

**QUETIAPINE RETARD 50 MG TEVA
QUETIAPINE RETARD 150 MG TEVA
QUETIAPINE RETARD 200 MG TEVA
QUETIAPINE RETARD 300 MG TEVA
QUETIAPINE RETARD 400 MG TEVA
tabletten met verlengde afgifte**

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 19 juli 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 1

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Quetiapine Retard 50 mg Teva, tabletten met verlengde afgifte
Quetiapine Retard 150 mg Teva, tabletten met verlengde afgifte
Quetiapine Retard 200 mg Teva, tabletten met verlengde afgifte
Quetiapine Retard 300 mg Teva, tabletten met verlengde afgifte
Quetiapine Retard 400 mg Teva, tabletten met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke 50 mg tablet bevat 50 mg quetiapine (als quetiapinefumaraat).
Elke 150 mg tablet bevat 150 mg quetiapine (als quetiapinefumaraat).
Elke 200 mg tablet bevat 200 mg quetiapine (als quetiapinefumaraat).
Elke 300 mg tablet bevat 300 mg quetiapine (als quetiapinefumaraat).
Elke 400 mg tablet bevat 400 mg quetiapine (als quetiapinefumaraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten met verlengde afgifte

50 mg:

Bruine, biconvexe, langwerpige filmomhulde tabletten met de inscriptie "Q50" aan een zijde.

150 mg:

Witte, biconvexe, langwerpige filmomhulde tabletten met de inscriptie "Q150" aan een zijde.

200 mg:

Gele, biconvexe, langwerpige filmomhulde tabletten met de inscriptie "Q200" aan een zijde.

300 mg:

Licht geel, biconvexe, langwerpige filmomhulde tabletten met de inscriptie "Q300" aan een zijde.

400 mg:

Witte, biconvexe, langwerpige filmomhulde tabletten met de inscriptie "Q400" aan een zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

**QUETIAPINE RETARD 50 MG TEVA
QUETIAPINE RETARD 150 MG TEVA
QUETIAPINE RETARD 200 MG TEVA
QUETIAPINE RETARD 300 MG TEVA
QUETIAPINE RETARD 400 MG TEVA
tabletten met verlengde afgifte**

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 19 juli 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 2

4.1 Therapeutische indicaties

Quetiapine is geïndiceerd voor:

- behandeling van schizofrenie, waaronder
- behandeling van bipolaire stoornis:
 - Voor de behandeling van matige tot ernstige manische episodes bij bipolaire stoornis
 - Voor de behandeling van depressieve episodes bij bipolaire stoornis
 - Ter voorkoming van een recidief van een manische of depressieve episode bij patiënten met bipolaire stoornis, die eerder reageerden op behandeling met quetiapine.
- add-on behandeling van depressieve episodes bij patiënten met unipolaire depressie (Major Depressive Disorder; MDD) die een suboptimale respons hebben gehad op monotherapie van een antidepressivum (zie rubriek 5.1). Voorafgaand aan het initiëren van een behandeling moeten klinici het veiligheidsprofiel van quetiapine in overweging nemen (zie rubriek 4.4).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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

Volwassenen:

Voor de behandeling van schizofrenie en matige tot ernstige manische episodes bij bipolaire stoornis
Quetiapine dient ten minste 1 uur voor een maaltijd te worden ingenomen. De dagelijkse dosis bij aanvang van de therapie is 300 mg op dag 1 en 600 mg op dag 2. De aanbevolen dagelijkse dosering is 600 mg, echter indien klinisch noodzakelijk dan kan de dosis verhoogd worden tot 800 mg per dag. De dosis dient te worden getitreerd tot het gewoonlijk werkzame dosisbereik van 400 tot 800 mg/dag, afhankelijk van de klinische respons en de verdraagbaarheid bij de individuele patiënt. Voor onderhoudsbehandeling bij schizofrenie is het niet nodig om de dosering aan te passen.

Voor de behandeling van ernstige depressieve episodes bij bipolaire stoornis

Quetiapine dient ingenomen te worden voor het slapen gaan. 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 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

**QUETIAPINE RETARD 50 MG TEVA
QUETIAPINE RETARD 150 MG TEVA
QUETIAPINE RETARD 200 MG TEVA
QUETIAPINE RETARD 300 MG TEVA
QUETIAPINE RETARD 400 MG TEVA
tabletten met verlengde afgifte**

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 19 juli 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 3

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 dezelfde dosis quetiapine die bij het slapengaan werd toegediend. De dosis quetiapine kan, binnen een doseringsbereik van 300 mg tot 800 mg/dag, worden aangepast afhankelijk van de klinische respons en de verdraagbaarheid in de individuele patiënt. Het is belangrijk dat de laagst mogelijke effectieve dosering wordt gebruikt voor onderhoudsbehandeling.

Voor add-on behandeling van depressieve episodes bij MDD

Quetiapine dient ingenomen te worden voor het slapen gaan. De dagelijkse dosering bij de start van de behandeling is 50 mg op dag 1 en 2, en 150 mg op dag 3 en 4. Een antidepressief effect is gezien bij 150 en 300 mg/dag in kortetermijnstudies als add-on behandeling (met amitriptyline, bupropion, citalopram, duloxetine, escitalopram, fluoxetine, paroxetine, sertraline en venlafaxine - zie rubriek 5.1) en bij 50 mg/dag in kortetermijn monotherapiestudies. Er is een verhoogd risico op bijwerkingen bij hogere doseringen. Clinici dienen daarom te garanderen dat de laagste effectieve dosis als behandeling wordt gebruikt, startend met 50 mg/dag. De noodzaak om de dosis te verhogen van 150 naar 300 mg/dag dient gebaseerd te zijn op een evaluatie van de individuele patiënt.

Overgang van quetiapine met onmiddellijke afgifte naar quetiapine met verlengde afgifte

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

Ouderen

Evenals andere antipsychotica en antidepressiva dient quetiapine aan ouderen met voorzichtigheid te worden toegediend, met name gedurende de initiële doseringsperiode. Afhankelijk van de klinische respons en de verdraagbaarheid bij de individuele patiënt kan het nodig zijn de dosistitratie langzamer te laten verlopen dan bij jongere patiënten, terwijl tevens de therapeutische dagdosis lager kan zijn. Bij ouderen was de gemiddelde plasmaklaring van quetiapine 30 tot 50% lager dan bij jongere patiënten. Bij oudere patiënten dient gestart te worden met 50 mg/dag. De dosering kan naar een werkzame dosis worden opgehoogd in stappen van 50 mg/dag, afhankelijk van de klinische respons en de verdraagbaarheid bij de individuele patiënt.

Bij oudere patiënten met depressieve episodes bij MDD dient de dosering te beginnen met 50 mg/dag op dag 1-3, en toe te nemen tot 100 mg/dag op dag 4 en tot 150 mg/dag op dag 8. De laagste effectieve dosis dient gebruikt te worden, startend met 50 mg/dag. Als het noodzakelijk is de dosering te verhogen tot 300 mg/dag op basis van een evaluatie van een individuele patiënt, dan dient dat niet voor dag 22 van de behandeling te gebeuren.

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

**QUETIAPINE RETARD 50 MG TEVA
QUETIAPINE RETARD 150 MG TEVA
QUETIAPINE RETARD 200 MG TEVA
QUETIAPINE RETARD 300 MG TEVA
QUETIAPINE RETARD 400 MG TEVA
tabletten met verlengde afgifte**

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 19 juli 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 4

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.

