablet bevat 36,00 mg lactose (als lactosemonohydraat) en ongeveer 1,74 mg natrium.

Quetiapine Viatris 300 mg: elke tablet bevat 54,00 mg lactose (als lactosemonohydraat) en ongeveer 2,61 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Quetiapine Viatris 25 mg, filmomhulde tablet
Perzikkleurige, ronde, biconvexe, filmomhulde tablet met inscriptie "Q" op één zijde.

Quetiapine Viatris 100 mg, filmomhulde tablet
Gele, ronde, biconvexe, filmomhulde tablet met inscriptie "Q" boven "100" op één zijde.

Quetiapine Viatris 150 mg, filmomhulde tablet
Lichtgele, ronde biconvexe, filmomhulde tablet met inscriptie "Q" boven "150" op één zijde.

Quetiapine Viatris 200 mg, filmomhulde tablet
Witte, ronde, biconvexe, filmomhulde tablet met inscriptie "Q" boven "200" op één zijde.

Quetiapine Viatris 300 mg, filmomhulde tablet

Witte, capsulevormige, biconvexe, filmomhulde tablet met inscriptie “Q” breukstreep ”300” op één zijde. De tablet kan verdeeld worden in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Quetiapine is geïndiceerd voor:

- Behandeling van schizofrenie.
- Behandeling van een bipolaire stoornis:
 - Voor de behandeling van matige tot ernstige manische episoden bij bipolaire stoornis.
 - Voor de behandeling van ernstige depressieve episoden 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. Het moet daarom gegarandeerd worden dat patiënten duidelijke informatie ontvangen over de juiste dosering voor hun situatie.

Quetiapine Viatris kan al dan niet in combinatie met voedsel worden ingenomen.

Volwassenen

Voor de behandeling van schizofrenie

Voor de behandeling van schizofrenie dient quetiapine tweemaal daags te worden ingenomen. De totale dagdosis gedurende de eerste vier dagen van therapie is 50 mg (dag 1), 100 mg (dag 2), 200 mg (dag 3) en 300 mg (dag 4). Vanaf dag 4 dient de dosis te worden getitreerd tot het gewoonlijk effectieve dosisbereik van 300 tot 450 mg/dag. Afhankelijk van de klinische respons en de verdraagbaarheid van de individuele patiënt kan de dosis worden aangepast binnen het bereik van 150 tot 750 mg/dag.

Voor de behandeling van matige tot ernstige manische episoden bij bipolaire stoornis

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

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

Voor de behandeling van ernstige depressieve episoden bij bipolaire stoornis

Quetiapine dient eenmaal daags te worden ingenomen voor het slapen gaan. De dagelijkse dosering voor de eerste vier dagen van behandeling is 50 mg (dag 1), 100 mg (dag 2), 200 mg (dag 3) en 300 mg (dag 4). De totale aanbevolen dagelijkse dosering is 300 mg. In klinische studies is geen bijkomend voordeel waargenomen in de 600 mg-groep in vergelijking tot de 300 mg-groep (zie rubriek 5.1). Individuele patiënten kunnen baat hebben bij een dosis van 600 mg. Doseringen hoger dan 300 mg moeten worden gestart 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 minimaal 200 mg in overweging kan worden genomen.

Ter voorkoming van een recidief bij patiënten met bipolaire stoornis

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

Ouderen

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

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

Paeditrische populatie

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

Nierfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een nierfunctiestoornis.

Leverfunctiestoornis

Quetiapine wordt uitgebreid gemetaboliseerd door de lever. Quetiapine moet daarom met voorzichtigheid worden toegepast bij patiënten met een leverfunctiestoornis, met name gedurende de initiële doseringsperiode. Bij patiënten met een leverfunctiestoornis dient te worden gestart met 25 mg/dag. De dosis dient dagelijks te worden verhoogd in stappen van 25 - 50 mg/dag tot een effectieve dosis, afhankelijk van de klinische respons en de verdraagbaarheid van de individuele patiënt.

Wijze van toediening

Quetiapine kan met of zonder voedsel ingenomen worden.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Gelijktijdige toediening van cytochroom P450 3A4-remmers, zoals hiv-proteaseremmers, azol-bevattende antischimmelmiddelen, erytromycine, claritromycine en nefazodon, zijn gecontra-indiceerd. (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

Pediatrische populatie

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

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

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

Suïcide/suïcidale gedachten of verergering van de aandoening

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

Bovendien dienen artsen rekening te houden met het mogelijke risico op suïcide gerelateerde gebeurtenissen na het abrupt stoppen van de quetiapine behandeling als gevolg van de bekende risicofactoren voor de ziekte die behandeld wordt.

Andere psychiatrische condities waarvoor quetiapine wordt voorgeschreven, kunnen ook geassocieerd worden met een toegenomen risico op aan suïcide gerelateerde gebeurtenissen. Bovendien kunnen deze condities comorbide zijn met depressieve episodes. Dezelfde voorzorgsmaatregelen die in acht worden genomen bij de behandeling van patiënten met depressieve episodes moeten daarom in acht worden genomen bij de behandeling van patiënten met andere psychiatrische stoornissen.

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

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

In kort durende klinische studies bij patiënten met ernstige depressieve episodes bij bipolaire stoornis werd een verhoogd risico op suïcide gerelateerde gebeurtenissen waargenomen bij jongvolwassenen, jonger dan 25 jaar, die werden behandeld met quetiapine in vergelijking tot degenen die werden behandeld met placebo (respectievelijk 3,0% versus 0%). 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

Gezien de waargenomen risico op verslechtering van hun metabole profiel, met inbegrip van veranderingen in gewicht, bloedglucose (zie hyperglykemie) en lipiden, welke zijn waargenomen in klinische studies, dienen de metabole parameters van patiënten te worden beoordeeld op het moment van de start van de behandeling en veranderingen in deze parameters moeten regelmatig worden gecontroleerd tijdens de behandeling. Verslechtering van deze parameters dienen 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 depressieve episodes bij bipolaire stoornis en unipolaire depressie (zie rubriek 4.8 en 5.1).

