

**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN****SEROQUEL XR<sup>®</sup> 50 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg  
tabletten met verlengde afgifte  
quetiapine****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Seroquel XR<sup>®</sup> 50 mg, tabletten met verlengde afgifte  
Seroquel XR<sup>®</sup> 150 mg, tabletten met verlengde afgifte  
Seroquel XR<sup>®</sup> 200 mg, tabletten met verlengde afgifte  
Seroquel XR<sup>®</sup> 300 mg, tabletten met verlengde afgifte  
Seroquel XR<sup>®</sup> 400 mg, tabletten met verlengde afgifte

**2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Seroquel XR<sup>®</sup> 50 mg bevat 50 mg quetiapine (als quetiapinefumaraat)  
Hulpstof: 119 mg lactose (watervrij) per tablet  
Seroquel XR<sup>®</sup> 150 mg bevat 150 mg quetiapine (als quetiapinefumaraat)  
Hulpstof: 71 mg lactose (watervrij) per tablet  
Seroquel XR<sup>®</sup> 200 mg bevat 200 mg quetiapine (als quetiapinefumaraat)  
Hulpstof: 50 mg lactose (watervrij) per tablet  
Seroquel XR<sup>®</sup> 300 mg bevat 300 mg quetiapine (als quetiapinefumaraat)  
Hulpstof: 47 mg lactose (watervrij) per tablet  
Seroquel XR<sup>®</sup> 400 mg bevat 400 mg quetiapine (als quetiapinefumaraat)  
Hulpstof: 15 mg lactose (watervrij) per tablet

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

**3. FARMACEUTISCHE VORM**

Tablet met verlengde afgifte.

Seroquel XR<sup>®</sup> 50 mg tabletten zijn perzikkleurig met aan één kant “XR 50”  
Seroquel XR<sup>®</sup> 150 mg tabletten zijn wit met aan één kant “XR 150”  
Seroquel XR<sup>®</sup> 200 mg tabletten zijn geel met aan één kant “XR 200”  
Seroquel XR<sup>®</sup> 300 mg tabletten zijn licht geel met aan één kant “XR 300”  
Seroquel XR<sup>®</sup> 400 mg tabletten zijn wit met aan één kant “XR 400”

**4. KLINISCHE GEGEVENS****4.1 Therapeutische indicaties**

Seroquel XR is geïndiceerd voor de behandeling van:

- Schizofrenie, waaronder
  - Voorkomen van een recidief bij stabiele schizofrene patiënten die een onderhoudsbehandeling met Seroquel XR krijgen.

Seroquel XR is geïndiceerd voor de behandeling van bipolaire stoornis:

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

- Ter voorkoming van een recidief bij patiënten met bipolaire stoornis, bij patiënten die voor een manische of depressieve episode reageerden op behandeling met quetiapine.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

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

##### Volwassenen

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

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

*Voor de behandeling van depressieve episodes bij bipolaire stoornis*

Seroquel XR dient ingenomen te worden voor het slapen gaan. De totale dagelijkse dosering voor de eerste vier dagen van de behandeling is 50 mg (dag 1), 100 mg (dag 2), 200 mg (dag 3) en 300 mg (dag 4). De aanbevolen dagelijkse dosering is 300 mg.

In klinische studies is geen bijkomend voordeel waargenomen in de 600 mg-groep in vergelijking tot de 300 mg-groep (zie rubriek 5.1). Individuele patiënten kunnen baat hebben bij een dosis van 600 mg. Doseringen die hoger zijn dan 300 mg, dienen te worden geïnitieerd door artsen met ervaring in de behandeling van bipolaire stoornis. In het geval dat er bij een individuele patiënt wordt gevreesd voor problemen met de verdraagbaarheid, hebben klinische studies uitgewezen dat dosisverlaging tot minimaal 200 mg in overweging kan worden genomen.

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

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

##### Overgang van Seroquel naar Seroquel XR

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

##### Ouderen

Evenals andere antipsychotica dient Seroquel XR aan ouderen met voorzichtigheid te worden toegediend, met name gedurende de initiële doseringsperiode. Afhankelijk van de klinische respons en de verdraagbaarheid bij de individuele patiënt kan het nodig zijn de dosistitratie langzamer te laten verlopen dan bij jongere patiënten, terwijl tevens de therapeutische dagdosis

lager kan zijn. Bij ouderen was de gemiddelde plasmaklaring van quetiapine 30 tot 50% lager dan bij jongere patiënten. Bij oudere patiënten dient gestart te worden met 50 mg/dag. De dosering kan naar een werkzame dosis worden opgehoogd in stappen van 50 mg/dag, afhankelijk van de klinische respons en de verdraagbaarheid bij de individuele patiënt.

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

#### Kinderen en adolescenten

Seroquel XR 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 met Seroquel wordt beschreven in de rubrieken 4.4, 4.8, 5.1 en 5.2.

