

### 1.3.1.1 Samenvatting van de productkenmerken

#### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Quetiapine Accord 25 mg filmomhulde tabletten  
Quetiapine Accord 50 mg filmomhulde tabletten  
Quetiapine Accord 100 mg filmomhulde tabletten  
Quetiapine Accord 150 mg filmomhulde tabletten  
Quetiapine Accord 200 mg filmomhulde tabletten  
Quetiapine Accord 300 mg filmomhulde tabletten  
Quetiapine Accord 400 mg filmomhulde tabletten

#### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 25 mg (als quetiapinehemifumaraat)  
Elke filmomhulde tablet bevat 50 mg (als quetiapinehemifumaraat)  
Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg (als quetiapinehemifumaraat)  
Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg (als quetiapinehemifumaraat)  
Elke filmomhulde tablet bevat 200 mg (als quetiapinehemifumaraat)  
Elke filmomhulde tablet bevat 300 mg (als quetiapinehemifumaraat)  
Elke filmomhulde tablet bevat 400 mg (als quetiapinehemifumaraat)

Hulpstof(fen):

Elke filmomhulde tablet van 25 mg bevat 13,300 mg lactosemonohydraat.  
Elke filmomhulde tablet van 50 mg bevat 27 mg lactosemonohydraat.  
Elke filmomhulde tablet van 100 mg bevat 53,200 mg lactosemonohydraat.  
Elke filmomhulde tablet van 150 mg bevat 79,800 mg lactosemonohydraat.  
Elke filmomhulde tablet van 200 mg bevat 106,400 mg lactosemonohydraat.  
Elke filmomhulde tablet van 300 mg bevat 159,600 mg lactosemonohydraat.  
Elke filmomhulde tablet van 400 mg bevat 213 mg lactosemonohydraat.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

#### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmtablet

25 mg tabletten zijn roze, ronde, biconvexe filmtabletten, aan beide kanten onbedrukt.  
50 mg tabletten zijn witte tot vaalwitte, capsulevormige, biconvexe filmtabletten met de opdruk '50' op de ene kant en onbedrukt op de andere kant. Diameter van de tablet is ongeveer 6,0 mm.

100 mg tabletten zijn gele, ronde, biconvexe filmtabletten, aan beide kanten onbedrukt.

150 mg tabletten zijn bleekgele, ronde, biconvexe filmtabletten, aan beide kanten onbedrukt.

200 mg tabletten zijn witte tot vaalwitte, ronde, biconvexe filmtabletten, aan beide kanten onbedrukt.

300 mg tabletten zijn witte tot vaalwitte, capsulevormige, biconvexe filmtabletten met de opdruk '300' op de ene kant en onbedrukt op de andere kant.

400 mg tabletten zijn bleekgele, ronde, biconvexe filmtabletten, met de opdruk '400' op de ene kant en onbedrukt op de andere kant. De tabletten zijn ongeveer 19,1 x 8,9 mm groot.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Quetiapinetabletten zijn geïndiceerd voor:

- o de behandeling van schizofrenie.
- o de behandeling van bipolaire stoornis, waaronder:
  - voor de behandeling van matige tot ernstige manische episoden bij bipolaire stoornis
  - voor de behandeling van ernstige depressieve episoden bij bipolaire stoornis
  - voor de preventie van een recidief van manische of depressieve episoden bij patiënten met bipolaire stoornis die hebben gereageerd op een behandeling met quetiapine.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Quetiapine kan met of zonder voedsel worden toegediend.

#### *Volwassenen*

##### **Voor de behandeling van schizofrenie**

Voor de behandeling van schizofrenie moeten quetiapinetabletten tweemaal daags worden ingenomen. De totale dagdosis gedurende 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).

Vanaf dag 4 moet de dosis worden getitreerd tot de gebruikelijke effectieve dosis van 300 tot 450 mg/dag. Afhankelijk van de klinische respons en de tolerantie van de individuele patiënt kan de dosering worden aangepast binnen het doseringsbereik van 150 tot 750 mg/dag.

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

Voor de behandeling van manische episoden bij bipolaire stoornis moeten quetiapinetabletten tweemaal daags worden ingenomen. De totale dagdosis gedurende de eerste 4 dagen van de behandeling is 100 mg (dag 1), 200 mg (dag 2), 300 mg (dag 3) en 400 mg (dag 4). Verdere dosisaanpassingen tot 800 mg/dag op dag 6 dienen in stappen van maximaal 200 mg/dag plaats te vinden.

Afhankelijk van de klinische respons en de tolerantie van de individuele patiënt kan de dosis worden aangepast binnen het doseringsbereik van 200 tot 800 mg/dag. De gebruikelijke effectieve dosis ligt tussen de 400 en 800 mg/dag.

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

Quetiapinetabletten moeten eenmaal daags voor het slapen gaan worden ingenomen. De totale dagdosis gedurende 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 onderzoeken is er geen bijkomend voordeel gezien 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. Klinische onderzoeken hebben aangetoond dat bij individuele patiënten, in geval van bezorgdheid om tolerantie, een dosisvermindering tot minimaal 200 mg overwogen kan worden.

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

Ter preventie van een recidief van manische, gemengde of depressieve episoden bij bipolaire stoornis moeten patiënten die hebben gereageerd op quetiapine bij de acute behandeling van bipolaire stoornis, de behandeling in dezelfde dosering voortzetten. Afhankelijk van de klinische respons en de tolerantie van de individuele patiënt kan de dosis worden aangepast binnen het doseringsbereik van 300 tot 800 mg per dag, in twee giften. Het is belangrijk om de laagste effectieve dosering te gebruiken bij een onderhoudsbehandeling.

### ***Ouderen***

Zoals bij alle antipsychotica moeten quetiapinetabletten met voorzichtigheid worden gebruikt bij ouderen, vooral tijdens de initiële doseringsperiode. De titratiesnelheid en de dagelijkse therapeutische dosis moeten mogelijk lager zijn dan bij jongere patiënten, afhankelijk van de klinische respons en de tolerantie van de individuele patiënt. De gemiddelde plasmaklaring van quetiapine was bij oudere patiënten 30 tot 50% lager dan bij jongere patiënten.

Bij patiënten ouder dan 65 jaar met depressieve episoden in het kader van een bipolaire stoornis zijn de werkzaamheid en veiligheid niet onderzocht.

### ***Pediatrische patiënten***

Quetiapinetabletten worden niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en adolescenten onder de 18 jaar vanwege het gebrek aan gegevens om het gebruik in deze leeftijdsgroep te ondersteunen. In rubrieken 4.4, 4.8, 5.1 en 5.2 worden de beschikbare gegevens uit placebo-gecontroleerde klinische onderzoeken beschreven.

