


Quetiapine Aurobindo Retard 50 mg, tabletten met verlengde afgifte RVG 119790	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2201a Pag. 1 van 28

1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Quetiapine Aurobindo Retard 50 mg tabletten met verlengde afgifte

2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 50 mg quetiapine (als quetiapinefumaraat)
Hulpstof(fen) met bekend effect: 140,925 mg lactosemonohydraat per tablet

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3 FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met verlengde afgifte.

Perzikkleurige, ronde, biconvexe, filmomhulde tabletten met de opdruk 'Q50' op de ene kant en geen opdruk op de andere kant.

N.B.: De diameter van de tablet is $11,2 \pm 0,2$ mm.

4 KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties


Quetiapine Aurobindo Retard tabletten met verlengde afgifte is geïndiceerd voor:

- behandeling van schizofrenie
- behandeling van bipolaire stoornis:
 - Voor de behandeling van matige tot ernstige manische episodes bij bipolaire stoornis
 - Voor de behandeling van ernstig depressieve episodes bij bipolaire stoornis
 - Ter voorkoming van een recidief van manische of depressieve episodes bij patiënten met bipolaire stoornis, die eerder reageerden op behandeling met quetiapine.
- add-on behandeling van ernstige 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 Aurobindo Retard tabletten met verlengde afgifte in overweging nemen (zie rubriek 4.4).

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Quetiapine Aurobindo Retard tabletten met verlengde afgifte dient eenmaal daags te worden ingenomen zonder voedsel. De tabletten dienen in hun geheel te worden ingenomen en niet gedeeld, gekauwd of fijngemalen te worden.

Quetiapine Aurobindo Retard 50 mg, tabletten met verlengde afgifte RVG 119790	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2201a Pag. 2 van 28

Volwassenen

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

Quetiapine Aurobindo Retard tabletten met verlengde afgifte dienen 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, indien klinisch noodzakelijk dan kan de dosis echter 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 Aurobindo Retard tabletten met verlengde afgifte dienen te worden ingenomen voor het slapen gaan. De totale dagelijkse dosering voor de eerste 4 dagen van de behandeling is 50 mg (dag 1), 100 mg (dag 2), 200 mg (dag 3) en 300 mg (dag 4). De aanbevolen dagelijkse dosering is 300 mg. In klinische studies is er geen bijkomend voordeel waargenomen bij de 600-mg groep in vergelijking met de 300-mg groep (zie rubriek 5.1). Individuele patiënten kunnen baat hebben bij een dosis van 600 mg. Doseringen die hoger zijn dan 300 mg, dienen te worden geïnitieerd door artsen met ervaring in de behandeling van bipolaire stoornis. In het geval dat er bij een individuele patiënt wordt gevreesd voor problemen met de verdraagbaarheid, hebben klinische studies uitgewezen dat dosisverlaging tot minimaal 200 mg in overweging kan worden genomen.

Ter voorkoming van een recidief bij patiënten met een bipolaire stoornis

Ter voorkoming van een recidief van manische, gemengde of depressieve episodes in het kader van bipolaire stoornis, dienen patiënten die reageerden op Quetiapine Aurobindo Retard tabletten met verlengde afgifte voor een acute behandeling van bipolaire stoornis door te gaan met dezelfde dosis Quetiapine Aurobindo Retard tabletten met verlengde afgifte die bij het slapengaan wordt toegediend. De dosis Quetiapine Aurobindo Retard tabletten kan, binnen een dosisbereik van 300 mg tot 800 mg/dag, worden aangepast afhankelijk van de klinische respons en de verdraagbaarheid van de individuele patiënt. Het is belangrijk dat de laagst mogelijke effectieve dosering wordt gebruikt voor onderhoudsbehandeling.


Voor add-on behandeling van ernstige depressieve episodes bij MDD

Quetiapine Aurobindo Retard tabletten met verlengde afgifte dienen te worden ingenomen 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 tabletten met directe afgifte naar Quetiapine Aurobindo Retard tabletten

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

Ouderen

Quetiapine Aurobindo Retard 50 mg, tabletten met verlengde afgifte RVG 119790	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2201a Pag. 3 van 28

Evenals andere antipsychotica en antidepressiva dienen Quetiapine Aurobindo Retard tabletten met verlengde afgifte met voorzichtigheid te worden toegediend bij ouderen, vooral tijdens de initiële doseringsperiode. Het kan nodig zijn de dosistitratie langzamer te laten verlopen dan bij jongere patiënten, terwijl tevens de therapeutische dagdosis lager kan zijn. 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 ernstige 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.

Pediatrische patiënten

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

Gestoorde nierfunctie

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

Gestoorde leverfunctie

Quetiapine wordt uitgebreid gemetaboliseerd door de lever. Quetiapine Aurobindo Retard tabletten met verlengde afgifte 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 per dag. De dosis kan dagelijks worden verhoogd in stappen van 50 mg/dag tot een werkzame dosis, afhankelijk van de klinische respons en de verdraagbaarheid bij de individuele patiënt.

4.3 Contra-indicaties


Overgevoeligheid voor het actieve bestandsdeel of één van de hulpstof(fen) van dit product.