Het gebruik van quetiapine is geassocieerd met de ontwikkeling van acathisie, gekenmerkt door een subjectief onplezierige of beangstigende rusteloosheid en drang om veel te bewegen, gecombineerd met de onmogelijkheid om stil te zitten of te staan. Het is het meest waarschijnlijk dat dit in de eerste weken van de behandeling plaatsvindt. Bij patiënten die deze symptomen ontwikkelen, kan ophogen 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 geassocieerd met slaperigheid en gerelateerde symptomen, zoals sedatie (zie rubriek 4.8). In klinische studies naar de behandeling van patiënten met bipolaire depressie, begon dit doorgaans binnen de eerste 3 dagen van de behandeling en was de intensiteit voornamelijk mild tot matig. Patiënten die slaperigheid ervaren van ernstige intensiteit kunnen vaker contact nodig hebben voor een minimale periode van 2 weken vanaf het begin van de slaperigheid of tot de symptomen verbeteren, of het stoppen van de behandeling kan worden overwogen.

Orthostatische hypotensie

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

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

Slaapapneusyndroom

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

Convulsies

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

Maligne neurolepticasyndroom

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

Serotoninesyndroom

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

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

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

Ernstige neutropenie en agranulocytose

In klinische studies met quetiapine is ernstige neutropenie (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. Post-marketing gegevens laten enkele fatale gevallen. Mogelijke risicofactoren voor neutropenie zijn een pre-existerende lagere telling van witte bloedcellen en een voorgeschiedenis van geneesmiddel geïnduceerde neutropenie. Echter, enkele gevallen deden zich voor bij patiënten zonder 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 deze boven $1,5 \times 10^9/l$ is) (zie rubriek 5.1).

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

Patiënten moet worden geadviseerd om verschijnen van/symptomen die overeenkomen met agranulocytose of infectie (bijvoorbeeld koorts, zwakte, lethargie, of een zere keel) op elk mogelijk moment tijdens de behandeling met Quetiapine Retard Viatris onmiddellijk te melden. Bij deze patiënten moeten een leukocyten telling en een absoluut aantal neutrofielen telling onmiddellijk worden uitgevoerd, vooral in de afwezigheid van predisponerende factoren.

Anticholinergische (muscarine) effecten

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

Interacties

Zie rubriek 4.5.

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

Gewicht

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

Hyperglykemie

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

Lipiden

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

QT-verlenging

Quetiapine werd niet in verband gebracht met een aanhoudende verlenging van absolute QT intervallen in klinisch onderzoek en bij gebruik volgens de SmPC. In post-marketing werd QT-verlenging gemeld bij quetiapine binnen de therapeutische doses (zie rubriek 4.8) en bij overdosering (zie rubriek 4.9). Zoals bij andere antipsychotica is voorzichtigheid geboden wanneer quetiapine voorgeschreven wordt bij patiënten met cardiovasculaire aandoeningen of QT-verlenging in de familie anamnese. Tevens is voorzichtigheid geboden wanneer quetiapine wordt voorgeschreven bij zowel geneesmiddelen waarvan bekend is dat deze het QT-interval verlengen, als bij andere neuroleptica, in het bijzonder bij ouderen, bij patiënten met congenitaal lang QT syndroom, congestief hartfalen, hypertrofie van het hart, hypokaliëmie of hypomagnesiëmie (zie rubriek 4.5).

Cardiomyopathie en Myocarditis

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

Ernstige cutane bijwerkingen

Ernstige cutane bijwerkingen (SCAR's), waaronder het Stevens-Johnson-syndroom (SJS), Toxische Epidermale Necrolyse (TEN), Acute Gegeneraliseerde Exanthemateuze Pustulosis (AGEP), Erythema Multiforme (EM) en geneesmiddelrash met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, zijn zeer zelden gemeld tijdens de behandeling met quetiapine. SCAR's doen zich meestal voor bij een of meer van de volgende symptomen: uitgebreide huiduitslag die jeukend kan zijn of gepaard kan gaan met puisten, exfoliatieve dermatitis, koorts,

lymfanademopathie en mogelijke eosinofilie of neutrofilie. De meeste van deze reacties traden op binnen 4 weken na het starten van de behandeling met quetiapine, sommige DRESS-reacties traden op binnen 6 weken na het starten van de behandeling met quetiapine. Als er tekenen en symptomen verschijnen die duiden op deze ernstige huidreacties, moet er direct met quetiapine worden gestopt en moet een alternatieve behandeling worden overwogen.

Staken van de therapie

Acute ontweningsverschijnselen, zoals slapeeloosheid, misselijkheid, hoofdpijn, diarree, braken, duizeligheid en prikkelbaarheid zijn beschreven na abrupt staken van Quetiapine. Het wordt geadviseerd om geleidelijk te stoppen over een periode van ten minste 1 tot 2 weken (zie rubriek 4.8).

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 voorgeschiedenis van alcohol- of drugsmisbruik.

Oudere patiënten met aan dementie gerelateerde psychose

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

Een bijna 3-voudig verhoogd risico op cerebrovasculaire bijwerkingen werd gezien in gerandomiseerd placebogecontroleerd onderzoek met enkele atypische antipsychotica in een demente populatie. Het mechanisme achter dit verhoogde risico is niet bekend. Een verhoogd risico kan niet worden uitgesloten voor andere antipsychotica of andere patiëntenpopulaties. Quetiapine dient met voorzichtigheid te worden toegepast bij patiënten met risicofactoren voor een beroerte.

In een meta-analyse van atypische antipsychotische geneesmiddelen is gemeld dat oudere patiënten met dementie gerelateerde psychose een verhoogd risico hebben op overlijden vergeleken met placebo. In twee 10-weken-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 stierven aan een verscheidenheid van oorzaken die consistent waren met 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 is gemeld bij quetiapine (zie rubriek 4.8). Quetiapine dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een verhoogd risico op aspiratiepneumonie.