### ***Verminderde nierfunctie***

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

### ***Verminderde leverfunctie***

Quetiapine wordt uitgebreid gemetaboliseerd door de lever. Daarom moet quetiapine met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een bekende leverfunctiestoornis, vooral tijdens de initiële doseringsperiode. Patiënten met een bekende leverfunctiestoornis dienen te beginnen met 25 mg per dag. Afhankelijk van de klinische respons en de tolerantie van de individuele patiënt moet de dosis dagelijks worden verhoogd in stappen van 25-50 mg per dag, totdat een werkzame dosis is bereikt.

## **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-antimycotica, erytromycine, claritromycine en nefazodon, is gecontra-indiceerd. (Zie rubriek 4.5.)

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

Omdat quetiapine verschillende indicaties heeft, dient het veiligheidsprofiel te worden overwogen wat betreft de diagnose van de individuele patiënt en de toe te dienen dosis.

##### ***Pediatrische patiënten***

Quetiapine wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en adolescenten onder de 18 jaar omdat er onvoldoende gegevens zijn om het gebruik in deze leeftijdsgroep te ondersteunen. Klinische studies met quetiapine hebben aangetoond dat naast het bekende veiligheidsprofiel 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 verschijnselen en geïrriteerdheid) 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 lange-termijnveiligheidsimplicaties van de behandeling met quetiapine op de groei en rijping niet onderzocht na 26 weken. Lange-termijnimplicaties voor cognitieve en gedragsontwikkeling zijn onbekend.

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

Bovendien dienen artsen rekening te houden met het mogelijke risico op suïcidegerelateerde gebeurtenissen na het abrupt stoppen van de quetiapinebehandeling als gevolg van de bekende risicofactoren voor de ziekte die behandeld wordt. Andere psychiatrische condities waarvoor quetiapine wordt voorgeschreven, kunnen ook geassocieerd worden met een toegenomen risico op aan suïcide gerelateerde gebeurtenissen. Bovendien kunnen deze condities comorbide zijn met depressieve episodes. Dezelfde voorzorgsmaatregelen die in acht worden genomen bij de

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

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

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

In korteretermijn placebogecontroleerde klinische studies bij patiënten met ernstige depressieve episodes bij bipolaire stoornis werd een verhoogd risico op suïcidegerelateerde gebeurtenissen waargenomen bij jongvolwassenen (jonger dan 25 jaar) die werden behandeld met quetiapine in vergelijking tot degenen die werden behandeld met placebo (respectievelijk 3,0% versus 0%). Een populatie-gebaseerde retrospectieve studie met quetiapine voor de behandeling van patiënten met ernstige depressieve episodes, liet een verhoogd risico zien van zelfverwonding en suïcide bij patiënten met een leeftijd tussen 25 en 64 jaar, zonder voorgeschiedenis van zelfverwonding tijdens het gebruik van quetiapine met andere antidepressiva.

### ***Metabool risico***

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 unipolaire depressie (zie rubriek 4.8 en 5.1).

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

### ***Tardieve dyskinesie***

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 begon dit doorgaans binnen de eerste 3 dagen van de behandeling en was de intensiteit voornamelijk mild tot matig. Patiënten die slaperigheid ervaren van ernstige intensiteit kunnen vaker contact nodig hebben voor een minimale periode van 2 weken vanaf het begin van de slaperigheid of tot de symptomen verbeteren, of het stoppen van de behandeling kan worden overwogen.

### ***Orthostatische hypotensie***

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

Quetiapinetabletten dienen met voorzichtigheid te worden toegepast bij patiënten met bekende 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. Quetiapine dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten bij gelijktijdig gebruik van middelen die een depressie uitoefenen op het centraal zenuwstelsel en die een voorgeschiedenis hebben van of een risico hebben op slaapapneu, zoals patiënten met overgewicht/obesitas of mannen.

### ***Convulsies***

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

### ***Serotoninesyndroom***

Gelijktijdige toediening van Quetiapine Accord met andere serotonerge middelen, zoals MAO-remmers, selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's), serotonine-

noradrenaline- heropnameremmers (SNRI's) of tricyclische antidepressiva, kan leiden tot serotoninesyndroom, een potentieel levensbedreigende aandoening (zie rubriek 4.5).

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

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

### ***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 instabiliteit en toegenomen creatinefosfokinase. In zo'n geval dient de therapie met quetiapine te worden gestaakt en dient passende medische behandeling te worden gegeven.

### ***Ernstige neutropenie en agranulocytose***

In klinische studies met quetiapine is ernstige neutropenie (neutrofielentelling  $<0,5 \times 10^9/l$ ) 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. Postmarketing gegevens laten zien dat sommige gevallen fataal waren. Mogelijke risicofactoren voor neutropenie zijn een vooraf bestaande lagere telling van witte bloedcellen en een voorgeschiedenis van door geneesmiddelen geïnduceerde neutropenie. Sommige gevallen deden zich echter voor bij patiënten zonder vooraf bestaande risicofactoren. De behandeling met quetiapine moet worden gestaakt bij patiënten met een neutrofielentelling  $<1,0 \times 10^9/l$ . Patiënten moeten geobserveerd worden op tekenen en symptomen van infectie en de neutrofielentelling moet gevolgd worden (totdat deze 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 tabletten met verlengde afgifte optreden. Bij deze patiënten dient zo snel mogelijk een WBC telling gedaan te worden en een ANC uitgevoerd te worden, vooral wanneer predisponerende factoren afwezig zijn.

### ***Anticholinerge (muscarine) effecten***

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

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

### ***Interacties***

Zie rubriek 4.5.

Gelijktijdig gebruik van quetiapine en een sterke leverenzyminductor, zoals carbamazepine of fenytoïne, vermindert de plasmaconcentraties van quetiapine aanzienlijk, wat invloed kan hebben op de effectiviteit van de behandeling met quetiapine. Bij patiënten die een leverenzyminductor krijgen, mag een behandeling met quetiapine enkel worden gestart als de arts vindt dat de voordelen van quetiapine opwegen tegen de risico's van stopzetting van de leverenzyminductor. Het is belangrijk dat een eventuele verandering van de inductor geleidelijk gebeurt en dat die zo nodig wordt vervangen door een geneesmiddel dat de leverenzymen niet induceert (zoals 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 van of exacerbatie van diabetes, in enkele gevallen geassocieerd met ketoacidose of coma, is zeer zelden gemeld, waaronder enkele met een fatale afloop (zie rubriek 4.8). In sommige gevallen werd een voorafgaande toename van het lichaamsgewicht gemeld. Dit kan een predisponerende factor zijn. Conform de gebruikte richtlijnen voor antipsychotica wordt gepaste klinische opvolging aanbevolen. Patiënten die behandeld worden met een antipsychoticum, inclusief quetiapine, dienen geobserveerd te worden op klachten en verschijnselen van hyperglykemie (zoals polydipsie, polyurie, polyfagie en zwakte) en patiënten met diabetes mellitus of met risicofactoren voor diabetes mellitus dienen regelmatig gecontroleerd te worden op het slechter worden van de glucosecontrole. Het gewicht dient regelmatig te worden gecontroleerd.

