

|                                                                                                                      |                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Quetiapine Aurobindo 25, 100, 200, 300 mg, filmomhulde tabletten</b><br><b>RVG 105399, 105401, 105403, 105404</b> |  |
| <b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information                                               |                                                                                     |
| <b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>                                                                    | Rev.nr. 2407      Pag. 1 van 28                                                     |

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet van 25 mg bevat 25 mg quetiapine (als quetiapinefumaraat).  
Elke filmomhulde tablet van 100 mg bevat 100 mg quetiapine (als quetiapinefumaraat).  
Elke filmomhulde tablet van 200 mg bevat 200 mg quetiapine (als quetiapinefumaraat).  
Elke filmomhulde tablet van 300 mg bevat 300 mg quetiapine (als quetiapinefumaraat).

Hulpstof met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet van 25 mg bevat 5,167 mg lactosemonohydraat  
Elke filmomhulde tablet van 100 mg bevat 20,667 mg lactosemonohydraat  
Elke filmomhulde tablet van 200 mg bevat 41,333 mg lactosemonohydraat  
Elke filmomhulde tablet van 300 mg bevat 62 mg lactosemonohydraat

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Quetiapine Aurobindo 25 mg: Perzik, rond, biconvex, film-omhulde tabletten bedrukt met 'E 52' aan de ene zijde en effen aan de andere zijde.  
Quetiapine Aurobindo 100 mg: Geel, rond, biconvex, film-omhulde tabletten zijn bedrukt met 'E 53' aan de ene zijde en effen aan de andere zijde.  
Quetiapine Aurobindo 200 mg: wit, rond, biconvex, film-omhulde tabletten zijn bedrukt met 'E 55' aan de ene zijde en effen aan de andere zijde.  
Quetiapine Aurobindo 300 mg: Witte, capsule-vormig, biconvex, film-omhulde tabletten zijn bedrukt met 'E 56' aan de ene zijde en effen aan de andere zijde.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Quetiapine is geïndiceerd voor:

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

|                                                                                                                      |                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Quetiapine Aurobindo 25, 100, 200, 300 mg, filmomhulde tabletten</b><br><b>RVG 105399, 105401, 105403, 105404</b> |  |
| <b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information                                               |                                                                                     |
| <b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>                                                                    | Rev.nr. 2407      Pag. 2 van 28                                                     |

behandeling met quetiapine

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Quetiapine Aurobindo 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 werkzame dosisbereik van 300 tot 450 mg/dag. Afhankelijk van de klinische respons en de verdraagbaarheid bij 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 episodes bij bipolaire stoornis*

Voor de behandeling van manische episodes, geassocieerd met 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 werkzame dosis is binnen het bereik van 400 tot 800 mg/dag.

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

Quetiapine dient eenmaal daags ingenomen te worden voor het slapengaan. De totale dagelijkse dosering voor de eerste vier dagen van de behandeling is 50 mg (dag 1), 100 mg (dag 2), 200 mg (dag 3) en 300 mg (dag 4). De 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 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 minimaal 200 mg in overweging kan worden genomen.

#### *Ter voorkoming van een recidief bij patiënten met een bipolaire stoornis*

Ter voorkoming van een recidief van manische, gemengde of depressieve episodes in het kader van bipolaire stoornis, dienen patiënten die reageerden op quetiapine voor een acute behandeling van bipolaire stoornis door te gaan met de behandeling met dezelfde dosis. De dosis kan, binnen een doseringsbereik van 300 mg tot 800 mg/dag

|                                                                                                                      |                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Quetiapine Aurobindo 25, 100, 200, 300 mg, filmomhulde tabletten</b><br><b>RVG 105399, 105401, 105403, 105404</b> |  |
| <b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information                                               |                                                                                     |
| <b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>                                                                    | Rev.nr. 2407      Pag. 3 van 28                                                     |

verdeeld in twee giften per dag, worden aangepast afhankelijk van de klinische respons en de verdraagbaarheid van de individuele patiënt. Het is belangrijk dat de laagst mogelijke effectieve dosering wordt gebruikt voor onderhoudsbehandeling.

### Ouderen

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

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

### Pediatrische patiënten

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

#### *Gestoorde nierfunctie*

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

#### *Gestoorde leverfunctie*

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

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor het actieve bestanddeel of één van de hulpstoffen van dit product.

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

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Omdat Quetiapine Aurobindo 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

|                                                                                                                      |                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Quetiapine Aurobindo 25, 100, 200, 300 mg, filmomhulde tabletten</b><br><b>RVG 105399, 105401, 105403, 105404</b> |  |
| <b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information                                               |                                                                                     |
| <b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>                                                                    | Rev.nr. 2407      Pag. 4 van 28                                                     |

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 optraden bij kinderen en adolescenten in vergelijking tot volwassenen (verhoogde eetlust, verhogingen van serum prolactine, braken, rhinitis en syncope) of afwijkende gevolgen kunnen hebben voor kinderen en adolescenten (extrapiramidale symptomen en prikkelbaarheid) en er is één bijwerking geconstateerd die niet eerder in studies met volwassenen was gezien (verhoogde bloeddruk). Veranderingen in schildklierfunctietesten zijn ook waargenomen bij kinderen en adolescenten.

Daarnaast zijn de langetermijnveiligheidsimplicaties bij 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 adolescente patiënten 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 suïcidegerelateerde voorvallen). Dit risico blijft bestaan tot een significante remissie optreedt. Omdat het mogelijk is dat gedurende de eerste paar weken of langer geen verbetering optreedt, moeten patiënten zeer goed gevolgd worden tot een dergelijke verbetering wel optreedt. Algemene klinische ervaring wijst erop dat het risico op suïcide in de vroege stadia van het herstel kan toenemen.

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

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

Van patiënten met een voorgeschiedenis van aan suïcide gerelateerde gebeurtenissen, of patiënten die voorafgaand aan het begin van de behandeling een significante mate van suïcidale ideeën vertonen, is bekend dat ze een groter risico lopen op het ontwikkelen van suïcidale gedachten of suïcidepogingen 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.

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

|                                                                                                                      |                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Quetiapine Aurobindo 25, 100, 200, 300 mg, filmomhulde tabletten</b><br><b>RVG 105399, 105401, 105403, 105404</b> |  |
| <b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information                                               |                                                                                     |
| <b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>                                                                    | Rev.nr. 2407      Pag. 5 van 28                                                     |

op de hoogte worden gebracht van de noodzaak om te letten op elke klinische verergering, suïcidaal gedrag of suïcidale gedachten en ongewone gedragsveranderingen en van de noodzaak om onmiddellijk medisch advies in te winnen als deze symptomen zich voordoen.

