

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Aquetia 25 mg/ml suspensie voor oraal gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml orale suspensie bevat 25 mg quetiapine (als quetiapinefumaraat)

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke ml bevat:

1,0 mg natriumbenzoaat (E211), 384,2 mg sorbitol (E420), 29,25 mg glycerol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Orale suspensie.

Witte kleur en homogene suspensie bij menging, pH=4,5-6,0

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Aquetia is geïndiceerd voor:

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

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.

De volgende tabel geeft de equivalentie weer tussen doses in mg en doses in ml en de indicatie van de spuit of doseerbeker die voor elke dosering moet worden gebruikt. Elke ml bevat 25 mg quetiapine.

Aquetia moet worden ingenomen met een glas water.

Aquetia kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

Schud de fles voor gebruik.

Er dient duidelijke informatie te worden verstrekt over welk doseerhulpmiddel gebruikt moet worden. Raadpleeg rubriek 6.6 voor instructies over het gebruik van de hulpmiddelen.

Quetiapine dosis (mg)	Doseerhulpmiddel	Dosis volume (ml)
25	Spuit - 5 ml	1 ml
50		2 ml
75		3 ml
100		4 ml

150	Doseerbeker - 20 ml	6 ml
200		8 ml
250		10 ml
300		12 ml
400		16 ml

Volwassenen

Voor de behandeling van schizofrenie

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

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

Voor de behandeling van manische episodes geassocieerd met bipolaire stoornis, dient Aquetia tweemaal daags te worden toegediend. De totale dagelijkse dosis voor de eerste vier dagen van de therapie 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 niet meer dan 200 mg/dag te worden gedaan.

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

Voor de behandeling van episoden van depressieve stoornis bij bipolaire stoornis

Aquetia dient eenmaal daags voor het slapengaan te worden toegediend. De totale dagelijkse dosis voor de eerste vier dagen van de therapie is 50 mg (dag 1), 100 mg (dag 2), 200 mg (dag 3) en 300 mg (dag 4). De aanbevolen dagelijkse dosis is 300 mg. In klinische onderzoeken werd geen extra voordeel gezien in de 600 mg-groep vergeleken met de 300 mg-groep (zie rubriek 5.1). Individuele patiënten kunnen baat hebben bij een dosis van 600 mg. Doses hoger dan 300 mg dienen te worden geïnitieerd door artsen met ervaring in de behandeling van bipolaire stoornis. Bij individuele patiënten hebben klinische onderzoeken aangegeven dat dosisverlaging tot minimaal 200 mg kan worden overwogen in geval van tolerantieproblemen.

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 hebben gereageerd op quetiapine voor acute behandeling van bipolaire stoornis de therapie voort te zetten in dezelfde dosis. De dosis kan worden aangepast afhankelijk van de klinische respons en verdraagbaarheid van de individuele patiënt, binnen het bereik van 300 tot 800 mg/dag, tweemaal daags toegediend. Het is belangrijk dat de laagste effectieve dosis wordt gebruikt voor onderhoudstherapie.

Ouderen

Evenals andere antipsychotica dient Aquetia met voorzichtigheid worden gebruikt bij ouderen, met name tijdens de eerste doseringsperiode. De snelheid van dosistitratie moet mogelijk langzamer zijn en de dagelijkse therapeutische dosis lager dan die bij jongere patiënten, afhankelijk van de klinische respons en verdraagbaarheid van de individuele patiënt. De gemiddelde plasmaklaring van quetiapine werd met 30-50% verlaagd bij oudere proefpersonen in vergelijking met jongere patiënten.

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

Pediatrische patiënten

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

Verstoorde nierfunctie

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

Verstoorde leverfunctie

Quetiapine wordt uitgebreid gemetaboliseerd door de lever. Aquetia moet daarom met de nodige voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met een gekende verstoorde leverfunctie, in het bijzonder gedurende de initiële doseringsperiode. Patiënten met bekende leverfunctiestoornissen dienen te beginnen met 25 mg/dag. De dosering dient dagelijks te worden verhoogd met stappen van 25-50 mg/dag tot een effectieve dosering, afhankelijk van de klinische respons en verdraagbaarheid van de individuele patiënt.

4.3 Contra-indicaties

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

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Omdat Aquetia 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.

Pediatrie patiënten

Quetiapine wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en adolescenten onder de 18 jaar, omdat er onvoldoende gegevens zijn om het gebruik bij deze patiënten te ondersteunen. Klinische studies met quetiapine 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 behandeling met quetiapine op de groei en rijping niet onderzocht na 26 weken. Langetermijnimplicaties voor cognitieve en gedragsontwikkeling zijn onbekend.

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

Suïcide/suïcidale gedachten of verergering van de aandoening

Depressie wordt geassocieerd met een verhoogd risico op suïcidale gedachten, zelfverwonding en suïcide (suïciderelateerde 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 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 episoden van depressieve stoornis. Dezelfde voorzorgsmaatregelen die in acht worden genomen bij de behandeling van patiënten met episoden van depressieve stoornis 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 deze 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 verzorgers 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 episoden van depressieve stoornis 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 een op populatie gebaseerde retrospectieve studie met quetiapine voor de behandeling van patiënten met episoden van depressieve stoornis werd een verhoogd risico op zelfverminking en zelfmoord waargenomen bij patiënten van 25 tot 64 jaar zonder voorgeschiedenis van zelfverminking tijdens het gebruik van quetiapine met andere antidepressiva.