Obstipatie en darmobstructie

Obstipatie is een risicofactor voor darmobstructie. Obstipatie en darmobstructie zijn gemeld bij quetiapine (zie rubriek 4.8 bijwerkingen). Dit bevat ook fatale rapporten bij patiënten met een hoger risico op darmobstructie, inclusief diegenen die meerdere co-medicamenten die een darmmotiliteit verminderen gebruiken en/of diegenen die de symptomen van obstipatie niet melden.

Veneuze trombo-embolie

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

Pancreatitis

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

Aanvullende informatie

Gegevens van quetiapine in combinatie met natriumvalproaat of lithium bij acute, matige tot ernstige manische episodes, zijn beperkt; de combinatietherapie werd echter goed verdragen (zie rubrieken 4.8 en 5.1). De gegevens toonden een additief effect aan in week 3.

Lactose

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

Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen “natrium-vrij” is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

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

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

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

In een multiple dose onderzoek bij patiënten naar de farmacokinetiek van quetiapine voor en tijdens behandeling met carbamazepine (een bekende inductor van leverenzymen), verhoogde gelijktijdige toediening van carbamazepine de klaring van quetiapine aanzienlijk. Deze verhoogde klaring verminderde de systemische blootstelling aan quetiapine (gemeten als AUC) tot gemiddeld 13% van de blootstelling van quetiapine alleen, hoewel bij sommige patiënten een groter effect werd gezien. Ten gevolge van deze interactie kunnen lagere plasmaconcentraties voorkomen, hetgeen de werkzaamheid van de behandeling met quetiapine zou kunnen beïnvloeden. Gelijktijdige toediening van quetiapine en fenytoïne (een andere inductor van microsomale enzymen) leidde tot een sterk verhoogde klaring van quetiapine met circa 450%. Bij patiënten die een leverenzym inductor krijgen, dient de behandeling met quetiapine alleen gestart te worden indien de behandelend arts van oordeel is dat de voordelen van quetiapine opwegen tegen de risico's van het staken van de leverenzym inductor. Het is belangrijk dat elke verandering van de inductor geleidelijk plaatsvindt en indien nodig, vervangen wordt door een niet-inductor (bijvoorbeeld natriumvalproaat) (zie ook rubriek 4.4).

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

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

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

Gelijktijdige toediening van quetiapine heeft geen invloed op de farmacokinetiek van lithium.

In een 6 weken durende gerandomiseerde studie met lithium en quetiapine in vergelijking met placebo en quetiapine bij patiënten met acute manie, werd een hogere incidentie gezien van extrapiramidale gerelateerde voorvallen (met name tremor), slaperigheid en gewichtstoename bij de groep die lithium als toevoeging kreeg in vergelijking met de groep die placebo als toevoeging kreeg (zie rubriek 5.1).

Bij gelijktijdige toediening werd de farmacokinetiek van natriumvalproaat en quetiapine niet in klinisch relevante mate gewijzigd. Een hogere incidentie van leukopenie en neutropenie kwam voor in de combinatiegroep versus de monotherapie groepen in een retrospectief onderzoek met kinderen en adolescenten die valproaat, quetiapine, of beide middelen ontvingen.

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

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

Er zijn meldingen van vals-positieve resultaten van enzym-immunoassays voor methadon en tricyclische antidepressiva bij patiënten die quetiapine gebruikten. Aanbevolen wordt om twijfelachtige resultaten van immuno-assays door een geschikte chromatografische techniek te laten bevestigen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Eerste trimester

De matige hoeveelheid gepubliceerde gegevens van blootstelling tijdens de zwangerschap (dus tussen 300-1000 zwangerschapsuitkomsten), met inbegrip van individuele rapporten en een aantal observationele studies suggereren geen verhoogd risico op misvormingen als gevolg van de behandeling. Echter, op basis van alle beschikbare gegevens, kan een definitieve conclusie niet worden getrokken. Dierproeven hebben reproductieve toxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Daarom moet quetiapine alleen worden gebruikt tijdens de zwangerschap als 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 duur. Er zijn meldingen van agitatie, hypertonie, hypotonie, tremor, slaperigheid, ademnood of voedingsstoornis. Pasgeborenen moeten daarom nauwlettend worden gecontroleerd.

Borstvoeding

Gebaseerd op de zeer beperkte hoeveelheid gegevens uit gepubliceerde rapporten over quetiapine uitscheiding in de moedermelk, lijkt de uitscheiding van quetiapine bij therapeutische doses inconsistent te zijn. Door gebrek aan betrouwbare gegevens moet een beslissing genomen worden om

de borstvoeding te staken of om de behandeling met quetiapine, rekening houdende met het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van de behandeling voor de vrouw, stop te zetten.

Vruchtbaarheid

De effecten van quetiapine op de menselijke vruchtbaarheid is niet beoordeeld. Effecten met betrekking tot verhoogde prolactine niveaus werden waargenomen bij ratten, maar deze zijn niet direct relevant voor de mens (zie rubriek 5.3 Gegevens uit het preklinisch).

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

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

4.8 Bijwerkingen

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

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

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

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

	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
<i>Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen</i>	Afname van hemoglobine ²²	Leukopenie ^{1,28} , afname van het aantal neutrofielen, eosinofielen verhoogd ²⁷	Neutropenie 1, Trombocytopenie, anemie, afname van het aantal bloedplaatjes ¹³	Agranulocytose ²⁶		
<i>Immuunsysteem-aandoeningen</i>			Overgevoeligheid (inclusief allergische huidreacties)		Anafylactische reactie ⁶	
<i>Endocriene aandoeningen</i>		Hyperprolactinemie ¹⁵ , afname van totaal T ₄ ²⁴ , afname van vrij T ₄ ²⁴ , afname van totaal T ₃ ²⁴ , verhoging van TSH ²⁴	Afname van vrij T ₃ ²⁴ , hypothyreoïdie ²¹		Antidiuretisch hormoonsecretiedeficiëntie	
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>	Verhoging van serumtriglyceridewaarden ^{10, 30} , verhoging van totaal cholesterol (voornamelijk LDL cholesterol)	Verhoogde eetlust, bloedglucose verhoogd tot hyperglykemische waarden ^{6, 30}	Hyponatriëmie ¹⁹ , diabetes mellitus ^{1,5} Verergering van reeds bestaande diabetes	Metabool syndroom ²⁹		

