

Bijlage III

Samenvatting van de productkenmerken, etikettering en bijsluiter

NB:

Deze samenvatting van de productkenmerken, etikettering en bijsluiter is de uitkomst van de Referral procedure naar welke deze beslissing van de Commissie verwijst.

De productinformatie kan vervolgens worden geüpdatet door de bevoegde autoriteiten van de lidstaat, waar toepasselijk in samenwerking met de referentielidstaat, overeenkomstig de procedures neergelegd in hoofdstuk 4 van titel III van Richtlijn 2001/83/EG.

**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN,
ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Seroquel 25 mg, filmomhulde tabletten
Seroquel 100 mg, filmomhulde tabletten
Seroquel 150 mg, filmomhulde tabletten
Seroquel 200 mg, filmomhulde tabletten
Seroquel 300 mg, filmomhulde tabletten
Seroquel 3-daagse Startverpakking (combinatieverpakking)
Seroquel 4-daagse Startverpakking

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Seroquel 25 mg bevat 25 mg quetiapine (als quetiapinefumaraat)
Hulpstof: 18 mg lactose (watervrij) per tablet

Seroquel 100 mg bevat 100 mg quetiapine (als quetiapinefumaraat)
Hulpstof: 20 mg lactose (watervrij) per tablet

Seroquel 150 mg bevat 150 mg quetiapine (als quetiapinefumaraat)
Hulpstof: 29 mg lactose (watervrij) per tablet

Seroquel 200 mg bevat 200 mg quetiapine (als quetiapinefumaraat)
Hulpstof: 39 mg lactose (watervrij) per tablet

Seroquel 300 mg bevat 300 mg quetiapine (als quetiapinefumaraat)
Hulpstof: 59 mg lactose (watervrij) per tablet

Seroquel 3-daagse Startverpakking (combinatieverpakking) bevat 6 tabletten Seroquel 25 mg en 2 tabletten Seroquel-100 mg

Seroquel 4-daagse Startverpakking bevat 6 tabletten Seroquel 25 mg, 3 tabletten Seroquel 100 mg en 1 tablet Seroquel 200 mg

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten.

Seroquel 25 mg tabletten zijn perzikkleurig, rond biconvex en gemarkeerd met SEROQUEL 25 aan één zijde

Seroquel 100 mg tabletten zijn geel, rond biconvex en gemarkeerd met SEROQUEL 100 aan één zijde

Seroquel 150 mg tabletten zijn licht geel, rond biconvex en gemarkeerd met SEROQUEL 150 aan één zijde

Seroquel 200 mg tabletten zijn wit, rond biconvex en gemarkeerd met SEROQUEL 200 aan één zijde

Seroquel 300 mg tabletten zijn wit, capsulevormig en gemarkeerd met SEROQUEL aan de ene zijde en 300 aan de andere zijde

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Seroquel is geïndiceerd voor:

- de behandeling van schizofrenie.
- 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 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.

Seroquel kan al dan niet in combinatie met voedsel worden ingenomen.

Volwassenen:

Voor de behandeling van schizofrenie

Voor de behandeling van schizofrenie dient Seroquel tweemaal daags te worden ingenomen. De totale dagdosis gedurende de eerste vier dagen van 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 het gewoonlijk werkzame dosisbereik van 300 tot 450 mg/dag. Afhankelijk van de klinische respons en de verdraagbaarheid bij 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 Seroquel tweemaal daags te worden ingenomen. De totale dagdosis voor de eerste vier dagen van behandeling is 100 mg (dag 1), 200 mg (dag 2), 300 mg (dag 3) en 400 mg (dag 4). Verdere dosisinstelling tot 800 mg/dag op dag 6 dient met verhogingen van niet meer dan 200 mg/dag gedaan te worden.

De dosis kan worden aangepast afhankelijk van de klinische respons en verdraagbaarheid van de individuele patiënt, binnen het bereik van 200 tot 800 mg/dag. De gebruikelijk werkzame dosis is binnen het bereik van 400 tot 800 mg/dag.

Voor de behandeling van ernstige depressieve episodes bij bipolaire stoornis

Seroquel dient eenmaal daags ingenomen te worden voor het slapengaan. 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 totale 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 quetiapine voor een acute behandeling van bipolaire stoornis door te gaan met de behandeling met dezelfde dosis. De dosis kan, binnen een doseringsbereik van 300 mg tot 800 mg/dag tweemaal daags, worden aangepast afhankelijk van de klinische respons en de verdraagbaarheid van de individuele patiënt. Het is belangrijk dat de laagst mogelijke effectieve dosering wordt gebruikt voor onderhoudsbehandeling.

Ouderen

Evenals andere antipsychotica dient Seroquel bij ouderen met voorzichtigheid te worden toegediend, met name gedurende de initiële doseringsperiode. Het kan nodig zijn de dosistitratie langzamer te

laten verlopen dan bij jongere patiënten, terwijl tevens de therapeutische dagdosis lager kan zijn, afhankelijk van de klinische respons en de verdraagbaarheid bij de individuele patiënt. Bij oudere patiënten was de gemiddelde plasmaklaring van quetiapine 30 tot 50% lager dan bij jongere patiënten.

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

Pediatrische patiënten

Seroquel 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.

Gestoorde nierfunctie

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

Gestoorde leverfunctie

Quetiapine wordt uitgebreid gemetaboliseerd door de lever. Seroquel 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 25 mg/dag. De dosis dient dagelijks te worden verhoogd in stappen van 25-50 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 ook rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Omdat Seroquel 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.