Metabool risico

Vanwege het risico van verergering van hun metabool profiel, waaronder veranderingen in gewicht, bloedglucose (zie hyperglykemie) en lipiden, dat is waargenomen in klinische studies, dienen de metabole parameters van patiënten beoordeeld te worden bij de start van de behandeling en veranderingen van deze parameters regelmatig gecontroleerd te 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 volwassen patiënten 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 episoden van depressieve stoornis (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 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 waarin patiënten met bipolaire depressie werden behandeld, 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 slaperigheid, meestal beginnen tijdens de initiële dosistitratieperiode. Dit kan het ontstaan van verwondingen door een ongeval (zoals vallen) verhogen, met name bij oudere patiënten. Daarom dienen patiënten geadviseerd te worden voorzichtig te zijn totdat ze vertrouwd zijn met de potentiële effecten van de medicatie.

Quetiapine dient met de nodige voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met gekende 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

Het slaapapneu syndroom werd gerapporteerd bij patiënten die quetiapine innemen. Quetiapine moet met de nodige voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen innemen die het centraal zenuwstelsel onderdrukken en die een voorgeschiedenis hebben van of een verhoogd risico lopen op slaapapneu, zoals bij degenen met overgewicht/obesitas of degenen die van het mannelijk geslacht zijn.

Convulsies

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

Maligne neurolepticasyndroom

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

Serotoninesyndroom

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

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

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

Ernstige neutropenie en agranulocytose

In klinische studies met quetiapine is ernstige neutropenie (neutrofielenaantal $<0,5 \times 10^9/l$) 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 postmarketing ervaring zijn er enkele fatale gevallen gemeld. Mogelijke risicofactoren voor neutropenie zijn een reedsbestaand laag aantal 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 gestopt worden met quetiapine bij patiënten met een neutrofielenaantal $<1,0 \times 10^9/l$. Patiënten moeten geobserveerd worden op signalen en symptomen van infectie en het neutrofielenaantal 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, in het bijzonder wanneer (een) duidelijke predisponerende factor(en) afwezig is/zijn, en dient op klinisch passende wijze te worden behandeld.

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

Anti-cholinerge (muscarine) effecten

Norquetiapine, een actieve metabooliet van quetiapine, heeft een matige tot sterke affiniteit voor verscheidene muscarine receptor subtypes. Dit draagt bij aan het ontstaan van bijwerkingen als gevolg van anti-cholinerge effecten wanneer quetiapine wordt gebruikt in de aanbevolen doseringen, bij gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen met anti-cholinerge effecten en in geval van een overdosis. Quetiapine moet met de nodige voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten die medicatie met anti-cholinerge (muscarine) effecten innemen. Quetiapine moet eveneens met de nodige voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met een huidige diagnose of voorgeschiedenis van urineretentie, klinisch significante prostaathypertrofie, intestinale obstructie of verwante aandoeningen, verhoogde oogdruk of nauwehoekglaucoom (zie rubrieken 4.5, 4.8, 4.9 en 5.1)

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, wat de werkzaamheid van de behandeling met quetiapine zou kunnen beïnvloeden. Bij patiënten die een leverenzyminductor krijgen, dient de behandeling met quetiapine alleen gestart te worden indien de arts van oordeel is dat de voordelen van quetiapine opwegen tegen de risico's van het staken van de leverenzyminductor. Het is belangrijk dat elke verandering van de inductor geleidelijk plaatsvindt en dat deze, indien nodig, vervangen wordt door een niet-inductor (bijvoorbeeld natriumvalproaat).

Gewicht

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

Hyperglykemie

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, wat een voorspellende factor kan zijn. Het klinisch nauwlettend volgen, in lijn met de gebruikte antipsychotische richtlijnen, is 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

Verhogingen van triglyceriden, LDL- en totaal cholesterol, en verlagingen van HDL-cholesterol zijn in klinische studies met quetiapine waargenomen (zie rubriek 4.8). Lipidenveranderingen 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 in overeenstemming met de samenvatting van de productkenmerken. Tijdens postmarketing gebruik 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

Cardiomyopathie en myocarditis zijn gemeld in klinische studies en bij postmarketing 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 geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, werden zeer zelden gemeld bij behandeling met quetiapine. Bij SCAR's ziet men meestal een of meer van de volgende symptomen: uitgebreide huiduitslag die pruritisch kan zijn of geassocieerd kan zijn met puisten, exfoliatieve dermatitis, koorts, lymfadenopathie en mogelijke eosinofilie of neutrofilie. De meeste van deze reacties traden binnen 4 weken na het starten van de behandeling met quetiapine op, enkele DRESS reacties traden op binnen 6 weken na het starten van de behandeling met quetiapine. Als er tekenen en symptomen optreden die wijzen op deze ernstige huidreacties, moet quetiapine onmiddellijk worden stopgezet en moet een alternatieve behandeling worden overwogen.

Staken van de therapie

Acute ontweningsverschijnselen, zoals slaperigheid, 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 de nodige voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met risicofactoren voor een beroerte.

In een meta-analyse van atypische antipsychotische geneesmiddelen is gemeld dat oudere patiënten met dementiegerelateerde psychose een verhoogd risico hebben op overlijden vergeleken met placebo. In twee 10-weken-durende placebo gecontroleerde 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/parkinsonisme

In een op populatie gebaseerde retrospectieve studie met quetiapine voor de behandeling van patiënten met episoden van depressieve stoornis (MDD), werd een verhoogd risico op overlijden waargenomen bij gebruik van quetiapine bij patiënten ouder dan 65 jaar. Deze associatie was niet langer aanwezig wanneer de patiënten met de ziekte van Parkinson uit de analyse werden verwijderd. Voorzichtigheid is geboden wanneer quetiapine wordt voorgeschreven aan oudere patiënten met de ziekte van Parkinson.

Dysfagie

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

Constipatie en ingewandenobstructie

Constipatie is een risicofactor voor ingewandenobstructie.