Gestoorte nierfunctie

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

Gestoorte 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 50 mg/dag. De dosis dient dagelijks te worden verhoogd in stappen van 50 mg/dag tot een werkzame dosis, afhankelijk van de klinische respons en de verdraagbaarheid bij de individuele patiënt.

Wijze van toediening

Quetiapine dient eenmaal daags te worden ingenomen zonder voedsel. De tabletten dienen in hun geheel te worden ingenomen en niet gedeeld, gekauwd of fijn gemalen te worden.

De tablet met verlengde afgifte behoudt haar vorm tijdens de spijsvertering. Het geneesmiddel komt vrij maar de tablet wordt intact in de feces uitgescheiden.

4.3 Contra-indicaties

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

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Omdat quetiapine een aantal 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.

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

Pediatrische patiënten

Quetiapine wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en adolescenten onder de 18 jaar, omdat er onvoldoende gegevens zijn om het gebruik bij deze patiënten te ondersteunen. Klinische studies met

**QUETIAPINE RETARD 50 MG TEVA
QUETIAPINE RETARD 150 MG TEVA
QUETIAPINE RETARD 200 MG TEVA
QUETIAPINE RETARD 300 MG TEVA
QUETIAPINE RETARD 400 MG TEVA
tabletten met verlengde afgifte**

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 19 juli 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 5

quetiapine hebben aangetoond dat in aanvulling op het bekende veiligheidsprofiel zoals vastgesteld voor volwassenen (zie rubriek 4.8), bepaalde bijwerkingen met een hogere frequentie optreden bij kinderen en adolescenten in vergelijking tot volwassenen (verhoogde eetlust, verhogingen van serum prolactine, braken, rinitis en syncope) of afwijkende gevolgen hebben voor kinderen en adolescenten (extrapiramidale symptomen en prikkelbaarheid) en er is één bijwerking geconstateerd die niet eerder in studies met volwassenen was gezien (verhoogde bloeddruk). Veranderingen in schildklierfunctietesten zijn ook waargenomen bij kinderen en adolescenten.

Daarnaast zijn de langetermijnveiligheidsimplicaties 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 adolescenten 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).

Suicide/suïcidale gedachten of verergering van de aandoening

Depressie 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 depressieve episodes. Dezelfde voorzorgsmaatregelen die in acht worden genomen bij de behandeling van patiënten met depressieve episodes moeten daarom in acht worden genomen bij de behandeling van patiënten met andere psychiatrische stoornissen.

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

**QUETIAPINE RETARD 50 MG TEVA
QUETIAPINE RETARD 150 MG TEVA
QUETIAPINE RETARD 200 MG TEVA
QUETIAPINE RETARD 300 MG TEVA
QUETIAPINE RETARD 400 MG TEVA
tabletten met verlengde afgifte**

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 19 juli 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 6

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

In kortere termijn placebogecontroleerde klinische studies bij patiënten met 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%). In klinische studies bij patiënten met MDD is een incidentie van suïcidegerelateerde gebeurtenissen waargenomen bij jongvolwassenen (jonger dan 25 jaar) van 2,1% (3/144) voor quetiapine en 1,3% (1/75) voor placebo.

Een populatie-gebaseerde retrospectieve studie met quetiapine voor de behandeling van patiënten met ernstige depressieve episodes, liet een verhoogd risico zien van zelfverwonding en suïcide bij patiënten met een leeftijd tussen 25 en 64 jaar, zonder voorgeschiedenis van zelfverwonding tijdens het gebruik van quetiapine met andere antidepressiva.

Metabool risico

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

Extrapiramidale symptomen

In placebogecontroleerd klinisch onderzoek bij volwassenen was quetiapine geassocieerd met een verhoogde incidentie van extrapiramidale symptomen (EPS) ten opzichte van placebo bij patiënten die behandeld werden voor depressieve episodes bij bipolaire stoornis en unipolaire depressie (zie rubrieken 4.8 en 5.1).

Het gebruik van quetiapine is geassocieerd met de ontwikkeling van acathisie, gekenmerkt door een subjectief onplezierige of beangstigende rusteloosheid en drang om veel te bewegen, gecombineerd met de onmogelijkheid om stil te zitten of te staan. Het is het meest waarschijnlijk dat dit in de eerste weken van de behandeling plaatsvindt. Bij patiënten die deze symptomen ontwikkelen, kan ophogen van de dosis schadelijk zijn.

Tardieve dyskinesie

**QUETIAPINE RETARD 50 MG TEVA
QUETIAPINE RETARD 150 MG TEVA
QUETIAPINE RETARD 200 MG TEVA
QUETIAPINE RETARD 300 MG TEVA
QUETIAPINE RETARD 400 MG TEVA
tabletten met verlengde afgifte**

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 19 juli 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 7

Indien symptomen of tekenen van tardieve dyskinesie optreden, dient een reductie van de dosis of het stopzetten van de therapie met quetiapine te worden overwogen. De symptomen van tardieve dyskinesie kunnen verergeren of zelfs ontstaan nadat de behandeling is gestopt (zie rubriek 4.8).

Slaperigheid en duizeligheid

Behandeling met quetiapine is geassocieerd met slaperigheid en gerelateerde symptomen, zoals sedatie (zie rubriek 4.8). In klinische studies naar de behandeling van patiënten met bipolaire depressie en unipolaire depressie, begon dit doorgaans binnen de eerste 3 dagen van de behandeling en was de intensiteit voornamelijk mild tot matig. Patiënten die ernstige slaperigheid ervaren, kunnen vaker contact nodig hebben gedurende een minimale periode van 2 weken vanaf het begin van de slaperigheid of tot de symptomen verbeteren en het stoppen van de behandeling kan worden overwogen.

Orthostatische hypotensie

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

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

Slaapapneusyndroom

Slaapapneusyndroom is gemeld bij patiënten die quetiapine gebruiken. Bij patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken die het centraal zenuwstelsel onderdrukken en die een geschiedenis hebben van of risico lopen op slaapapneu, zoals patiënten met overgewicht/obese patiënten of mannen, dient quetiapine met voorzichtigheid gebruikt te worden.

Convulsies

Er was geen verschil in de incidentie van convulsies in gecontroleerd klinisch onderzoek tussen patiënten behandeld met quetiapine of placebo. Er is geen data beschikbaar over de incidentie van convulsies bij patiënten met een geschiedenis 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.

**QUETIAPINE RETARD 50 MG TEVA
QUETIAPINE RETARD 150 MG TEVA
QUETIAPINE RETARD 200 MG TEVA
QUETIAPINE RETARD 300 MG TEVA
QUETIAPINE RETARD 400 MG TEVA
tabletten met verlengde afgifte**

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 19 juli 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 8

In zo'n geval dient de therapie met quetiapine te worden gestaakt en dient passende medische behandeling te worden gegeven.

Ernstige neutropenie en agranulocytose

In klinisch studies met quetiapine is ernstige neutropenie (neutrofielen-aantal $<0,5 \times 10^9/l$) gemeld. De meeste gevallen van ernstige neutropenie zijn opgetreden binnen een aantal maanden na de start van de therapie met quetiapine. Er was geen aanwijsbare relatie met de dosis. Tijdens post-marketing gebruik deden zich enkele fatale gevallen voor. Mogelijke risicofactoren voor neutropenie zijn een pre-existerende lage 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 $<1,0 \times 10^9/l$. Patiënten moeten geobserveerd worden op signalen en symptomen van infectie en het neutrofielen-aantal moet gevolgd worden (totdat dit boven $1,5 \times 10^9/l$ is) (zie rubriek 5.1).