Pediatrische patiënten

Quetiapine wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en adolescenten onder de 18 jaar, omdat er onvoldoende gegevens zijn om het gebruik bij deze patiënten te ondersteunen. Klinische studies met quetiapine hebben aangetoond dat in aanvulling op het bekende veiligheidsprofiel zoals vastgesteld voor volwassenen (zie rubriek 4.8), bepaalde bijwerkingen met een hogere frequentie optraden 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 adolescente patiënten werd quetiapine geassocieerd met een verhoogde incidentie van extrapiramidale symptomen (EPS) in vergelijking tot placebo bij patiënten behandeld voor schizofrenie, bipolaire manie en bipolaire depressie (zie rubriek 4.8).

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.

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

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

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

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

Metabool risico:

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

Extrapiramidale symptomen

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

Het gebruik van quetiapine is geassocieerd met de ontwikkeling van acathisie, gekenmerkt door een subjectief onplezierige of beangstigende rusteloosheid en drang om veel te bewegen, gecombineerd met de onmogelijkheid om stil te zitten of te staan. Het is het meest waarschijnlijk dat dit in de eerste

weken van de behandeling plaatsvindt. Bij patiënten die deze symptomen ontwikkelen, kan 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 naar de behandeling van patiënten met bipolaire depressie, begon dit doorgaans binnen de eerste 3 dagen van de behandeling en was de intensiteit voornamelijk mild tot matig. Patiënten die ernstige slaperigheid ervaren, kunnen vaker contact nodig hebben gedurende een minimale periode van 2 weken vanaf het begin van de slaperigheid of tot de symptomen verbeteren en het kan noodzakelijk zijn het stoppen van de behandeling te overwegen.

Orthostatische hypotensie

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

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

Convulsies

Er was geen verschil in de incidentie van convulsies in gecontroleerd klinisch onderzoek tussen patiënten behandeld met Seroquel 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 onbestendigheid en toegenomen creatine-fosfokinase. In zo'n geval dient de therapie met quetiapine te worden gestaakt en dient een passende medische behandeling te worden gegeven.

Ernstige neutropenie en agranulocytose

In klinische studies met quetiapine is ernstige neutropenie (neutrofielen-aantal $<0,5 \times 10^9/l$) gemeld. De meeste gevallen van ernstige neutropenie zijn opgetreden binnen een aantal maanden na de start van de therapie met quetiapine. Er was geen aanwijsbare relatie met de dosis. Tijdens post-marketing gebruik deden zich enkele fatale gevallen voor. Mogelijke risicofactoren voor neutropenie zijn een pre-existerende lagere telling van witte bloedcellen en een voorgeschiedenis van door geneesmiddelen geïnduceerde neutropenie. Echter, enkele gevallen deden zich voor bij patiënten zonder bestaande risicofactoren. Er moet gestopt worden met quetiapine bij patiënten met een neutrofielen-aantal $<1,0 \times 10^9/l$. Patiënten moeten geobserveerd worden op signalen en symptomen van infectie en het neutrofielen-aantal moet gevolgd worden (totdat $1,5 \times 10^9/l$ wordt overschreden) (zie rubriek 5.1).

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

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

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 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 leverenzym inductor. Het is belangrijk dat elke verandering van de inductor geleidelijk plaatsvindt en, indien nodig, vervangen wordt door een niet-inductor (bijvoorbeeld natriumvalproaat).

Gewicht

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

Hyperglykemie

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

QT-verlenging

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

Cardiomyopathie en myocarditis

Cardiomyopathie en myocarditis zijn gemeld in klinische studies en bij post-marketinggebruik, maar een causaal verband met quetiapine is niet vastgesteld. Behandeling met quetiapine moet opnieuw beoordeeld worden bij patiënten met vermoede cardiomyopathie of myocarditis.

Staken van de therapie

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

Oudere patiënten met aan dementie gerelateerde psychose

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

Een bijna 3-voudig verhoogd risico op cerebrovasculaire bijwerkingen werd gezien in gerandomiseerd placebogecontroleerd onderzoek met enkele atypische antipsychotica in een demente populatie. Het mechanisme achter dit verhoogde risico is niet bekend. Een verhoogd risico kan niet worden uitgesloten voor andere antipsychotica of andere patiëntenpopulaties. Quetiapine dient met voorzichtigheid te worden toegepast bij patiënten met risicofactoren voor een beroerte.

In een meta-analyse van atypische antipsychotische geneesmiddelen is gemeld dat oudere patiënten met dementie-gerelateerde psychose een verhoogd risico hebben op overlijden vergeleken met placebo. 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.

Constipatie en ingewandenobstructie:

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

Veneuze trombo-embolie

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

Pancreatitis

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

Aanvullende informatie

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

Lactose

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

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

In een multiple dose onderzoek bij patiënten naar de farmacokinetiek van quetiapine voor en tijdens behandeling met carbamazepine (een bekende inductor van leverenzymen), verhoogde gelijktijdige toediening van carbamazepine de klaring van quetiapine aanzienlijk. Deze verhoogde klaring verminderde de systemische blootstelling aan quetiapine (gemeten als AUC) tot gemiddeld 13% van de blootstelling van quetiapine alleen, hoewel bij sommige patiënten een groter effect werd gezien. Ten gevolge van deze interactie kunnen lagere plasmaconcentraties voorkomen, hetgeen de werkzaamheid van de behandeling met quetiapine zou kunnen beïnvloeden. Gelijktijdige toediening van quetiapine en fenytoïne (een andere inductor van microsomale enzymen) leidde tot een sterk verhoogde klaring van quetiapine met circa 450%. Bij patiënten die een leverenzym inductor 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 leverenzym inductor. Het is belangrijk dat elke verandering van de inductor geleidelijk plaatsvindt en indien nodig, vervangen wordt door een niet-inductor (bijvoorbeeld natriumvalproaat) (zie rubriek 4.4).