In kortere termijn placebogecontroleerde klinische studies bij patiënten met ernstige depressieve episodes bij bipolaire stoornis werd een verhoogd risico op suïcidegerelateerde voorvallen 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

Vanwege het waargenomen risico van verergering van hun metabole profiel, waaronder veranderingen in gewicht, bloedglucose (zie hyperglykemie) en lipiden, dat is waargenomen in klinische studies, dienen de metabole parameters van patiënten beoordeeld te worden bij de start van de behandeling en veranderingen van deze parameters moeten regelmatig gecontroleerd worden gedurende de behandeling. Verslechtering van deze parameters dient op een klinisch verantwoorde wijze behandeld te worden (zie ook rubriek 4.8).

#### Extrapiramidale symptomen

In placebogecontroleerd klinisch onderzoek bij volwassenen was quetiapine geassocieerd met een verhoogde incidentie van extrapiramidale symptomen (EPS) ten opzichte van placebo bij patiënten die behandeld werden voor ernstige depressieve episodes bij bipolaire stoornis (zie 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 tekenen en symptomen van tardieve dyskinesie optreden, dient een reductie van de dosis of het stopzetten van de therapie met quetiapine te worden overwogen. De symptomen van tardieve dyskinesie kunnen verergeren of zelfs ontstaan nadat de behandeling is gestopt (zie rubriek 4.8).

#### Slaperigheid en duizeligheid

Behandeling met quetiapine is geassocieerd met slaperigheid en gerelateerde symptomen, zoals sedatie (zie rubriek 4.8). In klinische studies 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 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.

|                                                                                                                      |                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Quetiapine Aurobindo 25, 100, 200, 300 mg, filmomhulde tabletten</b><br><b>RVG 105399, 105401, 105403, 105404</b> |  |
| <b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information                                               |                                                                                     |
| <b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>                                                                    | Rev.nr. 2407      Pag. 6 van 28                                                     |

### Orthostatische hypotensie

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

Quetiapine dient met voorzichtigheid te worden toegepast bij patiënten met cardiovasculaire ziekten, cerebrovasculaire ziekten, of andere voor hypotensie predisponerende factoren. Dosisreductie of een meer graduele titratie dient te worden overwogen indien orthostatische hypotensie optreedt, vooral bij patiënten met een 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 data beschikbaar over de incidentie van convulsies bij patiënten met een voorgeschiedenis van convulsies. Zoals bij andere antipsychotica wordt voorzichtigheid aangeraden bij de behandeling van patiënten 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 creatine-fosfokinase. In zo'n geval dient de therapie met quetiapine te worden gestaakt en dient een passende medische behandeling te worden gegeven.

### Serotoninesyndroom

Gelijktijdige toediening van Quetiapine met andere serotonerge middelen, zoals MAOremmers, selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's), serotonine-noradrenalineheropnameremmers (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 klinisch studies met quetiapine is ernstige neutropenie (neutrofielen-aantal <0,5 x

|                                                                                                                      |                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Quetiapine Aurobindo 25, 100, 200, 300 mg, filmomhulde tabletten</b><br><b>RVG 105399, 105401, 105403, 105404</b> |  |
| <b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information                                               |                                                                                     |
| <b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>                                                                    | Rev.nr. 2407      Pag. 7 van 28                                                     |

10<sup>9</sup>/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 gebruik deden zich enkele fatale gevallen voor. Mogelijke risicofactoren voor neutropenie zijn een pre-existerende lagere telling van witte bloedcellen en een voorgeschiedenis van door geneesmiddelen 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 x 10<sup>9</sup>/l. Patiënten moeten geobserveerd worden op signalen en symptomen van infectie en het neutrofielen-aantal moet gevolgd worden (totdat 1,5 x 10<sup>9</sup>/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 Seroquel optreden. Bij deze patiënten dient onmiddellijk een WBC-telling gedaan te worden en een absoluut neutrofielen-telling (ANC) uitgevoerd te worden, vooral wanneer predisponerende factoren afwezig zijn.

#### Anticholinergische (muscarine) effecten

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

#### Hyperglykemie

|                                                                                                                      |                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Quetiapine Aurobindo 25, 100, 200, 300 mg, filmomhulde tabletten</b><br><b>RVG 105399, 105401, 105403, 105404</b> |  |
| <b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information                                               |                                                                                     |
| <b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>                                                                    | Rev.nr. 2407      Pag. 8 van 28                                                     |

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

#### Lipiden

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

#### QT-verlenging

Quetiapine werd niet in verband gebracht met een aanhoudende verlenging van absolute QT intervallen in klinisch onderzoek en bij gebruik volgens de SPC tekst. 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 ofwel samen met geneesmiddelen waarvan bekend is dat deze het QT-interval verlengen, ofwel samen met andere neuroleptica, in het bijzonder bij ouderen, bij patiënten met congenitaal lang QT-syndroom, congestief hartfalen, hypertrofie van het hart, hypokaliëmie of hypomagnesiëmie (zie rubriek 4.5).

#### Cardiomyopathie en myocarditis

Cardiomyopathie en myocarditis zijn gemeld in klinische studies en bij post-marketinggebruik (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), acuut gegeneraliseerd pustuleus exantheem (AGEP), erythema multiforme (EM) en geneesmiddeldrash 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 pruritisch kan zijn of gepaard kan gaan met puisten exfoliatieve dermatitis, koorts, lymfanademopathie en mogelijke eosinofilie of neutrofilie. De meeste van deze bijwerkingen traden binnen 4 weken na aanvang van de behandeling met quetiapine op, enkele DRESS reacties traden binnen 6 weken na aanvang van de behandeling met quetiapine op. Als er tekenen en symptomen verschijnen die duiden op deze ernstige huidreacties, moet er direct met quetiapine worden gestopt en moet een alternatieve behandeling worden overwogen.

#### Staken van de therapie

|                                                                                                                      |                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Quetiapine Aurobindo 25, 100, 200, 300 mg, filmomhulde tabletten</b><br><b>RVG 105399, 105401, 105403, 105404</b> |  |
| <b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information                                               |                                                                                     |
| <b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>                                                                    | Rev.nr. 2407      Pag. 9 van 28                                                     |

Acute ontweningsverschijnselen, zoals slapeloosheid, 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).