	11, 30, verlaging van HDL cholesterol 17, 30, gewichtstoename 8, 30					
<i>Psychische stoornissen</i>		Abnormale dromen en nachtmerries, suïcidale ideatie en suïcidaal gedrag ²⁰		Somnambulisme en gerelateerde reacties zoals praten in de slaap en de slaap gerelateerde eetstoornis		
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	Duizeligheid ^{4, 16} , slaperigheid ^{2, 16} , hoofdpijn, extrapiramidale symptomen ^{1, 21}	Dysartrie	Convulsie ¹ , Rusteloze-benensyndroom, tardieve dyskinesie ^{1, 5} , Syncope ^{4, 16} , Verwarring			
<i>Oogaandoeningen</i>		Wazig zien				
<i>Hartaandoeningen</i>		Tachycardie ^{4, 23} , palpities	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	Rinitis			
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>	Droge mond	Obstipatie, dyspepsie, braken ²⁵	Dysfagie ⁷	Pancreatitis ¹ , darmobstructie/ ileus		
<i>Lever- en galaandoeningen</i>		Verhoging van serum alanineaminotransferase (ALAT) ³ , verhoging van gamma-GT-waarden	Verhoging van serum aspartaataminotransferase (ASAT) ³	Geelzucht ⁵ , hepatitis		
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>					Angiooedeem ⁵ , Stevens-Johnson-syndroom ⁵	Toxische epidermale necrolyse, erythema multiforme, Acute Gegeneraliseerde exanthemateuze pustulosis (AGEP), geneesmiddelenrash met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), Cutane vasculitis
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</i>					Rhabdomyolyse	
<i>Nier- en urineweg-</i>			Urineretentie			

<i>aandoeningen</i>						
<i>Zwangerschap, perinatale periode en puerperium</i>						Neonataal ontwenningssyndroom ³¹
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>			Seksuele disfunctie	Priapisme, gallactorroe, opzwellen van de borst, verstoorde menstruatie		
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	Ontwenningverschijnselen (na staken van de therapie) ¹	Milde asthenie, perifeer oedeem, prikkelbaarheid, pyrexie		Maligne neurolepticasyndroom ¹ , hypothermie		
<i>Onderzoeken</i>				Verhoging van bloedcreatinefosfokinase ¹⁴		

- (1) Zie rubriek 4.4.
- (2) Slaperigheid kan ook voorkomen, meestal gedurende de eerste twee behandelingsweken, maar verdwijnt in het algemeen bij voortzetting van de therapie met quetiapine.
- (3) Asymptomatische verhogingen (verschuiving van normaal tot >3X ULN op elk tijdstip) van serumtransaminase (ALT, AST) of gamma-GT-waarden zijn waargenomen bij enkele patiënten die quetiapine kregen toegediend. Deze verhogingen waren gewoonlijk reversibel bij voortzetten van behandeling met quetiapine.
- (4) Zoals met andere antipsychotica met α_1 -adrenerge blokkerende activiteit kan quetiapine vaak orthostatische hypotensie induceren, geassocieerd met duizeligheid, tachycardie en, bij sommige patiënten, syncope, met name tijdens de initiële dosistitratie (zie rubriek 4.4).
- (5) De berekening van de frequentie van deze bijwerkingen zijn alleen verkregen uit postmarketing gegevens.
- (6) Nuchtere bloedglucose ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l) of niet nuchtere bloedglucose ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) bij ten minste 1 bepaling.
- (7) Een toename in het optreden van dysfagie bij quetiapine ten opzichte van placebo werd alleen waargenomen in de klinische studies naar bipolaire depressie.
- (8) Gebaseerd op >7% toename in lichaamsgewicht ten opzichte van de uitgangswaarde. Komt voornamelijk voor bij volwassenen in de eerste weken van de behandeling.
- (9) De volgende ontwenningverschijnselen zijn het meest frequent waargenomen bij acute placebogecontroleerde, monotherapie klinische studies, waarin ontwenningverschijnselen 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) of ≥ 150 mg/dL ($\geq 1,694$ mmol/L) (patiënten < 18 jaar) bij ten minste 1 bepaling.
- (11) Cholesterol ≥ 240 mg/dl ($\geq 6,2064$ mmol/l) (patiënten ≥ 18 jaar) of ≥ 200 mg/dL ($\geq 5,172$ mmol/L) (patiënten < 18 jaar) bij ten minste 1 bepaling. Een verhoging in LDL-cholesterol van ≥ 30 mg/dl ($\geq 0,769$ mmol/l) is zeer vaak waargenomen. De gemiddelde verandering bij patiënten met deze verhoging was 41,7 mg/dl ($\geq 1,07$ mmol/l).
- (12) Zie tekst hieronder.
- (13) Bloedplaatjes $\leq 100 \times 10^9/l$ bij ten minste 1 bepaling.
- (14) Gebaseerd op bijwerkingen rapportages vanuit klinisch onderzoek van bloed creatinefosfokinaseverhoging niet geassocieerd met maligne neurolepticasyndroom.
- (15) Prolactinespiegels (patiënten >18 jaar): >20 $\mu\text{g/l}$ (>869,56 pmol/l) bij mannen; >30 $\mu\text{g/l}$ ($\geq 1304,34$ pmol/l) bij vrouwen op elk tijdstip.
- (16) Kan leiden tot vallen.