### ***Lipiden***

Stijging van triglyceriden, LDL en totale cholesterol en een daling van HDL-cholesterol zijn waargenomen in klinische studies met quetiapine (zie rubriek 4.8). Stijging van de lipiden moet worden behandeld indien klinisch geïndiceerd.

### ***Verlenging van het QT-segment***

In klinische studies en bij gebruik in overeenstemming met de SPK is quetiapine niet in verband gebracht met een persisterende stijging van de absolute QT-intervallen. In de postmarketingsurveillance is een verlengd QT-interval gemeld bij gebruik van quetiapine in een therapeutische dosering (zie rubriek 4.8) en bij overdosering (zie



rubriek 4.9). Zoals met andere antipsychotica is voorzichtigheid geboden als quetiapine wordt voorgeschreven aan patiënten met een cardiovasculaire aandoening of een familiale voorgeschiedenis van verlengd QT-interval. Voorzichtigheid is ook geboden als quetiapine wordt voorgeschreven samen met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen, of met concomitante neuroleptica, vooral bij ouderen, bij patiënten met een aangeboren 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***

Ernstige cutane bijwerkingen (SCAR's), waaronder het 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 de behandeling met quetiapine. SCAR's doen zich meestal voor bij een of meer van de volgende symptomen: uitgebreide huiduitslag die pruritisch kan zijn of gepaard kan gaan met puisten, exfoliatieve dermatitis, koorts, lymfanademopathie en mogelijke eosinofilie of neutrofilie. De meeste van deze bijwerkingen traden binnen 4 weken na aanvang van de behandeling met quetiapine op, enkele DRESS reacties traden binnen 6 weken na aanvang van de behandeling met quetiapine op. Als er tekenen en symptomen verschijnen die duiden op deze ernstige huidreacties, moet de behandeling met quetiapine direct worden gestopt en een alternatieve behandeling worden overwogen.

### ***Ontwenning***

Acute ontwenningverschijnselen zoals slapeloosheid, misselijkheid, hoofdpijn, diarree, braken, duizeligheid en prikkelbaarheid zijn beschreven na abrupte stopzetting van quetiapine. Een geleidelijke stopzetting over een periode van minstens een tot twee weken is raadzaam. (Zie rubriek 4.8.)

### ***Oudere patiënten met een aan dementie gerelateerde psychose***

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

Bij sommige atypische antipsychotica is een ongeveer driemaal zo hoog risico van cerebrovasculaire bijwerkingen waargenomen bij gerandomiseerde placebogecontroleerde proeven in de dementiepopulatie. Het mechanisme dat aan de basis ligt van dat verhoogde risico, is niet bekend. Een verhoogd risico kan niet worden uitgesloten met andere antipsychotica of bij andere patiëntenpopulaties. Quetiapine dient voorzichtig gebruikt te worden bij patiënten met risicofactoren voor een beroerte.

In een meta-analyse van atypische antipsychotica is gemeld dat oudere patiënten met een aan dementie gerelateerde psychose een hoger risico op overlijden lopen in

vergelijking met placebo. In twee placebogecontroleerde studies van 10 weken met quetiapine in diezelfde patiëntenpopulatie (n=710; gemiddelde leeftijd: 83 jaar, spreiding: 56-99 jaar) bedroeg de mortaliteit bij de met quetiapine behandelde patiënten 5,5% versus 3,2% in de placebogroep. De patiënten in die studies stierven aan allerlei oorzaken, die consistent waren met de verwachtingen in die populatie.

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

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

### ***Dysfagie***

Dysfagie (zie rubriek 4.8) is gemeld met quetiapine. Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van quetiapine bij patiënten die een risico lopen op slikpneumonie.

### ***Constipatie en ingewandenobstructie***

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

### ***Veneuze trombo-embolie (VTE)***

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

### ***Pancreatitis***

Pancreatitis is gemeld in klinische studies en bij post marketing gebruik. Hoewel niet in alle gevallen sprake was van risicofactoren, hadden veel patiënten bij post marketing meldingen factoren waarvan bekend is dat ze geassocieerd zijn met pancreatitis, zoals verhoogde triglyceriden (zie rubriek 4.4), galstenen en alcoholgebruik.

### ***Aanvullende informatie***

Gegevens over quetiapine in combinatie met divalproex of lithium bij matige tot ernstige manische episoden is beperkt. Een combinatietherapie werd echter goed verdragen (zie rubriek 4.8 en 5.1). De gegevens wezen op een additief effect na week 3.

## ***Lactose***

Quetiapinetabletten bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke afwijkingen van galactose tolerantie, personen met totale lactase deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen deze medicatie niet te gebruiken.

## ***Natrium***

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet en is dus in wezen 'natriumvrij'.

## ***Verkeerd gebruik en misbruik***

Er zijn gevallen van verkeerd gebruik en misbruik gemeld. Bij het voorschrijven van quetiapine aan patiënten met een voorgeschiedenis van alcohol- of drugsgebruik is voorzichtigheid geboden.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Aangezien quetiapine vooral effect heeft op het centrale zenuwstelsel, is voorzichtigheid geboden bij gebruik van Quetiapine in combinatie met andere centraal werkende geneesmiddelen en alcohol.

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

Bij het behandelen van patiënten die andere geneesmiddelen met anticholinerge (muscarine) effecten krijgen, is voorzichtigheid geboden (zie rubriek 4.4).

Cytochroom P450 (CYP) 3A4 is het enzym dat hoofdzakelijk verantwoordelijk is voor het door cytochroom P450 gemedieerde metabolisme van quetiapine. In een interactiestudie bij gezonde vrijwilligers veroorzaakte concomitante toediening van quetiapine (dosering van 25 mg) met ketoconazol, een CYP3A4-remmer, een 5- tot 8-voudige stijging van de AUC van quetiapine. Daarom is concomitant gebruik van quetiapine en CYP3A4-remmers gecontra-indiceerd. Het wordt ook niet aanbevolen grapefruitsap te drinken tijdens de behandeling met quetiapine.

In een studie met multipale doses bij patiënten om de farmacokinetiek te evalueren van quetiapine toegediend voor en tijdens behandeling met carbamazepine (een bekende leverenzyminductor) verhoogde gelijktijdige toediening van carbamazepine de klaring van quetiapine significant. Die stijging van de klaring verlaagde de systemische blootstelling aan quetiapine (zoals gemeten aan de AUC) tot gemiddeld 13% van de blootstelling bij toediening van enkel quetiapine, hoewel bij sommige patiënten een sterker effect werd waargenomen. Als gevolg van die interactie kunnen lagere plasmaconcentraties optreden, wat een effect kan hebben op de effectiviteit van de behandeling met quetiapine. Gelijktijdige toediening van quetiapine en fenytoïne (een andere inductor van microsomale enzymen) veroorzaakte een sterke toename van de klaring van quetiapine met ongeveer 450%. Bij patiënten die een leverenzyminductor krijgen, mag een behandeling met quetiapine enkel worden gestart als de arts vindt dat de voordelen van quetiapine opwegen tegen de risico's van stopzetting van de

leverenzyminductor. Het is belangrijk dat een eventuele verandering van de inductor geleidelijk gebeurt en dat die zo nodig wordt vervangen door een geneesmiddel dat de leverenzymen niet induceert (bv. natriumvalproaat) (zie rubriek 4.4).