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Omdat Quetiapine Aurobindo Retard tabletten met verlengde afgifte verschillende indicaties heeft, dient het veiligheidsprofiel in overweging te worden genomen, rekening houdend met de individuele diagnose van de patiënt en de toe te dienen dosis.

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

Quetiapine Aurobindo Retard 50 mg, tabletten met verlengde afgifte RVG 119790	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2201a Pag. 4 van 28

Pediatrische patiënten

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

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

In placebogecontroleerde klinische studies met kinderen en adolescenten 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 suïcidedegerelateerde 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 suïcidedegerelateerde gebeurtenissen na het abrupt stoppen van de quetiapinebehandeling als gevolg van de bekende risicofactoren voor de ziekte die behandeld wordt.

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

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

Patiënten, in het bijzonder hoog-risico patiënten, dienen nauwkeurig gevolgd te worden tijdens behandeling met deze geneesmiddelen, in het bijzonder in het begin van de behandeling en na dosisaanpassingen. Patiënten (en zorgverleners van patiënten) moeten op de hoogte worden

Quetiapine Aurobindo Retard 50 mg, tabletten met verlengde afgifte RVG 119790	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2201a Pag. 5 van 28

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

In kortere termijn placebogecontroleerde klinische studies bij patiënten met ernstige depressieve episodes bij bipolaire stoornis werd een verhoogd risico op suïcidegerelateerde voorvallen waargenomen bij jongvolwassenen (jonger dan 25 jaar) die werden behandeld met quetiapine in vergelijking tot degenen die werden behandeld met placebo (respectievelijk 3,0% versus 0%). 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, die is waargenomen in klinische studies, dienen de metabole parameters van patiënten beoordeeld te worden bij de start van de behandeling en veranderingen van deze parameters moeten regelmatig gecontroleerd worden gedurende de behandeling. Verslechtering van deze parameters dient op een klinisch verantwoorde wijze behandeld te worden (zie ook rubriek 4.8).

Extrapiramidale symptomen

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


Indien tekenen en 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 kan noodzakelijk zijn het stoppen van de behandeling te overwegen.

Orthostatische hypotensie

Behandeling met quetiapine is geassocieerd met orthostatische hypotensie en gerelateerde duizeligheid (zie rubriek 4.8), die, zoals bij slaperigheid meestal beginnen tijdens de initiële

Quetiapine Aurobindo Retard 50 mg, tabletten met verlengde afgifte RVG 119790	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2201a Pag. 6 van 28

dosis titratieperiode. Dit kan het ontstaan van verwondingen door een ongeval (zoals vallen) verhogen, met name bij oudere patiënten. Daarom dienen patiënten geadviseerd te worden voorzichtig te zijn totdat ze bekend zijn met de potentiële effecten van de medicatie.

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

Slaapapneusyndroom

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

Convulsies

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

Maligne neurolepticasyndroom

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


Ernstige neutropenie en agranulocytose

In klinische studies met quetiapine is ernstige neutropenie (neutrofielen-aantal $<0,5 \times 10^9/l$) gemeld. De meeste gevallen van ernstige neutropenie zijn opgetreden binnen een aantal maanden na de start van de therapie met quetiapine. Er was geen aanwijsbare relatie met de dosis. Tijdens post-marketing ervaring zijn er enkele fatale gevallen gemeld. Mogelijke risicofactoren voor neutropenie zijn een pre-existerende lage telling van witte bloedcellen (WBC) en een voorgeschiedenis van door geneesmiddelen geïnduceerde neutropenie. Echter, enkele gevallen zijn opgetreden bij patiënten zonder vooraf bestaande risicofactoren. Er moet worden gestopt met quetiapine bij patiënten met een neutrofiel-aantal $<1,0 \times 10^9/l$. Patiënten moeten geobserveerd worden op signalen en symptomen van infectie en de neutrofiel-aantal moet gevolgd worden (totdat $1,5 \times 10^9/l$ wordt overschreden) (zie rubriek 5.1.) Neutropenie moet worden overwogen bij patiënten met een infectie of koorts, met name wanneer duidelijke predisponerende factor(en) afwezig is/zijn, en dient op klinisch passende wijze te worden behandeld.

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

Anticholinergische (muscarine) effecten

Norquetiapine, een actieve metabooliet van quetiapine, heeft een matige tot sterke affiniteit met verschillende muscarinereceptor subtypes. Dit draagt bij aan bijwerkingen als gevolg van anticholinergische effecten bij gebruik van quetiapine in de aanbevolen doseringen, bij gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen met anticholinergische effecten, en in geval van overdosering.

Quetiapine Aurobindo Retard 50 mg, tabletten met verlengde afgifte RVG 119790	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2201a Pag. 7 van 28

Quetiapine dient met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met een huidige diagnose of voorgeschiedenis van urineretentie, klinisch significante prostaathypertrofie, intestinale obstructie of aanverwante aandoeningen, verhoogde intraoculaire druk of nauwekamerhoek glaucoom (zie rubriek 4.5, 4.8, 5.1 en 4.9).

Interacties

Zie rubriek 4.5.

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

Gewicht

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

Hyperglykemie

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

mellitus dienen regelmatig gecontroleerd te worden op het slechter worden van de glucosecontrole. Gewicht dient regelmatig te worden gecontroleerd.