Neutropenie moet worden overwogen bij patiënten met een infectie of koorts, met name wanneer duidelijke predisponerende factor(en) afwezig is/zijn, en dient op klinisch passende wijze te worden behandeld.

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

Anticholinerge (muscarinerge) effecten

Norquetiapine, een actieve metabooliet van quetiapine, heeft een matig tot sterke affiniteit voor verschillende muscarinereceptor subtypes. Dit draagt bij aan bijwerkingen die een uiting zijn van anticholinerge effecten wanneer quetiapine in de aanbevolen dosering gelijktijdig wordt gebruikt met andere geneesmiddelen met anticholinerge effecten en in de context van een overdosis. Quetiapine dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten die geneesmiddelen met anticholinerge (muscarinerge) effecten toegediend krijgen. Quetiapine dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een huidige diagnose of een geschiedenis van urineretentie, klinisch significante prostaathypertrofie, darmobstructie of gerelateerde aandoeningen, verhoogde intra-oculaire druk of nauwe kamerhoekglaucoom (zie rubrieken 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

**QUETIAPINE RETARD 50 MG TEVA
QUETIAPINE RETARD 150 MG TEVA
QUETIAPINE RETARD 200 MG TEVA
QUETIAPINE RETARD 300 MG TEVA
QUETIAPINE RETARD 400 MG TEVA
tabletten met verlengde afgifte**

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 19 juli 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 9

voordelen van quetiapine opwegen tegen de risico's van het staken van de leverenzym inductor. Het is belangrijk dat elke verandering van de inductor geleidelijk plaatsvindt en, indien nodig, vervangen wordt door een niet-inductor (bijvoorbeeld natriumvalproaat).

Gewicht

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

Hyperglykemie

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

Lipiden

Verhogingen van triglyceriden, 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 bij zowel geneesmiddelen waarvan bekend is dat deze het QT-interval verlengen, als bij andere neuroleptica, in het bijzonder bij ouderen, bij patiënten met congenitaal lang QT-syndroom, congestief hartfalen, hypertrofie van het hart, hypokaliëmie of hypomagnesiëmie (zie rubriek 4.5).

Cardiomyopathie en myocarditis

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

Ernstige cutane bijwerkingen

**QUETIAPINE RETARD 50 MG TEVA
QUETIAPINE RETARD 150 MG TEVA
QUETIAPINE RETARD 200 MG TEVA
QUETIAPINE RETARD 300 MG TEVA
QUETIAPINE RETARD 400 MG TEVA
tabletten met verlengde afgifte**

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 19 juli 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 10

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

Ontwenningverschijnselen

Acute ontwenningverschijnselen, 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-weeken-durende placebogecontroleerde quetiapine studies bij dezelfde patiëntenpopulatie (n=710; gemiddelde leeftijd 83 jaar; range 56-99 jaar) was de incidentie van mortaliteit bij de met quetiapine behandelde patiënten 5,5% versus 3,2% in de placebo groep. De patiënten in deze onderzoeken 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.

**QUETIAPINE RETARD 50 MG TEVA
QUETIAPINE RETARD 150 MG TEVA
QUETIAPINE RETARD 200 MG TEVA
QUETIAPINE RETARD 300 MG TEVA
QUETIAPINE RETARD 400 MG TEVA
tabletten met verlengde afgifte**

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 19 juli 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 11

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 zich vaak presenteren met verworven risicofactoren voor veneuze trombo-embolie, dienen alle mogelijke risicofactoren hiervoor voorafgaand aan en tijdens de behandeling met quetiapine onderkend te worden en voorzorgsmaatregelen getroffen te worden.

Pancreatitis

Pancreatitis is gemeld bij klinische studies en tijdens post-marketing ervaring. Onder de post-marketing meldingen, terwijl niet alle gevallen werden beïnvloed door risicofactoren, hadden veel patiënten risicofactoren waarvan bekend is dat deze geassocieerd worden met pancreatitis, zoals verhoogde triglyceriden (zie rubriek 4.4), galstenen, en alcoholgebruik.

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.

Verkeerd gebruik en misbruik

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

Hulpstoffen

Natrium

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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.

Vorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten die andere geneesmiddelen met anticholinerge (muscarinerge) effecten toegediend krijgen (zie rubriek 4.4).

**QUETIAPINE RETARD 50 MG TEVA
QUETIAPINE RETARD 150 MG TEVA
QUETIAPINE RETARD 200 MG TEVA
QUETIAPINE RETARD 300 MG TEVA
QUETIAPINE RETARD 400 MG TEVA
tabletten met verlengde afgifte**

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 19 juli 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 12

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

In een multiple dose onderzoek bij patiënten naar de farmacokinetiek van quetiapine voor en tijdens behandeling met carbamazepine (een bekende inductor van leverenzymen), verhoogde gelijktijdige toediening van carbamazepine de klaring van quetiapine aanzienlijk. Deze verhoogde klaring verminderde de systemische blootstelling aan quetiapine (gemeten als AUC) tot gemiddeld 13% van de blootstelling van quetiapine alleen, hoewel bij sommige patiënten een groter effect werd gezien. Ten gevolge van deze interactie kunnen lagere plasmaconcentraties voorkomen, hetgeen de werkzaamheid van de behandeling met Quetiapine zou kunnen beïnvloeden. Gelijktijdige toediening van quetiapine en fenytoïne (een andere inductor van microsomale enzymen) leidde tot een sterk verhoogde klaring van quetiapine met circa 450%. Bij patiënten die een leverenzyminductor krijgen, dient de behandeling met Quetiapine alleen gestart te worden indien de behandelend arts van oordeel is dat de voordelen van Quetiapine opwegen tegen de risico's van het staken van de leverenzyminductor. 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 echter een verhoogde klaring van quetiapine met circa 70%.

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

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

In een 6 weken durende gerandomiseerde studie met lithium en quetiapine XR in vergelijking met placebo en quetiapine XR bij volwassen patiënten met acute manie, werd een hogere incidentie gezien van extrapyramidale 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 retrospectief onderzoek bij kinderen en adolescenten die behandeld

**QUETIAPINE RETARD 50 MG TEVA
QUETIAPINE RETARD 150 MG TEVA
QUETIAPINE RETARD 200 MG TEVA
QUETIAPINE RETARD 300 MG TEVA
QUETIAPINE RETARD 400 MG TEVA
tabletten met verlengde afgifte**

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 19 juli 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 13

werden met valproaat, quetiapine, of beide, werd een hogere incidentie van leukopenie en neutropenie in de combinatiegroep versus de monotherapie groep gevonden.

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 metadon en tricyclische antidepressiva bij patiënten die quetiapine hebben gebruikt. Het wordt aanbevolen om twijfelachtige immunoassay screenings resultaten te bevestigen met een geschikte chromatografie techniek.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Eerste trimester

De matige hoeveelheid gepubliceerde gegevens van blootgestelde zwangerschappen (d.w.z. tussen 300-1000 zwangerschapsuitkomsten), inclusief individuele rapporten en enkele observationele studies, wijzen niet op een verhoogd risico op misvormingen als gevolg van de behandeling. Gebaseerd op alle beschikbare gegevens kan een definitieve conclusie echter nog niet getrokken worden. Dierstudies hebben reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Quetiapine dient om deze reden gedurende de zwangerschap alleen gebruikt te worden indien de voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's.