#### 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.

#### Constipatie en ingewandenobstructie

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

#### Veneuze trombo-embolie

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

|                                                                                                                      |                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Quetiapine Aurobindo 25, 100, 200, 300 mg, filmomhulde tabletten</b><br><b>RVG 105399, 105401, 105403, 105404</b> |  |
| <b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information                                               |                                                                                     |
| <b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>                                                                    | Rev.nr. 2407      Pag. 10 van 28                                                    |

### Pancreatitis

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

### Aanvullende informatie

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

### Lactose

Quetiapine Aurobindo tabletten bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, totale 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 ‘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 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), serotoninenoradrenaline-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

|                                                                                                                      |                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Quetiapine Aurobindo 25, 100, 200, 300 mg, filmomhulde tabletten</b><br><b>RVG 105399, 105401, 105403, 105404</b> |  |
| <b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information                                               |                                                                                     |
| <b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>                                                                    | Rev.nr. 2407      Pag. 11 van 28                                                    |

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 behandelende 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 rubriek 4.4).

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

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

De farmacokinetiek van quetiapine werd niet beïnvloed door gelijktijdige toediening met cimetidine. Gelijktijdige toediening van quetiapine heeft geen invloed op de farmacokinetiek van lithium.

In een 6 weken durende gerandomiseerde studie met lithium en Quetiapine Aurobindo XR in vergelijking met placebo en Quetiapine Aurobindo 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 werd de farmacokinetiek van natriumvalproaat en quetiapine niet in klinisch relevante mate gewijzigd. In een retrospectieve studie met kinderen en adolescenten die valproaat, quetiapine of beide kregen toegediend is een hogere incidentie voor leukopenie en neutropenie gevonden in de combinatiegroep vergeleken met de monotherapie groepen.

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

|                                                                                                        |                                                                                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Quetiapine Aurobindo 25, 100, 200, 300 mg, filmomhulde tabletten<br>RVG 105399, 105401, 105403, 105404 |  |
| Module 1 Administrative information and prescribing information                                        |                                                                                     |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken                                                             | Rev.nr. 2407      Pag. 12 van 28                                                    |

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

### Borstvoeding

Gebaseerd op zeer beperkte gegevens uit gepubliceerde rapporten over de uitscheiding van quetiapine in de 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 Aurobindo-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 prolactinespiegels werden gezien bij de rat, maar deze zijn niet direct relevant voor de mens (zie rubriek 5.3).

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

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

## 4.8 Bijwerkingen

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

|                                                                                                                      |                                                                                                         |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Quetiapine Aurobindo 25, 100, 200, 300 mg, filmomhulde tabletten</b><br><b>RVG 105399, 105401, 105403, 105404</b> | <br><b>AUROBINDO</b> |
| <b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information                                               |                                                                                                         |
| <b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>                                                                    | Rev.nr. 2407      Pag. 13 van 28                                                                        |

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

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

De frequenties van de bijwerkingen zijn als volgt gerangschikt:

|             |                                                     |
|-------------|-----------------------------------------------------|
| Zeer vaak   | ≥1/10                                               |
| Vaak        | ≥1/100, <1/10                                       |
| Soms        | ≥1/1000, <1/100                                     |
| Zelden      | ≥1/10.000, <1/1000                                  |
| Zeer zelden | <1/10.000                                           |
| 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 <sup>22</sup>                                                                                                                                                                                            | Leukopenie <sup>1,28</sup> , neutrofielen-telling verlaagd, eosinofielen verhoogd <sup>27</sup>                                                                                                                     | Neutropenie <sup>1</sup><br>Trombocytopenie, anemie, bloedplaatjes-telling verlaagd <sup>13</sup>  | Agranulocytose <sup>26</sup>    |                                             |             |
| <i>Immuunsysteem-aandoeningen</i>             |                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                     | Overgevoeligheid (inclusief allergische huidreacties)                                              |                                 | Anafylactische reactie <sup>5</sup>         |             |
| <i>Endocriene aandoeningen</i>                |                                                                                                                                                                                                                                | Hyperprolactinemie <sup>15</sup> , afname van totaal T <sub>4</sub> <sup>24</sup> , afname van vrij T <sub>4</sub> <sup>24</sup> , afname van totaal T <sub>3</sub> <sup>24</sup> , verhoging van TSH <sup>24</sup> | Afname van vrij T <sub>3</sub> <sup>24</sup> , hypothyreoïdie <sup>21</sup>                        |                                 | Antidiuretisch hormoon-secretie-deficiëntie |             |
| <i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i> | Verhoging van serumtriglyceride-waarden <sup>10,30</sup> , verhoging van totaal cholesterol (voornamelijk LDL cholesterol) <sup>11,30</sup> , verlaging van HDL cholesterol <sup>17,30</sup> , gewichtstoename <sup>8,30</sup> | Verhoogde eetlust, bloedglucose verhoogd tot hyperglykemische waarden <sup>6,30</sup>                                                                                                                               | Hyponatriëmie <sup>19</sup> , diabetes mellitus <sup>1,5</sup><br>Exacerbatie van latente diabetes | Metabool syndroom <sup>29</sup> |                                             |             |

|                                                                                                                      |                                                                                                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Quetiapine Aurobindo 25, 100, 200, 300 mg, filmomhulde tabletten</b><br><b>RVG 105399, 105401, 105403, 105404</b> | <br><b>AUROBINDO</b> |
| <b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information                                               |                                                                                                        |
| <b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>                                                                    | Rev.nr. 2407      Pag. 14 van 28                                                                       |