#### Gestoorte nierfunctie

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

#### Gestoorte leverfunctie

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

### **4.3 Contra-indicaties**

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

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

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

#### Kinderen en adolescenten (10 tot 17 jaar)

Seroquel XR 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 Seroquel 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 en extrapiramidale symptomen) 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 Seroquel 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 behandeld met Seroquel, werd quetiapine geassocieerd met een verhoogde incidentie van extrapiramidale symptomen (EPS) in vergelijking tot placebo bij patiënten behandeld voor schizofrenie en

bipolaire manie (zie rubriek 4.8).

#### Suïcide/suïcidale gedachten of verergering van de aandoening

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

In klinische studies bij patiënten met ernstige depressieve episodes bij bipolaire stoornis werd een verhoogd risico op suïcidegerelateerde voorvallen waargenomen bij jongvolwassenen, jonger dan 25 jaar, die werden behandeld met quetiapine in vergelijking tot degenen die werden behandeld met placebo (respectievelijk 3,0% versus 0%).

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.

#### Slaperigheid

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. Bipolaire depressie 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.

#### Cardiovasculair

Seroquel XR dient met voorzichtigheid te worden toegepast bij patiënten met cardiovasculaire ziekten, cerebrovasculaire ziekten, of andere voor hypotensie predisponerende factoren. Quetiapine kan orthostatische hypotensie induceren, met name tijdens de initiële dosistitratie en daarom dient dosisreductie of een meer graduele titratie te worden overwogen, indien dit optreedt. Een langzamer titratieschema kan worden overwogen bij patiënten met onderliggende cardiovasculaire ziekte.

#### Convulsies

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

#### Extrapiramidale symptomen

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

#### Tardieve dyskinesie

Indien symptomen of tekenen van tardieve dyskinesie optreden, dient een reductie van de dosis of het stopzetten van de therapie met Seroquel XR te worden overwogen. De symptomen van

tardieve dyskinesie kunnen verergeren of zelfs ontstaan nadat de behandeling is gestopt (zie rubriek 4.8).

#### Maligne neurolepticasyndroom

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

#### Ernstige neutropenie

In klinisch studies met quetiapine is soms ernstige neutropenie (neutrofielen-aantal  $<0,5 \times 10^9/l$ ) gemeld. De meeste gevallen van ernstige neutropenie zijn opgetreden binnen een aantal maanden na de start van de therapie met quetiapine. Er was geen aanwijsbare relatie met de dosis.

Post-marketing gegevens laten zien dat de leukopenie en/of neutropenie verdwijnt na staken van de therapie met quetiapine. Mogelijke risicofactoren voor neutropenie zijn een pre-existerende lage telling van witte bloedcellen en een voorgeschiedenis van door geneesmiddelen geïnduceerde neutropenie. Er moet gestopt worden met quetiapine bij patiënten met een neutrofielen-aantal  $<1,0 \times 10^9/l$ . Patiënten moeten geobserveerd worden op signalen en symptomen van infectie en het neutrofielen-aantal moet gevolgd worden (totdat dit boven  $1,5 \times 10^9/l$  is) (zie rubriek 5.1).

#### Interacties

Zie ook rubriek 4.5.

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

#### Hyperglykemie

Hyperglykemie of een exacerbatie van een reeds bestaande diabetes is gemeld gedurende de behandeling met quetiapine. Het wordt geadviseerd om patiënten met diabetes en patiënten met risicofactoren voor de ontwikkeling van diabetes mellitus klinisch nauwlettend te volgen (zie ook rubriek 4.8).

#### Lipiden

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

#### Metabool risico

Vanwege de aantoonbare veranderingen in gewicht, bloedglucose (zie hyperglykemie) en lipiden waargenomen in klinische studies, bestaat er een kans op verslechtering van het metabole risicoprofiel bij individuele patiënten, dat op een klinisch verantwoorde wijze

behandeld dient te worden (zie ook rubriek 4.8).

#### QT-verlenging

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

#### Staken van de therapie

Acute ontweningsverschijnselen, zoals slapeloosheid, misselijkheid, hoofdpijn, diarree, braken, duizeligheid en prikkelbaarheid zijn beschreven na abrupt staken van quetiapine. Het wordt geadviseerd om geleidelijk te stoppen over een periode van ten minste 1 tot 2 weken (zie rubriek 4.8).

#### Oudere patiënten met aan dementie gerelateerde psychose

Seroquel XR 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. Seroquel XR dient met voorzichtigheid te worden toegepast bij patiënten met risicofactoren voor een beroerte.

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

#### Dysfagie

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

#### Lactose

Seroquel XR tabletten bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

#### Veneuze trombo-embolie

Er zijn bij gebruik van antipsychotica gevallen van veneuze trombo-embolie gemeld. Aangezien

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

#### Aanvullende informatie

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

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

Gezien het feit dat quetiapine primair effect uitoefent op het centraal zenuwstelsel, dient Seroquel XR met voorzichtigheid te worden gebruikt in combinatie met andere centraal werkende (genees)middelen en alcohol.