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

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

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

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

In een 6 weken durende gerandomiseerde studie met lithium en Seroquel XR in vergelijking met placebo en Seroquel XR bij volwassen patiënten met acute manie, werd een hogere incidentie gezien van extrapiramidale gerelateerde voorvallen (met name tremor), slaperigheid en gewichtstoename bij de groep die lithium als toevoeging kreeg in vergelijking met de groep die placebo als toevoeging kreeg (zie rubriek 5.1).

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.

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

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

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Eerste trimester

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

Derde trimester

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

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

De meest gemelde bijwerkingen van quetiapine ($\geq 10\%$) zijn slaperigheid, duizeligheid, droge mond, hoofdpijn, ontwenningsverschijnselen (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 de behandeling met quetiapine, zijn in onderstaande tabel (tabel 1) weergegeven volgens de indeling aanbevolen door het 'Council for International Organisations of Medical Sciences' (CIOMS III Working Group 1995).

Tabel 1 Bijwerkingen die in verband zijn gebracht met de behandeling van quetiapine

De frequenties van de bijwerkingen zijn als volgt gerangschikt: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

SOC	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>	Verlaagde hemoglobine ²²	Leukopenie ^{1, 28} , neutrofielentelling verlaagd, eosinofielen verhoogd ²⁷	Trombocytopenie, anemie, bloedplaatjes-telling verlaagd ¹³	Agranulocytose ²⁶		Neutropenie ¹
<i>Immuunsysteem-aandoeningen</i>			Overgevoeligheid (inclusief allergische huidreacties)		Anafylactische reactie ⁵	
<i>Endocriene aandoeningen</i>		Hyperprolactinemie ¹⁵ , afname van totaal T ₄ ²⁴ , afname van vrij T ₄ ²⁴ , afname van totaal T ₃ ²⁴ , verhoging van TSH ²⁴	Afname van vrij T ₃ ²⁴ , hypothyreoïdie ²¹		Antidiuretisch hormoonsecretiedeficiëntie	
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>	Verhoging van serumtriglyceriden ^{10, 30} , verhoging van totaal cholesterol (voornamelijk LDL cholesterol) ^{11, 30} , verlaging van HDL cholesterol ^{17, 30} , gewichtstoename ^{8, 30}	Verhoogde eetlust, bloedglucose verhoogd tot hyperglykemische waarden ^{6, 30}	Hyponatriëmie ¹⁹ , diabetes mellitus ^{1,5}	Metabool syndroom ²⁹	Exacerbatie van latente diabetes	
<i>Psychische stoornissen</i>		Abnormale dromen en nachtmerries, suïcidale ideatie en suïcidaal gedrag ²⁰		Somnambulisme en gerelateerde reacties zoals praten in de slaap en de slaap gerelateerde eetstoornis		

SOC	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Zenuwstelsel-aandoeningen	Duizeligheid ^{4, 16} , slaperigheid ^{2, 16} , hoofdpijn, extrapiramidale symptomen ^{1, 21}	Dysartrie	Convulsie ¹ , Restless leg-syndroom, tardieve dyskinesie ^{1, 5} , Syncope ^{4, 16}			
Hartaandoeningen		Tachycardie ⁴ , palpitaties ²³	QT-verlenging ^{1, 12, 18} , bradycardie ³²			
Oogaandoeningen		Wazig zien				
Bloedvat-aandoeningen		Orthostatische hypotensie ^{4, 16}		Veneuze tromboembolie ¹		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		Dyspneu ²³	Rhinitis			
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Droge mond	Constipatie, dyspepsie, braken ²⁵	Dysfagie ⁷	Pancreatitis ¹ , ingewanden-obstructie/ileus		
Lever- en gal-aandoeningen		Verhoging van serum alanine-aminotransferase (ALAT) ³ , verhoging van gamma-GT-waarden ³	Verhoging van serum aspartaat-aminotransferase (ASAT) ³	Geelzucht ⁵ , hepatitis		
Huid- en onderhuid-aandoeningen					Angiooedeem ⁵ , Stevens-Johnson-syndroom ⁵	Toxische epidermale necrolyse, erythema multiforme
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen					Rhabdomyolyse	
Nier- en urineweg-aandoeningen			Urineretentie			
Zwangerschap, perinatale periode en puerperium						Neonataal geneesmiddel-ontwenningssyndroom ³¹