Constipatie en ingewandenobstructie zijn gemeld bij quetiapine (zie rubriek 4.8). Dit omvat fatale meldingen bij patiënten met een hoger risico op darmobstructie, inclusief degenen die meerdere gelijktijdige medicijnen krijgen die de darmmotiliteit verminderen en/of die mogelijk geen symptomen van constipatie 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 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 postmarketing gebruik. Bij de postmarketing 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 divalproex 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.

Natriumbenzoaat (E211)

Dit geneesmiddel bevat 1,0 mg natriumbenzoaat per ml.

Sorbitol (E 420)

Dit geneesmiddel bevat 384,2 mg sorbitol per ml.

Er moet rekening worden gehouden met het additieve effect van gelijktijdig toegediende producten die sorbitol (of fructose) bevatten en de inname van sorbitol (of fructose) via de voeding. Het gehalte aan sorbitol in geneesmiddelen voor oraal gebruik kan invloed hebben op de biologische beschikbaarheid van gelijktijdig toegediende andere geneesmiddelen voor oraal gebruik.

Dit geneesmiddel mag niet worden toegediend aan patiënten met erfelijke fructose-intolerantie.

Natrium

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

Glycerol

Dit geneesmiddel bevat 29,25 mg glycerol per ml.
Kan hoofdpijn, maagklachten en diarree veroorzaken.

Verkeerd gebruik en misbruik

Er werden gevallen van verkeerd gebruik en misbruik gerapporteerd. Voorzichtigheid kan nodig zijn bij het voorschrijven van quetiapine aan patiënten met een voorgeschiedenis van alcohol- of drugsmisbruik.

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 de nodige voorzichtigheid te worden gebruikt in combinatie met andere centraal werkende geneesmiddelen en alcohol.

Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten die andere geneesmiddelen met anti cholinerge (muscarine) effecten innemen (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.

In een onderzoek met meerdere doseringen bij patiënten om de farmacokinetiek van quetiapine te beoordelen 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, wat de werkzaamheid van de behandeling met quetiapine zou kunnen beïnvloeden.

Gelijktijdige toediening van quetiapine en fenytoïne (een andere inductor van microsomale enzymen) leidde tot een sterk verhoogde klaring van quetiapine met circa 450%. Bij patiënten die een leverenzyminductor krijgen, dient de behandeling met quetiapine alleen gestart te worden indien de behandelende arts van oordeel is dat de voordelen van quetiapine opwegen tegen de risico's van het staken van de leverenzyminductor. Het is belangrijk dat elke verandering van de inductor geleidelijk plaatsvindt en dat deze, indien nodig, vervangen wordt door een niet-inductor (bijvoorbeeld natriumvalproaat) (zie rubriek 4.4).

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

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

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

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

In een 6 weken durend, gerandomiseerd onderzoek naar lithium en quetiapine met verlengde afgifte versus placebo en quetiapine met verlengde afgifte bij volwassen patiënten met acute manie, werd een hogere incidentie van extrapiramidale gerelateerde voorvallen (met name tremor), slaperigheid en gewichtstoename waargenomen in de groep die lithium als toevoeging kreeg vergeleken met de groep die placebo als toevoeging kreeg (zie rubriek 5.1).

Bij gelijktijdige toediening werd de farmacokinetiek van natriumvalproaat en quetiapine niet in klinisch relevante mate gewijzigd. In een retrospectieve studie met kinderen en adolescenten die valproaat, quetiapine of beide kregen toegediend is een hogere incidentie voor leukopenie en neutropenie gevonden in de combinatiegroep vergeleken met de monotherapie groepen.

Formele interactiestudies met gebruikelijke cardiovasculaire geneesmiddelen zijn niet uitgevoerd.

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

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

Quetiapine dient met voorzichtigheid te worden gebruikt in combinatie met serotonerge geneesmiddelen, zoals MAO-remmers, selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's), serotonine-noradrenalineheropnameremmers (SNRI's) of tricyclische antidepressiva, omdat het risico op serotoninesyndroom, een potentieel levensbedreigende aandoening, verhoogd is (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Eerste trimester

De matige hoeveelheid gepubliceerde gegevens van blootgestelde zwangerschappen (d.w.z. tussen 300-1000 zwangerschapsuitkomsten), inclusief individuele rapporten en enkele observationele studies, wijzen niet op een verhoogd risico op misvormingen als gevolg van de behandeling.

Gebaseerd op alle beschikbare gegevens kan echter geen definitieve conclusie worden getrokken.

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 ontwenningverschijnselen 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 moedermelk bij de mens 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 Aquetia-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 vruchtbaarheid bij de mens zijn niet onderzocht. Effecten gerelateerd aan verhoogde prolactinespiegels werden gezien bij de rat, maar deze zijn niet direct relevant voor de mens (zie rubriek 5.3)

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

Gezien het feit dat quetiapine primair effect uitoefent op het centraal zenuwstelsel, kan quetiapine invloed hebben op activiteiten die mentale alertheid vereisen. Als gevolg hiervan dient aan patiënten

geadviseerd te worden geen voertuigen te besturen of machines te bedienen totdat de individuele gevoeligheid van de patiënt hiervoor bekend is.