|                                                                   |                                                                                                                    |                                                                                       |                                                                                                                                  |                                                                                                      |                    |                              |
|-------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|------------------------------|
| <i>Psychische stoornissen</i>                                     |                                                                                                                    | Abnormale dromen en nachtmerries, suïcidale ideatie en suïcidaal gedrag <sup>20</sup> |                                                                                                                                  | Somnambulisme en gerelateerde reacties zoals praten in de slaap en de slaap gerelateerde eetstoornis |                    |                              |
| <b>SOC</b>                                                        | <b>Zeer vaak</b>                                                                                                   | <b>Vaak</b>                                                                           | <b>Soms</b>                                                                                                                      | <b>Zelden</b>                                                                                        | <b>Zeer zelden</b> | <b>Niet bekend</b>           |
| <i>Zenuwstelsel-aandoeningen</i>                                  | Duizeligheid <sup>4,16</sup> , slaperigheid <sup>2,16</sup> , hoofdpijn, extrapiramidale symptomen <sup>1,21</sup> | Dysartrie                                                                             | Convulsie <sup>1</sup> , Restless leg-syndroom, tardieve dyskinesie <sup>1,5</sup> , Syncope <sup>4,16</sup> , Verwarde toestand |                                                                                                      |                    |                              |
| <i>Hartaandoeningen</i>                                           |                                                                                                                    | Tachycardie <sup>4</sup> , palpitations <sup>23</sup>                                 | QT-verlenging <sup>1,12,18</sup> , bradycardie <sup>32</sup>                                                                     |                                                                                                      |                    | Cardiomyopathie, myocarditis |
| <i>Oogaandoeningen</i>                                            |                                                                                                                    | Wazig zien                                                                            |                                                                                                                                  |                                                                                                      |                    |                              |
| <i>Bloedvat-aandoeningen</i>                                      |                                                                                                                    | Orthostatische hypotensie <sup>4,16</sup>                                             |                                                                                                                                  | Veneuze trombo-embolie <sup>1</sup>                                                                  |                    | Beroerte <sup>33</sup>       |
| <i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen</i> |                                                                                                                    | Dyspneu <sup>23</sup>                                                                 | Rhinitis                                                                                                                         |                                                                                                      |                    |                              |
| <i>Maagdarmsstelsel-aandoeningen</i>                              | Droge mond                                                                                                         | Constipatie, dyspepsie, braken <sup>25</sup>                                          | Dysfagie <sup>7</sup>                                                                                                            | Pancreatitis <sup>1</sup> , ingewanden - obstructie/ ileus                                           |                    |                              |

|                                                                                                                      |                                                                                                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Quetiapine Aurobindo 25, 100, 200, 300 mg, filmomhulde tabletten</b><br><b>RVG 105399, 105401, 105403, 105404</b> | <br><b>AUROBINDO</b> |
| <b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information                                               |                                                                                                        |
| <b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>                                                                    | Rev.nr. 2407      Pag. 15 van 28                                                                       |

| SOC                                                          | Zeer vaak                                                        | Vaak                                                                                                           | Soms                                                               | Zelden                                                           | Zeer zelden                                                      | Niet bekend                                                                                                                                                                                       |
|--------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Lever- en gal-aandoeningen</i>                            |                                                                  | Verhoging van serum alanine-aminotransferase (ALAT) <sup>3</sup> , verhoging van gamma-GT-waarden <sup>3</sup> | Verhoging van serum aspartaat-aminotransferase (ASAT) <sup>3</sup> | Geelzucht <sup>5</sup> , hepatitis                               |                                                                  |                                                                                                                                                                                                   |
| <i>Huid- en onderhuid-aandoeningen</i>                       |                                                                  |                                                                                                                |                                                                    |                                                                  | Angiooedeem <sup>5</sup> , Stevens-Johnson-syndroom <sup>5</sup> | Toxische epidermale necrolyse, erythema multiforme<br>Acuut gegeneraliseerd pustuleus exantheem (AGEP)<br>Geneesmiddel-rash met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)<br>Cutane vasculitis |
| <i>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</i>       |                                                                  |                                                                                                                |                                                                    |                                                                  | Rhabdomyolyse                                                    |                                                                                                                                                                                                   |
| <i>Nier- en urineweg-aandoeningen</i>                        |                                                                  |                                                                                                                | Urineretentie                                                      |                                                                  |                                                                  |                                                                                                                                                                                                   |
| <i>Zwangerschap, perinatale periode en puerperium</i>        |                                                                  |                                                                                                                |                                                                    |                                                                  |                                                                  | Neonataal geneesmiddel-ontwenningssyndroom <sup>31</sup>                                                                                                                                          |
| <i>Voortplantingsstelsel- en borst-aandoeningen</i>          |                                                                  |                                                                                                                | Seksuele disfunctie                                                | Priapisme, gallactorroe, gezwollen borst, verstoorde menstruatie |                                                                  |                                                                                                                                                                                                   |
| <i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i> | Onttrekkings-symptoom (na staken van de therapie) <sup>1,9</sup> | Milde asthenie, perifeer oedeem, prikkelbaarheid, pyrexie                                                      |                                                                    | Maligne neurolepticasyndroom <sup>1</sup> , hypothermie          |                                                                  |                                                                                                                                                                                                   |
| <i>Onderzoeken</i>                                           |                                                                  |                                                                                                                |                                                                    | Verhoging van bloedcreatinefosfokinase <sup>14</sup>             |                                                                  |                                                                                                                                                                                                   |

(1) Zie rubriek 4.4

|                                                                                                                      |                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Quetiapine Aurobindo 25, 100, 200, 300 mg, filmomhulde tabletten</b><br><b>RVG 105399, 105401, 105403, 105404</b> |  |
| <b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information                                               |                                                                                     |
| <b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>                                                                    | Rev.nr. 2407      Pag. 16 van 28                                                    |