SOC	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Voortplantings- stelsel- en borst- aandoeningen			Seksuele disfunctie	Priapisme, gallactorroe, gezwollen borst, verstoorde menstruatie		
Algemene aandoeningen en toedienings- plaatsstoor- nissen	Onttrekkings- symptoom (na staken van de therapie) ^{1, 9}	Milde asthenie, perifeer oedeem, prikkelbaarheid , pyrexie		Maligne neurolepticasyndr oom ¹ , hypothermie		
Onderzoeken				Verhoging van bloedcreatinefosfo kinase 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 met andere antipsychotica met α_1 -adrenerge blokkerende activiteit kan quetiapine vaak orthostatische hypotensie induceren, geassocieerd met duizeligheid, tachycardie en, in sommige patiënten, syncope, met name tijdens de initiële dosistitratie (zie rubriek 4.4).
- (5) De berekening van de frequentie van deze bijwerkingen zijn alleen betrokken uit post-marketing gegevens.
- (6) Nuchtere bloedglucose ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l) of niet nuchtere bloedglucose ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) bij ten minste 1 bepaling.
- (7) Een toename in het optreden van dysfagie bij quetiapine ten opzichte van placebo werd alleen waargenomen in de klinische studies naar bipolaire depressie.
- (8) Gebaseerd op >7% toename in lichaamsgewicht ten opzichte van de uitgangswaarde. Komt voornamelijk bij volwassenen voor in de eerste weken van de behandeling.
- (9) De volgende onttrekkingssymptomen zijn het meest frequent waargenomen in acute placebogecontroleerde, monotherapie klinische studies, waarin ontwenningssverschijnselen geëvalueerd werden: slapeloosheid, misselijkheid, hoofdpijn, diarree, braken, duizeligheid en prikkelbaarheid. De incidentie van deze verschijnselen was significant afgenomen 1 week na beëindiging van de therapie.
- (10) Triglyceriden ≥ 200 mg/dl ($\geq 2,258$ mmol/l) (patiënten ≥ 18 jaar) of ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,694$ mmol/l) (patiënten <18 jaar) bij ten minste 1 bepaling.
- (11) Cholesterol ≥ 240 mg/dl ($\geq 6,2064$ mmol/l) (patiënten ≥ 18 jaar) of ≥ 200 mg/dl ($\geq 5,172$ mmol/l) (patiënten <18 jaar) bij ten minste 1 bepaling. Een verhoging in LDL-cholesterol van ≥ 30 mg/dl ($\geq 0,769$ mmol/l) is zeer vaak waargenomen. De gemiddelde verandering bij patiënten met deze verhoging was 41,7 mg/dl ($\geq 1,07$ mmol/l).
- (12) Zie tekst hieronder.
- (13) Bloedplaatjes $\leq 100 \times 10^9/l$ bij ten minste 1 bepaling.
- (14) Gebaseerd op bijwerkingen rapportages 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 $\mu\text{g/l}$ ($\geq 1304,34$ pmol/l) bij vrouwen op elk tijdstip.
- (16) Kan leiden tot vallen.
- (17) HDL-cholesterol: mannen <40 mg/dl (1,025 mmol/l); vrouwen <50 mg/dl (1,282 mmol/l) op elk tijdstip.
- (18) Incidentie van patiënten met een QTc-verschuiving van <450 ms tot ≥ 450 ms met een toename van ≥ 30 ms. In placebogecontroleerde onderzoeken met quetiapine was de gemiddelde verandering en de incidentie van patiënten met een verschuiving naar een klinisch significant niveau vergelijkbaar voor quetiapine en placebo.
- (19) Verschuiving van >132 mmol/l naar ≤ 132 mmol/l bij ten minste een bepaling.
- (20) Gevallen van suïcidale ideatie en suïcidaal gedrag zijn gemeld tijdens quetiapine therapie of kort na het

- stoppen van de behandeling (zie rubrieken 4.4 en 5.1).
- (21) Zie rubriek 5.1.
 - (22) Afname van hemoglobine naar ≤ 13 g/dl (8,07 mmol/l) voor mannen, ≤ 12 g/dl (7,45 mmol/l) voor 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 T_4 , vrij T_4 , totaal T_3 en vrij T_3 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 bij 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 waargenomen van meer dan een van de metabole factoren gewicht, bloed glucose en lipiden in klinische studies (zie rubriek 4.4).
 - (31) Zie rubriek 4.6.
 - (32) Kan voorkomen bij of kort na de start van de behandeling en kan gepaard gaan met hypotensie en/of syncope. Frequentie is gebaseerd op bijwerkingen rapportage van bradycardie en gerelateerde voorvallen in alle klinische studies met quetiapine.

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.

Pediatrische patiënten

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

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

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

SOC	Zeer vaak	Vaak
Endocriene aandoeningen	Verhogingen van prolactine ¹	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Verhoogde eetlust	
Zenuwstelselaandoeningen	Extrapiramidale symptomen ^{3, 4}	Syncope
Bloedvataandoeningen	Verhogingen van bloeddruk ²	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Rhinitis

SOC	Zeer vaak	Vaak
Maag-darmstelselaandoeningen	Braken	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Prikkelbaarheid ³

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

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 slaperigheid en sedatie, tachycardie en hypotensie.

Overdosering kan leiden tot QT-verlenging, insulteren, 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, waardoor voldoende zuurstofverzadiging en gasuitwisseling in de longen gewaarborgd worden, en het bewaken en ondersteunen van het cardiovasculaire systeem.

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

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

In geval van quetiapine overdosering dient refractaire hypotensie behandeld te worden met passende maatregelen zoals intraveneuze vloeistoffen en/of sympathomimetische middelen. Epinefrine en dopamine dienen te worden vermeden, omdat beta-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 groep: Antipsychotica

ATC code: N05A H04

Werkingsmechanisme:

Quetiapine is een atypisch antipsychoticum. Quetiapine en de actieve menselijke plasma-metabooliet, norquetiapine gaan een interactie aan met een breed spectrum van neurotransmitterreceptoren. Quetiapine en norquetiapine vertonen affiniteit voor serotonine (5HT₂)-receptoren en dopamine D₁- en D₂-receptoren in de hersenen. Het is juist deze combinatie van receptorantagonisme, waarbij er een hogere selectiviteit is voor 5HT₂- ten opzichte van D₂-receptoren, die geacht wordt bij te dragen aan de klinische antipsychotische eigenschappen en aan de geringe neiging van Seroquel 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, een matige affiniteit voor adrenerge alpha₂-receptoren en een matige tot hoge affiniteit voor verscheidene muscarinereceptoren. Remming van NET en gedeeltelijke agonistenactie op 5HT_{1A} locaties door norquetiapine kunnen mogelijk bijdragen aan de therapeutische werkzaamheid van Seroquel als een antidepressivum.