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

In een multiple dose onderzoek bij patiënten naar de farmacokinetiek van quetiapine voor en tijdens behandeling met carbamazepine (een bekende inductor van leverenzymen), verhoogde gelijktijdige toediening van carbamazepine de klaring van quetiapine aanzienlijk. Deze verhoogde klaring verminderde de systemische blootstelling aan quetiapine (gemeten als AUC) tot gemiddeld 13% van de blootstelling van quetiapine alleen, hoewel bij sommige patiënten een groter effect werd gezien. Ten gevolge van deze interactie kunnen lagere plasmaconcentraties voorkomen, hetgeen de werkzaamheid van de behandeling met Seroquel XR 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 Seroquel XR alleen gestart te worden indien de behandelend arts van oordeel is dat de voordelen van Seroquel XR opwegen tegen de risico's van het staken van de leverenzyminductor. Het is belangrijk dat elke verandering van de inductor geleidelijk plaatsvindt en indien nodig, vervangen wordt door een niet-inductor (bijvoorbeeld natriumvalproaat) (zie ook rubriek 4.4).

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

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

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

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

Bij gelijktijdige toediening werd de farmacokinetiek van natriumvalproaat en quetiapine niet in klinisch relevante mate gewijzigd.

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

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

#### 4.6 Zwangerschap en borstvoeding

De veiligheid en werkzaamheid van quetiapine tijdens de zwangerschap bij de mens zijn nog niet vastgesteld. Er zijn tot dusver geen aanwijzingen voor schadelijkheid bij dierproeven, echter, mogelijke effecten op het foetale oog zijn niet onderzocht. Seroquel XR dient om deze reden gedurende zwangerschap alleen gebruikt te worden indien de voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's. Na het gebruik van Seroquel XR tijdens de zwangerschap werden neonatale ontweningsverschijnselen waargenomen.

De mate waarin quetiapine in de menselijke moedermelk wordt uitgescheiden is niet bekend. Vrouwen die borstvoeding geven dienen daarom geadviseerd te worden het geven van borstvoeding te staken gedurende het gebruik van Seroquel XR.

#### 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 zijn slaperigheid, duizeligheid, droge mond, lichte asthenie, obstipatie, tachycardie, orthostatische hypotensie en dyspepsie.

Evenals met andere antipsychotica zijn gewichtstoename, syncope, maligne neuroleptica syndroom, leukopenie, neutropenie en perifeer oedeem in verband gebracht met Seroquel.

De incidenties van bijwerkingen die in verband zijn gebracht met de behandeling met Seroquel, zijn in onderstaande tabel weergegeven volgens de indeling aanbevolen door het '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 ( $\geq 1/10.000$   $<1/1.000$ ) en zeer zelden ( $<1/10.000$ ).

*Bloed- en het lymfestelselaandoeningen:*

*Vaak:* Leukopenie <sup>1</sup>

*Soms:* Eosinofilie, trombocytopenie

*Onbekend:* Neutropenie <sup>1</sup>

*Immuunsysteemaandoeningen:*

*Soms:* Overgevoeligheid  
*Zeer zelden:* Anafylactische reactie <sup>6</sup>

*Endocriene aandoeningen*

*Vaak:* Hyperprolactinemie <sup>16</sup>

*Voedings- en stofwisselingsstoornissen:*

*Vaak:* Verhoogde eetlust  
*Zeer zelden:* Diabetes mellitus <sup>1, 5, 6</sup>

*Psychische stoornissen:*

*Vaak:* Abnormale dromen en nachtmerries

*Zenuwstelselaandoeningen:*

*Zeer vaak:* Duizeligheid <sup>4, 17</sup>, slaperigheid <sup>2, 17</sup>, hoofdpijn  
*Vaak:* Syncope <sup>4, 17</sup>, extrapiramidale symptomen <sup>1, 13</sup>, dysartrie  
*Soms:* Convulsie <sup>1</sup>, Rusteloze-benen-syndroom, tardieve dyskinesie <sup>1, 6</sup>

*Hartaandoeningen:*

*Vaak:* Tachycardie <sup>4</sup>

*Oogaandoeningen*

*Vaak:* Wazig zien

*Bloedvataandoeningen:*

*Vaak:* Orthostatische hypotensie <sup>4, 17</sup>

*Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:*

*Vaak:* Rhinitis

*Maagdarmstelselaandoeningen*

*Zeer vaak:* Droge mond  
*Vaak:* Obstipatie, dyspepsie  
*Soms:* Dysfagie <sup>8</sup>

*Lever- en galaandoeningen:*

*Zelden:* Geelzucht <sup>6</sup>  
*Zeer zelden:* Hepatitis <sup>6</sup>

*Huid- en onderhuidaandoeningen:*

*Zeer zelden:* Angio-oedeem <sup>6</sup>, Stevens-Johnson-syndroom <sup>6</sup>

*Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen:*

*Zelden:* Priapisme, gallactorroe

*Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:*

*Zeer vaak:* Ontwenningverschijnselen (na staken van de therapie) <sup>1, 10</sup>  
*Vaak:* Milde asthenie, perifeer oedeem, prikkelbaarheid  
*Zelden:* Maligne neurolepticasyndroom <sup>1</sup>