- (2) Slaperigheid kan 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 naar >3 x ULN op enig moment) van serumtransaminase (ALT, AST) of gamma-GT-waarden zijn waargenomen bij enkele patiënten die quetiapine kregen toegediend. Deze verhogingen waren gewoonlijk reversibel bij voortzetten van behandeling met quetiapine.
- (4) Zoals met andere antipsychotica met  $\alpha 1$ -adrenerge blokkerende activiteit kan quetiapine vaak orthostatische hypotensie induceren, geassocieerd met duizeligheid, tachycardie en, in sommige patiënten, syncope, met name tijdens de initiële dosistitratie (zie rubriek 4.4).
- (5) De berekening van de frequentie van deze bijwerkingen zijn alleen betrokken uit post-marketing gegevens.
- (6) Nuchtere bloedglucose  $\geq 126$  mg/dl ( $\geq 7,0$  mmol/l) of niet nuchtere bloedglucose  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 11,1$  mmol/l) bij ten minste 1 bepaling.
- (7) Een toename in het optreden van dysfagie 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 bij volwassenen voor in de eerste weken van de behandeling.
- (9) De volgende onttrekkingssymptomen zijn het meest frequent waargenomen in acute placebogecontroleerde, monotherapie klinische studies, waarin ontwenningssymptomen geëvalueerd werden: slaperigheid, misselijkheid, hoofdpijn, diarree, braken, duizeligheid en prikkelbaarheid. De incidentie van deze verschijnselen was significant afgenomen 1 week na beëindiging van de therapie.
- (10) Triglyceriden  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 2,258$  mmol/l) (patiënten  $\geq 18$  jaar) of  $\geq 150$  mg/dl ( $\geq 1,694$  mmol/l) (patiënten <18 jaar) bij ten minste 1 bepaling.
- (11) Cholesterol  $\geq 240$  mg/dl ( $\geq 6,2064$  mmol/l) (patiënten  $\geq 18$  jaar) of  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 5,172$  mmol/l) (patiënten <18 jaar) bij ten minste 1 bepaling. Een verhoging in LDL-cholesterol van  $\geq 30$  mg/dl ( $\geq 0,769$  mmol/l) is zeer vaak waargenomen. De gemiddelde verandering bij patiënten met deze verhoging was 41,7 mg/dl ( $\geq 1,07$  mmol/l).
- (12) Zie tekst hieronder.
- (13) Bloedplaatjes  $\leq 100 \times 10^9/l$  bij ten minste 1 bepaling.
- (14) Gebaseerd op bijwerkingen rapportages vanuit klinisch onderzoek van bloed creatine-fosfokinase verhoging 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) op elk tijdstip.
- (18) Incidentie van patiënten met een QTc-verschuiving van <450 ms tot  $\geq 450$  ms met een toename van  $\geq 30$  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  $\leq 132$  mmol/l bij ten minste een bepaling.

|                                                                                                                      |                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Quetiapine Aurobindo 25, 100, 200, 300 mg, filmomhulde tabletten</b><br><b>RVG 105399, 105401, 105403, 105404</b> |  |
| <b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information                                               |                                                                                     |
| <b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>                                                                    | Rev.nr. 2407      Pag. 17 van 28                                                    |

- (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  $\leq 13$  g/dl (8,07 mmol/l) voor mannen,  $\leq 12$  g/dl (7,45 mmol/l) voor vrouwen bij ten minste een bepaling trad op bij 11% van de quetiapine patiënten in alle studies inclusief de open label verlengingen. De gemiddelde maximum afname in hemoglobine voor deze patiënten was op ieder moment – 1,50 g/dl.
- (23) Deze rapporten kwamen vaak voor in de setting van tachycardie, duizeligheid, orthostatische hypotensie en/of onderliggende cardiale/respiratoire aandoeningen.
- (24) Gebaseerd op verschuivingen van normale uitgangswaarden naar potentieel klinisch belangrijke waarde op enig moment na de uitgangswaarde in alle studies. Verschuivingen in totaal T4, vrij T4, totaal T3 en vrij T3 zijn gedefinieerd als  $< 0,8 \times \text{LLN}$  (pmol/l) en verschuiving in TSH is  $> 5$  mIU/l op enig moment.
- (25) Gebaseerd op de verhoogde mate van braken bij oudere patiënten ( $> 65$  jaar).
- (26) Gebaseerd op verschuiving in neutrofielen van  $\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$  als uitgangswaarde naar  $< 0,5 \times 10^9/\text{l}$  op enig moment tijdens de behandeling en gebaseerd op patiënten met ernstige neutropenie ( $< 0,5 \times 10^9/\text{l}$ ) en infectie bij alle klinische studies met quetiapine (zie rubriek 4.4).
- (27) Gebaseerd op verschuivingen van normale uitgangswaarden naar potentieel klinisch belangrijke waarde op enig moment na de uitgangswaarde in alle studies. Verschuivingen in eosinofielen zijn gedefinieerd als  $> 1 \times 10^9$  cellen/l op enig moment.
- (28) Gebaseerd op verschuivingen van normale uitgangswaarden naar potentieel klinisch belangrijke waarde op enig moment na de uitgangswaarde in alle studies. Verschuivingen in WBC's zijn gedefinieerd als  $\leq 3 \times 10^9$  cellen/l op enig moment.
- (29) Gebaseerd op meldingen van bijwerkingen van metabool syndroom in alle klinische studies met quetiapine.
- (30) In sommige patiënten werd een verslechtering waargenomen van meer dan een van de metabole factoren gewicht, bloed glucose en lipiden in klinische studies (zie rubriek 4.4).
- (31) Zie rubriek 4.6.
- (32) Kan voorkomen bij of kort na de start van de behandeling en kan gepaard gaan met hypotensie en/of syncope. Frequentie is gebaseerd op bijwerkingen rapportage van bradycardie en gerelateerde voorvallen in alle klinische studies met quetiapine.
- (33) Gebaseerd op één retrospectieve niet-gerandomiseerde epidemiologische studie.

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

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

|                                                                                                                      |                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Quetiapine Aurobindo 25, 100, 200, 300 mg, filmomhulde tabletten</b><br><b>RVG 105399, 105401, 105403, 105404</b> |  |
| <b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information                                               |                                                                                     |
| <b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>                                                                    | Rev.nr. 2407      Pag. 18 van 28                                                    |

### Pediatrische patiënten

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

**Tabel 2      Bijwerkingen bij kinderen en adolescenten geassocieerd met de behandeling met quetiapine 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   | ≥1/10               |
| Vaak        | ≥1/100, <1/10       |
| Soms        | ≥1/1.000, <1/100    |
| Zelden      | ≥1/10.000, <1/1.000 |
| Zeer zelden | <1/10.000           |

| SOC                                                              | Zeer vaak                                | Vaak                         |
|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------|
| <i>Endocriene aandoeningen</i>                                   | Verhogingen van prolactine <sup>1</sup>  |                              |
| <i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>                    | Verhoogde eetlust                        |                              |
| <i>Zenuwstelselaandoeningen</i>                                  | Extrapiramidale symptomen <sup>3,4</sup> | Syncope                      |
| <i>Bloedvataandoeningen</i>                                      | Verhogingen van bloeddruk <sup>2</sup>   |                              |
| <i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i> |                                          | Rhinitis                     |
| <i>Maag-darmstelselaandoeningen</i>                              | Braken                                   |                              |
| <i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>     |                                          | Prikkelbaarheid <sup>5</sup> |

1. Prolactinespiegels (patiënten <18 jaar): >20 µg/l (>869,56 pmol/l) bij mannen; >26 µg/l (≥1130,428 pmol/l) bij vrouwen op elk tijdstip. Minder dan 1% van de patiënten had een verhoging van de prolactinespiegel >100 µg/l.
2. Gebaseerd op verschuivingen boven klinisch significante drempels (overgenomen van 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 kan bij kinderen en adolescenten geassocieerd zijn met een ander klinisch beeld dan bij volwassenen.
4. Zie rubriek 5.1.