4.8 Bijwerkingen

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

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

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

Tabel 1 Bijwerkingen geassocieerd met de behandeling met quetiapine

SOC	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
<i>Bloed- en lymfestelsel aandoeningen</i>	Verlaagde hemoglobine ²²	Leukopenie ^{1,2,8} , neutrofielen aantal verlaagd, eosinofielen verhoogd ²⁷	Neutropenie ¹ , trombocytopenie, anemie, bloedplaatjes aantal verlaagd ¹³	Agranulocytose ²⁶		
<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 ²⁴ , hypothyroidie ²¹		Abnormale secretie van antidiuretisch hormoon	
<i>Voedings- en stofwisselings stoornissen</i>	Verhoging van serumtriglyceridewaarden ^{10, 30} , verhoging van totaal cholesterol (voornamelijk LDL cholesterol) ^{11, 30}	Verhoogde eetlust, bloedglucose verhoogd tot hyperglykemische waarden ^{6, 30}	Hyponatriëmie ¹⁹ , diabetes mellitus ^{1,5} , exacerbatie van latente diabetes	Metabool syndroom ²⁹		

	verlaging van HDL cholesterol ^{17, 30} , gewichtstoename ^{8, 30}					
<i>Psychische stoornissen</i>		Abnormale dromen en nachtmerries, zelfmoordgedachte 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 , palpitaties ²³	QT-verlenging ^{1, 12, 18} , bradycardie			Cardiomyopathie, myocarditis
<i>Oogaandoeningen</i>		Wazig zien				
<i>Bloedvataandoeningen</i>		Orthostatische hypotensie ^{4, 16}		Veneuze tromboembolie ¹		Beroerte ³³
<i>Ademhalingstelsel-, 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>					Angiooedem ⁵ , Stevens Johnsons	Toxische epidermale necrolyse, erythema multiforme, acuut

					n syndroom ⁵	gegeneraliseerd pustuleus exantheem (AGEP), Geneesmiddel huiduitslag met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), cutane vasculitis
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefsel aandoeningen</i>					Rhabdomyolyse	
<i>Nier- en urineweg aandoeningen</i>			Urineretentie			
<i>Zwangerschap, perinatale periode en puerperium</i>						Neonataal geneesmiddelenontwenningsverschijnselensyndroom ³¹
<i>Voortplantingsstelsel- en borst aandoeningen</i>			Seksuele disfunctie	Priapisme, galactorroe, gezwollen borst, verstoorde menstruatie		
<i>Algemene aandoening en toedienings plaatsstoornissen</i>	Onttrekkings symptomen (na staken van de therapie) ^{1,9}	Milde asthenie, perifeer oedeem, prikkelbaarheid, pyrexie		Maligne neuroleptica syndroom ¹ , hypothermie		
<i>Onderzoeken</i>				Verhoging van bloedcreatinemie 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 >3 x ULN op enig moment) van serumtransaminase (ALT, AST) of gamma-GT-waarden zijn waargenomen bij enkele patiënten die quetiapine kregen toegediend. Deze verhogingen waren gewoonlijk reversibel bij voortzetten van behandeling met quetiapine.

4 Zoals bij andere antipsychotica met $\alpha 1$ -adrenerge blokkerende activiteit kan quetiapine vaak orthostatische hypotensie induceren, geassocieerd met duizeligheid, tachycardie en, in sommige patiënten, syncope, in het bijzonder tijdens de initiële dosistitratie (zie rubriek 4.4).

5 De berekening van de frequentie van deze bijwerkingen is alleen gebaseerd op postmarketing gegevens.

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 in de eerste weken van de behandeling voor bij volwassenen.

9 De volgende onttrekkingsymptomen zijn het meest frequent waargenomen in acute placebogecontroleerde, monotherapie klinische studies, waarin ontweningsverschijnselen geëvalueerd werden: slaperigheid, misselijkheid, hoofdpijn, diarree, braken, duizeligheid en prikkelbaarheid. De incidentie van deze verschijnselen was significant afgenomen 1 week na beëindiging van de therapie.

10 Triglyceriden ≥ 200 mg/dl ($\geq 2,258$ mmol/l) (patiënten ≥ 18 jaar) of ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,694$ mmol/l) (patiënten < 18 jaar) bij tenminste 1 bepaling.

11 Cholesterol ≥ 240 mg/dl ($\geq 6,2064$ mmol/l) (patiënten ≥ 18 jaar) of ≥ 200 mg/dl ($\geq 5,172$ mmol/l) (patiënten < 18 jaar) bij ten minste 1 bepaling. Een verhoging in LDL-cholesterol van ≥ 30 mg/dl ($\geq 0,769$ mmol/l) is zeer vaak waargenomen. De gemiddelde verandering bij patiënten met deze verhoging was $41,7$ mg/dl ($\geq 1,07$ mmol/l).

12 Zie tekst hieronder

13 Bloedplaatjes $\leq 100 \times 10^9/l$ bij ten minste 1 bepaling.

14 Gebaseerd op meldingen van bijwerkingen vanuit klinisch onderzoek van bloed creatine fosfokinase verhoging niet geassocieerd met maligne neurolepticasyndroom.

15 Prolactinespiegels (patiënten > 18 jaar): > 20 $\mu\text{g/l}$ ($> 869,56$ pmol/l) bij mannen; > 30 $\mu\text{g/l}$ ($> 1304,34$ pmol/l) bij vrouwen op elk tijdstip

16 Kan leiden tot vallen.

17 HDL-cholesterol: mannen < 40 mg/dl ($1,025$ mmol/l); vrouwen < 50 mg/dl ($1,282$ mmol/l) op elk tijdstip.

18 Incidentie van patiënten met een QTc-verschuiving van < 450 msec tot ≥ 450 ms met een toename van ≥ 30 msec. 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 ten minste een bepaling.

20 Gevallen van zelfmoordgedachte 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 onderliggende cardiale/respiratoire aandoeningen.

24 Gebaseerd op verschuivingen van normale uitgangswaarden naar potentieel klinisch belangrijke waarde op enig moment na de uitgangswaarde in alle studies. Verschuivingen in totaal T4, vrij T4,

totaal T3 en vrij T3 zijn gedefinieerd als $<0,8 \times \text{LLN}$ (pmol/l) en verschuiving in TSH is >5 mIU/l op enig moment.