*Onderzoeken:*

- Zeer vaak:* Verhoging van serumtriglyceridewaarden <sup>11</sup>, verhoging van totaal cholesterol (voornamelijk LDL-cholesterol) <sup>12</sup>, verlaging van HDL-cholesterol <sup>18</sup>, gewichtstoename <sup>9</sup>
- Vaak:* Verhoging van serumtransaminases (ALT, AST) <sup>3</sup>, afname van het aantal neutrofielen, bloedglucose verhoogd tot hyperglykemische waarden <sup>7</sup>
- Soms:* Verhoging van gamma-GT-waarden <sup>3</sup>, afname van het aantal bloedplaatjes <sup>14</sup>, QT-verlenging <sup>1, 13, 19</sup>
- Zelden:* Verhoging van bloedcreatinfosfokinase <sup>15</sup>, veneuze trombo-embolie <sup>1</sup>

- (1) Zie rubriek 4.4.
- (2) Slaperigheid kan ook voorkomen, meestal gedurende de eerste twee behandelingsweken, maar verdwijnt in het algemeen bij voortzetting van de therapie met quetiapine.
- (3) Asymptomatische verhogingen van serumtransaminase (ALT, AST) of gamma-GT-waarden zijn waargenomen bij enkele patiënten die quetiapine kregen toegediend. Deze verhogingen waren gewoonlijk reversibel bij voortzetten van behandeling met quetiapine.
- (4) Zoals met andere antipsychotica met  $\alpha_1$ -adrenerge blokkerende activiteit kan quetiapine vaak orthostatische hypotensie induceren, geassocieerd met duizeligheid, tachycardie en, in sommige patiënten, syncope, met name tijdens de initiële dosistitratie (zie rubriek 4.4).
- (5) Exacerbatie van latente diabetes is in zeer zeldzame gevallen gemeld.
- (6) De berekening van de frequentie van deze bijwerkingen zijn alleen betrokken uit postmarketing gegevens van Seroquel.
- (7) Nuchter bloedglucose  $\geq 126$  mg/dl ( $\geq 7$  mmol/l) of een niet nuchter bloedglucose  $\geq 200$  mg/dL ( $\geq 11,1$  mmol/l) bij ten minste 1 bepaling.
- (8) Een toename in het optreden van dysfagie bij quetiapine ten opzichte van placebo werd alleen waargenomen in de klinische studies naar bipolaire depressie.
- (9) Gebaseerd op  $>7\%$  toename in lichaamsgewicht ten opzichte van de uitgangswaarde. Komt voornamelijk voor in de eerste weken van de behandeling.
- (10) De volgende ontwenningverschijnselen zijn het meest frequent waargenomen bij acute placebogecontroleerde, monotherapie klinische studies, waarin ontwenningverschijnselen geëvalueerd werden: slapeloosheid, misselijkheid, hoofdpijn, diarree, braken, duizeligheid en prikkelbaarheid. De incidentie van deze verschijnselen was significant afgenomen 1 week na beëindiging van de therapie.
- (11) Triglyceriden  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 2,258$  mmol/l) (patiënten  $\geq 18$  jaar) of  $\geq 150$  mg/dl ( $\geq 1,694$  mmol/l) (patiënten  $< 18$  jaar) bij ten minste 1 bepaling.
- (12) Cholesterol  $\geq 240$  mg/dl ( $\geq 6,2064$  mmol/l) (patiënten  $\geq 18$  jaar) of  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 5,172$  mmol/l) (patiënten  $< 18$  jaar) bij ten minste 1 bepaling. Een verhoging in LDL-cholesterol van  $\geq 30$  mg/dl ( $\geq 0,769$  mmol/l) is zeer vaak waargenomen. De gemiddelde verandering bij patiënten met deze verhoging was 41,7 mg/dl ( $\geq 1,07$  mmol/l).
- (13) Zie tekst hieronder.
- (14) Bloedplaatjes  $\leq 100 \times 10^9/l$  bij ten minste 1 bepaling.
- (15) Gebaseerd op bijwerkingenrapportages vanuit klinisch onderzoek van bloed creatine fosfokinase verhoging niet geassocieerd met maligne neurolepticasyndroom.
- (16) Prolactinespiegels (patiënten  $> 18$  jaar):  $> 20$   $\mu\text{g/l}$  ( $> 869,56$  pmol/l) bij mannen;  $> 30$   $\mu\text{g/l}$  ( $\geq 1304,34$  pmol/l) bij vrouwen op elk tijdstip.
- (17) Kan leiden tot vallen.
- (18) HDL-cholesterol: mannen  $< 40$  mg/dl (1,025 mmol/l); vrouwen  $< 50$  mg/dl (1,282 mmol/l).
- (19) Incidentie van patiënten met een QTc-verschuiving van  $< 450$  ms tot  $\geq 450$  ms met een toename van  $\geq 30$  ms. In placebogecontroleerde onderzoeken met quetiapine was de gemiddelde verandering en de incidentie van patiënten met een verschuiving naar een

klinisch significant niveau vergelijkbaar voor quetiapine en placebo.