Derde trimester

Neonaten die tijdens het derde trimester van de zwangerschap werden blootgesteld aan antipsychotica (inclusief quetiapine) hebben kans op bijwerkingen inclusief extrapyramidale en/of ontwenningssymptomen kunnen verschillen in ernst en duur gedurende de bevalling. Er zijn gevallen bekend waarbij agitatie, hypertonie, hypotonie, tremor, slaperigheid, respiratoire stress of problemen met voeden voorkwamen. Pasgeboren baby's dienen zorgvuldig gecontroleerd te worden.

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-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 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek).

**QUETIAPINE RETARD 50 MG TEVA
 QUETIAPINE RETARD 150 MG TEVA
 QUETIAPINE RETARD 200 MG TEVA
 QUETIAPINE RETARD 300 MG TEVA
 QUETIAPINE RETARD 400 MG TEVA
 tabletten met verlengde afgifte**

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 19 juli 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 14

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, ontwenningverschijnselen (bij stopzetten), verhoging van serumglyceridenwaarden, verhoging van totaal cholesterol (voornamelijk LDL cholesterol), verlaging van HDL cholesterol, gewichtstoename, afname van hemoglobine en extrapiramidale symptomen.

De incidenties van bijwerkingen die in verband zijn gebracht met de behandeling met quetiapine, zijn in onderstaande tabel (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 ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

SOC	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Verlaagde hemoglobine ²²	Leukopenie ^{1,28} , neutrofielentelling verlaagd, eosinofielen verhoogd ²⁷	Neutropenie ¹ , trombocytopenie, anemie, bloedplaatjes-telling verlaagd ¹³	Agranulocytose ²⁶		
Immuunsysteem-aandoeningen			Overgevoeligheid (inclusief allergische huidreacties)		Anafylactische reactie ⁵	
Endocriene aandoeningen		Hyperprolactinemie ¹⁵ , afname van totaal T4 ²⁴ , afname van vrij T4 ²⁴ , afname van totaal T3 ²⁴ , verhoging van TSH ²⁴	Afname van vrij T3 ²⁴ , hypothyreoïdie ²¹		Anti-diuretisch hormoonsecretie-deficiëntie	

**QUETIAPINE RETARD 50 MG TEVA
 QUETIAPINE RETARD 150 MG TEVA
 QUETIAPINE RETARD 200 MG TEVA
 QUETIAPINE RETARD 300 MG TEVA
 QUETIAPINE RETARD 400 MG TEVA
 tabletten met verlengde afgifte**

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 19 juli 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 15

Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Verhoging van serumtriglyceride waarden ^{10,30} , verhoging van totaal cholesterol (voornamelijk LDL cholesterol) ^{11,30} , verlaging van HDL cholesterol ^{17,30} , gewichtstoename ^{8, 30}	Verhoogde eetlust, bloedglucose verhoogd tot hyperglykemische waarden ^{6, 30}	Hyponatriëmie ¹⁹ , diabetes mellitus ^{1,5} , exacerbatie van latente diabetes	Metabool syndroom ²⁹		
Psychische stoornissen		Abnormale dromen en nachtmerries, suïcidale ideatie en suïcidaal gedrag ²⁰		Somnambulisme en gerelateerde reacties zoals praten in de slaap en de slaapperelateerde eetstoornis		
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid ^{4,16} , slaperigheid ^{2,16} , hoofdpijn, extrapiramidale symptomen ^{1,21}	Dysartrie	Convulsie ¹ , Restless leg-syndroom, tardieve dyskinesie ^{1,5} , syncope ^{4,16} , verwarde toestand			
Hartaandoeningen		Tachycardie ⁴ , palpitaties ²³	QT-verlenging ^{1,12,18} , bradycardie ³²			Cardiomyopathie en myocarditis
Oogaandoeningen		Wazig zien				
Bloedvataandoeningen		Orthostatische hypotensie ^{4,16}		Veneuze trombo-embolie ¹		Beroerte ³³
Ademhalingsstelsel-, borstkassen mediastinum-aandoeningen		Dyspneu ²³	Rhinitis			
Maagdarmstelselaandoeningen	Droge mond	Constipatie, dyspepsie, braken ²⁵	Dysfagie ⁷	Pancreatitis ¹ , ingewanden-obstructie/ileus		

**QUETIAPINE RETARD 50 MG TEVA
 QUETIAPINE RETARD 150 MG TEVA
 QUETIAPINE RETARD 200 MG TEVA
 QUETIAPINE RETARD 300 MG TEVA
 QUETIAPINE RETARD 400 MG TEVA
 tabletten met verlengde afgifte**

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 19 juli 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 16

Lever- en galaandoeningen		Verhoging van serum alanine-aminotransferase (ALAT) ³ , verhoging van gamma-GT-waarden ³	Verhoging van serum aspartaat-aminotransferase (ASAT) ³	Geelzucht ⁵ , hepatitis		
Huid- en onderhuid-aandoeningen					Angio-oedeem ⁵ , Stevens-Johnson-syndroom ⁵	Toxische epidermale necrolyse, erythema multiforme, Acut geeneraliseerd pustuleus exantheem (AGEP), geneesmiddelrash met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), cutane vasculitis
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen					Rabdomyolyse	
Nier- en urineweg-aandoeningen			Urineretentie			
Zwangerschap, perinatale periode en puerperium						Neonataal geneesmiddel-ontwenningssyndroom ³¹
Voortplantingsstelsel- en borst-aandoeningen			Seksuele disfunctie	Priapisme, gallactorroe, gezwollen borst, verstoorde menstruatie		
Algemene	Onttrekkings-	Milde asthenie,		Maligne		

**QUETIAPINE RETARD 50 MG TEVA
 QUETIAPINE RETARD 150 MG TEVA
 QUETIAPINE RETARD 200 MG TEVA
 QUETIAPINE RETARD 300 MG TEVA
 QUETIAPINE RETARD 400 MG TEVA
 tabletten met verlengde afgifte**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 19 juli 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 17

aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	symptoom (na staken van de therapie) ^{1,9}	perifeer oedeem, prikkelbaarheid, pyrexie		neuroleptica-syndroom ¹ , hypothermie		
Onderzoeken				Verhoging van bloedcreatinefosfokinase ¹⁴		