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

De farmacokinetiek van quetiapine veranderde niet significant bij gelijktijdige toediening van de antipsychotica risperidon en haloperidol. Concomitant gebruik van quetiapine en thioridazine veroorzaakte een stijging van de klaring van quetiapine met ongeveer 70%.

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

De farmacokinetiek van lithium veranderde niet bij gelijktijdige toediening van quetiapine.

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, werd een hogere incidentie gezien van extrapiramidale gerelateerde voorvallen (met name tremor), slaperigheid en gewichtstoename bij de groep die lithium als toevoeging kreeg in vergelijking met de groep die placebo als toevoeging kreeg (zie rubriek 5.1).

De farmacokinetiek van natriumvalproaat en quetiapine veranderde niet in klinisch relevante mate bij gelijktijdige toediening. Uit een retrospectief onderzoek onder kinderen en adolescenten die valproaat, quetiapine of beide kregen, bleek dat leukopenie en neutropenie vaker voorkwam in de combinatiegroep dan in de monotherapiegroepen.

Er zijn geen formele interactiestudies met vaak gebruikte cardiovasculaire geneesmiddelen uitgevoerd.

Voorzichtigheid is geboden als quetiapine gelijktijdig wordt gebruikt met geneesmiddelen die elektrolytenstoornissen of een verlenging van het QTc-interval veroorzaken.

Er zijn meldingen geweest van vals positieve resultaten in enzym-immunoassays voor methadon 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 (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 extrapiramidale symptomen en/of ontwenningssverschijnselen 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 quetiapinebehandeling 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).

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

Gezien het feit dat quetiapine een primair effect heeft op het centrale zenuwstelsel, kan quetiapine invloed hebben op activiteiten die mentale alertheid vereisen. Patiënten dient daarom 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, hoofdpijn, droge mond, ontwenningss- (stopzettings-) verschijnselen, verhoogde serum triglyceride niveaus, verhoogd totaal cholesterol (voornamelijk LDL cholesterol), verlaagd HDL cholesterol, gewichtstoename, toename in hemoglobine en extrapyramidale symptomen.

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

De frequentie van de bijwerkingen wordt als volgt aangeduid:

Zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), onbekend (kan niet geschat worden met de beschikbare gegevens).

**Tabel 1 Bijwerkingen geassocieerd met behandeling met quetiapine**

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>	Hemoglobinegehalte verlaagd <sup>22</sup>	Leukopenie <sup>1, 28</sup> , neutrofielen verlaagd, eosinofielen verhoogd <sup>27</sup>	Neutropenie <sup>1</sup> , trombocytopenie, anemie, verlaagd aantal bloedplaatjes <sup>13</sup>	Agranulocytose <sup>26</sup>		
<i>Immuunsysteem-aandoeningen</i>			Overgevoelighed (inclusief allergische huidreacties)		Anafylactische reacties <sup>5</sup>	
<i>Endocriene aandoeningen</i>		Hyperprolactinemie <sup>15</sup> , Totaal T <sub>4</sub> verlaagd <sup>24</sup> , Vrij T <sub>4</sub> verhoogd <sup>24</sup> , Totaal T <sub>3</sub> verlaagd <sup>24</sup> , TSH verhoogd <sup>24</sup>	Vrij T <sub>3</sub> verlaagd <sup>24</sup> , hypothyreoïdie <sup>21</sup>		Inadequate antidiuretisch hormoonsecretie	
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>	Verhoging van serumtriglyceridespiegels <sup>10,30</sup> , totaal cholesterol verhoogd (met name LDL cholesterol) <sup>11,30</sup> , HDL cholesterol verlaagd <sup>17,30</sup> , gewichtstoename <sup>8,30</sup>	Toegenomen eetlust, bloedglucose verhoogd tot hyperglykemische spiegels <sup>6,30</sup>	Hyponatriëmie <sup>19</sup> , Diabetes mellitus <sup>1,5</sup> , Verergering van reeds bestaande diabetes	Metabool syndroom <sup>29</sup>		
<i>Psychische stoornissen</i>		Abnormale dromen en nachtmerries, zelfmoordgedachten en suïcidaal gedrag <sup>20</sup>		Somnambulisme en andere gerelateerde reacties zoals praten in de slaap en aan slapen gerelateerde eetstoornissen		

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Zeer vaak</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>	<b>Zeer zelden</b>	<b>Niet bekend</b>
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	Duizeligheid <sup>4, 16</sup> , slaperigheid <sup>2, 16</sup> , hoofdpijn, extrapyramidale symptomen <sup>1, 21</sup>	Dysartrie	Convulsies <sup>1</sup> , rusteloze-benen-syndroom, tardieve dyskinesie <sup>1,5</sup> , Syncope <sup>4,16</sup> , Verwarde toestand			
<i>Hartaandoeningen</i>		Tachycardie <sup>4</sup> , palpitaties <sup>23</sup>	Verlenging van het QT-interval <sup>1,12,18</sup> , bradycardie <sup>32</sup>			Cardiomyopathie, myocarditis
<i>Oogaandoeningen</i>		Wazig zien				
<i>Bloedvataandoeningen</i>		Orthostatische hypotensie <sup>4, 16</sup>		Veneuze tromboembolie <sup>1</sup>		Beroerte <sup>33</sup>
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>		Dyspnoe <sup>23</sup>	Rhinitis			
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>	Droge mond	Constipatie, dyspepsie, braken <sup>25</sup>	Dysfagie <sup>7</sup>	Pancreatitis <sup>1</sup> , darmobstructie/ileus		
<i>Lever- en galaandoeningen</i>		Verhoogde serum aminotransferase (ALT) <sup>3</sup> , verhoogde gamma-GT-spiegels <sup>3</sup>	Verhogingen in serum aspartaataminotransferase (AST) <sup>3</sup>	Geelzucht <sup>5</sup> , hepatitis		