25 Gebaseerd op de verhoogde mate van braken bij oudere patiënten (≥ 65 jaar).

26 Gebaseerd op verschuiving in neutrofielen van $\geq 1,5 \times 10^9/l$ 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 $>1 \times 10^9$ 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 van meer dan een van de metabole factoren gewicht, bloed glucose en lipiden waargenomen in klinische studies (zie rubriek 4.4).

31 Zie rubriek 4.6

32 Kan voorkomen bij of kort na de start van de behandeling en kan gepaard gaan met hypotensie en/of syncope. Frequentie is gebaseerd op bijwerkingen rapportage van bradycardie en gerelateerde voorvallen in alle klinische studies met quetiapine.

33 Gebaseerd op één retrospectieve niet gerandomiseerde epidemiologische studie.

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

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

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

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.

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</i>		Prikkelbaarheid ³

1. Prolactinespiegels (patiënten <18 jaar oud): >20 µg/l (>869,56 pmol/l) bij mannen; >26 µg/l (≥1130,428 pmol/l) bij vrouwen op elk tijdstip. Minder dan 1% van de patiënten had een verhoging van de prolactinespiegel >100 µg/l.
2. Gebaseerd op verschuivingen boven de klinisch significante drempels (overgenomen van het National Institute of Health criteria) of verhogingen >20 mmHg voor systolische of >10 mmHg voor diastolische bloeddruk op enig moment 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 voort uit een versterking van de bekende farmacologische effecten van het actieve bestanddeel, zoals zich suf voelen en sedatie, tachycardie, hypotensie en anti-cholinerge effecten. Overdosering kan leiden tot QT-verlenging, insulten, status epilepticus, rhabdomyolyse, onderdrukte ademhaling, urineretentie, verwarring, delirium en/of agitatie, coma en dood. Patiënten met pre-existerende ernstige cardiovasculaire ziekten kunnen een verhoogd risico hebben op de effecten van een overdosis (zie rubriek 4.4: Orthostatische hypotensie).

Behandeling van overdosering

Er is geen specifiek antidotum tegen quetiapine. In gevallen van ernstige symptomen dient de mogelijkheid van de betrokkenheid van meerdere geneesmiddelen te worden overwogen; intensive care procedures worden aangeraden, inclusief het aanleggen en onderhouden van een vrije luchtweg, het waarborgen van voldoende zuurstofverzadiging en gasuitwisseling 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 dysritmieën, enige vorm van hartblok of QRS-verwijding.

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

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

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antipsychotica; diazepines, oxazepines en thiazepines ATC-code: N05A H04

Werkingsmechanisme

Quetiapine is een atypisch antipsychoticum. Quetiapine en de actieve menselijke plasmametabooliet, norquetiapine gaan een interactie aan met een breed spectrum van neurotransmitterreceptoren. Quetiapine en norquetiapine vertonen affiniteit voor serotonine (5HT₂)-receptoren en dopamine D₁- en D₂-receptoren in de hersenen. Het is juist deze combinatie van receptorantagonisme, waarbij er een hogere selectiviteit is voor 5HT₂- ten opzichte van D₂-receptoren, die geacht wordt bij te dragen aan de klinische antipsychotische eigenschappen en aan de geringe neiging van quetiapine om extrapiramidale symptomen (EPS) te veroorzaken in vergelijking met typische antipsychotica. Quetiapine en norquetiapine hebben geen merkbare affiniteit voor benzodiazepinereceptoren, maar een hoge affiniteit voor histaminerge en adrenerge alpha₁-receptoren en een matige affiniteit voor adrenerge alpha₂-receptoren. Quetiapine heeft ook een lage tot geen affiniteit voor muscarine receptoren, terwijl norquetiapine een matige tot hoge affiniteit heeft voor verscheidene muscarine receptoren, wat mogelijk de anti-cholinerge (muscarine) effecten kan verklaren. Remming van NET en gedeeltelijke agonistenactie op 5HT_{1A} locaties door norquetiapine kunnen mogelijk bijdragen aan de therapeutische werkzaamheid van quetiapine als een antidepressivum.

Farmacodynamische effecten

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

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

Klinische werkzaamheid

Schizofrenie

In drie placebogecontroleerde klinische onderzoeken, bij patiënten met schizofrenie, met behulp van variabele doses quetiapine, waren er geen verschillen tussen de quetiapine- en placebobehandelingsgroepen in de incidentie van EPS of gelijktijdig gebruik van anticholinergica. Een placebogecontroleerd onderzoek waarin vaste doses quetiapine werden geëvalueerd in het bereik van 75 tot 750 mg/dag, toonde geen bewijs van een toename van EPS of het gebruik van gelijktijdige anticholinergica. De langetermijnwerkzaamheid van quetiapine IR bij het voorkomen van schizofrene recidieven is niet geverifieerd in geblindeerde klinische onderzoeken. In open-labelonderzoeken, bij patiënten met schizofrenie, was quetiapine effectief in het behouden van de klinische verbetering tijdens voortgezette therapie bij patiënten die een initiële behandelingsrespons vertoonden, wat duidt op enige langetermijnwerkzaamheid.

Bipolaire stoornis

In vier placebogecontroleerde klinische onderzoeken, waarin doses quetiapine tot 800 mg/dag werden geëvalueerd voor de behandeling van matige tot ernstige manische episodes, twee elk in monotherapie en als combinatietherapie met lithium of divalproex, waren er geen verschillen tussen de quetiapine- en placebobehandelingsgroepen in de incidentie van EPS of gelijktijdig gebruik van anticholinergica.