- (1) Zie rubriek 4.4.
- (2) Slaperigheid kan ook voorkomen, meestal gedurende de eerste twee behandelingsweken, maar verdwijnt in het algemeen bij voortzetting van de therapie met quetiapine.
- (3) Asymptomatische verhogingen (verplaatsing van normaal naar >3x ULN op ieder 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 α_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 postmarketing gegevens van quetiapine.
- (6) Nuchter bloedglucose ≥ 126 mg/dl (≥ 7 mmol/l) of een niet nuchter bloedglucose ≥ 200 mg/dL ($\geq 11,1$ mmol/l) bij ten minste 1 bepaling.
- (7) Een toename in het optreden van dysfagie bij quetiapine ten opzichte van placebo werd alleen waargenomen in de klinische studies naar bipolaire depressie.
- (8) Gebaseerd op >7% toename in lichaamsgewicht ten opzichte van de uitgangswaarde. Komt voornamelijk voor bij volwassenen in de eerste weken van de behandeling bij volwassenen.
- (9) De volgende ontweningsverschijnselen zijn het meest frequent waargenomen bij acute placebogecontroleerde, monotherapie klinische studies, waarin ontweningsverschijnselen geëvalueerd werden: slapeloosheid, misselijkheid, hoofdpijn, diarree, braken, duizeligheid en prikkelbaarheid. De incidentie van deze verschijnselen was significant afgenomen 1 week na beëindiging van de therapie.
- (10) Triglyceriden ≥ 200 mg/dl ($\geq 2,258$ mmol/l) (patiënten ≥ 18 jaar) of ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,694$ mmol/l) (patiënten <18 jaar) bij ten minste 1 bepaling.
- (11) Cholesterol ≥ 240 mg/dl ($\geq 6,2064$ mmol/l) (patiënten ≥ 18 jaar) of ≥ 200 mg/dl ($\geq 5,172$ mmol/l) (patiënten <18 jaar) bij ten minste 1 bepaling. Een verhoging in LDL-cholesterol van ≥ 30 mg/dl ($\geq 0,769$ mmol/l) is zeer vaak waargenomen. De gemiddelde verandering bij patiënten met deze verhoging was 41,7 mg/dl ($\geq 1,07$ mmol/l).
- (12) Zie tekst hieronder.
- (13) Bloedplaatjes $\leq 100 \times 10^9/l$ bij ten minste 1 bepaling.
- (14) Gebaseerd op bijwerkingenrapportages vanuit klinisch onderzoek van bloed creatine fosfokinase verhoging niet geassocieerd met maligne neurolepticasyndroom.
- (15) Prolactinespiegels (patiënten >18 jaar): >20 $\mu g/l$ (>869,56 pmol/l) bij mannen; >30 $\mu g/l$ ($\geq 1304,34$ pmol/l) bij vrouwen op elk tijdstip.
- (16) Kan leiden tot vallen.
- (17) HDL-cholesterol: mannen <40 mg/dl (1,025 mmol/l); vrouwen <50 mg/dl (1,282 mmol/l).
- (18) Incidentie van patiënten met een QTc-verschuiving van <450 ms tot ≥ 450 ms met een toename van ≥ 30 ms. In placebogecontroleerde onderzoeken met quetiapine was de gemiddelde verandering en de incidentie van patiënten met een verschuiving naar een klinisch significant niveau vergelijkbaar voor quetiapine en placebo.
- (19) Verschuiving van >132 mmol/l naar ≤ 132 mmol/l bij tenminste 1 bepaling.
- (20) Gevallen van suïcidale ideatie en suïcidaal gedrag zijn gemeld tijdens quetiapine therapie of kort na het stoppen van de behandeling (zie rubrieken 4.4 en 5.1).
- (21) Zie rubriek 5.1.

**QUETIAPINE RETARD 50 MG TEVA
 QUETIAPINE RETARD 150 MG TEVA
 QUETIAPINE RETARD 200 MG TEVA
 QUETIAPINE RETARD 300 MG TEVA
 QUETIAPINE RETARD 400 MG TEVA
 tabletten met verlengde afgifte**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 19 juli 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 18

- (22) Afname van hemoglobine naar ≤ 13 g/dl (8,07 mmol/l) voor mannen, ≤ 12 g/dl (7,45 mmol/l) voor vrouwen bij ten minste 1 bepaling gebeurde bij 11% van de quetiapine patiënten in alle studies inclusief de open label verlengingen. De gemiddelde maximum afname in hemoglobine voor deze patiënten was op ieder moment – 1,50 g/dl.
- (23) Deze rapporten kwamen vaak voor in de context van tachycardie, duizeligheid, orthostatische hypotensie, en / of voor cardiale / ademhalingsziekte.
- (24) Op basis van verschuivingen van de normale baseline tot potentieel klinisch belangrijke waarde op elk moment na baseline bij alle proeven. Verschuivingen in totaal T4, vrij T4, totaal T3 en vrij T3 worden gedefinieerd als $<0,8 \times \text{LLN}$ (pmol / l) en verschuiving in TSH is > 5 mIU / L op elk gewenst moment.
- (25) Op basis van de toegenomen mate van braken bij oudere patiënten (≥ 65 jaar).
- (26) Gebaseerd op verschuiving in neutrofielen uit $= 1,5 \times 10^9$ / L bij aanvang tot $<0,5 \times 10^9$ / L op elk moment tijdens de behandeling en gebaseerd op patiënten met ernstige neutropenie ($<0,5 \times 10^9$ /L) en infectie bij alle klinische studies met quetiapine (zie rubriek 4.4).
- (27) Op basis van verschuivingen van de normale baseline tot potentieel klinisch belangrijke waarde op elk moment na baseline bij alle proeven. Verschuivingen in eosinofielen worden gedefinieerd als $> 1 \times 10^9$ cellen / L op elk moment.
- (28) Op basis van verschuivingen van de normale baseline tot potentieel klinisch belangrijke waarde op elk moment na baseline bij alle proeven. Verschuivingen in WBC worden gedefinieerd als $\leq 3 \times 10^9$ cellen / L op elk moment.
- (29) Op basis van gemelde bijwerkingen van het metabool syndroom uit alle klinische studies met quetiapine
- (30) Bij sommige patiënten, werd een verslechtering van meer dan één van de metabole factoren van gewicht, bloed glucose en lipiden waargenomen 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 wordt in verband gebracht 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-effect.

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

Pediatrische patiënten

Bij 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 patiënten (10-17 jaar) dan in de volwassen populatie of bijwerkingen die niet geïdentificeerd zijn voor de volwassen populatie.

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

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

SOC	Zeer vaak	Vaak
-----	-----------	------

**QUETIAPINE RETARD 50 MG TEVA
 QUETIAPINE RETARD 150 MG TEVA
 QUETIAPINE RETARD 200 MG TEVA
 QUETIAPINE RETARD 300 MG TEVA
 QUETIAPINE RETARD 400 MG TEVA
 tabletten met verlengde afgifte**

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 19 juli 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 19

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

1. Prolactinespiegels (patiënten <18 jaar): >20 µg/l (>869,56 pmol/l) bij mannen; >26µg/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 de prikkelbaarheid bij kinderen en adolescenten kan geassocieerd zijn met een ander klinisch beeld dan bij volwassenen.
4. Zie rubriek 5.1.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

Symptomen

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

Overdosering kan leiden tot QT-verlenging, epileptische aanvallen, status epilepticus, rhabdomyolyse, respiratoire depressie, urineretentie, verwardheid, 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).

Omgaan met een overdosering

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

**QUETIAPINE RETARD 50 MG TEVA
QUETIAPINE RETARD 150 MG TEVA
QUETIAPINE RETARD 200 MG TEVA
QUETIAPINE RETARD 300 MG TEVA
QUETIAPINE RETARD 400 MG TEVA
tabletten met verlengde afgifte**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 19 juli 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 20

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 te worden behandeld met gepaste maatregelen zoals intraveneuze toediening van vocht en / of sympathicomimetica. Epinefrine en dopamine moet worden vermeden, omdat beta stimulatie de hypotensie kan verergeren in de setting van quetiapine-geïnduceerde alfa blokkade.

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

Bij een overdosering met quetiapine tabletten met verlengde afgifte is er een vertraagde pieksedatie en piekpulse en het herstel zal langer duren in vergelijking met quetiapine tabletten met directe afgifte.