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

|                                                                                                                      |                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Quetiapine Aurobindo 25, 100, 200, 300 mg, filmomhulde tabletten</b><br><b>RVG 105399, 105401, 105403, 105404</b> |  |
| <b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information                                               |                                                                                     |
| <b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>                                                                    | Rev.nr. 2407      Pag. 19 van 28                                                    |

## 4.9 Overdosering

### Symptomen

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

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

### Behandeling van overdosering

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

Op basis van gepubliceerde literatuur kunnen patiënten met delirium en agitatie en een duidelijk anticholinergisch syndroom worden behandeld met 1-2 mg fysostigmine (met continue ECG-monitoring). Dit wordt niet aanbevolen als standaardbehandeling, vanwege de 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 worden bij ernstige vergiftiging en indien mogelijk dient dit binnen 1 uur na inname te worden uitgevoerd. De toediening van geactiveerde kool dient te worden overwogen.

In geval van quetiapine overdosering dient refractaire hypotensie behandeld te worden met passende maatregelen zoals intraveneuze vloeistoffen en/of sympathomimetische middelen. Epinefrine en dopamine dienen te worden vermeden, omdat beta-stimulatie hypotensie als gevolg van quetiapine geïnduceerde alfa blokkade kan verergeren.

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

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

**Farmacotherapeutische groep:** Antipsychotica, diazepines, oxazepines, thiazepines  
**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.

Quetiapine en norquetiapine vertonen affiniteit voor serotonine (5HT<sub>2</sub>)-receptoren en dopamine D<sub>1</sub>- en D<sub>2</sub>-receptoren in de hersenen. Het is juist deze combinatie van receptorantagonisme, waarbij er een hogere selectiviteit is voor 5HT<sub>2</sub>- ten opzichte van D<sub>2</sub>-receptoren, die geacht wordt bij te dragen aan

|                                                                                                                      |                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Quetiapine Aurobindo 25, 100, 200, 300 mg, filmomhulde tabletten</b><br><b>RVG 105399, 105401, 105403, 105404</b> |  |
| <b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information                                               |                                                                                     |
| <b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>                                                                    | Rev.nr. 2407      Pag. 20 van 28                                                    |

de klinische antipsychotische eigenschappen en aan de geringe neiging van Quetiapine om extrapyramidale 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  $\alpha_1$ -receptoren en een matige affiniteit voor adrenerge  $\alpha_2$ -receptoren. Quetiapine heeft ook geen of geringe affiniteit voor muscarinereceptoren, terwijl norquetiapine een matige tot hoge affiniteit voor verscheidene muscarinereceptoren heeft, wat de anticholinergische (mucarine) effecten kan verklaren. Remming van NET en gedeeltelijke agonistenactie op 5HT<sub>1A</sub> locaties door norquetiapine kunnen mogelijk bijdragen aan de therapeutische werkzaamheid van Quetiapine Aurobindo 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-metaboliet concentraties doet stijgen, hetgeen een neurochemische parameter is voor D<sub>2</sub>-receptor blokkade.

Quetiapine is anders dan de typische antipsychotica en heeft een atypisch profiel in EPS-voorspellende preklinische testen. Quetiapine veroorzaakt geen dopamine D<sub>2</sub>-receptor overgevoeligheid na chronische toediening. Quetiapine veroorzaakt slechts lichte katalepsie bij doses waarbij de dopamine D<sub>2</sub>-receptor effectief geblokkeerd is. Quetiapine vertoont selectiviteit voor het limbisch systeem door een depolarisatieblokkade te veroorzaken van de mesolimbische maar niet de nigrostriatale dopaminebevattende neuronen na chronische toediening. Quetiapine vertoont een minimale neiging tot het veroorzaken van dystonie in haloperidol gesensibiliseerde of geneesmiddelen-naïeve Cebus apen na acute en chronische toediening (zie rubriek 4.8).

#### Klinische werkzaamheid

##### *Schizofrenie*

In drie placebogecontroleerde klinische studies, bij patiënten met schizofrenie, waarin variabele doseringen van quetiapine werden gebruikt, waren er geen verschillen tussen de met Quetiapine Aurobindo en de met placebo behandelde groepen in de incidentie van EPS of het gelijktijdig gebruik van anticholinergica. In een placebogecontroleerde klinische studie waarin vaste doses quetiapine over het bereik van 75 tot 750 mg quetiapine/dag werden geëvalueerd, werd geen toename van EPS of gelijktijdig gebruik van anticholinergica gezien. De werkzaamheid op de lange termijn van Quetiapine Aurobindo IR bij de preventie van schizofrene recidieven is niet vastgesteld in geblindeerde klinische studies. In open trials bij patiënten met schizofrenie was quetiapine werkzaam bij het handhaven van de klinische verbetering gedurende voortzetting van de therapie bij patiënten die aan het begin van de therapie een respons vertoonden, hetgeen werkzaamheid op de lange termijn suggereert.

##### *Bipolaire stoornis*

In vier placebogecontroleerde klinische studies, waarin doses van Quetiapine Aurobindo tot 800 mg/dag voor de behandeling van matig tot ernstig manische episodes werden geëvalueerd, waarvan twee in elk als monotherapie en als combinatietherapie met lithium of natriumvalproaat, waren er geen verschillen tussen de met Quetiapine Aurobindo en de met placebo behandelde groepen in de incidentie van EPS of gelijktijdig gebruik van anticholinergica.

In twee monotherapie studies naar de behandeling van matige tot ernstige manische episodes werd aangetoond dat Quetiapine Aurobindo doeltreffender was dan placebo in het verminderen van manische symptomen na 3 en 12 weken. Er zijn geen gegevens van langetermijnstudies om de werkzaamheid van Quetiapine Aurobindo aan te tonen in het voorkomen van opvolgende manische of depressieve episodes. Gegevens van Quetiapine Aurobindo in combinatie met natriumvalproaat of

|                                                                                                                      |                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Quetiapine Aurobindo 25, 100, 200, 300 mg, filmomhulde tabletten</b><br><b>RVG 105399, 105401, 105403, 105404</b> |  |
| <b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information                                               |                                                                                     |
| <b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>                                                                    | Rev.nr. 2407      Pag. 21 van 28                                                    |

lithium bij acute, matige tot ernstige manische episodes in week 3 en 6 zijn beperkt; de combinatietherapie werd echter goed verdragen. De gegevens toonden een additief effect aan in week 3. Een tweede studie toonde geen additief effect aan in week 6.