- (17) HDL-cholesterol: mannen <40 mg/dl (1,025 mmol/l); vrouwen <50 mg/dl (1,282 mmol/l).
- (18) Incidentie van patiënten met een QTc-verschuiving van <450 ms tot ≥ 450 ms met een toename van ≥ 30 ms. In placebogecontroleerde onderzoeken met quetiapine was de gemiddelde verandering en de incidentie van patiënten met een verschuiving naar een klinisch significant niveau vergelijkbaar voor quetiapine en placebo.
- (19) Verschuiving van >132 mmol/L naar ≤ 132 mmol/L in ten minste 1 geval.
- (20) Gevallen van suïcidale ideatie en suïcidaal gedrag zijn gemeld tijdens de quetiapine behandeling of direct na het stoppen van de behandeling (zie rubrieken 4.4. en 5.1)
- (21) Zie rubriek 5.1.
- (22) Verlaagd hemoglobine naar ≤ 13 g/dL (8.07 mmol/L) mannen, ≤ 12 g/dL (7,45 mmol/L) vrouwen bij tenminste één bepaling trad op bij 11% van de quetiapine patiënten in alle studies inclusief open label verlengingen. Voor deze patiënten was de gemiddelde maximale hemoglobine afname op enig moment -1,5 g/dL.
- (23) Deze meldingen traden vaak op in samenhang met tachycardie, duizeligheid, orthostatische hypotensie en/of onderliggende cardiale/respiratoire aandoeningen.
- (24) Gebaseerd op verschuivingen van de normale basislijn naar klinisch relevante waarden in elke post-basislijn in alle studies. Verschuivingen van totaal T4, vrij T4, totaal T3 en vrij T3 werden gedefinieerd als <0,8 x LLN (pmol/L) en verschuiving in TSH is >5 mIU/L op elk moment.
- (25) Gebaseerd op de toegenomen frequentie van braken bij ouderen (≥ 65 jaar).
- (26) Gebaseerd op verschuiving van neutrofielen van $\geq 1,5 \times 10^9/L$ op de basislijn tot $0,5 \times 10^9/L$ op elk moment tijdens de behandeling en gebaseerd op patiënten met ernstige neutropenie (< $0,5 \times 10^9/l$) en infectie bij alle klinische studies met quetiapine (zie rubriek 4.4).
- (27) Gebaseerd op verschuivingen van de normale basislijn naar potentiële klinisch relevante waarden op elk moment in post-basislijn in alle studies. Verschuiving in eosinofielen zijn gedefinieerd als $> 1 \times 10^9$ cellen/L bij elke bepaling.
- (28) Gebaseerd op verschuivingen van de normale basislijn naar potentiële klinisch relevante waarden op elk moment in post-basislijn in alle studies. Verschuiving in WBC-s zijn gedefinieerd als $\leq 3 \times 10^9$ cellen/L bij elke bepaling.
- (29) Gebaseerd op bijwerkingenmeldingen van het metabool syndroom in alle klinische studies met quetiapine.
- (30) Bij sommige patiënten, werd in klinische studies een verslechtering gezien van meer dan één van de metabole factoren gewicht, bloedglucose en lipiden (zie rubriek 4.4).
- (31) Zie rubriek 4.6
- (32) Kan optreden tijdens de start of beginperiode van de behandeling en wordt geassocieerd met hypotensie en/of syncope. De frequentie is gebaseerd op meldingen van bijwerkingen als bradycardie en aanverwante symptomen vanuit alle klinische studies met quetiapine.
- (33) Gebaseerd op één retrospectieve niet-gerandomiseerde epidemiologische studie.

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

Er zijn bij gebruik van antipsychotica gevallen van veneuze trombo-embolie gemeld, waaronder gevallen van longembolie en diepe veneuze trombose.

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

Pediatrische patiënten

Bij kinderen en adolescenten dient rekening te worden gehouden met dezelfde bijwerkingen, zoals die hierboven beschreven zijn voor volwassenen. De volgende tabel geeft een overzicht van de bijwerkingen die met een hogere frequentie voorkomen bij kinderen en adolescenten (10-17 jaar) dan in de volwassen populatie of bijwerkingen die niet geïdentificeerd zijn voor de volwassen populatie.

Tabel 2 Bijwerkingen bij kinderen en adolescenten die in verband zijn gebracht met de

behandeling met quetiapine en die in een hogere frequentie voorkomen dan bij volwassenen of niet gezien zijn bij de volwassen patiënt.

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

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

- (1) Prolactinespiegels (patiënten <18 jaar): >20 $\mu\text{g/l}$ ($>869,56$ pmol/l) bij mannen; $>26\mu\text{g/l}$ ($\geq 1130,428$ pmol/l) bij vrouwen op elk tijdstip. Minder dan 1% van de patiënten had een verhoging van de prolactinespiegel >100 $\mu\text{g/l}$.
- (2) Gebaseerd op verschuivingen boven klinisch significante drempels (overgenomen van de National Institute of Health criteria) of verhogingen >20 mmHg voor systolische of >10 mmHg voor diastolische bloeddruk in twee acute (3-6 weken) placebogecontroleerde onderzoeken bij kinderen en adolescenten.
- (3) NB: De frequentie komt overeen met de geobserveerde frequentie bij volwassenen, maar bij kinderen en adolescenten kan het geassocieerd zijn met een ander klinisch beeld dan bij volwassenen.
- (4) Zie rubriek 5.1.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: www.lareb.nl).

4.9 Overdosering

Symptomen

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

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

Behandeling van een overdosering

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

Gebaseerd op gepubliceerde literatuur kunnen patiënten met delirium en agitatie en een duidelijk

anticholinergisch syndroom worden behandeld met 1-2 mg fysostigmine (met continue ECG-monitoring). Dit wordt niet aanbevolen als standaard behandeling, vanwege de mogelijk negatieve effecten van fysostigmine op de cardiale geleiding. Fysostigmine kan worden gebruikt als er geen ECG afwijkingen zijn. Gebruik fysostigmine niet in geval van dysritmiën, enige vorm van hartblok of QRS verwijding.

Hoewel het verhinderen van absorptie bij overdosering niet is onderzocht, kan het spoelen van de maag geïndiceerd zijn bij ernstige vergiftigingen en indien mogelijk binnen 1 uur na inname. De toediening van geactiveerde kool dient te worden overwogen.

In het geval van een quetiapine overdosering, moet een refractoire hypotensie behandeld worden met daartoe geschikte maatregelen zoals intraveneuze vloeistoffen en/of sympaticomimetica. Epinefrine en dopamine moeten vermeden worden, aangezien bètastimulatie de hypotensie kan verergeren door de quetiapine geïnduceerde alfa-blokkade.