Bij een overdosering met quetiapine tabletten met verlengde afgifte is gastrische bezoarvorming voorgekomen en passende diagnostische beeldvorming wordt aanbevolen om de behandeling van de patiënt te bepalen. Routinematige maagspoeling kan mogelijk niet effectief zijn bij het verwijderen van de bezoar door de gumachtige kleverige structuur van de massa. De endoscopische verwijdering van farmacobezoar is in sommige gevallen met succes uitgevoerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antipsychotica; Diazepinen, oxazepinen en thiazepinen
ATC-code: N05A H04

Werkingsmechanisme

Quetiapine is een atypisch antipsychoticum. Quetiapine en de actieve menselijke plasma-metabooliet, norquetiapine gaan een interactie aan met een breed spectrum van neurotransmitterreceptoren. Quetiapine en norquetiapine vertonen affiniteit voor serotonine (5HT₂)-receptoren en dopamine D₁- en D₂-receptoren in de hersenen. Het is juist deze combinatie van receptorantagonisme, waarbij er een hogere selectiviteit is voor 5HT₂- ten opzichte van D₂-receptoren, die geacht wordt bij te dragen aan de

**QUETIAPINE RETARD 50 MG TEVA
QUETIAPINE RETARD 150 MG TEVA
QUETIAPINE RETARD 200 MG TEVA
QUETIAPINE RETARD 300 MG TEVA
QUETIAPINE RETARD 400 MG TEVA
tabletten met verlengde afgifte**

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 19 juli 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 21

klinische antipsychotische eigenschappen en aan de geringe neiging van Quetiapine om extrapiramidale symptomen (EPS) te veroorzaken in vergelijking met typische antipsychotica. Quetiapine en norquetiapine hebben geen merkbare affiniteit voor benzodiazepinereceptoren, maar een hoge affiniteit voor histaminerge en adrenerge α_1 -receptoren en een matige affiniteit voor adrenerge α_2 -receptoren. Quetiapine heeft ook lage of geen affiniteit voor muscarinereceptoren, terwijl norquetiapine een matig tot hoge affiniteit voor verscheidene muscarinereceptoren heeft, wat een mogelijke verklaring is voor anticholinerge (mucarinerge) effecten. Remming van NET en gedeeltelijke agonistenactie op 5HT_{1A} locaties door norquetiapine kunnen mogelijk bijdragen aan de therapeutische werkzaamheid van quetiapine als een antidepressivum.

Farmacodynamische effecten

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

Quetiapine is anders dan de typische antipsychotica en heeft een atypisch profiel in EPS- voorspellende preklinische testen. Quetiapine veroorzaakt geen dopamine D₂-receptor overgevoeligheid na chronische toediening. Quetiapine veroorzaakt slechts lichte katalepsie bij doses waarbij de dopamine D₂-receptor effectief geblokkeerd is. Quetiapine vertoont selectiviteit voor het limbisch systeem door een depolarisatieblokkade te veroorzaken van de mesolimbische maar niet de nigrostriatale dopaminebevattende neuronen na chronische toediening. Quetiapine vertoont een minimale neiging tot het veroorzaken van dystonie in haloperidol gesensibiliseerde of geneesmiddelnáieve Cebus apen na acute en chronische toediening (zie rubriek 4.8).

Klinische werkzaamheid

Schizofrenie

De werkzaamheid van quetiapine voor de behandeling van schizofrenie werd aangetoond in een 6-weken-durende placebogecontroleerd onderzoek bij patiënten die voldeden aan de DSM-IV criteria voor schizofrenie en in een actief gecontroleerde switch studie van Quetiapine met directe afgifte naar quetiapine in de poliklinische situatie bij klinisch stabiele patiënten.

De primaire uitkomst variabele in het placebogecontroleerde onderzoek was verandering van de nulmeting tot de uiteindelijke beoordeling in de totale PANSS score. Quetiapine 400 mg/dag, 600 mg/dag en 800 mg/dag vertoonden statistisch significante verbeteringen in psychotische symptomen vergeleken met placebo. De grootte van het effect van de 600 en 800 mg dosering lag hoger dan van de 400 mg dosering.

In de 6 weken actief gecontroleerde switch studie was de primaire uitkomst variabele het aandeel van het aantal patiënten dat een gebrek aan werkzaamheid vertoonde, bijvoorbeeld die de studie behandeling staakten ten gevolge van een gebrek aan werkzaamheid of wiens PANSS score 20% of meer hoger werd vanaf de randomisatie tot aan een visite. Bij patiënten die stabiel waren op

**QUETIAPINE RETARD 50 MG TEVA
QUETIAPINE RETARD 150 MG TEVA
QUETIAPINE RETARD 200 MG TEVA
QUETIAPINE RETARD 300 MG TEVA
QUETIAPINE RETARD 400 MG TEVA
tabletten met verlengde afgifte**

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 19 juli 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 22

quetiapinetabletten met directe afgifte van 400 tot 800 mg, werd werkzaamheid behouden indien patiënten werden omgezet naar een equivalente dagelijkse dosering van quetiapine eenmaal daags gegeven.

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

Bipolaire stoornis

In twee monotherapie-onderzoeken naar de behandeling van matig tot ernstig manische episodes werd aangetoond dat quetiapine beter was dan placebo in het verminderen van manische symptomen na 3 en 12 weken. In een additioneel 3-weken-durend onderzoek werd de significant betere werkzaamheid van quetiapine ten opzichte van placebo verder aangetoond. Het dosisbereik van quetiapine was 400 tot 800 mg/dag en de gemiddelde dosering was ongeveer 600 mg/dag. Er zijn beperkte gegevens van quetiapine in combinatie met natriumvalproaat of lithium in acute, matige tot ernstige manische episodes bij 3 en 6 weken; 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.

In een klinisch onderzoek bij patiënten met depressieve episodes bij bipolaire-I of bipolaire-II stoornis vertoonde Quetiapine 300 mg/dag superieure werkzaamheid in het verminderen van de totale MADRS-score ten opzichte van placebo.

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

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

Twee studies naar de preventie van recidieven evalueerden quetiapine in combinatie met stemmingsstabilisatoren bij patiënten met manische, depressieve of gemengde stemmings-episodes. De combinatietherapie met quetiapine was superieur aan monotherapie met stemmingsstabilisatoren in het verlengen van de tijd tot een recidief van een stemmingsstoornis (manisch, depressief of gemengd).

**QUETIAPINE RETARD 50 MG TEVA
QUETIAPINE RETARD 150 MG TEVA
QUETIAPINE RETARD 200 MG TEVA
QUETIAPINE RETARD 300 MG TEVA
QUETIAPINE RETARD 400 MG TEVA
tabletten met verlengde afgifte**

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 19 juli 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 23

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

In een langetermijnstudie (tot 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.

Depressieve episodes bij MDD

Twee kortetermijnstudies (6 weken) zijn uitgevoerd waaraan patiënten deelnamen die op minstens één antidepressivum onvoldoende reageerden. Quetiapine 150 mg en 300 mg/dag, toegediend als add-on therapie bij behandeling met een antidepressivum (amitriptyline, bupropion, citalopram, duloxetine, escitalopram, fluoxetine, paroxetine, sertraline of venlafaxine), waren beter dan behandeling met alleen een antidepressivum voor het verminderen van depressieve symptomen. Dit werd gemeten als een verbetering op de MADRS-totaalscore (verandering in kleinste kwadraten gemiddelde vs. placebo van 2 tot 3,3 punten).