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Zeer vaak</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>	<b>Zeer zelden</b>	<b>Niet bekend</b>
<i>Huid- en onderhuid-aandoeningen</i>					Angio-oedeem <sup>5,6</sup> , Stevens-Johnson syndroom <sup>5</sup>	Toxische epidermale necrolyse, Erythema multiforme, Acut gegeneraliseerd pustuleus exantheem (AGEP), Geneesmiddelenrash met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) <sup>33</sup> , Cutane vasculitis
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>					Rhabdomyolyse	
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>			Urineretentie			
<i>Zwangerschap, perinatale periode en puerperium</i>						Neonataal ontwenningsyndroom <sup>31</sup>
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>			Seksuele disfunctie	Priapisme, galactorroe, zwelling van de borst, verstoorde menstruatie		
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	Ontwennings- (stopzettings-) verschijnselen <sup>1,9</sup>	Lichte asthenie, perifere oedeem, prikkelbaarheid, pyrexie		Maligne neuroleptic asyndroom <sup>1</sup> , hypothermie		
<i>Onderzoeken</i>				Stijging van het creatininefosfokinasegehalte in het bloed <sup>14</sup>		

1. Zie rubriek 4.4.



2. Slaperigheid kan optreden, gewoonlijk tijdens de eerste twee weken van de behandeling, en verdwijnt gewoonlijk bij verdere toediening van quetiapine.
3. Een asymptomatische stijging (verschuiving van normaal naar  $>3$  x ULN op enig moment) van de spiegels van de serumtransaminasen (ALT, AST) of gamma-GT is waargenomen bij sommige patiënten die quetiapine kregen. Deze verhogingen waren gewoonlijk reversibel bij voortzetten van behandeling met quetiapine.
4. Zoals met andere antipsychotica met alfa-1-adrenerge blokkerende werking het geval is, kan quetiapine vaak orthostatische hypotensie veroorzaken met duizeligheid, tachycardie en bij sommige patiënten een syncope, vooral tijdens de initiële periode van verhoging van de dosering. (Zie rubriek 4.4)
5. De frequentie van deze bijwerkingen is alleen berekend op basis van postmarketinggegevens.
6. Nuchtere bloedglucose  $\geq 126$  mg/dl ( $\geq 7,0$  mmol/l) of een niet-nuchtere bloedglucose  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 11,1$  mmol/l) bij minstens één gelegenheid.
7. Een toename in het optreden van dysfagie bij quetiapine ten opzichte van placebo werd alleen waargenomen in klinische studies naar bipolaire depressie.
8. Gebaseerd op  $>7\%$  toename in lichaamsgewicht ten opzichte van de uitgangswaarde. Komt voornamelijk voor in de eerste weken van de behandeling bij volwassenen.
9. De volgende ontwenningssymptomen zijn het meest frequent waargenomen bij acute placebogecontroleerde klinische studies met quetiapine in monotherapie, waarin de ontwenningssymptomen werden geëvalueerd: slaperigheid, misselijkheid, hoofdpijn, diarree, braken, duizeligheid en prikkelbaarheid. De incidentie van die reacties was 1 week na stopzetting van de behandeling significant gedaald.
10. Triglyceriden  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 2,258$  mmol/l) (patiënten  $\geq 18$  jaar) of  $\geq 150$  mg/dl ( $\geq 1,694$  mmol/l) (patiënten  $< 18$  jaar) bij minstens één gelegenheid.
11. Cholesterol  $\geq 240$  mg/dl ( $\geq 6,2064$  mmol/l) (patiënten  $\geq 18$  jaar) of  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 5,172$  mmol/l) (patiënten  $< 18$  jaar) bij minstens één gelegenheid. Een stijging van de LDL-cholesterol  $\geq 30$  mg/dl ( $\geq 0,769$  mmol/l) is zeer vaak gezien. De gemiddelde verandering bij de patiënten die die stijging vertoonden, was  $41,7$  mg/dl ( $\geq 1,07$  mmol/l).
12. Zie de tekst hieronder.
13. Bloedplaatjes  $\leq 100 \times 10^9/l$  bij minstens één gelegenheid.
14. Gebaseerd op rapporten (over bijwerkingen in klinische studies) van stijging van het creatinine-fosfokinasegehalte in het bloed, die niet gepaard gingen met een maligne neurolepticasyndroom.
15. Prolactinespiegels (patiënten  $> 18$  jaar):  $> 20$   $\mu\text{g/l}$  ( $> 869,56$  pmol/l) mannen;  $> 30$   $\mu\text{g/l}$  ( $> 1304,34$  pmol/l) vrouwen op elk willekeurig tijdstip.
16. Kan tot vallen leiden.
17. HDL-cholesterol:  $< 40$  mg/dl ( $1,025$  mmol/l) mannen;  $< 50$  mg/dl ( $1,282$  mmol/l) vrouwen op elk willekeurig tijdstip.
18. Incidentie van patiënten met een QTc-verschuiving van  $< 450$  msec naar  $\geq 450$  msec met een stijging  $\geq 30$  msec. In placebogecontroleerde studies met quetiapine waren de gemiddelde verandering en de incidentie van patiënten met een verschuiving op een klinisch significant niveau vergelijkbaar tussen quetiapine en placebo.
19. Verschuiving van  $> 132$  mmol/l naar  $\leq 132$  mmol/l bij tenminste één bepaling.

20. Gevallen van zelfmoordgedachten en suïcidaal gedrag zijn gemeld tijdens de behandeling met quetiapine of snel na het beëindigen van de behandeling (zie rubriek 4.4 en 5.1).
21. Zie rubriek 5.1.
22. Afname van hemoglobine naar  $\leq 13$  g/dl (8,07 mmol/l) voor mannen,  $\leq 12$  g/dl (7,45 mmol/l) voor vrouwen bij ten minste één bepaling gebeurde bij 11% van de quetiapine patiënten in alle studies inclusief de open label verlengingen. Voor deze patiënten was de gemiddelde maximumdaling in het hemoglobinegehalte op enig moment 1,50 g/dl.
23. Deze meldingen hingen vaak samen met tachycardie, duizeligheid, orthostatische hypotensie en/of onderliggende hart-/ademhalingsaandoening.
24. Gebaseerd op verschuivingen van de normale uitgangswaarde tot een potentieel klinisch belangrijke waarde op elk willekeurig tijdstip na de meting van de uitgangswaarde in alle studies. Verschuivingen in totaal T4, vrij T4, totaal T3 en vrij T3 worden gedefinieerd als  $< 0,8 \times \text{LLN}$  (pmol/l), en verschuivingen in TSH als  $> 5$  mIE/l op elk willekeurig tijdstip.
25. Gebaseerd op het verhoogde percentage braken onder oudere patiënten ( $\geq 65$  jaar).
26. Gebaseerd op verschuivingen in neutrofielen van  $> 1,5 \times 10^9/l$  als uitgangswaarde naar  $< 0,5 \times 10^9/l$  op enig moment tijdens de behandeling en op patiënten met ernstige neutropenie ( $< 0,5 \times 10^9/l$ ) en infectie tijdens alle klinische onderzoeken met quetiapine (zie rubriek 4.4).
27. Gebaseerd op verschuivingen van normale uitgangswaarden naar potentieel klinisch belangrijke waarde op enig moment na de uitgangswaarde in alle studies. Verschuivingen in eosinofielen zijn gedefinieerd als  $> 1 \times 10^9$  cellen/l op enig moment.
28. Gebaseerd op verschuivingen van normale uitgangswaarden naar potentieel klinisch belangrijke waarde op enig moment na de uitgangswaarde in alle studies. Verschuivingen in witte bloedlichaampjes zijn gedefinieerd als  $\leq 3 \times 10^9$  cellen/l op enig moment.
29. Gebaseerd op meldingen van metabool syndroom uit alle klinische studies met quetiapine.
30. Bij sommige patiënten werd tijdens klinische studies een verslechtering van meer dan een metabole factor van gewicht, bloed, glucose en lipiden gezien (zie rubriek 4.4).
31. Zie rubriek 4.6
32. Kan voorkomen bij de instelling van de behandeling en gepaard gaan met hypotensie en/of syncope. De frequentie is gebaseerd op meldingen van bradycardie en gerelateerde bijwerkingen in alle klinische studies met quetiapine.
33. Gebaseerd op één retrospectieve niet-gerandomiseerde epidemiologische studie.