De mediane dosis van Quetiapine Aurobindo in de gemiddelde laatste week van responders was ongeveer 600 mg/dag en ongeveer 85% van de responders waren in het dosisbereik van 400 tot 800 mg/dag.

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

In de voortzettingsfase van twee van deze onderzoeken is aangetoond dat de langetermijn behandeling van patiënten die reageerden op 300 of 600 mg Quetiapine Aurobindo IR effectief was in vergelijking tot placebo met wat betreft de depressieve symptomen, maar niet wat betreft 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 Aurobindo XR in vergelijking met placebo en Quetiapine Aurobindo 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 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 Aurobindo 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 5HT<sub>2</sub>- en D<sub>2</sub>-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

|                                                                                                                      |                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Quetiapine Aurobindo 25, 100, 200, 300 mg, filmomhulde tabletten</b><br><b>RVG 105399, 105401, 105403, 105404</b> |  |
| <b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information                                               |                                                                                     |
| <b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>                                                                    | Rev.nr. 2407      Pag. 22 van 28                                                    |

de verzamelde incidentie van extrapiramidale symptomen vergelijkbaar met die bij placebo (schizofrenie: 7,8% voor quetiapine en 8,0% voor placebo; bipolaire manie: 11,2% voor quetiapine en 11,4% voor placebo). Hogere aantallen extrapiramidale symptomen zijn waargenomen bij patiënten behandeld met quetiapine vergeleken met placebobehandelde patiënten in kortetermijn, placebogecontroleerde studies met MDD en bipolaire depressie. In kortetermijn, placebogecontroleerde bipolaire depressie studies was de verzamelde incidentie van extrapiramidale symptomen 8,9% voor quetiapine ten opzichte van 3,8% voor placebo. In kortetermijn, placebogecontroleerde monotherapie klinische studies bij unipolaire depressie was de verzamelde incidentie van extrapiramidale symptomen 5,4% voor Quetiapine Aurobindo 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 Aurobindo XR en 2,3% voor placebo. Bij zowel bipolaire depressie als MDD, kwam de incidentie van de individuele bijwerkingen (bv. 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 (variërend tussen 3 tot 8 weken) met een vaste dosering (50 mg/dag tot 800 mg/dag) was de gemiddelde gewichtstoename bij met quetiapine behandelde patiënten 0,8 kg voor de 50 mg dagelijkse dosering tot 1,4 kg voor de 600 mg dagelijkse dosering (met minder toename voor de 800 mg dagelijkse dosering) ten opzichte van 0,2 kg voor de met placebo behandelde patiënten. Het percentage van met quetiapine behandelde patiënten met een toename van  $\geq 7\%$  lichaamsgewicht varieerde van 5,3% voor de 50 mg dagelijkse dosering tot 15,5% voor de 400 mg dagelijkse dosering (met minder toename voor de 600 en 800 mg dagelijkse dosering) ten opzichte van 3,7% voor de met placebo behandelde patiënten.

Een 6 weken durende gerandomiseerde studie met lithium en Quetiapine Aurobindo XR in vergelijking met placebo en Quetiapine Aurobindo XR bij volwassen patiënten met acute manie toonde aan dat de combinatie van Quetiapine Aurobindo XR met lithium leidde tot meer bijwerkingen (63% versus 48% bij Quetiapine Aurobindo 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 Aurobindo XR met toevoeging lithium (12,7%) in vergelijking met de groep van Quetiapine Aurobindo 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%).

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

De incidentie van cerebrovasculaire bijwerkingen bij oudere patiënten met dementiegerelateerde psychose was in placebogecontroleerde studies per 100 patiëntjaren voor de met quetiapine

|                                                                                                                      |                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Quetiapine Aurobindo 25, 100, 200, 300 mg, filmomhulde tabletten</b><br><b>RVG 105399, 105401, 105403, 105404</b> |  |
| <b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information                                               |                                                                                     |
| <b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>                                                                    | Rev.nr. 2407      Pag. 23 van 28                                                    |

behandelde patiënten niet hoger dan voor de met placebo behandelde patiënten.

In alle kortetermijn placebogecontroleerde monotherapiestudies 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  $< 1,5 \times 10^9/l$  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 T3 als T4 en TSH was zelden in deze studies, en de geobserveerde veranderingen in schildklierhormoonspiegels waren niet geassocieerd met klinisch symptomatische hypothyroïdie. De afname in totale en vrije T4 was maximaal in de eerste 6 weken van de quetiapine behandeling, met geen verdere afname tijdens langetermijn behandeling. In ongeveer 2/3 van alle gevallen leidde het staken van de behandeling tot een omkering van het effect op totaal en vrij T4, onafhankelijk van de duur van de behandeling.

#### *Cataracten/lens-opaciteiten*

In een klinische studie waarin het cataractogene potentiaal van Quetiapine Aurobindo (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 Aurobindo (4%) vergeleken met risperidon (10%), bij patiënten die ten minste 21 maanden zijn blootgesteld.

#### *Pediatrische patiënten*

##### Klinische werkzaamheid

De werkzaamheid en veiligheid van Quetiapine Aurobindo I werd onderzocht in een 3-weken-durende placebogecontroleerde studie voor de behandeling van manie (n=284 patiënten uit de VS, 10-17 jaar). Ongeveer 45% van deze groep patiënten had aanvullend de diagnose ADHD. Daarnaast werd een 6-weken-durende placebogecontroleerde studie voor de behandeling van schizofrenie (n=222 patiënten, 13-17 jaar) uitgevoerd. In beide studies waren patiënten waarvan bekend was dat ze niet reageren op Quetiapine Aurobindo uitgesloten. De behandeling met Quetiapine Aurobindo 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 Aurobindo 400 mg/dag en -6,56 voor Quetiapine Aurobindo 600 mg/dag. Responder rates (YMRS verbetering  $\geq 50\%$ ) waren 64% voor Quetiapine Aurobindo 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 Aurobindo 400 mg/dag en -9,29 voor Quetiapine

|                                                                                                                      |                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Quetiapine Aurobindo 25, 100, 200, 300 mg, filmomhulde tabletten</b><br><b>RVG 105399, 105401, 105403, 105404</b> |  |
| <b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information                                               |                                                                                     |
| <b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>                                                                    | Rev.nr. 2407      Pag. 24 van 28                                                    |

Aurobindo 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 resulteerden hogere doses in numeriek lagere response rates.