Farmacodynamische effecten:

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

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

Klinische werkzaamheid:

Schizofrenie

In drie placebogecontroleerde klinische studies, bij patiënten met schizofrenie, waarin variabele doseringen van quetiapine werden gebruikt, waren er geen verschillen tussen de met Seroquel en de met placebo behandelde groepen in de incidentie van EPS of het gelijktijdig gebruik van anticholinergica. In een placebogecontroleerde klinische studie waarin vaste doses quetiapine over het bereik van 75 tot 750 mg quetiapine/dag werden geëvalueerd, werd geen toename van EPS of gelijktijdig gebruik van anticholinergica gezien. De werkzaamheid op de lange termijn van Seroquel IR bij de preventie van schizofrene recidieven is niet vastgesteld in geblindeerde klinische studies. In open trials bij patiënten met schizofrenie was quetiapine werkzaam bij het handhaven van de klinische verbetering gedurende voortzetting van de therapie bij patiënten die aan het begin van de therapie een respons vertoonden, hetgeen werkzaamheid op de lange termijn suggereert.

Bipolaire stoornis

In vier placebogecontroleerde klinische studies, waarin doses van Seroquel tot 800 mg/dag voor de

behandeling van matig tot ernstig manische episodes werden geëvalueerd, waarvan twee in elk als monotherapie en als combinatietherapie met lithium of natriumvalproaat, waren er geen verschillen tussen de met Seroquel en de met placebo behandelde groepen in de incidentie van EPS of gelijktijdig gebruik van anticholinergica.

In twee monotherapie studies naar de behandeling van matige tot ernstige manische episodes werd aangetoond dat Seroquel doeltreffender was dan placebo in het verminderen van manische symptomen na 3 en 12 weken. Er zijn geen gegevens van langetermijnstudies om de werkzaamheid van Seroquel aan te tonen in het voorkomen van opvolgende manische of depressieve episodes. Gegevens van Seroquel in combinatie met natriumvalproaat of lithium bij acute, matige tot ernstige manische episodes in week 3 en 6 zijn beperkt; 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.

De mediane dosis van Seroquel in de gemiddelde laatste week van responders was ongeveer 600 mg/dag en ongeveer 85% van de responders waren in het dosisbereik van 400 tot 800 mg/dag.

In vier klinische onderzoeken met quetiapine gedurende 8 weken bij patiënten met matige tot ernstige depressieve episodes in bipolaire-I of bipolaire-II stoornis, waren Seroquel 300 mg en 600 mg, significant superieur ten opzichte van placebo voor de relevante uitkomst maten: gemiddelde verbetering van de MADRS en voor respons gedefinieerd als een verbetering van minstens 50% 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 voortzettingfase van twee van deze onderzoeken is aangetoond dat de langetermijn behandeling van patiënten die reageerden op 300 of 600 mg Seroquel IR effectief was in vergelijking tot placebo met wat betreft de depressieve symptomen, maar niet wat betreft 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 6 weken durende gerandomiseerde studie met lithium en Seroquel XR in vergelijking met placebo en Seroquel XR bij volwassen patiënten met acute manie, was het verschil in gemiddelde verbetering op de YMRS tussen de groep die lithium als toevoeging kreeg en de groep die placebo als toevoeging kreeg 2,8 punten, en het verschil in % responders (gedefinieerd als 50% verbetering vanaf baseline op de YMRS) was 11% (79% in de groep die lithium als toevoeging kreeg versus 68% in de groep die placebo als toevoeging kreeg).

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

Klinisch onderzoek heeft aangetoond dat Seroquel werkzaam is bij schizofrenie en manie bij tweemaal daagse inname, ook al heeft quetiapine een farmacokinetische halfwaardetijd van ongeveer 7 uur. Dit wordt verder onderbouwd door de gegevens verkregen met behulp van positron emissie tomografie (PET), welke voor quetiapine aantoonde dat 5HT₂- en D₂-receptoren gedurende 12 uur

bezet blijven. De veiligheid en werkzaamheid van doses groter dan 800 mg/dag zijn nog niet vastgesteld.

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 MDD en bipolaire depressie. In kortetermijn, placebogecontroleerde bipolaire depressie studies was de verzamelde incidentie van extrapiramidale symptomen 8,9% voor quetiapine ten opzichte van 3,8% voor placebo. In kortetermijn, placebogecontroleerde monotherapie klinische studies bij unipolaire depressie was de verzamelde incidentie van extrapiramidale symptomen 5,4% voor Seroquel XR en 3,2% voor placebo. In een kortetermijn, placebogecontroleerde monotherapiestudie bij oudere patiënten met unipolaire depressie was de verzamelde incidentie van extrapiramidale symptomen 9,0% voor Seroquel XR en 2,3% voor placebo. Bij zowel bipolaire depressie als MDD, kwam de incidentie van de individuele bijwerkingen (bv. acathisie, extrapiramidale stoornis, tremor, dyskinesie, dystonie, rusteloosheid, ongewenste spiercontracties, psychomotorische hyperactiviteit en spierstijfheid) in geen enkele behandelgroep boven de 4% uit.

In kortetermijn, placebogecontroleerde studies (variërend tussen 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 Seroquel XR in vergelijking met placebo en Seroquel XR bij volwassen patiënten met acute manie toonde aan dat de combinatie van Seroquel XR met lithium leidde tot meer bijwerkingen (63% versus 48% bij Seroquel 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 Seroquel XR met toevoeging lithium (12,7%) in vergelijking met de groep van Seroquel XR met toevoeging placebo (5,5%). Bovendien had een hoger percentage patiënten die lithium als toevoeging kreeg (8,0%) een gewichtstoename ($\geq 7\%$) aan het eind van de behandeling in vergelijking met patiënten die placebo als toevoeging kregen (4,7%).