Gevallen van verlengd QT-interval, ventriculaire aritmieën, onverklaarde plotselinge dood, hartstilstand en torsades de pointes zijn gemeld 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 quetiapine behandeling.

### **Pediatrische patiënten**

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

**Tabel 2 Bijwerkingen bij kinderen en volwassenen in verband met de behandeling met quetiapine die zich met een hogere frequentie voordoen bij volwassenen, of niet geïdentificeerd zijn in de volwassen populatie**

De frequentie van de bijwerkingen wordt als volgt aangeduid: Zeer vaak (> 1/10); vaak (> 1/100, < 1/10); soms (> 1/1000, < 1/100), zelden (> 1/10.000, < 1/1000); zeer zelden (< 1/10.000).

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Zeer vaak</b>	<b>Vaak</b>
<i>Endocriene aandoeningen</i>	Verhoging van prolactine <sup>1</sup>	
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>	Toegenomen eetlust	
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	Extrapiramidale symptomen <sup>3,4</sup>	Syncope
<i>Bloedvataandoeningen</i>	Verhogingen van de bloeddruk <sup>2</sup>	
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>		Rhinitis
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>	Braken	
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>		Prikkelbaarheid <sup>3</sup>

(1) Prolactinespiegels (patiënten < 18 jaar): > 20 µg/l (>869,56 pmol/l) mannen; > 26 µg/l (>1130,428 pmol/l) vrouwen op elk willekeurig 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 pediatrie patiënten.

(3) NB: De frequentie komt overeen met de geobserveerde frequentie bij volwassenen, maar kan bij pediatrie patiënten 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)

## **4.9 Overdosering**

### **Symptomen**

Over het algemeen waren de gemelde tekenen en symptomen te wijten aan een versterking van de bekende farmacologische effecten van het werkzame bestanddeel, te weten slaperigheid en sedatie, tachycardie, hypotensie en anticholinerge effecten.

Een overdosis kan leiden tot verlenging van het QT-interval, convulsies, status epilepticus, rhabdomyolyse, ademhalingsdepressie, urineretentie, verwarring, delirium en/of agitatie, coma en de dood.

Patiënten met een vooraf bestaande ernstige cardiovasculaire aandoening kunnen een hoger risico lopen bij overdosering. (Zie rubriek 4.4: Orthostatische hypotensie.)

### **Behandeling van overdosering**

Er bestaat 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 gevallen van overdosering met quetiapine moet refractaire hypotensie op de juiste wijze worden behandeld, zoals met intraveneuze vloeistoffen en/of sympathicomimetica. Epinefrine en dopamine dienen te worden vermeden, aangezien hypotensie als gevolg van door quetiapine geïnduceerde alfablokkade door bètastimulatie kan worden versterkt.

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

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: antipsychotica, diazepines, oxazepines en thiazepines

ATC-code: N05A H04

### ***Werkingsmechanisme***

Quetiapine is een atypisch antipsychoticum. Quetiapine en de actieve menselijke plasmametaboliet, norquetiapine, gaan een interactie aan met een breed spectrum van neurotransmitterreceptoren. Quetiapine en norquetiapine vertonen affiniteit voor serotonine (5HT<sub>2</sub>)-receptoren en D<sub>1</sub>- en D<sub>2</sub>-receptoren in de hersenen. Het is juist deze combinatie van receptorantagonisme, waarbij er een hogere selectiviteit is voor 5HT<sub>2</sub>-ten opzichte van dopamine D<sub>2</sub>-receptoren, die geacht wordt bij te dragen aan de klinische antipsychotische eigenschappen en aan de geringe neiging van quetiapine om extrapiramidale symptomen (EPS) te veroorzaken in vergelijking met typische antipsychotica. Quetiapine en norquetiapine hebben geen duidelijke affiniteit voor benzodiazepinereceptoren maar een hoge affiniteit voor histaminerge en adrenerge  $\alpha_1$ -receptoren, en een matige affiniteit voor adrenerge  $\alpha_2$ -receptoren. Quetiapine heeft ook geen of geringe affiniteit voor muscarinereceptoren, terwijl norquetiapine een matige tot hoge affiniteit voor verscheidene muscarinereceptoren heeft, wat de anticholinergische (mucarine) effecten kan verklaren. Remming van NET en gedeeltelijke agonistenactie op 5HT<sub>1A</sub> locaties door norquetiapine kan mogelijk bijdragen aan de therapeutische werkzaamheid van quetiapine als een antidepressivum.

### ***Farmacodynamische eigenschappen***

Quetiapine is actief in tests naar antipsychotische activiteit, zoals geconditioneerd ontwijken. Het blokkeert ook de werking van dopamineagonisten gemeten aan het gedrag of elektrofyysiologisch en verhoogt de concentraties van dopaminemetabolieten, een neurochemische index van D<sub>2</sub>-receptorblokkade.

In preklinische tests met een voorspellende waarde wat de EPS betreft werkt quetiapine niet zoals de standaard antipsychotica en heeft het een atypisch profiel. Quetiapine veroorzaakt geen dopamine D<sub>2</sub>-receptorovergevoeligheid na chronische toediening. Quetiapine veroorzaakt slechts een zwakke katalepsie bij gebruik van doseringen die een effectieve D<sub>2</sub>-receptorblokkade geven. Bij chronische toediening werkt quetiapine selectief in op het limbisch systeem via een depolarisatieblokkade van de A10 mesolimbische, maar niet van de A9 nigrostriatale dopaminehoudende neuronen. Quetiapine vertoont een minimaal potentieel voor dystonie bij cebusapen, die werden behandeld met haloperidol of geen geneesmiddelen hadden gekregen, na acute en chronische toediening. (Zie rubriek 4.8).