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

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

#### Klinische veiligheid

In de hierboven beschreven kortetermijn 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-weeken-durende open-label verlenging van de acute studies (n=380 patiënten), met een flexibele dosering van Quetiapine Aurobindo 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 piek molaire concentraties 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

|                                                                                                                      |                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Quetiapine Aurobindo 25, 100, 200, 300 mg, filmomhulde tabletten</b><br><b>RVG 105399, 105401, 105403, 105404</b> |  |
| <b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information                                               |                                                                                     |
| <b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>                                                                    | Rev.nr. 2407      Pag. 25 van 28                                                    |

wordt uitgescheiden in de urine of de feces na toediening van radioactief gelabeld quetiapine. Uit *in vitro* onderzoek bleek CYP3A4 het enzym te zijn dat primair verantwoordelijk is voor het cytochroom P450-gemedieerde metabolisme van quetiapine. Norquetiapine wordt voornamelijk gevormd en uitgeschakeld door CYP3A4.

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

Quetiapine en verschillende metabolieten hiervan (waaronder norquetiapine) bleken zwakke remmers van humaan cytochroom P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 en 3A4 activiteiten *in vitro*. *In vitro* CYP remming is slechts waargenomen bij concentraties die ongeveer 5 tot 50 maal hoger zijn dan die 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 menselijke plasmametaboliet norquetiapine wordt <5% uitgescheiden in de urine.

#### *Speciale populaties*

##### Geslacht

De kinetiek van quetiapine verschilt niet tussen mannen en vrouwen.

##### Ouderen

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

##### Gestoorte nierfunctie

De gemiddelde plasmaklaring van quetiapine neemt met ongeveer 25% af bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring lager dan 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>), maar de individuele klaringswaarden 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 alcoholcirrose). Aangezien quetiapine uitgebreid wordt gemetaboliseerd door de lever, worden hogere plasmaspiegels verwacht in de populatie met een leverfunctiestoornis. Aanpassing van de dosis kan nodig zijn bij deze patiënten (zie rubriek 4.2).

##### Pediatrische patiënten

Farmacokinetische gegevens zijn verzameld bij 9 kinderen in de leeftijd van 10-12 jaar en bij 12 adolescenten, die een steady-state-behandeling hadden van 400 mg quetiapine (Quetiapine) tweemaal daags. De dosis-genormaliseerde plasmaspiegels bij steady-state van de uitgangsverbinding, quetiapine, waren bij kinderen en adolescenten (10-17 jaar) over het algemeen vergelijkbaar met die van volwassenen, hoewel de C<sub>max</sub> bij kinderen aan de bovenkant van de geobserveerde range van

|                                                                                                                      |                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Quetiapine Aurobindo 25, 100, 200, 300 mg, filmomhulde tabletten</b><br><b>RVG 105399, 105401, 105403, 105404</b> |  |
| <b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information                                               |                                                                                     |
| <b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>                                                                    | Rev.nr. 2407      Pag. 26 van 28                                                    |

volwassenen was. De AUC en C<sub>max</sub> 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* genotoxiciteits-onderzoeken. Bij proefdieren werden bij een klinisch relevant blootstellingsniveau de volgende afwijkingen gezien, die vooralsnog niet bevestigd zijn in het langdurig klinisch onderzoek:

In ratten is pigment depositie in de schildklier waargenomen; in Cynomolgus apen zijn folliculaire schildklier hypertrofie, een daling in plasma T3 waarden, een verminderde hemoglobineconcentratie en een verlaging van de rode en witte bloedcellaantallen waargenomen; en in honden lens-opaciteit 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 blootstellingsniveaus gelijk of licht boven die van mensen bij de humane maximale therapeutische dosis. De relevantie van deze bevinding voor de mens is niet bekend.

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

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

*Kern van de tablet:*

Calciumhydrogeenfosfaatdihydraat (E 341)  
 Lactosemonohydraat  
 Povidon K-30 (E 1201)  
 Microkristallijne cellulose (E 460)  
 Natriumzetmeelglycolaat (type A)  
 Silica, colloïdaal watervrij  
 Talk (E 553b)  
 Magnesiumstearaat (E 572)

*Filmomhulling:*

Hypromellose 6cP (E464)  
 Macrogol 400  
 Titaniumdioxide (E171)  
 IJzeroxide geel (E172) [in 25 mg & 100 mg ]  
 IJzeroxide rood (E172) [alleen in 25 mg]

*Drukinkt: [in 100 mg, 200 mg en 300 mg]*

Schellak  
 Zwart ijzeroxide (E172)

|                                                                                                                      |                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Quetiapine Aurobindo 25, 100, 200, 300 mg, filmomhulde tabletten</b><br><b>RVG 105399, 105401, 105403, 105404</b> |  |
| <b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information                                               |                                                                                     |
| <b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>                                                                    | Rev.nr. 2407      Pag. 27 van 28                                                    |

Propyleenglycol (E 1520)

## 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

Ondoorzichtige PVC/aluminium blisterverpakkingen

Verpakkingsgrootte:

30, 50 en 60 tabletten

HDPE tablettencontainer

Verpakkingsgrootte:

25 mg, 100 mg, 200 mg & 300 mg: 100 en 250 tabletten

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

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

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

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

Quetiapine Aurobindo 25 mg, filmomhulde tabletten: RVG 105399  
Quetiapine Aurobindo 100 mg, filmomhulde tabletten: RVG 105401  
Quetiapine Aurobindo 200 mg, filmomhulde tabletten: RVG 105403  
Quetiapine Aurobindo 300 mg, filmomhulde tabletten: RVG 105404

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 augustus 2011

Datum van laatste verlenging: 22 augustus 2016

|                                                                                                                      |                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Quetiapine Aurobindo 25, 100, 200, 300 mg, filmomhulde tabletten</b><br><b>RVG 105399, 105401, 105403, 105404</b> |  |
| <b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information                                               |                                                                                     |
| <b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>                                                                    | Rev.nr. 2407      Pag. 28 van 28                                                    |

## 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8; 18 juli 2024.