Langeretermijnstudies naar de preventie van recidieven hadden een open-label periode (van 4 tot 36 weken) waarin patiënten werden behandeld met quetiapine, gevolgd door een gerandomiseerd staken van de therapie waarin patiënten werden gerandomiseerd naar quetiapine of placebo. Voor de patiënten die gerandomiseerd werden naar quetiapine was de gemiddelde gewichtstoename tijdens de open-label periode 2,56 kg en op week 48 van de gerandomiseerde periode was de gemiddelde gewichtstoename 3,22 kg ten opzichte van de open-label baseline. Voor patiënten die gerandomiseerd werden naar placebo was de gemiddelde gewichtstoename tijdens de open-label periode 2,39 kg en op week 48 van de gerandomiseerde periode was de gemiddelde gewichtstoename 0,89 kg ten opzichte van de open-label baseline.

De incidentie van cerebrovasculaire bijwerkingen bij oudere patiënten met dementiegerelateerde psychose was in placebogecontroleerde studies per 100 patiëntjaren voor de met quetiapine

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

In alle kortetermijn placebogecontroleerde monotherapiestudies bij patiënten met een neutrofielen-aantal van $\geq 1,5 \times 10^9/l$ bij de nul-meting was de incidentie van ten minste één bepaling met een verschuiving in neutrofielen-aantal van $< 1,5 \times 10^9/l$ 1,9% bij patiënten die behandeld werden met quetiapine vergeleken met 1,5% bij de met 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 placebobebehandelde patiënten. In alle klinische studies (placebogecontroleerd, open-label, active-comparator) bij patiënten met een neutrofielen-aantal van $\geq 1,5 \times 10^9/l$ bij de nul-meting was de incidentie van ten minste één bepaling met een verschuiving in neutrofielen-aantal van $< 1,5 \times 10^9/l$ 2,9% en van $< 0,5 \times 10^9/l$ 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 T_3 als T_4 en TSH was zelden in deze studies, en de geobserveerde veranderingen in schildklierhormoonspiegels waren niet geassocieerd met klinisch symptomatische hypothyroidie. De afname in totale en vrije T_4 was maximaal in de eerste 6 weken van de quetiapine behandeling, met geen verdere afname tijdens langetermijn behandeling. In ongeveer 2/3 van alle gevallen leidde het staken van de behandeling tot een omkering van het effect op totaal en vrij T_4 , onafhankelijk van de duur van de behandeling.

Cataracten/lens-opaciteiten

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

Pediatrische patiënten

Klinische werkzaamheid

De werkzaamheid en veiligheid van Seroquel werd 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 waren 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 targetdosis (manie 400-600 mg/dag; schizofrenie 400-800 mg/dag) welke twee- of driemaal daags werden gegeven.

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

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, gedefinieerd als $\geq 30\%$ reductie van baseline in PANSS totale score. Bij zowel manie als schizofrenie resulteerden hogere doses in numeriek lagere response rates.

In een derde kortetermijn placebogecontroleerde monotherapie studie met Seroquel 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 12,5% versus 6% in de bipolaire depressie studie. De percentages van suïcidegerelateerde voorvallen in de actieve arm versus placebo waren 1,4% versus 1,3% in de schizofrenie studie, 1,0% versus 0% in de bipolaire manie studie, en 1,1% versus 0% in de bipolaire depressie studie. Gedurende een verlengde posttreatment follow-up fase van de bipolaire depressie studie waren er twee aanvullende suïcidegerelateerde voorvallen bij twee patiënten; één van deze patiënten nam quetiapine op het tijdstip van het voorval.

Langetermijn veiligheid

Een 26-weeken-durende open-label verlenging van de acute studies (n=380 patiënten), met een flexibele dosering van 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). Met betrekking tot gewichtstoename met correctie voor normale groei op langere termijn, werd een toename van ten minste 0,5 standaardafwijking van baseline voor Body Mass Index (BMI) gebruikt als maat voor een klinisch significante verandering; 18,3% van de patiënten die gedurende ten minste 26 weken behandeld werden met quetiapine voldeden aan dit criterium.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

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

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 de radioactiviteit wordt 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 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. Van de gemiddelde molaire doseringsfractie van vrij quetiapine en de actieve menselijke plasmametaboliet norquetiapine wordt <5% uitgescheiden in de urine.

Speciale populaties

Geslacht

De kinetiek 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/1,73m²), maar de individuele klaringswaarden liggen binnen het bereik zoals waargenomen bij normale patiënten.

Gestoorde leverfunctie

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

Pediatrische patiënten

Farmacokinetische gegevens zijn verzameld bij 9 kinderen in de leeftijd van 10-12 jaar en bij 12 adolescenten, die een steady-state-behandeling hadden van 400 mg quetiapine (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 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* genotoxiciteits-onderzoeken. Bij proefdieren werden bij een klinisch relevant blootstellingniveau de volgende afwijkingen gezien, die vooralsnog niet bevestigd zijn in het langdurig klinisch onderzoek:

In ratten is pigment depositie in de schildklier waargenomen; in *Cynomolgus* apen zijn folliculaire schildklier hypertrofie, een daling in plasma T₃ waarden, een verminderde hemoglobineconcentratie en een verlaging van de rode en witte bloedcellaantallen waargenomen; en in honden lens-opaciteit en cataracten. (Voor cataracten/lens-opaciteiten zie rubriek 5.1).