### ***Klinische werkzaamheid***

#### Schizofrenie

In drie placebogecontroleerde klinische onderzoeken bij patiënten met schizofrenie, waarbij variabele doses quetiapine werden toegepast, waren er geen verschillen tussen de behandelingsgroep met quetiapine en die met placebo voor de incidentie van EPS of gelijktijdig gebruik van anticholinergica. Uit een placebogecontroleerd onderzoek waarin vaste doses quetiapine werden beoordeeld met een spreiding van 75 tot 750 mg/dag, bleek geen toename van EPS of van gelijktijdig gebruik van anticholinergica. De werkzaamheid op de lange termijn van quetiapine bij de preventie

van schizofrene recidieven is niet vastgesteld in geblindeerd klinisch onderzoek. In open trials bij patiënten met schizofrenie was quetiapine gedurende voortzetting van de therapie effectief in het handhaven van de klinische verbetering bij patiënten die een respons aan het begin van de therapie vertoonden, hetgeen effectiviteit op de lange termijn suggereert.

### Bipolaire stoornis

In vier placebogecontroleerde klinische studies waarin quetiapine werd geëvalueerd in een dosering tot 800 mg/dag voor de behandeling van matige tot ernstige manische episoden, twee met quetiapine in monotherapie en twee met quetiapine in combinatie met lithium of valproaat seminatrium, waren er geen verschillen in de incidentie van EPS of concomitant gebruik van anticholinergica tussen de quetiapine- en de placebogroep.

Bij de behandeling van matige tot ernstige manische episoden vertoonde quetiapine in twee monotherapieonderzoeken een superieure werkzaamheid ten opzichte van placebo voor de vermindering van manische verschijnselen bij 3 en 12 weken. Er zijn geen gegevens afkomstig van langlopende onderzoeken die de effectiviteit van quetiapine aantonen voor de preventie van opeenvolgende manische of depressieve episoden. Er zijn beperkte gegevens over quetiapine in combinatie met divalproex of lithium bij acute matige tot ernstige manische episoden bij 3 en 6 weken; combinatiebehandeling werd echter goed verdragen. De gegevens lieten een bijkomend effect bij week 3 zien. Uit een tweede onderzoek bleek geen bijkomend effect bij week 6.

De gemiddelde mediane dosis quetiapine in de laatste week bij deelnemers met een behandelingsrespons bedroeg ongeveer 600 mg/dag, en ongeveer 85% van de deelnemers met een behandelingsrespons viel binnen het dosisbereik van 400 tot 800 mg/dag.

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

In de continueringsfase van twee van deze onderzoeken werd aangetoond dat langdurige behandeling van patiënten die reageerden op quetiapine 300 of 600 mg – vergeleken met placebo – effectief was tegen depressieve verschijnselen, maar niet tegen manische verschijnselen.

In twee onderzoeken naar de preventie van recidieven bij patiënten met manische, depressieve of gemengde stemmingsepisoden voor de beoordeling van quetiapine in combinatie met stemmingsstabilisatoren, was de combinatietherapie met quetiapine superieur aan monotherapie met stemmingsstabilisatoren ten aanzien van verlenging van de tijd tot recidief van een stemmingstoornis (manisch, depressief of gemengd). Quetiapine werd twee keer per dag toegediend tot een totaal van 400 mg tot 800 mg per dag als combinatietherapie met lithium of valproaat.

In een 6 weken durende gerandomiseerde studie met lithium en quetiapine tabletten in vergelijking met placebo en quetiapine tabletten 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 18 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 lange-termijnonderzoek (maximaal 2 jaar behandeling) waarin de preventie van een recidief werd onderzocht onder patiënten met manische, depressieve of gemengde episoden, bleek quetiapine effectiever te zijn dan placebo wat betreft het verlengen van de tijd tot recidief van een stemmingsstoornis (manisch, gemengd of depressief) bij patiënten met bipolaire stoornis I. Het aantal patiënten met een stemmingsevenement was respectievelijk 91 (22,5%) in de quetiapinegroep, 208 (51,5%) in de placebogroep en 95 (26,1%) in de lithiumgroep. Toen de resultaten van een voortgezette behandeling met quetiapine werden vergeleken met die van een overschakeling op lithium onder patiënten met een behandelingsrespons op quetiapine, wezen die erop dat overschakeling op een behandeling met lithium niet in verband lijkt te worden gebracht met een langere tijd tot recidief van een stemmingsstoornis.

Klinische onderzoeken hebben aangetoond dat quetiapine, ondanks een farmacokinetische halfwaardetijd van ongeveer 7 uur, effectief is bij schizofrenie en manie bij toediening tweemaal daags. Dit wordt verder ondersteund door gegevens uit een onderzoek met positronemissietomografie (PET) waaruit bleek dat met quetiapine de 5HT<sub>2</sub>- en D<sub>2</sub>-receptorbezetting tot wel 12 uur lang bleef gehandhaafd. De veiligheid en werkzaamheid van doses hoger dan 800 mg/dag zijn niet beoordeeld.

### **Klinische veiligheid**

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

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

lichaamsgewicht varieerde van 5,3% voor 50 mg dagelijkse dosering tot 15,5% voor de 400 mg dagelijkse dosering (met minder toename voor de 600 en 800 mg dagelijkse dosering) ten opzichte van 3,7% voor de met placebo behandelde patiënten.

Een 6 weken durende gerandomiseerde studie met lithium en quetiapine tabletten in vergelijking met placebo en quetiapine tabletten bij volwassen patiënten met acute manie toonde aan dat de combinatie van quetiapine tabletten 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 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 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 klinische studies met quetiapine in monotherapie bij patiënten met initieel aantal neutrofielen  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  was de incidentie van minstens één episode van  $< 1,5 \times 10^9$  neutrofielen/l 1,9% bij behandeling met quetiapine vergeleken met 1,3% bij de patiënten die werden behandeld met een placebo. De incidentie van verschuivingen naar  $> 0,5 - < 1,0 \times 10^9$  neutrofielen/l was hetzelfde (0,2%) in de quetiapinegroep als in de placebogroep. In alle klinische studies (placebogecontroleerde, open-label, actief vergelijkingsproduct) onder patiënten met een initieel aantal neutrofielen  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  was de incidentie van minstens één episode van  $< 1,5 \times 10^9$  neutrofielen/l 2,9% en van  $< 0,5 \times 10^9$  neutrofielen/l 0,21% bij de patiënten die werden behandeld 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<sub>3</sub> als T<sub>4</sub> en TSH was zelden in deze studies, en de



geobserveerde veranderingen in schildklierhormoonspiegels waren niet geassocieerd met klinisch symptomatische hypothyroïdie.