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

De volgende studies zijn uitgevoerd met Quetiapine als monotherapiebehandeling; quetiapine is echter alleen geïndiceerd voor gebruik als add-on therapie:

In drie van de vier monotherapie kortetermijnstudies (tot 8 weken) werd aangetoond dat quetiapine 50 mg, 150 mg en 300 mg/dag beter was dan placebo in het verminderen van depressieve symptomen bij patiënten met unipolaire depressie. Dit is gemeten als een verbetering van de totaalscore op de Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) (verandering in kleinste kwadraten gemiddelde vs. placebo van 2 tot 4 punten).

**QUETIAPINE RETARD 50 MG TEVA
QUETIAPINE RETARD 150 MG TEVA
QUETIAPINE RETARD 200 MG TEVA
QUETIAPINE RETARD 300 MG TEVA
QUETIAPINE RETARD 400 MG TEVA
tabletten met verlengde afgifte**

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 19 juli 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 24

In een open-label monotherapiestudie naar de preventie van recidieven werden patiënten met depressieve episodes die gedurende minstens 12 weken stabiel waren op open-label quetiapine, gerandomiseerd naar quetiapine eenmaal daags of naar placebo gedurende maximaal 52 weken. De gemiddelde dosis quetiapine tijdens de gerandomiseerde fase was 177 mg/dag. De incidentie van recidieven bedroeg 14,2% voor patiënten behandeld met quetiapine en 34,4% voor patiënten behandeld met placebo.

In een kortetermijnstudie (9 weken) bij niet-demente bejaarde patiënten (66 tot 89 jaar) met unipolaire depressie was quetiapine bij een flexibele dosering binnen het bereik van 50 mg tot 300 mg/dag beter dan placebo in het verminderen van depressieve symptomen. Dit is gemeten als een verbetering op de MADRS-totaalscore (verandering in kleinste kwadraten gemiddelde vs. placebo: -7,54). In deze studie kregen de naar quetiapine gerandomiseerde patiënten 50 mg/dag op dag 1-3 en kon de dosis verhoogd worden tot 100 mg/dag op dag 4, tot 150 mg/dag op dag 8 en tot maximaal 300 mg/dag, afhankelijk van de klinische respons en verdraagbaarheid. De gemiddelde dosis quetiapine was 160 mg/dag. Naast de incidentie van extrapyramidale symptomen (zie rubriek 4.8 en 'Klinische veiligheid' hieronder) was de verdraagbaarheid van quetiapine eenmaal daags bij bejaarde patiënten vergelijkbaar met die bij volwassenen (18 tot 65 jaar). Het percentage gerandomiseerde patiënten ouder dan 75 jaar bedroeg 19%.

Klinische veiligheid

In kortetermijn, placebogecontroleerde klinische onderzoeken bij schizofrenie en bipolaire manie was de verzamelde incidentie van extrapyramidale symptomen gelijk aan die bij placebo (schizofrenie: 7,8% voor quetiapine en 8,0% voor placebo; bipolaire manie: 11,2% voor quetiapine en 11,4% voor placebo). Hogere aantallen extrapyramidale 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 extrapyramidale 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 extrapyramidale symptomen 5,4% voor quetiapine en 3,2% voor placebo. In een kortetermijn, placebogecontroleerde monotherapiestudie bij oudere patiënten met unipolaire depressie was de verzamelde incidentie van extrapyramidale symptomen 9,0% voor quetiapine en 2,3% voor placebo. Bij zowel bipolaire depressie als MDD, was de incidentie van de individuele bijwerkingen (bv. acathisie, extrapyramidale stoornis, tremor, dyskinesie, dystonie, rusteloosheid, ongewenste spiercontracties, psychomotorische hyperactiviteit en spierstijfheid) over het algemeen laag was en in geen enkele behandelgroep boven de 4% uitkwam.

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

**QUETIAPINE RETARD 50 MG TEVA
QUETIAPINE RETARD 150 MG TEVA
QUETIAPINE RETARD 200 MG TEVA
QUETIAPINE RETARD 300 MG TEVA
QUETIAPINE RETARD 400 MG TEVA
tabletten met verlengde afgifte**

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 19 juli 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 25

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

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

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

In alle korte termijn placebogecontroleerde klinische monotherapiestudies bleek, bij patiënten met een neutrofielen-aantal van $\geq 1,5 \times 10^9/L$ bij de nul-meting, de incidentie van ten minste één verschuiving van het neutrofielen-aantal van $< 1,5 \times 10^9/L$: 1,19% bij patiënten die behandeld werden met quetiapine vergeleken met 1.5% bij de met placebobebehandelde patiënten. De incidentie van verschuivingen van $> 0,5 - < 1,0 \times 10^9/L$ was hetzelfde (0,2%) bij patiënten behandeld met quetiapine als bij met placebo behandelde patiënten. In alle klinische studies (placebo- gecontroleerd, 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 verschuiving van het neutrofielen-aantal van $< 1,5 \times 10^9/L$ was 2,9% en tot $< 0,5 \times 10^9/L$ was 0.21% bij patiënten die behandeld werden met quetiapine.

Therapie met quetiapine werd geassocieerd met een dosisafhankelijke afname van schildklierhormoon niveaus. De incidentie van verschuivingen in TSH was 3,2% voor quetiapine ten opzichte van 2,7% voor

**QUETIAPINE RETARD 50 MG TEVA
QUETIAPINE RETARD 150 MG TEVA
QUETIAPINE RETARD 200 MG TEVA
QUETIAPINE RETARD 300 MG TEVA
QUETIAPINE RETARD 400 MG TEVA
tabletten met verlengde afgifte**

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 19 juli 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 26

placebo. De incidentie van wederzijdse, potentieel klinisch significante verschuivingen van zowel T₃ als T₄ en TSH in deze studies waren zeldzaam, en de waargenomen veranderingen in schildklierhormoon niveaus werden niet geassocieerd met klinisch symptomatische hypothyroïdie. De vermindering van totaal en vrij T₄ was het grootst in de eerste zes weken van de behandeling met quetiapine, zonder verdere verlaging gedurende langetermijnbehandeling. Voor ongeveer 2/3 van alle gevallen werd het staken van behandeling met quetiapine geassocieerd met een omkering van het effect op totaal en vrij T₄, onafhankelijk van de duur van de behandeling.

Cataracten/lens-opaciteiten

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

Pediatrische patiënten

Klinische werkzaamheid

De werkzaamheid en veiligheid van quetiapine was onderzocht in een 3-weken-durende placebogecontroleerde studie voor de behandeling van manie (n=284 patiënten uit de VS, 10-17 jaar). Ongeveer 45% van deze groep patiënten had aanvullend de diagnose ADHD. Daarnaast was een 6-weken-durende placebogecontroleerde studie voor de behandeling van schizofrenie (n=222 patiënten, 13-17 jaar) uitgevoerd. In beide studies zijn patiënten waarvan bekend was dat ze niet reageren op quetiapine uitgesloten. De behandeling met quetiapine werd gestart met 50 mg/dag en op dag 2 verhoogd naar 100 mg/dag; daarna werd de dosis met stappen van 100 mg/dag verhoogd naar een target-dosis (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 Quetiapine400 mg/dag en -6,56 voor quetiapine 600 mg/dag. Responder rates (YMRS verbetering ≥50%) waren 64% voor quetiapine 400 mg/dag, 58% voor 600 mg/dag en 37% in de placeboarm.