Bij de behandeling van matige tot ernstige manische episodes toonde quetiapine een superieure werkzaamheid ten opzichte van placebo bij het verminderen van manische symptomen na 3 en 12 weken, in twee monotherapieonderzoeken. Er zijn geen gegevens uit langetermijnstudies om de effectiviteit van quetiapine aan te tonen bij het voorkomen van daaropvolgende manische of depressieve episodes. Gegevens over quetiapine in combinatie met divalproex of lithium bij acute matige tot ernstige manische episodes na 3 en 6 weken zijn beperkt; combinatietherapie werd echter goed verdragen. De gegevens toonden een additief effect in week 3. Een tweede studie toonde geen additief effect in week 6.

De gemiddelde mediane dosis quetiapine van de vorige week bij respondenten was ongeveer 600 mg/dag en ongeveer 85% van de respondenten zat in het dosisbereik van 400 tot 800 mg/dag.

In vier klinische onderzoeken met quetiapine gedurende 8 weken, waren Quetiapine IR 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 uitkomstmaten: gemiddelde verbetering van de MADRS en voor respons gedefinieerd als ten minste 50% verbetering in totale MADRS-score ten opzichte van de nulmeting. Er was geen verschil in effect tussen de patiënten die 300 mg Quetiapine IR met directe afgifte en degenen die een 600 mg dosis ontvingen.

In de voortzettingfase van twee van deze onderzoeken is aangetoond dat de langetermijnbehandeling van patiënten die reageerden op Quetiapine IR met directe afgifte 300 of 600 mg werkzaam was in vergelijking tot placebo met betrekking tot de depressieve symptomen, maar niet met betrekking tot de manische symptomen.

In twee studies naar de preventie van recidieven evalueerden quetiapine in combinatie met stemmingsstabilisatoren bij patiënten met manische, depressieve of gemengde stemmingsepisodes, was de combinatietherapie met quetiapine superieur aan monotherapie met stemmingsstabilisatoren in het verlengen van de tijd tot een recidief van een stemmingstoornis (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 XR in vergelijking met placebo en Quetiapine XR bij volwassen patiënten met acute manie, was het verschil in gemiddelde verbetering op de YMRS tussen de groep die lithium als toevoeging kreeg en de groep die placebo als toevoeging kreeg 2,8 punten en het verschil in % responders (gedefinieerd als 50% verbetering vanaf baseline op de YMRS) was 11% (79% in de groep die lithium als toevoeging kreeg versus 68% in de groep die placebo als toevoeging kreeg).

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

Klinische onderzoeken hebben aangetoond dat quetiapine effectief is bij schizofrenie en manie wanneer het tweemaal daags wordt gegeven, hoewel quetiapine een farmacokinetische halfwaardetijd heeft van ongeveer 7 uur. Dit wordt verder ondersteund door de gegevens van een positronemissietomografie (PET)-onderzoek, waaruit bleek dat voor quetiapine de 5HT₂- en D₂-receptorbezetting tot 12 uur wordt gehandhaafd. De veiligheid en werkzaamheid van doses groter dan 800 mg/dag zijn niet geëvalueerd.

Klinische veiligheid

In kortetermijn, placebogecontroleerde klinische onderzoeken bij schizofrenie en bipolaire manie was de verzamelde incidentie van extrapiramidale symptomen vergelijkbaar met die bij placebo

(schizofrenie: 7,8% voor quetiapine en 8,0% voor placebo; bipolaire manie: 11,2% voor quetiapine en 11,4% voor placebo). Hogere aantallen extrapiramidale symptomen zijn waargenomen bij patiënten behandeld met quetiapine vergeleken met placebobehandelde patiënten in kortetermijn, placebogecontroleerde studies met episoden van depressieve stoornis (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 de behandeling van episoden van depressieve stoornis was de verzamelde incidentie van extrapiramidale symptomen 5,4% voor Quetiapine XR en 3,2% voor placebo. In een kortetermijn, placebogecontroleerde monotherapiestudie bij oudere patiënten met episoden van depressieve stoornis was de verzamelde incidentie van extrapiramidale symptomen 9,0% voor Quetiapine XR en 2,3% voor placebo. Bij zowel bipolaire depressie als MDD, kwam de incidentie van de individuele bijwerkingen (bv. akathisie, 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 $\geq 7\%$ lichaamsgewicht varieerde van 5,3% voor de 50 mg dagelijkse dosering tot 15,5% voor de 400 mg dagelijkse dosering (met minder toename voor de 600 en 800 mg dagelijkse dosering) ten opzichte van 3,7% voor de met placebo behandelde patiënten.

Een 6-weken-durende gerandomiseerde studie met lithium en Quetiapine XR in vergelijking met placebo en Quetiapine XR bij volwassen patiënten met acute manie toonde aan dat de combinatie van Quetiapine XR met lithium leidde tot meer bijwerkingen (63% versus 48% bij Quetiapine XR in combinatie met placebo). De veiligheidsresultaten lieten een verhoogde incidentie zien van extrapiramidale symptomen, die werden gerapporteerd bij 16,8% van de patiënten in de groep die lithium als toevoeging kreeg en bij 6,6% van de patiënten in de groep die placebo als toevoeging kreeg. Het ging meestal om tremor gerapporteerd in 15,6% van de patiënten die lithium als toevoeging kregen en in 4,9% van de patiënten die placebo als toevoeging kregen. De incidentie van slaperigheid was hoger in de groep van Quetiapine XR met toevoeging lithium (12,7%) in vergelijking met de groep van Quetiapine XR met toevoeging placebo (5,5%). Bovendien had een hoger percentage patiënten die lithium als toevoeging kregen (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 neutrofielenaantal van $\geq 1,5 \times 10^9/l$ bij de nulmeting, de incidentie van ten minste één melding van een verschuiving in neutrofielenaantal naar $< 1,5 \times 10^9/l$: 1,9% bij de patiënten die behandeld werden met quetiapine vergeleken met 1,5% bij de met placebo behandelde patiënten. De incidentie van verschuivingen naar $> 0,5 - < 1,0 \times 10^9/l$ was hetzelfde (0,2%) bij patiënten behandeld met quetiapine en placebobehandelde patiënten. In alle klinische studies (placebo-gecontroleerd, open-label, active

comparator) bij patiënten met een neutrofielenaantal van $\geq 1,5 \times 10^9/l$ bij de nulmeting was de incidentie van ten minste één melding van een verschuiving in neutrofielenaantal naar $< 1,5 \times 10^9/l$ 2,9% en naar $< 0,5 \times 10^9/l$ 0,21% bij patiënten die behandeld werden met quetiapine.