Lipiden

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

QT-verlenging

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

Cardiomyopathie en myocarditis

Quetiapine Aurobindo Retard 50 mg, tabletten met verlengde afgifte RVG 119790	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2201a Pag. 8 van 28

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

Ernstige cutane bijwerkingen (SCARs) 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.

Staken van therapie

Acute ontwenningssverschijnselen 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 gebruikt te worden toegepast bij patiënten met risicofactoren voor een beroerte.

In een meta-analyse van atypische antipsychotische geneesmiddelen is gemeld dat oudere patiënten met dementie-gerelateerde psychose een verhoogd risico hebben op overlijden vergeleken met placebo. In twee 10-weken-durende placebogecontroleerde quetiapine studies bij dezelfde patiëntenpopulatie (n=710; gemiddelde leeftijd 83 jaar; range 56-99 jaar) was de incidentie van mortaliteit bij de met quetiapine behandelde patiënten 5,5% versus 3,2% in de placebo groep. De patiënten in deze onderzoeken stierven aan een verscheidenheid van oorzaken die consistent waren met de verwachtingen voor deze populatie.

Oudere patiënten met de ziekte van Parkinson (ZvP)/parkinsonisme


Een populatie-gebaseerde retrospectieve studie met quetiapine voor de behandeling van patiënten met MDD, liet een verhoogd risico zien op overlijden tijdens het gebruik van quetiapine bij patiënten boven de 65 jaar. Deze associatie was er niet nadat patiënten met ZvP uit de analyse waren verwijderd. Voorzichtigheid is geboden wanneer quetiapine wordt voorgeschreven aan oudere patiënten met ZvP.

Dysfagie

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

Constipatie en ingewandenobstructie

Constipatie is een risicofactor voor ingewandenobstructie. Constipatie en ingewandenobstructie zijn gemeld bij quetiapine (zie rubriek 4.8 bijwerkingen). Dit bevat ook fatale gevallen bij

Quetiapine Aurobindo Retard 50 mg, tabletten met verlengde afgifte RVG 119790	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2201a Pag. 9 van 28

patiënten met een hoger risico op ingewandenobstructie, inclusief diegenen die meerdere co-medicamenten die een darmmotiliteit verminderen gebruiken en/of diegenen die de symptomen van constipatie niet melden. Patiënten met ingewandenobstructie/ileus moeten nauwlettend worden gevolgd en urgente zorg krijgen.

Veneuze trombo-embolie

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

Pancreatitis

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

Aanvullende informatie

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

Lactose

Quetiapine Aurobindo Retard tabletten met verlengde afgifte bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Verkeerd gebruik en misbruik

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

Natrium


Quetiapine Aurobindo bevat natrium.

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

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

Quetiapine Aurobindo Retard 50 mg, tabletten met verlengde afgifte RVG 119790	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2201a Pag. 10 van 28

In een multiële 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 sterk verhoogde klaring van quetiapine met circa 450%. Bij patiënten die een leverenzyminductor krijgen, dient de behandeling met quetiapine alleen gestart te worden als de arts van oordeel is dat de voordelen van quetiapine opwegen tegen de risico's van het staken van de leverenzyminductor. Het is belangrijk dat een eventuele 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 bij gelijktijdige toediening van de antidepressiva imipramine (een bekende CYP2D6-remmer) of fluoxetine (een bekende CYP3A4- en CYP2D6-remmer).

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

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

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

In een 6 weken durende, gerandomiseerde studie met lithium en quetiapine in vergelijking met placebo en quetiapine 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 retrospectieve studie met kinderen en adolescenten die valproaat, quetiapine of beiden kregen toegediend is een hogere incidentie voor leukopenie en neutropenie gevonden in de combinatiegroep vergeleken met de monotherapie groepen.


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

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

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Quetiapine Aurobindo Retard 50 mg, tabletten met verlengde afgifte RVG 119790	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2201a Pag. 11 van 28

Eerste trimester

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

Derde trimester

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

Borstvoeding

Gebaseerd op zeer beperkte gegevens uit gepubliceerde rapporten over de uitscheiding van quetiapine in de humane moedermelk bleek de uitscheiding van quetiapine bij therapeutische doseringen inconsistent. Vanwege een gebrek aan robuuste gegevens dient beslist te worden om of de borstvoeding of de quetiapine-behandeling stop te zetten, rekening houdend met de voordelen van borstvoeding voor het kind en de voordelen van de behandeling voor de vrouw.

Vruchtbaarheid

De effecten van quetiapine op de humane vruchtbaarheid zijn niet onderzocht. Effecten gerelateerd aan verhoogde prolactine spiegels werden gezien bij de rat, maar deze zijn niet direct relevant voor de mens (zie rubriek 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek).

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

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


4.8 Bijwerkingen

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

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 Organizations of Medical Sciences (CIOMS III Working Group 1995):

Tabel 1 Bijwerkingen geassocieerd met de behandeling met quetiapine


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

Quetiapine Aurobindo Retard 50 mg, tabletten met verlengde afgifte RVG 119790	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2201a Pag. 12 van 28

(<1/10.000) en niet bekend (kan met de beschikbare data niet worden bepaald).