De afname in totale en vrije T<sub>4</sub> was maximaal in de eerste 6 weken van de quetiapine behandeling, met geen verdere afname tijdens langetermijn behandeling. In 2/3 van alle gevallen leidde het staken van de therapie tot een omkering van het effect op totaal en vrij T<sub>4</sub>, 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-opaciteitgraad 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 quetiapinetabletten werd gestart met 50 mg/dag en op dag 2 verhoogd naar 100 mg/dag; daarna werd de dosis met stappen van 100 mg/dag verhoogd naar een targetdosis (manie 400-600 mg/dag; schizofrenie 400-800 mg/dag) welke twee- of driemaal daags werden gegeven.

In de maniestudie was het verschil in LS gemiddelde verandering van baseline in YMRS totale score (actieve min placebo) -5,21 voor 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 placebo arm.

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 quetiapinetabletten 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 baselines in PANSS totale score. Bij zowel manie als schizofrenie resulteerde hogere doses in numeriek lagere response rates.

In een derde, kortetermijn placebogecontroleerde studie naar quetiapinetabletten met verlengde afgifte als monotherapie voor kinderen en adolescenten (10-17 jaar) met bipolaire depressie, werd de werkzaamheid niet vastgesteld.

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

### Klinische veiligheid

In de kortetermijn pediatrie studies met quetiapine, hierboven beschreven, waren de percentages van EPS in de actieve arm in vergelijking met placebo 12,9% versus 5,3% in de schizofrenie studie, 3,6% versus 1,1% in de bipolaire manie studie, en 1,1% versus 0% in de bipolaire depressie studie. De percentages voor wat betreft gewichtstoename  $\geq 7\%$  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-weken-durende open-label verlenging van de acute studies (n=380 patiënten), met een flexibele dosering van quetiapinetabletten van 400-800 mg/dag, leverde additionele veiligheidsgegevens op. Verhogingen van bloeddruk werden gemeld bij kinderen en adolescenten en verhoogde eetlust, extrapiramidale symptomen en verhogingen van serum prolactine werden gemeld met hogere frequenties bij kinderen en adolescenten dan bij volwassen patiënten (zie rubriek 4.4 en 4.8). Met betrekking tot gewichtstoename met correctie voor normale groei op langere termijn, werd een toename van ten minste 0,5 standaardafwijking van baseline voor Body Mass Index (BMI) gebruikt als maat voor een klinisch significante verandering; 18,3% van de patiënten die gedurende ten minste 26 weken behandeld werden met quetiapine voldeden aan dit criterium.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

Na orale toediening wordt quetiapine goed geabsorbeerd en uitgebreid gemetaboliseerd. De biologische beschikbaarheid van quetiapine wordt niet significant beïnvloed door gelijktijdige inname met voedsel. Steady-state piek molaire concentraties van de actieve metaboliet norquetiapine zijn 35% van die waargenomen bij quetiapine.

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

### Distributie

Quetiapine bindt voor ongeveer 83% aan plasmaeiwitten.

### Biotransformatie

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

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

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

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* wordt CYP-remming alleen 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 door cytochroom P450-gemedieerde metabolisme van het andere geneesmiddel. Uit dierstudies blijkt dat quetiapine cytochroom P450 enzymen kan induceren. In een specifieke interactiestudie in psychotische patiënten werd echter geen verhoging van de cytochroom P450-activiteit gevonden na toediening van quetiapine.

#### Eliminatie

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

#### *Speciale 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.

##### Verminderde nierfunctie

De gemiddelde plasmaklaring van quetiapine neemt met ongeveer 25% af bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring lager dan 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), maar de individuele klaringswaarden liggen binnen het bereik zoals waargenomen bij normale patiënten.

##### Verminderde 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<sub>max</sub> bij kinderen aan de bovenkant van de geobserveerde range van volwassenen was. De AUC en C<sub>max</sub> voor de actieve metaboliet, norquetiapine, waren hoger, respectievelijk ongeveer 62% en 49%

bij kinderen (10-12 jaar), en 28% en 14% bij adolescenten (13-17 jaar) in vergelijking met volwassenen.

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

In ratten is pigmentdepositie in de schildklier waargenomen; in cynomolgusapen zijn hypertrofie van de follikelcellen van de schildklier, een daling in plasma-T<sub>3</sub>-waarden, een verminderde hemoglobineconcentratie en een verlaging van het aantal rode en witte bloedcellen waargenomen; en in honden lensopaciteit en cataract. (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 blootstellingniveaus ongeveer gelijk of licht boven die van mensen de humane maximale therapeutisch dosis. De relevantie van deze bevinding voor de mens is niet bekend.

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

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

#### Kern:

Lactosemonohydraat  
Natriumzetmeelglycollaat (type A)  
Di-basisch calciumfosfaatdihydraat  
Povidon K30  
Microkristallijne cellulose (PH 102)  
Magnesiumstearaat

#### Filmcoating:

25 mg:  
Hypromellose 6cP  
Titaandioxide  
Macrogol 400  
IJzeroxide geel  
IJzeroxide rood

50 mg:  
Hypromellose (E464)  
Titaandioxide (E171)

Macrogol (E1521)

100 mg:

Hypromellose 6cP

Titaandioxide

Macrogol 400

IJzeroxide geel

150 mg:

Hypromellose 6cP

Titaandioxide

Macrogol 400

IJzeroxide geel

200 mg:

Hypromellose E -5

Macrogol 400

Titaandioxide

300 mg:

Hypromellose E -5

Macrogol 400

Titaandioxide

400 mg:

Hypromellose (E464)

Titaandioxide (E171)

Macrogol (E1521)

IJzeroxide geel (E172)

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

25, 100, 150, 200, 300: 30 maanden.

50 & 400 mg: 2 jaar.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij opslag**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

PVC/Aluminium blisterverpakkingen van 6, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 en 100 tabletten per doosje.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere hantering**

Geen bijzondere vereisten.

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

Accord Healthcare B.V.,  
Winthontlaan 200,  
3526 KV Utrecht,  
Nederland

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

Quetiapine Accord 25 mg filmomhulde tabletten	RVG 105671
Quetiapine Accord 50 mg filmomhulde tabletten	RVG 127746
Quetiapine Accord 100 mg filmomhulde tabletten	RVG 105672
Quetiapine Accord 150 mg filmomhulde tabletten	RVG 105673
Quetiapine Accord 200 mg filmomhulde tabletten	RVG 105674
Quetiapine Accord 300 mg filmomhulde tabletten	RVG 105675
Quetiapine Accord 400 mg filmomhulde tabletten	RVG 127749

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

Quetiapine Accord 25/100/150/200/300 mg filmomhulde tabletten:

Datum van eerste verlening van de vergunning: 3 februari 2011

Datum van laatste verlenging: 30 maart 2016

Quetiapine Accord 50/400 mg filmomhulde tabletten:

Datum van eerste verlening van de vergunning: 4 november 2024

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 1, 2, 3, 6.1, 6.3, 6.5, 8 en 9: 25 september 2024