Therapie met quetiapine werd geassocieerd met dosisgerelateerde verlagingen van schildklierhormoonspiegels. De incidentie van veranderingen in TSH was 3,2% bij quetiapine versus 2,7% bij placebo. De incidentie van reciproque, potentieel klinisch relevante veranderingen in zowel T3 als T4 en TSH was 'zelden' in deze studies en de geobserveerde veranderingen in schildklierhormoonspiegels waren niet geassocieerd met klinisch symptomatische hypothyroïdie. De afname in totale en vrije T4 was maximaal in de eerste 6 weken van de quetiapine behandeling, met geen verdere afname tijdens langetermijnbehandeling. In ongeveer 2/3 van alle gevallen leidde het staken van de behandeling met quetiapine tot een omkering van het effect op totaal en vrij T4, onafhankelijk van de duur van de behandeling.

Cataracten/lensopaciteiten

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

Pediatrie patiënten

Klinische werkzaamheid

De werkzaamheid en veiligheid van quetiapine werden onderzocht in een 3-weken-durende placebogecontroleerde studie voor de behandeling van manie (n=284 patiënten uit de VS, 10-17 jaar). Ongeveer 45% van deze groep patiënten had aanvullend de diagnose ADHD. Daarnaast werd een 6 weken-durende placebogecontroleerde studie voor de behandeling van schizofrenie (n=222 patiënten, 13-17 jaar) uitgevoerd. In beide studies 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 quetiapine 400 mg/dag en -6,56 voor quetiapine 600 mg/dag. De responspercentages (YMRS verbetering $\geq 50\%$) waren 64% voor quetiapine 400 mg/dag, 58% voor 600 mg/dag en 37% in de placeboarm.

In de schizofreniestudie was het verschil in LS gemiddelde verandering van baseline in PANSS totale score (actieve min placebo) -8,16 voor quetiapine 400 mg/dag en -9,29 voor quetiapine 800 mg/dag. Noch de lage dosis (400 mg/dag) noch de hoge dosis (800 mg/dag) quetiapine 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 responspercentages.

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

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

Klinische veiligheid

In de hierboven beschreven kortetermijn 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 suïciderelateerde 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 post-treatment 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

Absorptie

Quetiapine wordt goed geabsorbeerd en uitgebreid gemetaboliseerd na orale toediening. De biologische beschikbaarheid van quetiapine wordt niet significant beïnvloed door toediening met voedsel. Steady-state piekmolaire concentraties van de actieve metaboliet norquetiapine zijn 35% van die waargenomen voor quetiapine.

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

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.

Ongeveer 73% van een radioactief gelabeld geneesmiddel werd uitgescheiden in de urine en 21% in de feces.

Quetiapine en verschillende metabolieten hiervan (waaronder norquetiapine) bleken zwakke remmers van humaan cytochroom P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 en 3A4 activiteiten *in vitro*. *In vitro* CYP remming is slechts waargenomen bij concentraties die ongeveer 5 tot 50 maal hoger zijn dan die waargenomen bij de mens 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 is respectievelijk ongeveer 7 en 12 uur. De gemiddelde molaire dosisfractie van vrij quetiapine en de actieve menselijke plasmametaboliet norquetiapine wordt <5% uitgescheiden in de urine.

Speciale populaties

Geslacht

De farmacokinetiek van quetiapine verschilt niet tussen mannen en vrouwen.

Ouderen

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.

Verstoorde nierfunctie

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

Verstoorde leverfunctie

De gemiddelde plasmaklaring van quetiapine neemt met ongeveer 25% af bij personen met een bekende 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 kregen 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 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 blootstellingsniveau de volgende afwijkingen gezien, die voornamelijk niet bevestigd zijn in het langdurig klinisch onderzoek:

Bij ratten is pigmentdepositie in de schildklier waargenomen; in *Cynomolgus* apen zijn folliculaire schildklier hypertrofie, een daling in plasma T₃-waarden, een verminderde hemoglobineconcentratie en een verlaging van de rode en witte bloedcel aantallen waargenomen; en in honden lensopaciteit en cataracten. (Voor cataracten/lensopaciteiten zie rubriek 5.1).

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

In een fertiliteitsstudie bij ratten, werden een marginale reductie in mannelijke vruchtbaarheid en schijnzwangerschap, aanhoudende periodes van dioestrus, 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

Natriumbenzoaat (E211)

Glycerol
Vloeibare sorbitol (niet-kristalliserend) (70% w/w) (E 420)
Polysorbaat 20
Aardbeiensmaak (bevat propyleenglycol (E 1520) en azijnzuur)
Tragacanth (E413)
Gezuiverd water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopend: 3 jaar.
Na eerste opening: 50 dagen.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking en andere instructies

Fles: transparant HDPE

Sluiting: HDPE schroefdop moeilijk te openen door kinderen en met LDPE spuitadapter

Spuit:

5 ml: polypropyleen (PP) cilinder en een polyethyleen (PE) zuiger met een capaciteit van 5 ml en doseringsgradatie bij elke 0,2 ml.