SOC	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
<i>Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen</i>	Verlaagde hemoglobine ²²	Leukopenie ^{1,28} , neutrofielentelling verlaagd, eosinofielen verhoogd ²⁷	Neutropenie ¹ , Trombocytopenie, anemie, bloedplaatjes-telling verlaagd ¹³	Agranulocytose ^{2,6}		
<i>Immuunsysteem-aandoeningen</i>			Overgevoeligheid (inclusief allergische huidreacties)		Anafylactische reactie ⁵	
<i>Endocriene aandoeningen</i>		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 ²³ , Hypothyreoïdie ²⁰		Antidiuretisch hormoonsecretiedeficiëntie	
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>	Verhoging van serumtriglyceridewaarden ^{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 ¹⁸ , diabetes mellitus ^{1,5} , Exacerbatie van latente diabetes	Metabool syndroom ²⁹		
<i>Psychische stoornissen</i>		Abnormale dromen en nachtmerries, suïcidale ideatie en suïcidaal gedrag ²⁰		Somnambulisme en gerelateerde reacties zoals praten in de slaap en de slaap gerelateerde eetstoornis		
<i>Zenuwstelsel-aandoeningen</i>	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			
<i>Hartaandoeningen</i>		Tachycardie ⁴	QT-verlenging ¹			Cardiomyopathie, myocarditis

		palpaties ²³	^{12,18} , bradycardie ³²			
<i>Oogaandoeningen</i>		Wazig zien				
<i>Bloedvat-aandoeningen</i>		Orthostatische hypotensie ^{4,16}		Veneuze tromboembolie ¹		Beroerte ³³
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen</i>		Dyspneu ²³	Rhinitis			
<i>Maagdarmstelsel-aandoeningen</i>	Droge mond	Constipatie, dyspepsie, braken ²⁵	Dysfagie ⁷	Pancreatitis ¹ , ingewanden-obstructie/ileus		
<i>Lever- en gal-aandoeningen</i>		Verhoging van serum alanine-aminotransferase (ALAT) ³ , verhoging van gamma-GT-waarden ³	Verhoging van serum aspartaat-aminotransferase (ASAT) ³	Geelzucht ⁵ , hepatitis		
<i>Huid- en onderhuid-aandoeningen</i>					Angiooedeem ⁵ , Stevens-Johnson-syndroom ⁵	Toxische epidermale necrolyse, erythema multiforme, Acut gegeneraliseerd pustuleus exantheem (AGEP), Geneesmiddel-rash met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), Cutane vasculitis
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</i>					Rhabdomyolyse	
<i>Nier- en urineweg-aandoeningen</i>			Urineretentie			

Quetiapine Aurobindo Retard 50, 200, 300, 400 mg, tabletten met verlengde afgifte RVG 11979	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2201 Pag. 15 van 28

<i>Zwangerschap, perinatale periode en puerperium</i>						Neonataal geneesmiddel-ontwenningssyndroom ³¹
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>			Seksuele disfunctie	Priapisme, gallactorroe, gezwollen borst, verstoorde menstruatie		
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	Onttrekkings-symptoom (na staken van de therapie) ^{1,9}	Milde asthenie, perifere oedeem, prikkelbaarheid, pyrexie		Maligne neurolepticasyndroom ¹ , hypothermie		
<i>Onderzoeken</i>				Verhoging van bloedcreatinefosfokinase ¹⁴		

- (1) Zie rubriek 4.4.
- (2) Slaperigheid kan voorkomen, meestal gedurende de eerste twee behandelingsweken, maar verdwijnt in het algemeen bij voortzetting van de therapie met quetiapine.
- (3) Asymptomatische verhogingen (verschuiving van normaal naar > 3x ULN op enig moment) van serumtransaminasen (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 alfa₁-adrenerge blokkerende activiteit, kan quetiapine vaak orthostatische hypotensie induceren, geassocieerd met duizeligheid, tachycardie en, in sommige patiënten, syncope, met name tijdens de initiële periode dosistitratie (zie rubriek 4.4).
- (5) De berekening van de frequentie van deze bijwerkingen zijn alleen betrokken uit postmarketing gegevens van quetiapine met onmiddellijke afgifte.
- (6) Nuchtere bloedglucose ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l) of een niet nuchtere bloedglucose ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) bij ten minste 1 bepaling.
- (7) Een toename in het optreden van dysfagie bij quetiapine ten opzichte van placebo werd alleen waargenomen in de klinische studies naar bipolaire depressie.
- (8) Gebaseerd op >7% toename in lichaamsgewicht ten opzichte van de uitgangswaarde. Komt voornamelijk bij volwassenen voor in de eerste weken van de behandeling.
- (9) De volgende onttrekkingssymptomen zijn het meest frequent waargenomen in acute placebogecontroleerde, monotherapie klinische studies, waarin ontwenningssyndromen 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 ≥ 30 mg/dl ($\geq 0,769$ mmol/l) is zeer vaak waargenomen. De gemiddelde verandering bij de patiënten met deze verhoging was 41,7 mg/dl (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 creatinine fosfokinase verhoging niet geassocieerd met maligne neurolepticasyndroom.
- (15) Prolactinespiegels (patiënten > 18 jaar): >20 $\mu\text{g/l}$ (>869,56 pmol/l) bij mannen; >30 $\mu\text{g/l}$ ($\geq 1304,34$ pmol/l) bij vrouwen op elk tijdstip.