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

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). In kortetermijn, placebogecontroleerde klinische onderzoeken bij bipolaire depressie was de verzamelde incidentie van extrapiramidale symptomen 8,9% voor quetiapine ten opzichte van 3,8% voor placebo, hoewel 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.

Therapie met quetiapine werd geassocieerd met kleine dosisgerelateerde verlagingen van schildklierhormoonspiegels, met name totaal T<sub>4</sub> en vrij T<sub>4</sub>. De vermindering in totaal en vrij T<sub>4</sub> was het grootst in de eerste 2 tot 4 weken van de behandeling met Seroquel, zonder verdere verlaging gedurende langetermijnbehandeling. In bijna alle gevallen leidde het staken van de therapie met Seroquel tot een omkering van het effect op totaal en vrij T<sub>4</sub>, onafhankelijk van de duur van de behandeling. Kleinere dalingen van totaal T<sub>3</sub> en 'reverse' T<sub>3</sub> waren alleen zichtbaar bij hogere doses. Spiegels van het thyroxine-bindende globuline (TBG) waren onveranderd, en in het algemeen werd geen reciproque toename in thyrotropine ('thyroid stimulating hormone', TSH) waargenomen. Er zijn geen aanwijzingen dat Seroquel klinisch relevante hypothyroïdie veroorzaakt.

#### **Kinderen en adolescenten (10 tot 17 jaar)**

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.

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

#### *Voedings- en stofwisselingsstoornissen:*

*Zeer vaak:* Verhoogde eetlust

#### *Onderzoeken:*

*Zeer vaak:* Verhogingen van prolactine<sup>1</sup>, verhogingen van bloeddruk<sup>2</sup>

#### *Zenuwstelselaandoeningen:*

*Zeer vaak:* Extrapiramidale symptomen<sup>3</sup>

#### *Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:*

*Vaak:* Prikkelbaarheid<sup>4</sup>

1. Prolactinespiegels (patiënten <18 jaar): >20 µg/l (>869,56 pmol/l) bij mannen; >26µg/l (≥1130,428 pmol/l) bij vrouwen op elk tijdstip. Minder dan 1% van de patiënten had een verhoging van de prolactinespiegel >100 µg/l.
2. Gebaseerd op verschuivingen boven klinisch significante drempels (overgenomen van de National Institute of Health criteria) of verhogingen >20 mmHg voor systolische of >10 mmHg voor diastolische bloeddruk in twee acute (3-6 weken) placebogecontroleerde onderzoeken bij kinderen en adolescenten.
3. Zie 5.1
4. NB: De frequentie komt overeen met de geobserveerde frequentie bij volwassenen, maar de prikkelbaarheid bij kinderen en adolescenten kan geassocieerd zijn met een ander klinisch beeld dan bij volwassenen.

#### 4.9 Overdosering

In klinische studies werd overlijden gemeld na een acute overdosis van 13,6 gram, en in post-marketing studies al vanaf een dosis van 6 gram Seroquel alleen. Echter, overleving is ook gemeld na acute overdoseringen tot 30 gram.

Er zijn zeer zeldzame meldingen in postmarketing onderzoek van een overdosis van alleen Seroquel, met als resultaat overlijden of coma of QT-verlenging.

Patiënten met pre-existerende ernstige cardiovasculaire ziekten kunnen een verhoogd risico hebben op de effecten van een overdosis (zie rubriek 4.4: Cardiovasculair).

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

Er is geen specifiek antidotum tegen quetiapine. In gevallen van ernstige symptomen dient de mogelijkheid van de betrokkenheid van meerdere geneesmiddelen te worden overwogen; intensive care procedures worden aangeraden, inclusief het aanleggen en onderhouden van een vrije luchtweg, waardoor voldoende zuurstofverzadiging en gasuitwisseling in de longen gewaarborgd worden, en het bewaken en ondersteunen van het cardiovasculaire systeem. Hoewel het verhinderen van absorptie bij overdosering niet is onderzocht, kan het spoelen van de maag geïndiceerd worden bij ernstige vergiftiging en indien mogelijk dient dit binnen 1 uur na inname te worden uitgevoerd. De toediening van geactiveerde kool dient te worden overwogen.