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Zenuwstelsel. Neuroleptica; Diazepinen, oxazepinen, thiazepinen en oxepinen. ATC-code: N05A H04

Werkingsmechanisme

Quetiapine is een atypisch antipsychoticum. Quetiapine en de actieve menselijke plasmametabooliet, norquetiapine gaan een interactie aan met een breed spectrum van neurotransmitterreceptoren. Quetiapine en norquetiapine vertonen affiniteit voor serotonine (5HT₂)-receptoren en dopamine D₁- en dopamine 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 benzodiazepine-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. adrenerge α₂-receptoren en een matige tot hoge affiniteit op verschillende muscarinereceptoren Remming van NET en partiële agonist actie op 5HT_{1A} locaties door norquetiapine kan bijdragen aan de therapeutische werkzaamheid quetiapine als een antidepressivum.

Farmacodynamische effecten

Quetiapine is werkzaam in testen voor antipsychotische activiteit, zoals geconditioneerde vermijding ("conditioned avoidance"). Zoals uit gedragsmetingen en elektrofysiologische metingen bleek, blokkeert quetiapine ook de werking van dopamine-agonisten, terwijl het de dopamine-metabooliet concentraties doet stijgen, hetgeen een neurochemische parameter is voor D₂-receptor blokkade.

Quetiapine is anders dan de typische antipsychotica en heeft een atypisch profiel in EPS voorspellende preklinische testen. Quetiapine veroorzaakt geen dopamine D₂-receptor overgevoeligheid na chronische toediening. Quetiapine veroorzaakt slechts lichte katalepsie bij doses waarbij de dopamine D₂-receptor effectief geblokkeerd is. Quetiapine vertoont selectiviteit voor het limbisch systeem door een depolarisatieblokkade te veroorzaken van de mesolimbische maar niet de nigrostriatale dopaminebevattende neuronnen na chronische toediening. Quetiapine vertoont een minimale neiging tot

het veroorzaken van dystonie in haloperidol gesensibiliseerde of geneesmiddelnáieve Cebus apen na acute en chronische toediening. (zie rubriek 4.8).

Klinische effectiviteit

Schizofrenie

In drie placebo-gecontroleerde klinische studies bij patiënten met schizofrenie, met variabele doseringen quetiapine, waren er geen verschillen tussen de met quetiapine en placebo behandelde groepen in de incidentie van EPS of gelijktijdig gebruik van anticholinergica. Een placebo-gecontroleerde studie die een vaste doses quetiapine over het bereik van 75 tot 750 mg/dag evalueerde toonde geen bewijs van een toename van EPS of gelijktijdig gebruik van anticholinergica. De langetermijn werkzaamheid van quetiapine in de preventie van een terugval voor schizofrenie is niet vastgesteld in geblindeerd klinisch onderzoek. In open-label onderzoeken bij patiënten met schizofrenie was quetiapine effectief in het handhaven van de klinische verbetering bij een continue behandeling van patiënten die een initiële respons vertoonden, wat een langetermijn effectiviteit suggereert.

Bipolaire stoornis

Er waren geen verschillen tussen de met quetiapine en met placebo behandelde groepen in de incidentie van EPS of gelijktijdig gebruik van anticholinergica in vier placebogecontroleerde klinische onderzoeken, twee elk als monotherapie en als aanvullende therapie met lithium of natriumvalproaat, met doses van quetiapine tot 800 mg/dag voor de behandeling van bipolaire mania.

In twee monotherapie-onderzoeken naar de behandeling van matige tot ernstige manische episodes werd aangetoond dat quetiapine beter was dan placebo in het verminderen van manische symptomen na 3 en 12 weken. Er zijn geen gegevens van langetermijnstudies om de werkzaamheid aan te tonen in het voorkomen van opvolgende manische of depressieve episodes. Er zijn beperkte gegevens van quetiapine in combinatie met natriumvalproaat of lithium bij acute, matige tot ernstige manische episodes in week 3 en 6; de combinatietherapie werd echter goed verdragen. De gegevens toonden een additief effect aan in week 3. Een tweede studie toonde in week 6 geen additief effect aan. De gemiddelde mediane dosering van vorige week van quetiapine responders was ongeveer 600 mg en ongeveer 85% van de responders waren in het dosisbereik van 400 tot 800 mg per dag.

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

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

Twee studies naar de preventie van recidieven evalueerden quetiapine in combinatie met stemmingsstabilisatoren bij patiënten met manische, depressieve of gemengde stemmings-episodes. De combinatietherapie met quetiapine was superieur aan monotherapie met stemmingsstabilisatoren in het verlengen van de tijd tot een recidief van een stemmingsstoornis (manisch, depressief of gemengd). Quetiapine werd twee keer per dag gegeven, tot een totaal van 400 mg tot 800 mg per dag als combinatietherapie met lithium of valproaat.

In een 6 weken durende gerandomiseerde studie met lithium en quetiapine met verlengde afgifte in vergelijking met placebo en quetiapine met verlengde afgifte bij volwassen patiënten met acute manie, was het verschil in gemiddelde verbetering op de YMRS tussen de groep die lithium als toevoeging kreeg en de groep die placebo als toevoeging kreeg 2,8 punten, en het verschil in % responders

(gedefinieerd als 50% verbetering vanaf baseline op de YMRS) was 11% (79% in de groep die lithium als toevoeging kreeg versus 68% in de groep die placebo als toevoeging kreeg).

In een langetermijnstudie (tot een behandelingsduur van 2 jaar) naar de preventie van recidieven bij patiënten met manische, depressieve of gemengde stemmingsepisodes bleek quetiapine superieur aan placebo in het verlengen van de tijd tot een recidief van enige stemmingsstoornis (manisch, gemengd of depressief), bij patiënten met een bipolaire-I-stoornis. Het aantal patiënten met een stemmingsstoornis was respectievelijk 91 (22,5%) in de quetiapinegroep, 208 (51,5%) in de placebogroep, en 95 (26,1%) in de groep patiënten die met lithium werd behandeld. Bij het vergelijken van voortgezette behandeling met quetiapine en overschakeling naar lithium bij patiënten die positief reageerden op quetiapine, toonden de resultaten geen relatie aan tussen overschakeling naar behandeling met lithium en een toename van de tijd tot recidief van een stemmingsstoornis.