Doseerbekertje:

20 ml: Helder polypropyleen (PP) met een inhoud van 20 ml en een doseringsmarkering met een schaalverdeling van 6 ml, 8 ml, 10 ml, 12 ml en 16 ml.

Verpakkingsgrootte:

- 1 fles of 2 flessen met 50 ml orale suspensie

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen <en andere instructies>

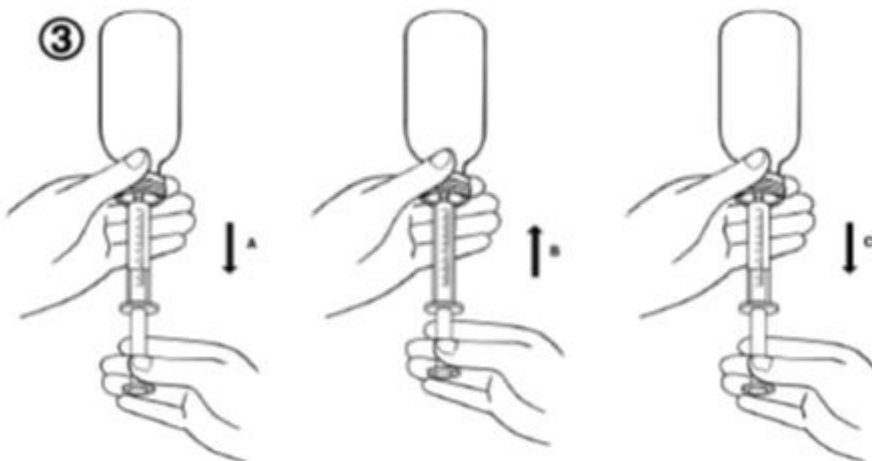
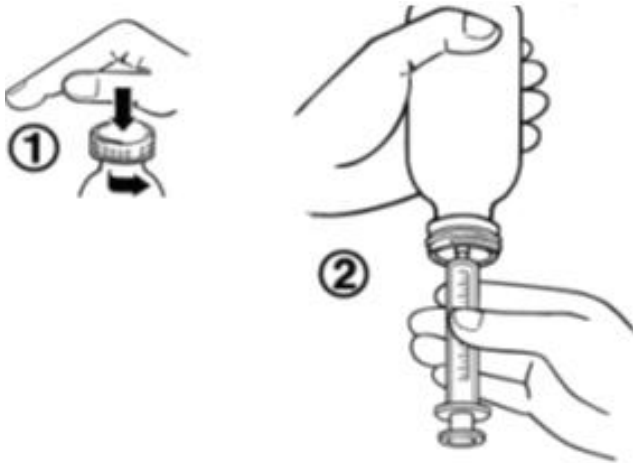
Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd. .

Schud de fles voor gebruik.

Instructies voor het gebruik van de spuiten (voor dosis onder 5 ml)

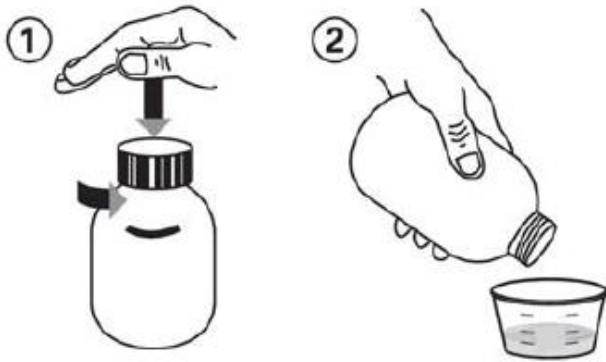
1. Om de fles te openen, drukt u de dop naar beneden en draait u deze tegen de klok in (afbeelding 1).
2. Neem de spuit en plaats deze in de adapteropening (afbeelding 2).
3. Draai de fles ondersteboven (afbeelding 2).
4. Vul de spuit met een kleine hoeveelheid suspensie door de zuiger naar beneden te trekken (afbeelding 3A). Duw de zuiger vervolgens omhoog om eventuele luchtbelllen te verwijderen (afbeelding 3B). Trek de zuiger ten slotte naar beneden tot de juiste markering voor uw dosis zoals voorgeschreven door uw arts. Deze wordt gegeven in ml (afbeelding 3C).
5. Draai de fles weer rechtop.

6. Haal de spuit uit de adapter. Doe het uiteinde van de spuit in uw mond en duw de zuiger langzaam terug om het medicijn in te nemen.
7. Was de spuit met water en laat deze drogen voordat u deze opnieuw gebruikt.
8. Sluit de fles af met de plastic schroefdop.
9. Bewaar de spuit in de originele doos. **De spuit mag alleen voor dit product worden gebruikt.**



Gebruiksaanwijzing van het doseerbekertje (voor dosis boven 5 ml)

1. Om de fles te openen, drukt u de dop naar beneden en draait u deze tegen de klok in (afbeelding 1).
2. Voor doses van 6 ml tot 16 ml, drukt u op de fles en giet u het geneesmiddel in het doseerbekertje tot aan de vereiste doseringsmarkering (afbeelding 2).
3. Was het bekertje met water en laat het drogen voordat u het opnieuw gebruikt.
4. Sluit de fles af met de plastic schroefdop.
5. Bewaar de beker in de originele doos. **De beker mag alleen voor dit product worden gebruikt.**



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

Italfarmaco S.A.
Calle De San Rafael 3
Poligono Industrial Alcobendas
28108 Alcobendas
Madrid
Spanje

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

RVG 132944

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 april 2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2, 6.5 en 6.6: 20 augustus 2025