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

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

#### Werkingsmechanisme:

Quetiapine is een atypisch antipsychoticum. Quetiapine en de actieve menselijke plasma-metabooliet, norquetiapine gaan een interactie aan met een breed spectrum van neurotransmitterreceptoren. Quetiapine en norquetiapine vertonen affiniteit voor serotonine (5HT<sub>2</sub>)-receptoren en dopamine D<sub>1</sub>- en D<sub>2</sub>-receptoren in de hersenen. Het is juist deze

combinatie van receptorantagonisme, waarbij er een hogere selectiviteit is voor 5HT<sub>2</sub>- ten opzichte van D<sub>2</sub>-receptoren, die geacht wordt bij te dragen aan de klinische antipsychotische eigenschappen en aan de geringe neiging van Seroquel om extrapiramidale symptomen (EPS) te veroorzaken in vergelijking met typische antipsychotica. Norquetiapine vertoont bovendien een hoge affiniteit voor de norepinefrine transporter (NET). Quetiapine en norquetiapine hebben ook een hoge affiniteit voor histaminerge en voor adrenerge  $\alpha_1$ -receptoren, met een lagere affiniteit voor adrenerge  $\alpha_2$ - en serotonine 5HT<sub>1A</sub> receptoren. Quetiapine heeft geen merkbare affiniteit voor cholinerge muscarine- of voor benzodiazepinereceptoren.

**Farmacodynamische effecten:**

Quetiapine is werkzaam in testen voor antipsychotische activiteit, zoals geconditioneerde vermijding ('conditioned avoidance'). Zoals uit gedragsmetingen en elektrofysiologische metingen bleek, blokkeert quetiapine ook de werking van dopamine-agonisten, terwijl het de dopamine-metabooliet concentraties doet stijgen, hetgeen een neurochemische parameter is voor D<sub>2</sub>-receptor blokkade.

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

**Klinische werkzaamheid:**

De werkzaamheid van Seroquel XR voor de behandeling van schizofrenie werd aangetoond in een 6-weken-durende placebogecontroleerd onderzoek bij patiënten die voldeden aan de DSM-IV criteria voor schizofrenie en in een actief gecontroleerde switch studie van Seroquel met directe afgifte naar Seroquel XR in de poliklinische situatie bij klinisch stabiele patiënten. De primaire uitkomst variabele in het placebogecontroleerde onderzoek was verandering van de nulmeting tot de uiteindelijke beoordeling in de totale PANSS score. Seroquel XR 400 mg/dag, 600 mg/dag en 800 mg/dag vertoonden statistisch significante verbeteringen in psychotische symptomen vergeleken met placebo. De grootte van het effect van de 600 en 800 mg dosering lag hoger dan van de 400 mg dosering.

In de 6 weken actief gecontroleerde switch studie was de primaire uitkomst variabele het aandeel van het aantal patiënten dat een gebrek aan werkzaamheid vertoonde, bijvoorbeeld die de studie behandeling staakten ten gevolge van een gebrek aan werkzaamheid of wiens PANSS score 20% of meer hoger werd vanaf de randomisatie tot aan een visite. Bij patiënten die stabiel waren op Seroquel tabletten met directe afgifte van 400 tot 800 mg, werd werkzaamheid behouden indien patiënten werden omgezet naar een equivalente dagelijkse dosering van Seroquel XR eenmaal daags gegeven.

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

meldingen van bijwerkingen gerelateerd aan EPS en gewichtstoename was niet verhoogd bij een langduriger gebruik van Seroquel XR.

De incidentie van cerebrovasculaire bijwerkingen bij oudere patiënten met dementiegerelateerde psychose was per 100 patiëntjaren voor de met quetiapine behandelde patiënten niet hoger dan voor de met placebo behandelde patiënten in placebogecontroleerde studies.

In twee monotherapie-onderzoeken naar de behandeling van matig tot ernstig manische episodes werd aangetoond dat Seroquel beter was dan placebo in het verminderen van manische symptomen na 3 en 12 weken. In een additioneel 3-weken-durend onderzoek werd de significant betere werkzaamheid van Seroquel XR ten opzichte van placebo verder aangetoond. Het dosisbereik van Seroquel XR was 400 tot 800 mg/dag en de gemiddelde dosering was ongeveer 600 mg/dag. Er zijn beperkte gegevens van Seroquel in combinatie met natriumvalproaat of lithium in acute, matige tot ernstige manische episodes bij 3 en 6 weken; de combinatietherapie werd echter goed verdragen. De gegevens toonden een additief effect aan in week 3. Een tweede studie toonde geen additief effect aan in week 6.

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

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

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

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

In placebogecontroleerde klinische monotherapiestudies bleek, bij patiënten met een neutrofielen-aantal van  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  bij de nul-meting, de incidentie van ten minste één bepaling met een neutrofielen-aantal van  $< 1,5 \times 10^9/l$ : 1,72% bij patiënten die behandeld werden met quetiapine vergeleken met 0,73% bij de met placebobehandelde patiënten. In alle klinische studies (placebo-gecontroleerd, open-label, active-comparator; patiënten met een neutrofielen-aantal van  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  bij de nul-meting) was de incidentie van ten minste één bepaling met een neutrofielen-aantal van  $< 0,5 \times 10^9/l$  0,21% bij patiënten die behandeld werden met quetiapine en 0% bij de met placebobehandelde patiënten, en de incidentie van een neutrofielen-aantal  $\geq 0,5 - < 1,0 \times 10^9/l$  was 0,75% bij patiënten behandeld met quetiapine en 0,11% met placebo behandelde patiënten.