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

In een fertiliteitstudie bij ratten, werden een marginale reductie in mannelijke fertiliteit en schijnzwangerschap, aanhoudende periodes van diestrus, een verhoogd precoïtaal interval en een

verminderde kans op zwangerschap gezien. Deze effecten zijn gerelateerd aan de verhoging van prolactinespiegels en niet direct relevant voor de mens, vanwege soortverschillen in hormonale regulering van de reproductie.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern

Povidon
Calciumwaterstoffosfaatdihydraat
Microkristallijne cellulose
Natriumzetmeelglycollaat type A
Lactosemonohydraat
Magnesiumstearaat

Omhulling

Hypromellose 2910
Macrogol 400
Titaandioxide (E171)
IJzeroxide, geel (E172) (25 mg, 100 mg en 150 mg tabletten)
IJzeroxide, rood (E172) (25 mg tabletten)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/aluminium blisterverpakkingen

Verpakkinggrootten

Blisterverpakkingen:

Tabletsterkte	Inhoud verpakking	Blister/tabletten
25 mg tabletten	6 tabletten 20 tabletten 30 tabletten 50 tabletten 60 tabletten 100 tabletten	1 blisterverpakking met 6 tabletten 2 blisterverpakkingen met 10 tabletten 3 blisterverpakkingen met 10 tabletten 10 blisterverpakkingen met 5 tabletten 5 blisterverpakkingen met 10 tabletten 6 blisterverpakkingen met 10 tabletten 12 blisterverpakkingen met 5 tabletten 10 blisterverpakkingen met 10 tabletten
100 mg, 150 mg,	10 tabletten	1 blisterverpakking met 10 tabletten

200 mg en 300 mg tabletten	20 tabletten 30 tabletten 50 tabletten 60 tabletten 90 tabletten 100 tabletten 120 tabletten 180 tabletten 240 tabletten	2 blisterverpakkingen met 10 tabletten 3 blisterverpakkingen met 10 tabletten 10 blisterverpakkingen met 5 tabletten 5 blisterverpakkingen met 10 tabletten 6 blisterverpakkingen met 10 tabletten 9 blisterverpakkingen met 10 tabletten 10 blisterverpakkingen met 10 tabletten 12 blisterverpakkingen met 10 tabletten (alleen voor 150 mg en 300 mg tabletten) 18 blisterverpakkingen met 10 tabletten (alleen voor 150 mg en 300 mg tabletten) 24 blisterverpakkingen met 10 tabletten (alleen voor 150 mg en 300 mg tabletten)
Seroquel 3-daagse Startverpakking (Combinatie verpakking)	8 tabletten	1 blisterverpakking met 6 x 25 mg tabletten en 2 x 100 mg tabletten
Seroquel 4-Daagse Startverpakking	10 tabletten	1 blisterverpakking met 6 x 25 mg tabletten, 3 x 100 mg tabletten en 1 x 200 mg tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

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

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

27 april 1998

12 oktober 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

ETIKETTERING

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD:**

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Seroquel 25 mg, filmomhulde tabletten
quetiapine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 25 mg quetiapine (als fumarate).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactosemonohydraat. Zie de bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

6 filmomhulde tabletten
20 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten
50 filmomhulde tabletten
60 filmomhulde tabletten
100 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN
NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN
(INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

seroquel 25 mg

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERFOLIE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Seroquel 25 mg, filmomhulde tabletten
quetiapine

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

AstraZeneca

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD:**

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Seroquel 100 mg (of 150 mg, of 200 mg of 300 mg) filmomhulde tabletten
quetiapine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 100 mg (of 150 mg, of 200 mg of 300 mg) quetiapine (als fumaraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactosemonohydraat. Zie de bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

10 filmomhulde tabletten
20 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten
50 filmomhulde tabletten
60 filmomhulde tabletten
90 filmomhulde tabletten
100 filmomhulde tabletten
120 filmomhulde tabletten (alleen voor 150 mg en 300 mg tabletten)
180 filmomhulde tabletten (alleen voor 150 mg en 300 mg tabletten)
240 filmomhulde tabletten (alleen voor 150 mg en 300 mg tabletten)

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

seroquel 100 mg (of 150 mg, of 200 mg of 300 mg)

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERFOLIE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Seroquel 100 mg (of 150 mg, of 200 mg of 300 mg) filmomhulde tabletten
quetiapine

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

AstraZeneca

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD:**

DOOS 3-daagse Startverpakking

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Seroquel 25 mg en 100 mg, filmomhulde tabletten
quetiapine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 25 mg quetiapine (als fumaraat).
Elke tablet bevat 100 mg quetiapine (als fumaraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactosemonohydraat. Zie de bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

8 filmomhulde tabletten

Combinatieverpakking

Deze verpakking bevat:
6 x 25 mg filmomhulde tabletten
2 x 100 mg filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

seroquel 25 mg en 100 mg

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERFOLIE 3-daagse Startverpakking
--

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Seroquel 25 mg en 100 mg, tabletten
quetiapine

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

AstraZeneca

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Dag 1
Dag 2
Dag 3
ochtend
avond
25 mg
2x25 mg
100 mg

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

DOOS 4-daagse Startverpakking

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Seroquel 25 mg, 100 mg en 200 mg filmomhulde tabletten
quetiapine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 25 mg quetiapine (als fumaraat).
Elke tablet bevat 100 mg quetiapine (als fumaraat).
Elke tablet bevat 200 mg quetiapine (als fumaraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactosemonohydraat. Zie de bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

10 filmomhulde tabletten

Combinatieverpakking

Deze verpakking bevat:
6 x 25 mg filmomhulde tabletten
3 x 100 mg filmomhulde tabletten
1 x 200 mg filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

seroquel 25 mg, 100 mg en 200 mg

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERFOLIE 4-daagse Startverpakking
--

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Seroquel 25 mg, 100 mg en 200 mg tabletten
quetiapine

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

AstraZeneca

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Dag 1
Dag 2
Dag 3
Dag 4
ochtend
avond
25 mg
2x25 mg
100 mg
200 mg

BIJSLUITER

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR GEBRUIKERS

Seroquel 25 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg filmomhulde tabletten
Seroquel 3-daagse Startverpakking (Combinatieverpakking)
Seroquel 4-daagse Startverpakking

quetiapine

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter:

1. Wat is Seroquel en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. WAT IS SEROQUEL EN WAARVOOR WORDT DIT MIDDEL GEBRUIKT?