Klinisch onderzoek heeft aangetoond dat quetiapine werkzaam is bij schizofrenie en manie bij tweemaal daagse inname, ook al heeft quetiapine een farmacokinetische halfwaardetijd van ongeveer 7 uur. Dit wordt verder onderbouwd door de gegevens verkregen met behulp van positron emissie tomografie (PET), welke voor quetiapine aantoonde dat 5HT₂- en D₂-receptoren gedurende 12 uur bezet blijven. De veiligheid en werkzaamheid van doses groter dan 800 mg/dag zijn nog niet vastgesteld.

Klinische veiligheid

In kortetermijn, placebogecontroleerde klinische onderzoeken bij schizofrenie en bipolaire manie was de verzamelde incidentie van extrapiramidale symptomen gelijk aan die bij placebo (schizofrenie: 7,8% voor quetiapine en 8,0% voor placebo; bipolaire manie: 11,2% voor quetiapine en 11,4% voor placebo). Hogere aantallen extrapiramidale symptomen zijn waargenomen bij patiënten behandeld met quetiapine vergeleken met placebobebehandelde patiënten in kortetermijn, placebogecontroleerde studies met MDD en bipolaire depressie. In kortetermijn, placebogecontroleerde bipolaire depressie studies was de verzamelde incidentie van extrapiramidale symptomen 8,9% voor quetiapine ten opzichte van 3,8% voor placebo. In kortetermijn, placebogecontroleerde monotherapie klinische studies bij unipolaire depressie was de verzamelde incidentie van extrapiramidale symptomen 5,4% voor quetiapine met verlengde afgifte 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 met verlengde afgifte en 2,3% voor placebo. Bij zowel bipolaire depressie als MDD, was de incidentie van de individuele bijwerkingen (bijvoorbeeld acathisie, extrapiramidale stoornis, tremor, dyskinesie, dystonie, rusteloosheid, ongewenste spiercontracties, psychomotorische hyperactiviteit en spierstijfheid) over het algemeen laag was en in geen enkele behandelgroep boven de 4% uitkwam.

In kortetermijn, placebogecontroleerde studies (durende van 3 tot 8 weken) met een vaste dosering (50 mg/dag tot 800 mg/dag) was de gemiddelde gewichtstoename bij met quetiapine behandelde patiënten 0,8 kg voor de 50 mg dagelijkse dosering tot 1,4 kg voor de 600 mg dagelijkse dosering (met minder toename voor de 800 mg dagelijkse dosering) ten opzichte van 0,2 kg voor de met placebo behandelde patiënten. Het percentage van met quetiapine behandelde patiënten met een toename van >7% lichaamsgewicht varieerde van 5,3% voor 50 mg dagelijkse dosering tot 15,5% voor de 400 mg dagelijkse dosering (met minder toename voor de 600 en 800 mg dagelijkse dosering) ten opzichte van 3,7% voor de met placebo behandelde patiënten.

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

gewichtstoename ($\geq 7\%$) aan het eind van de behandeling in vergelijking met patiënten die placebo als toevoeging kregen (4,7%).

Langeretermijnstudies naar de preventie van recidieven hadden een open-label periode (van 4 tot 36 weken) waarin patiënten werden behandeld met quetiapine, gevolgd door een gerandomiseerd staken van de therapie waarin patiënten werden gerandomiseerd naar quetiapine of placebo. Voor de patiënten die gerandomiseerd werden naar quetiapine was de gemiddelde gewichtstoename tijdens de open-label periode 2,56 kg en op week 48 van de gerandomiseerde periode was de gemiddelde gewichtstoename 3,22 kg ten opzichte van de open-label baseline. Voor patiënten die gerandomiseerd werden naar placebo was de gemiddelde gewichtstoename tijdens de open-label periode 2,39 kg en op week 48 van de gerandomiseerde periode was de gemiddelde gewichtstoename 0,89 kg ten opzichte van de open-label baseline.

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

In alle kortetermijn placebogecontroleerde klinische monotherapie studies bleek bij patiënten met een neutrofielen-aantal van $\geq 1,5 \times 10^9/l$ bij de nulmeting de incidentie van ten minste één bepaling met een verschuiving in neutrofielen-aantal van $< 1,5 \times 10^9/l$ 1,9% bij patiënten die behandeld werden met quetiapine vergeleken met 1,5% bij de met placebo behandelde patiënten. De incidentie van verschuivingen naar $> 0,5 - < 1,0 \times 10^9/l$ was hetzelfde (0,2%) bij patiënten behandeld met quetiapine en placebobehandelde patiënten. In alle klinische studies (placebogecontroleerd, open-label, active-comparator) bij patiënten met een neutrofielen-aantal van $\geq 1,5 \times 10^9/l$ bij de nul-meting was de incidentie van ten minste één bepaling met een verschuiving in neutrofielen-aantal van $< 1,5 \times 10^9/l$ 2,9% en van $< 0,5 \times 10^9/l$ 0,21% bij patiënten die behandeld werden met quetiapine.

Therapie met quetiapine werd geassocieerd met dosisgerelateerde verlagingen van schildklierhormoonspiegels. De incidentie van veranderingen in TSH was 3,2% bij quetiapine versus 2,7% bij placebo. De incidentie van reciproque, potentieel klinisch relevante veranderingen in zowel T_3 als T_4 en TSH was zelden in deze studies, en de geobserveerde veranderingen in schildklierhormoonspiegels waren niet geassocieerd met klinisch symptomatische hypothyroïdie. De afname in totale en vrije T_4 was maximaal in de eerste 6 weken van de quetiapine behandeling, met geen verdere afname tijdens langetermijn behandeling. In 2/3 van alle gevallen leidde het staken van de therapie tot een omkering van het effect op totaal en vrij T_4 , onafhankelijk van de duur van de behandeling.