### **Kinderen en adolescenten (10 tot 17 jaar)**

De werkzaamheid en veiligheid van Seroquel 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 Seroquel uitgesloten. De behandeling met Seroquel 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 Seroquel 400 mg/dag en -6,56 voor Seroquel 600 mg/dag. Responder rates (YMRS verbetering  $\geq 50\%$ ) waren 64% voor Seroquel 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 Seroquel 400 mg/dag en -9,29 voor Seroquel 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, gedefiniëerd als  $\geq 30\%$  reductie van baseline in PANSS totale score. Bij zowel manie als schizofrenie resulteerde hogere doses in numeriek lagere response rates.

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

Een 26-weken-durende open-label verlenging van de acute studies (n=380 patiënten), met een flexibele dosering van Seroquel 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).

### Extrapiramidale symptomen

In een kortetermijn, placebogecontroleerde monotherapie studie met Seroquel bij adolescente patiënten (13-17 jaar) met schizofrenie was de verzamelde incidentie van extrapiramidale symptomen 12,9% voor quetiapine en 5,3% voor placebo, hoewel de incidentie van de individuele bijwerkingen (bv. acathisie, tremor, extrapiramidale stoornis,

hypokinesie, rusteloosheid, psychomotorische hyperactiviteit, spierstijfheid, dyskinesie) in geen enkele behandelgroep boven de 4,1% uitkwam. In een kortetermijn, placebogecontroleerde monotherapie studie met Seroquel bij kinderen en adolescente patiënten (10-17 jaar) met bipolaire manie was de verzamelde incidentie van extrapiramidale symptomen 3,6% voor quetiapine en 1,1% voor placebo. In een langetermijn open-label studie met Seroquel bij schizofrenie en bipolaire manie was de verzamelde incidentie van EPS voortkomend uit de behandeling 10%.

#### Gewichtstoename

In kortetermijn klinische studies met Seroquel bij pediatrische patiënten (10-17 jaar) had 17% van de met quetiapine behandelde patiënten en 2,5% van de met placebo behandelde patiënten een toename van  $\geq 7\%$  lichaamsgewicht. Als maat voor een klinisch significante verandering werd een toename van tenminste 0,5 standaardafwijking van baseline voor Body Mass Index (BMI) gebruikt na correctie voor normale groei over langere termijn; 18,3% van de patiënten die met quetiapine werden behandeld gedurende tenminste 26 weken voldeden aan dit criterium.

#### Suïcide/suïcidale gedachten of verergering van de aandoening

In kortetermijn placebogecontroleerde klinische studies met Seroquel bij pediatrische patiënten met schizofrenie was de incidentie van suïcidegerelateerde voorvallen 1,4% (2/147) voor quetiapine en 1,3% (1/75) voor placebo bij patiënten <18 jaar. In kortetermijn placebogecontroleerde klinische studies met Seroquel bij pediatrische patiënten met bipolaire manie was de incidentie van suïcidegerelateerde voorvallen 1,0% (2/1937) voor quetiapine en 0% (0/90) voor placebo bij patiënten <18 jaar.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

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

De farmacokinetiek van quetiapine en norquetiapine is lineair en dosisafhankelijk voor doses tot 800 mg wanneer eenmaal daags wordt gedoseerd. Indien Seroquel XR eenmaal daags gedoseerd vergeleken wordt met dezelfde totale dagdosis van Seroquel met directe afgifte tweemaal daags toegediend, dan is de AUC plasmaconcentratie vergelijkbaar, maar de maximale plasma concentratie ( $C_{max}$ ) is 13% lager in steady state. Indien Seroquel XR vergeleken wordt met Seroquel dan is de AUC van de norquetiapine metaboliet 18% lager. In een studie waarin de effecten van voedsel op de biologische beschikbaarheid is onderzocht, werd gevonden dat een maaltijd met een grote hoeveelheid vet significante verhogingen veroorzaakte in de  $C_{max}$  en de AUC van Seroquel XR van ongeveer 50% en 20%. Het kan niet worden uitgesloten dat het effect van een maaltijd met een grote hoeveelheid vet mogelijk groter is. In vergelijking hiermee had een lichte maaltijd geen significante invloed op de  $C_{max}$  of de AUC van quetiapine. Het wordt daarom aanbevolen Seroquel XR eenmaal daags in te nemen zonder voedsel.