Quetiapine Aurobindo Retard 50, 200, 300, 400 mg, tabletten met verlengde afgifte RVG 11979	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2201 Pag. 16 van 28


- (16) Kan leiden tot vallen.
- (17) HDL-cholesterol: mannen ≤ 40 mg/dl ($\leq 1,025$ mmol/l); vrouwen ≤ 50 mg/dl ($\leq 1,282$ mmol/l) op elk tijdstip.
- (18) Incidentie van patiënten met een QTc-verschuiving van < 450 ms tot ≥ 450 ms met een toename van ≥ 30 ms. In placebogecontroleerde onderzoeken met quetiapine was de gemiddelde verandering en de incidentie van patiënten met een verschuiving naar een klinisch significant niveau vergelijkbaar voor quetiapine en placebo.
- (19) Verschuiving van > 132 mmol/l naar ≤ 132 mmol/l bij tenminste een bepaling.
- (20) Gevallen van suïcidale ideatie en suïcidaal gedrag zijn gemeld tijdens quetiapine therapie of kort na het stoppen van de behandeling (zie rubrieken 4.4 en 5.1).
- (21) Zie rubriek 5.1.
- (22) Afname van hemoglobine naar ≤ 13 g/dl (8,07 mmol/l) bij mannen, ≤ 12 g/dl (7,45 mmol/l) bij vrouwen bij ten minste een bepaling trad op bij 11% van de quetiapine patiënten in alle studies inclusief de open label verlengingen. De gemiddelde maximum afname in hemoglobine voor deze patiënten was op ieder moment -1,50 g/dl.
- (23) Deze rapporten kwamen vaak voor in de setting van tachycardie, duizeligheid, orthostatische hypotensie en/of de onderliggende cardiale/respiratoire aandoening.
- (24) Gebaseerd op verschuivingen van normale uitgangswaarde naar potentieel klinisch belangrijke waarde op enige moment na de uitgangswaarde in alle studies. Verschuivingen in totaal T₄, vrij T₄, totaal T₃ en vrij T₃ zijn gedefinieerd als $< 0,8 \times \text{LLN}$ (pmol/l) en verschuivingen in TSH is > 5 mIU/l op enig moment.
- (25) Gebaseerd op de verhoogde mate van braken bij oudere patiënten (> 65 jaar).
- (26) Gebaseerd op verschuiving in neutrofielen van $\geq 1,5 \times 10^9/l$ als uitgangswaarde naar $< 0,5 \times 10^9/l$ op enig moment tijdens de behandeling en gebaseerd op patiënten met ernstige neutropenie ($< 0,5 \times 10^9/l$) en infectie in alle klinische studies met quetiapine (zie rubriek 4.4).
- (27) Gebaseerd op verschuivingen van normale uitgangswaarden naar potentieel klinisch belangrijke waarde op enig moment na de uitgangswaarde in alle studies. Verschuivingen in eosinofielen zijn gedefinieerd als $\geq 1 \times 10^9$ cellen/l op enig moment.
- (28) Gebaseerd op verschuivingen van normale uitgangswaarden naar potentieel klinisch belangrijke waarde op enig moment na de uitgangswaarde in alle studies. Verschuivingen in WBC's zijn gedefinieerd als $\leq 3 \times 10^9$ cellen/l op enig moment.
- (29) Gebaseerd op meldingen van bijwerkingen van metabool syndroom in alle klinische studies met quetiapine.
- (30) In sommige patiënten werd een verslechtering waargenomen van meer dan een van de metabole factoren gewicht, bloedglucose en lipiden in klinische studies (zie rubriek 4.4).
- (31) Zie rubriek 4.6.
- (32) Kan voorkomen bij of kort na de start van de behandeling en kan gepaard gaan met hypotensie en/of syncope. Frequentie is gebaseerd op bijwerkingen rapportage van bradycardie en gerelateerde voorvallen in alle klinische onderzoeken met quetiapine.
- (33) Gebaseerd op één retrospectieve niet-gerandomiseerde epidemiologische studie.

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

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

Pediatrische patiënten

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

Quetiapine Aurobindo Retard 50, 200, 300, 400 mg, tabletten met verlengde afgifte RVG 11979	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2201 Pag. 17 van 28

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

De frequenties van de bijwerkingen zijn als volgt gerangschikt: zeer vaak ($\geq 1/10$), 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
<i>Endocriene aandoeningen</i>	Verhogingen van prolactine ¹	
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>	Verhoogde eetlust	
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	Extrapiramidale symptomen ^{3,4}	Syncope
<i>Bloedvataandoeningen</i>	Verhogingen van bloeddruk ²	
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>		Rhinitis
<i>Maag-darmstelselaandoeningen</i>	Braken	
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>		Prikkelbaarheid ³

1. Prolactinespiegels (patiënten < 18 jaar): >20 µg/l (>869,56 pmol/l) bij mannen; >26 µg/l ($\geq 1130,428$ 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 de klinisch significante drempels (overgenomen van de National Institute of Health criteria) of verhogingen > 20 mmHg voor systolische of > 10 mmHg voor diastolische bloeddruk in twee acute (3-6 weken) placebogecontroleerde onderzoeken bij kinderen en adolescenten.
3. NB: De frequentie komt overeen met de geobserveerde frequentie bij volwassenen, maar kan bij kinderen en adolescenten geassocieerd zijn met een ander klinisch beeld dan bij volwassenen.
4. Zie rubriek 5.1.


Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

Symptomen

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

Quetiapine Aurobindo Retard 50, 200, 300, 400 mg, tabletten met verlengde afgifte RVG 11979	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2201 Pag. 18 van 28

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

Behandeling van overdosering

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

Op basis van gepubliceerde literatuur kunnen patiënten met delirium en agitatie en een duidelijk anticholinergisch syndroom worden behandeld met 1-2 mg fysostigmine (met continue ECG-monitoring). Dit wordt niet aanbevolen als standaardbehandeling, vanwege de mogelijke negatieve effecten van fysostigmine op de cardiale geleiding. Fysostigmine kan worden gebruikt als er geen ECG afwijkingen zijn. Gebruik fysostigmine niet in geval van dysritmiën, enige vorm van hartblok of QRS verwijding.

Hoewel het verhinderen van absorptie bij overdosering niet is onderzocht, kan bij ernstige vergiftiging het spoelen van de maag geïndiceerd zijn en waar mogelijk binnen één uur na de ingestie worden uitgevoerd. De toediening van geactiveerde kool dient te worden overwogen.

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

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

In geval van overdosering met quetiapine met verlengde afgifte is er een vertraagde pieksedatie en piekheartslag en een verlengd herstel in vergelijking met een overdosis met quetiapine IR.

In geval van een overdosering met quetiapine met verlengde afgifte, is er vorming van gastrische bezoar gemeld 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 plasmametabooliet, norquetiapine, gaan een interactie aan met een breed spectrum van neurotransmitterreceptoren. Quetiapine en norquetiapine vertonen affiniteit voor serotonine (5HT₂)-receptoren en dopamine D₁-

Quetiapine Aurobindo Retard 50, 200, 300, 400 mg, tabletten met verlengde afgifte RVG 11979	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2201 Pag. 19 van 28

en D₂-receptoren in de hersenen. Het is juist deze combinatie van receptorantagonisme, waarbij er een hogere selectiviteit is voor 5HT₂- ten opzichte van D₂-receptoren, die geacht wordt bij te dragen aan de klinische antipsychotische eigenschappen en aan de geringe neiging van Quetiapine Aurobindo Retard tabletten met verlengde afgifte in vergelijking met andere antipsychotica om extrapiramidale symptomen (EPS) te veroorzaken in vergelijking met typische antipsychotica. Quetiapine en norquetiapine hebben geen merkbare affiniteit voor benzodiazepinereceptoren, maar een hoge affiniteit voor histaminerge en adrenerge alpha₁-receptoren, en een matige affiniteit voor adrenerge alpha₂-receptoren. Quetiapine heeft ook geen of geringe affiniteit voor muscarinereceptoren, terwijl norquetiapine een matige tot hoge affiniteit voor verscheidene muscarinereceptoren heeft, wat de anticholinergische (mucarine) effecten kan verklaren. Remming van NET en gedeeltelijke agonistenactie op 5HT_{1A} locaties door norquetiapine kan mogelijk bijdragen aan de therapeutische werkzaamheid van quetiapine als een antidepressivum.

Farmacodynamische effecten

Quetiapine is werkzaam in testen voor antipsychotische activiteit, zoals geconditioneerd vermijding ('conditioned avoidance'). Zoals uit gedragsmetingen en elektrofysiologische metingen bleek, blokkeert quetiapine ook de werking van dopamine-agonisten, terwijl het de dopamine-metaboliëten 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 geneesmiddelen-naïeve Cebus apen na acute en chronische toediening (zie rubriek 4.8).


Klinische werkzaamheid

Schizofrenie

De werkzaamheid van Quetiapine Aurobindo Retard tabletten met verlengde afgifte voor de behandeling van schizofrenie werd aangetoond in een 6-weken-durend placebogecontroleerd onderzoek bij patiënten die voldeden aan de DSM-IV criteria voor schizofrenie en in een actief gecontroleerde switch studie van Quetiapine tabletten met directe afgifte naar Quetiapine Aurobindo Retard tabletten met verlengde afgifte 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 Aurobindo Retard tabletten met verlengde afgifte 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 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 tabletten met directe afgifte van 400 tot 800 mg, werd werkzaamheid behouden indien patiënten werden omgezet naar een equivalente dagelijkse dosering van Quetiapine Aurobindo Retard tabletten met verlengde afgifte eenmaal daags gegeven.

Quetiapine Aurobindo Retard 50, 200, 300, 400 mg, tabletten met verlengde afgifte RVG 11979	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2201 Pag. 20 van 28

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

Bipolaire stoornis

In twee monotherapie-onderzoeken naar de behandeling van matig tot ernstig manische episodes werd aangetoond dat quetiapine beter was dan de 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 Aurobindo Retard tabletten met verlengde afgifte ten opzichte van placebo verder aangetoond. Het dosisbereik van Quetiapine Aurobindo Retard tabletten met verlengde afgifte 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 Aurobindo Retard tabletten met verlengde afgifte 300 mg/dag superieure werkzaamheid in het verminderen van de totale MADRS-totaalscore ten opzichte van placebo.