In de schizofreniestudie was het verschil in LS gemiddelde verandering van baseline in PANSS totale score (actieve min placebo) -8,16 voor Quetiapine400 mg/dag en -9,29 voor quetiapine 800 mg/dag. Noch de lage dosis (400 mg/dag) noch de hoge dosis (800 mg/dag) was superieur aan placebo voor het aantal patiënten dat respons behaalde, gedefinieerd als ≥30% reductie van baseline in PANSS totale score. Bij zowel manie als schizofrenie resulteerde hogere doses in numeriek lagere response rates.

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

**QUETIAPINE RETARD 50 MG TEVA
QUETIAPINE RETARD 150 MG TEVA
QUETIAPINE RETARD 200 MG TEVA
QUETIAPINE RETARD 300 MG TEVA
QUETIAPINE RETARD 400 MG TEVA
tabletten met verlengde afgifte**

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 19 juli 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 27

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

Klinische veiligheid

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

Langetermijn veiligheid

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt quetiapine goed geabsorbeerd. Quetiapine bereikt piek quetiapine en norquetiapine plasma concentraties ongeveer 6 uur na toediening (T_{max}). Steady state piek molaire concentraties van de actieve metabooliet norquetiapine zijn 35% van die waargenomen bij quetiapine.

De farmacokinetiek van quetiapine en norquetiapine is lineair en dosisafhankelijk voor doses tot 800 mg wanneer eenmaal daags wordt gedoseerd. Indien quetiapine eenmaal daags gedoseerd vergeleken wordt met dezelfde totale dagdosis van quetiapine met directe afgifte tweemaal daags toegediend, dan is de AUC plasmaconcentratie vergelijkbaar, maar de maximale plasma concentratie (C_{max}) is 13% lager in steady state. Indien quetiapine vergeleken wordt met quetiapine dan is de AUC van de norquetiapine metabooliet 18% lager.

**QUETIAPINE RETARD 50 MG TEVA
QUETIAPINE RETARD 150 MG TEVA
QUETIAPINE RETARD 200 MG TEVA
QUETIAPINE RETARD 300 MG TEVA
QUETIAPINE RETARD 400 MG TEVA
tabletten met verlengde afgifte**

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 19 juli 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 28

In een studie waarin de effecten van voedsel op de biologische beschikbaarheid is onderzocht, werd gevonden dat een maaltijd met een grote hoeveelheid vet significante verhogingen veroorzaakte in de C_{max} en de AUC van quetiapine van ongeveer 50% en 20%. Het kan niet worden uitgesloten dat het effect van een maaltijd met een grote hoeveelheid vet mogelijk groter is. In vergelijking hiermee had een lichte maaltijd geen significante invloed op de C_{max} of de AUC van quetiapine. Het wordt daarom aanbevolen quetiapine eenmaal daags in te nemen zonder voedsel.

Distributie

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

Biotransformatie

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

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. Ongeveer 73% van een radioactief gelabeld geneesmiddel werd uitgescheiden in de urine en 21% in de feces, waarvan minder dan 5% van de totale radioactiviteit afkomstig was van onveranderde grondstoffen van het geneesmiddel. Van de gemiddelde molaire doseringsfractie van vrij quetiapine en de actieve menselijke plasmametaboliet norquetiapine wordt <5% uitgescheiden in de urine.

Speciale populaties

Geslacht

De farmacokinetiek van quetiapine verschilt niet tussen mannen en vrouwen.

Ouderen

**QUETIAPINE RETARD 50 MG TEVA
QUETIAPINE RETARD 150 MG TEVA
QUETIAPINE RETARD 200 MG TEVA
QUETIAPINE RETARD 300 MG TEVA
QUETIAPINE RETARD 400 MG TEVA
tabletten met verlengde afgifte**

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 19 juli 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 29

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

Gestoorde nierfunctie

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

Gestoorde leverfunctie

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

Pediatrische patiënten

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

Er is geen informatie beschikbaar over quetiapine bij kinderen en adolescenten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

In ratten is 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

**QUETIAPINE RETARD 50 MG TEVA
QUETIAPINE RETARD 150 MG TEVA
QUETIAPINE RETARD 200 MG TEVA
QUETIAPINE RETARD 300 MG TEVA
QUETIAPINE RETARD 400 MG TEVA
tabletten met verlengde afgifte**

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 19 juli 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 30

schijngzwangerschap, 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:

Hypromellose

Microkristallijne cellulose

Watervrij natriumcitraat

Magnesiumstearaat

Coating:

Titaandioxide (E171)

Hypromellose

Macrogol/PEG 400

Polysorbaat 80

Geel ijzeroxide (E172) (enkel bij 50 mg, 200 mg en 300 mg)

Rood ijzeroxide (E172) (enkel bij 50 mg, 200 mg en 300 mg)

Zwart ijzeroxide (E172) (enkel bij 50 mg en 300 mg)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

Aluminium blisterverpakking

3 jaar

HDPE pot

2 jaar

Na het openen van de HDPE pot moet het product binnen 60 dagen worden gebruikt.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat temperatuur betreft.

**QUETIAPINE RETARD 50 MG TEVA
QUETIAPINE RETARD 150 MG TEVA
QUETIAPINE RETARD 200 MG TEVA
QUETIAPINE RETARD 300 MG TEVA
QUETIAPINE RETARD 400 MG TEVA
tabletten met verlengde afgifte**

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 19 juli 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 31

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PVDC-Aluminium blisters:

50 mg

Verpakt in blisterverpakkingen à 10, 20, 30, 50, 60, 90 of 100 tabletten met verlengde afgifte, in eenheidsafleververpakkingen à 10 (10x1), 30 (30x1), 50 (50x1), 60 (60x1) of 100 (100x1) tabletten met verlengde afgifte en in kalenderverpakking à 56 tabletten met verlengde afgifte.

150 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg

Verpakt in blisterverpakkingen à 10, 20, 30, 50, 60, 90 of 100 tabletten met verlengde afgifte, in eenheidsafleververpakkingen à 50 (50x1) of 100 (100x1) tabletten met verlengde afgifte en in kalenderverpakking à 56 tabletten met verlengde afgifte.

Witte ondoorzichtige HDPE-potten van 50 ml of 75 ml met een witte ondoorzichtige PP dop met droogmiddel die moeilijk te openen is door kinderen.

Alle sterktes

Verpakt in potten à 60 tabletten met verlengde afgifte.

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

Teva Nederland B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

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

RVG 108482, 50 mg
RVG 111319, 150 mg
RVG 108501, 200 mg

QUETIAPINE RETARD 50 MG TEVA
QUETIAPINE RETARD 150 MG TEVA
QUETIAPINE RETARD 200 MG TEVA
QUETIAPINE RETARD 300 MG TEVA
QUETIAPINE RETARD 400 MG TEVA
tabletten met verlengde afgifte

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 19 juli 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 32

RVG 108502, 300 mg

RVG 108503, 400 mg

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

Quetiapine Retard 50 mg, 200 mg, 300 mg en 400 mg Teva, tabletten met verlengde afgifte:
Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 januari 2012

Quetiapine Retard 150 mg Teva, tabletten met verlengde afgifte:
Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 november 2012

Datum van laatste verlenging: 24 maart 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubriek 6.5: 30 augustus 2022.

0722.24v.EV