Cataracten/lens-opaciteiten

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

Paediatrische populatie

Klinische werkzaamheid

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

In de maniestudie was het verschil in LS gemiddelde verandering van baseline in YMRS totale score (actieve min placebo) -5,21 voor quetiapine 400 mg/dag en -6,56 voor quetiapine 600 mg/dag.

Responder rates (YMRS verbetering $\geq 50\%$) waren 64% voor quetiapine 400 mg/dag, 58% voor 600 mg/dag en 37% in de placebo arm.

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

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

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

Klinische veiligheid

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

Langetermijn klinische veiligheid

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt quetiapine goed geabsorbeerd en uitgebreid gemetaboliseerd. De biologische beschikbaarheid van quetiapine wordt niet significant beïnvloed door gelijktijdige inname met voedsel.

Steady-state molaire piekconcentraties van de actieve metaboliet norquetiapine zijn 35% van die waargenomen bij quetiapine.

De farmacokinetiek van quetiapine en norquetiapine is lineair bij het goedgekeurde dosisbereik.

Distributie

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

Biotransformatie

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

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

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

Quetiapine en verschillende metabolieten hiervan (inclusief norquetiapine) bleken zwakke remmers van humaan cytochroom P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 en 3A4-activiteiten *in vitro*. *In vitro* CYP-remming is slechts waargenomen bij concentraties die ongeveer 5 tot 50 maal hoger zijn dan die bij de mens zijn waargenomen bij een dosisbereik van 300 tot 800 mg/dag. Op basis van deze *in vitro* resultaten is het niet waarschijnlijk dat gelijktijdige toediening van quetiapine met andere geneesmiddelen zal resulteren in een klinisch significante remming door quetiapine van het cytochroom P450-gemedieerde metabolisme van het andere geneesmiddel.

Uit dierstudies blijkt dat quetiapine cytochroom P450-enzymen kan induceren. In een specifieke interactiestudie in psychotische patiënten werd echter geen verhoging van de cytochroom-P450-activiteit gevonden na toediening van quetiapine.

Eliminatie

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

Speciale populaties

Geslacht

De kinetiek van quetiapine verschilt niet tussen mannen en vrouwen.

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

Nierfunctiestoornis

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

Leverfunctiestoornis

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

Pediatrische patienten

Farmacokinetische gegevens zijn verzameld bij 9 kinderen in de leeftijd van 10-12 jaar en bij 12 adolescenten, die een steady-state-behandeling hadden van 400 mg quetiapine tweemaal daags. De dosis-genormaliseerde plasmaspiegels bij steady-state van de uitgangsverbinding, quetiapine, waren bij kinderen en adolescenten (10-17 jaar) over het algemeen gelijk aan die van volwassenen, hoewel de C_{max} bij kinderen aan de bovenkant van de geobserveerde range van volwassenen was. De AUC en C_{max} voor de actieve metaboliet, norquetiapine, waren hoger, respectievelijk ongeveer 62% en 49% bij kinderen (10-12 jaar), en 28% en 14% bij adolescenten (13-17 jaar) in vergelijking met volwassenen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er was geen bewijs voor genotoxiciteit in een serie *in vitro* en *in vivo* genotoxiciteitsonderzoeken.

Bij proefdieren werden bij een klinisch relevant blootstellingniveau de volgende afwijkingen gezien, die vooralsnog niet bevestigd zijn in het langdurig klinisch onderzoek:
bij ratten is pigmentdepositie in de schildklier waargenomen; bij Cynomolgus-apeen zijn folliculaire schildklier hypertrofie, een daling in plasma T3 waarden, een verminderde hemoglobineconcentratie en een verlaging van de rode en witte bloedcellaantallen waargenomen; en bij honden lensopaciteit en cataracten. (voor Cataracten/lens-opaciteiten, zie rubriek 5.1)

In een embryofoetale toxiciteitonderzoek bij konijnen was de foetale incidentie van carpale/tarsale flexura verhoogd. Dit effect ontstond in de aanwezigheid van openlijke maternale effecten zoals verminderde toename van lichaamsgewicht. Deze effecten werden zichtbaar bij maternale blootstellingniveaus van ongeveer 4 keer de humane maximale therapeutisch dosis. De relevantie van deze bevinding voor de mens is niet bekend.

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Lactosemonohydraat
Microkristallijne cellulose
PovidonMagnesiumstearaat
Natriumzetmeelglycolaat (Type A)
Calciumwaterstoffosfaatdihydraat

Tabletomhulling

Hypromellose
Titaniumdioxide (E171)

Tevens bevat de 25 mg tablet:

Macrogol 400
Rood ijzeroxide (E172)

Tevens bevat de 100 mg tablet:

Macrogol 6000
Geel ijzeroxide (E172)
Talk

Tevens bevat de 150 mg tablet:

Macrogol 400
Geel ijzeroxide (E172)
Zwart ijzeroxide (E172)
Polysorbaat 80

Tevens bevatten de 200 mg en 300 mg tabletten:

Macrogol 400
Polysorbaat 80

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PVdC aluminium blisterverpakkingen

1, 3, 6, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 tabletten per verpakking.

Alleen voor 25 mg tabletten: geperforeerde eenheidsdosis blisterverpakkingen van 6x1 tabletten.

Alleen voor 25 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg tabletten: geperforeerde eenheidsdosis blisterverpakkingen van 60x1 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

HDPE-tablettencontainers met PP-dop

60, 84, 90, 98, 100, 250, 500, 1000 tabletten per tablettencontainer.

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

Viatris Ltd
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Ierland

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

RVG 104453 Quetiapine Viatris 25 mg
RVG 104455 Quetiapine Viatris 100 mg
RVG 104456 Quetiapine Viatris 150 mg
RVG 104457 Quetiapine Viatris 200 mg
RVG 104458 Quetiapine Viatris 300 mg

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

13 augustus 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.5: 25 juni 2024.