In 4 additionele klinische onderzoeken met quetiapine gedurende 8 weken, waren Quetiapine tabletten met directe afgifte 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 Quetiapine tabletten met directe afgifte 300 mg kregen en degenen die een 600 mg dosis ontvingen.

In de voortzettingfase van twee van deze onderzoeken is aangetoond dat de langetermijn behandeling van patiënten die reageerden op Quetiapine tabletten met directe afgifte 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 stemmingsepisodes. De combinatie met quetiapine was superieur aan stemmingsstabilisatoren in het verlengen van de tijd tot een recidief van een willekeurig stemmingsstoornis (manisch, depressief of gemengd). Quetiapine werd twee keer per dag gegeven, tot een totaal van 400 mg tot 800 mg per dag als combinatietherapie met lithium of valproaat.

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

Quetiapine Aurobindo Retard 50, 200, 300, 400 mg, tabletten met verlengde afgifte RVG 11979	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2201 Pag. 21 van 28

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 stemmingsperiode was quetiapine superieur aan placebo in het verlengen van de tijd een recidief van enige stemmingsstoornissen (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 werden 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.

Ernstige depressieve episodes bij MDD

Twee kortetermijnstudies (6 weken) zijn uitgevoerd waaraan patiënten deelnamen die op minstens één antidepressivum onvoldoende reageerden. Quetiapine Aurobindo Retard tabletten met verlengde afgifte 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 zijn 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 Aurobindo Retard tabletten met verlengde afgifte als monotherapiebehandeling; Quetiapine Aurobindo Retard tabletten met verlengde afgifte zijn echter alleen geïndiceerd voor gebruik als add-on therapie:

In drie van de vier monotherapie kortetermijnstudies (tot 8 weken), werd aangetoond dat Quetiapine Aurobindo Retard tabletten met verlengde afgifte 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).

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 Aurobindo Retard tabletten met verlengde afgifte, gerandomiseerd naar Quetiapine Aurobindo Retard tabletten met verlengde afgifte eenmaal daags of naar placebo gedurende maximaal 52 weken. De gemiddelde dosis Quetiapine Aurobindo Retard tabletten met verlengde afgifte tijdens de gerandomiseerde fase was 177 mg/dag. De incidentie van recidieven bedroeg 14,2% voor patiënten behandeld met Quetiapine Aurobindo Retard tabletten met verlengde afgifte 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 waren Quetiapine Aurobindo Retard tabletten met verlengde afgifte bij een flexibele dosering binnen het bereik van 50 mg tot 300 mg/dag beter dan placebo in het

Quetiapine Aurobindo Retard 50, 200, 300, 400 mg, tabletten met verlengde afgifte RVG 11979	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2201 Pag. 22 van 28

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 Aurobindo Retard tabletten met verlengde afgifte 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 Aurobindo Retard tabletten met verlengde afgifte was 160 mg/dag. Naast de incidentie van extrapiramidale symptomen (zie rubriek 4.8 en ‘Klinische veiligheid’ hieronder) was de verdraagbaarheid van Quetiapine Aurobindo Retard tabletten met verlengde afgifte 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 van schizofrenie en bipolaire manie was de verzamelde incidentie van extrapiramidale symptomen vergelijkbaar met die bij de placebogroep (schizofrenie: 7,8% voor quetiapine en 8,0% voor placebo; bipolaire manie: 11,2% voor quetiapine en 11,4% voor placebo). Hogere aantallen extrapiramidale symptomen zijn waargenomen bij patiënten behandeld met quetiapine vergeleken met placebobehandelde patiënten in kortetermijn, placebogecontroleerde studies met MDD en bipolaire depressie. In kortetermijn, placebogecontroleerde bipolaire depressie studies was de verzamelde incidentie van extrapiramidale symptomen 8,9% voor quetiapine ten opzichte van 3,8% voor placebo. In kortetermijn, placebogecontroleerde monotherapie klinische studies bij unipolaire depressie was de verzamelde incidentie van extrapiramidale symptomen 5,4% voor Quetiapine Aurobindo Retard tabletten met verlengde afgifte en 3,2% voor placebo. In een kortetermijn, placebogecontroleerde monotherapiestudie bij oudere patiënten met unipolaire depressie was de verzamelde incidentie van extrapiramidale symptomen 9,0% voor Quetiapine Aurobindo Retard tabletten met verlengde afgifte en 2,3% voor placebo. Bij zowel bipolaire depressie als MDD, kwam de incidentie van de individuele bijwerkingen (bv. acathisie, extrapiramidale stoornis, tremor, dyskinesie, dystonie, rusteloosheid, ongewenste spiercontracties, psychomotorische hyperactiviteit en spierstijfheid) in geen enkele behandelgroep boven de 4% uit.