### Distributie

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

### Metabolisme

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

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

Quetiapine en verschillende metabolieten hiervan (waaronder norquetiapine) bleken zwakke remmers van humaan cytochroom P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 en 3A4 activiteiten *in vitro*. *In vitro* CYP remming is slechts waargenomen bij concentraties die ongeveer 5 tot 50 maal hoger zijn dan die bij de mens zijn waargenomen bij een dosisbereik van 300 tot 800 mg/dag. Op basis van deze *in vitro* resultaten is het niet waarschijnlijk dat gelijktijdige toediening van quetiapine met andere geneesmiddelen zal resulteren in een klinisch significante remming door quetiapine van het cytochroom P450-gemedieerde metabolisme van het andere geneesmiddel. Uit dierstudies blijkt dat quetiapine cytochroom P450 enzymen kan induceren. In een specifieke interactiestudie in psychotische patiënten werd echter geen verhoging van de cytochroom P450 activiteit gevonden na toediening van quetiapine.

#### Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd van quetiapine en norquetiapine zijn respectievelijk ongeveer 7 en 12 uur. Ongeveer 73% van een radioactief gelabeld geneesmiddel werd uitgescheiden in de urine en 21% in de feces, waarvan minder dan 5% van de totale radioactiviteit afkomstig was van onveranderde grondstoffen van het geneesmiddel. Van de gemiddelde molaire doseringsfractie van vrij quetiapine en de actieve menselijke plasmametaboliet norquetiapine wordt <5% uitgescheiden in de urine.

#### *Speciale populaties*

##### Geslacht

De farmacokinetiek van quetiapine verschilt niet tussen mannen en vrouwen.

##### Ouderen

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

##### Gestoorde nierfunctie

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

##### Gestoorde leverfunctie

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

##### Kinderen en adolescenten

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 (Seroquel) tweemaal daags. De dosis-genormaliseerde plasmaspiegels bij steady-state van de

uitgangsverbinding, quetiapine, waren bij kinderen en adolescenten (10-17 jaar) over het algemeen gelijk aan die van volwassenen, hoewel de  $C_{max}$  bij kinderen aan de bovenkant van de geobserveerde range van volwassenen was. De AUC en  $C_{max}$  voor de actieve metabooliet, norquetiapine, waren hoger, respectievelijk ongeveer 62% en 49% bij kinderen (10-12 jaar), en 28% en 14% bij adolescenten (13-17 jaar) in vergelijking met volwassenen. Er is geen informatie beschikbaar over Seroquel XR bij kinderen en adolescenten.

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er was geen bewijs voor genotoxiciteit in een serie *in vitro* en *in vivo* genotoxiciteitsonderzoeken. Bij proefdieren werden bij een klinisch relevant blootstellingsniveau de volgende afwijkingen gezien, die voornamelijk niet bevestigd zijn in het langdurig klinisch onderzoek: In ratten is pigment depositie in de schildklier waargenomen; in *Cynomolgus* apen zijn folliculaire schildklier hypertrofie, een daling in plasma  $T_3$  waarden, een verminderde hemoglobineconcentratie en een verlaging van de rode en witte bloedcellaantallen waargenomen; en in honden lens-opaciteit en cataracten. Deze bevindingen in overweging nemend, dienen de voordelen van de behandeling met quetiapine te worden afgewogen tegen de veiligheidsrisico's voor de patiënt.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

**Kern:**

Microkristallijne cellulose  
Natriumcitraat  
Lactosemonohydraat  
Magnesiumstearaat  
Hypromellose

**Omhulling:**

Hypromellose  
Macrogol  
Titaandioxide (E171)  
IJzeroxide, geel (E172) (50 mg, 200 mg en 300 mg tabletten)  
IJzeroxide, rood (E172) (50 mg tabletten)

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

### 6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Polychloortrifluorethyleen en polyvinylchloride met aluminium blister

Tablet sterkte	Inhoud van de verpakking	Blisters
50 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg en 400 mg tabletten	10 tabletten	1 blister met 10 tabletten
	30 tabletten	3 blisters met 10 tabletten
	50 tabletten	10 blisters met 5 tabletten
	50 tabletten	5 blisters met 10 tabletten
	60 tabletten	6 blisters met 10 tabletten
	100 tabletten	10 blisters met 10 tabletten
	100 tabletten	100 blisters met 1 tablet

Niet alle verpakkingsvormen worden in de handel gebracht.

#### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

AstraZeneca BV  
 Louis Pasteurlaan 5  
 2719 EE Zoetermeer  
 Nederland  
 Tel.: 079-3632222

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

Seroquel XR <sup>®</sup> 50 mg tabletten met verlengde afgifte	RVG 34625
Seroquel XR <sup>®</sup> 150 mg tabletten met verlengde afgifte	RVG 102408
Seroquel XR <sup>®</sup> 200 mg tabletten met verlengde afgifte	RVG 34626
Seroquel XR <sup>®</sup> 300 mg tabletten met verlengde afgifte	RVG 34627
Seroquel XR <sup>®</sup> 400 mg tabletten met verlengde afgifte	RVG 34628

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

Augustus 2007

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

Laatste volledige herziening: 22 februari 2010