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

Een 6 weken durende gerandomiseerde studie met lithium en quetiapine tabletten met verlengde afgifte in vergelijking met placebo en quetiapine tabletten met verlengde afgifte bij volwassen patiënten met acute manie toonde aan dat de combinatie van quetiapine tabletten met verlengde afgifte met lithium leidde tot meer bijwerkingen (63% versus 48% bij quetiapine tabletten met verlengde afgifte 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 bijkomend placebo als toevoeging kregen. De incidentie van slaperigheid was hoger in de groep van quetiapine tabletten met verlengde afgifte met toevoeging lithium (12,7%) in vergelijking met de groep van quetiapine tabletten met verlengde afgifte met toevoeging placebo (5,5%). Bovendien had een hoger

Quetiapine Aurobindo Retard 50, 200, 300, 400 mg, tabletten met verlengde afgifte RVG 11979	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2201 Pag. 23 van 28

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

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


Cataracten/lens-opaciteiten

In een klinische studie waarin het cataractogene potentiaal van quetiapine (200-800 mg/dag) versus risperidon (2-8 mg/dag) werd geëvalueerd bij patiënten met schizofrenie of schizo-affectieve 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 werd een 6-weken-durende placebogecontroleerde studie voor de behandeling van schizofrenie

Quetiapine Aurobindo Retard 50, 200, 300, 400 mg, tabletten met verlengde afgifte RVG 11979	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2201 Pag. 24 van 28

(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 quetiapinetabletten 400 mg/dag en -6,56 voor quetiapinetabletten 600 mg/dag. Responder rates (YMRS verbetering \geq 50%) waren 64% voor quetiapinetabletten 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 quetiapinetabletten 400 mg/dag en -9,29 voor quetiapine 800 mg/dag. Noch de lage dosis (400 mg/dag) noch de hoge dosis (800 mg/dag) was superieur aan placebo voor het aantal patiënten dat respons behaalde, gedefinieerd als \geq 30% reductie van baseline in PANSS totale score. Bij zowel manie als schizofrenie resulteerden hogere doses in numeriek lagere response rates.

In een derde kortetermijn placebogecontroleerde monotherapie studie met quetiapine tabletten met verlengde afgifte bij kinderen en adolescente patiënten (10-17 jaar) met bipolaire depressie werd de werkzaamheid niet aangetoond. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de duur van het effect of over het voorkomen van een recidief in deze patiëntengroep.


Klinische veiligheid

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

Langetermijn veiligheid

Een 26-weken-durende open-label verlenging van de acute studies (n=380 patiënten), met een flexibele dosering van quetiapine van 400-800 mg/dag, leverde additionele veiligheidsgegevens. Verhogingen van bloeddruk werden gerapporteerd bij kinderen en adolescenten en verhoogde eetlust, 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

Quetiapine Aurobindo Retard 50, 200, 300, 400 mg, tabletten met verlengde afgifte RVG 11979	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2201 Pag. 25 van 28

Absorptie

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

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

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 Aurobindo Retard 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 om Quetiapine Aurobindo Retard 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 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.

Quetiapine Aurobindo Retard 50, 200, 300, 400 mg, tabletten met verlengde afgifte RVG 11979	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2201 Pag. 26 van 28

Speciale patiëntengroepen

Geslacht

De farmacokinetiek van quetiapine verschilt niet tussen mannen en vrouwen.

Ouderen

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

Gestoorte nierfunctie

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

Gestoorte leverfunctie

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

Pediatrische patiënten

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


5.3 Gegevens uit het preklinisch onderzoek

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:

Bij 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 de rode en witte bloedcel aantallen waargenomen; en in honden lens-opaciteit en cataracten. (Voor cataracten/lens-opaciteiten zie rubriek 5.1).

In een embryofetale toxiciteitonderzoek bij konijnen was de foetale incidentie van carpale/tarsale flexura verhoogd. Dit effect ontstond in de aanwezigheid van openlijke maternale effecten zoals verminderde toename van lichaamsgewicht. Deze effecten werden zichtbaar bij maternale blootstellingsniveaus ongeveer gelijk of licht boven die van mensen de humane maximale therapeutisch dosis. De relevantie van deze bevinding voor de mens is niet bekend.

In een fertiliteitstudie bij ratten, werden een marginale reductie in mannelijke vruchtbaarheid en schijnzwangerschap, aanhoudende periodes van diestrus, een verhoogd precoïtaal interval en een verminderde kans op zwangerschap gezien. Deze effecten zijn gerelateerd aan de verhoging van

Quetiapine Aurobindo Retard 50, 200, 300, 400 mg, tabletten met verlengde afgifte RVG 11979	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2201 Pag. 27 van 28

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: Lactosemonohydraat
Hypromellose (K4M en K100)
Natriumchloride
Povidon K30
Verkiezelde microkristallijne cellulose (siliciumdioxide & microkristallijne cellulose) Talk
Magnesiumstearaat

Filmcoating:

Samenstelling van opadry II 85F540003 roze bevat:

Poly(vinylalcohol)
Titaandioxide (E171)
Macrogol 3350 (E1521)
Talk
Rood ijzeroxide (E172) Geel
ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

30 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PVdC-Alu blisterverpakkingen of OPA/Alu/PVC-Alu blisterverpakkingen.
Verpakkingsgrootten van 6, 10, 20, 28, 30, 50, 60, 90 en 100 tabletten per doos.


Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

Aurobindo Pharma B.V.

Quetiapine Aurobindo Retard 50, 200, 300, 400 mg, tabletten met verlengde afgifte RVG 11979	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2201 Pag. 28 van 28

Baarnsche Dijk 1
3741 LN Baarn

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

Quetiapine Aurobindo Retard 50 mg, tabletten met verlengde afgifte is ingeschreven in het register onder RVG 119790

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 december 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.1, 4.2, 4.4, 4.5 en 4.8 t/m 5.3: 22 maart 2022