Seroquel bevat een stof die quetiapine wordt genoemd. Dit geneesmiddel behoort tot de groep van geneesmiddelen die antipsychotica worden genoemd. Seroquel kan worden gebruikt om verschillende ziektes te behandelen, zoals:

- Bipolaire depressie: u kunt zich verdrietig, depressief of schuldig voelen, energietekort, eetlustverlies of slaapproblemen hebben.
- Manie: u kunt zich zeer opgewonden, opgetogen, prikkelbaar, enthousiast of hyperactief voelen of een slecht inzicht hebben, agressief of verstorend zijn
- Schizofrenie: u kunt dingen horen of voelen die er niet zijn, dingen geloven die niet waar zijn of zich ongewoon achterdochtig, angstig, verward, schuldig, gespannen of depressief voelen.

Zelfs als u zich beter voelt kan uw arts Seroquel aan u blijven voorschrijven.

2. WANNEER MAG U DIT MIDDEL NIET INNEMEN OF MOET U ER EXTRA VOORZICHTIG MEE ZIJN?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch (overgevoelig) voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U gebruikt één van de volgende geneesmiddelen:
 - sommige geneesmiddelen tegen HIV;
 - geneesmiddelen met azolen (tegen schimmelinfecties);
 - erytromycine of claritromycine (tegen infecties);
 - nefazodon (tegen depressie).

Neem Seroquel niet als het bovenstaande op u van toepassing is. Raadpleeg bij twijfel uw arts of

apotheker voordat u Seroquel inneemt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt als:

- U of iemand in uw familie problemen heeft of heeft gehad met het hart, bijvoorbeeld hartritmestoornissen, verzwakking van de hartspier of ontsteking van het hart of als u geneesmiddelen inneemt die invloed kunnen hebben op uw hartslag.
- U een lage bloeddruk heeft.
- U een beroerte heeft gehad, in het bijzonder als u op leeftijd bent.
- U problemen heeft met uw lever.
- U ooit een toeval (epileptische aanval) heeft gehad.
- U suikerziekte heeft of een risico heeft om suikerziekte te krijgen. In dat geval dient uw arts uw bloedsuikerspiegel te controleren gedurende uw gebruik van Seroquel.
- U weet dat u in het verleden een laag aantal witte bloedcellen heeft gehad (wel of niet veroorzaakt door andere geneesmiddelen).
- U een oudere patiënt bent die lijdt aan dementie (verlies van functies van de hersenen). Als dat zo is, moet u Seroquel niet innemen, omdat de groep van geneesmiddelen waartoe Seroquel behoort bij oudere patiënten met dementie het risico op een beroerte of in sommige gevallen het risico op overlijden kan verhogen.
- U of iemand in uw familie ooit last heeft gehad van vorming van bloedstolsels, omdat dit soort geneesmiddelen in verband is gebracht met de vorming van bloedstolsels.

Informeer uw arts onmiddellijk als u na het gebruik van Seroquel het volgende ervaart:

- Een combinatie van koorts, hevige spierstijfheid, zweten of een verlaagd niveau van bewustzijn (een ziekte die “maligne neurolepticasyndroom” wordt genoemd). Onmiddellijke medische behandeling kan nodig zijn.
- Ongecontroleerde bewegingen, in het bijzonder van uw gezicht of tong.
- Duizeligheid of een gevoel van hevige slaperigheid. Dit zou bij oudere patiënten het risico op verwonding door een ongeval (zoals vallen) kunnen verhogen.
- Toevallen (epileptische aanvallen).
- Een langdurige en pijnlijke erectie (priapisme).

Deze aandoeningen kunnen veroorzaakt worden door dit soort geneesmiddelen.

Informeer uw arts zo snel mogelijk als u het volgende heeft:

- Koorts, griepachtige verschijnselen, zere keel of een andere infectie, want dit kan het gevolg zijn van een zeer laag aantal witte bloedcellen, waardoor mogelijk Seroquel gestopt moet worden en/of een behandeling kan worden gegeven.
- Constipatie samen met aanhoudende buikpijn of constipatie die niet reageert op behandeling. Dit kan leiden tot een ernstigere blokkade van de darm.

Zelfmoordgedachten en verslechtering van uw depressie

Als u depressief bent kunt u soms gedachten hebben over zelfverwonding of zelfmoord. Deze gedachten kunnen toenemen bij het starten van een behandeling, omdat deze geneesmiddelen allemaal tijd nodig hebben voordat ze werken, normaal ongeveer twee weken, maar soms langer. Deze gedachten kunnen ook vaker voorkomen als u plotseling stopt met het innemen van uw geneesmiddel. U heeft waarschijnlijk meer kans op deze gedachten als u een jongvolwassene bent. Informatie uit klinische onderzoeken heeft laten zien dat jongvolwassenen, jonger dan 25 jaar, met depressie een verhoogd risico hebben op zelfmoordgedachten en/of zelfmoordgedrag.

Als u op enig moment gedachten over zelfverwonding of zelfmoord hebt, neem dan direct contact op met uw arts of ga direct naar het ziekenhuis.

Het kan helpen als u een vriend of familielid vertelt dat u zich depressief voelt en hen vraagt deze bijsluiter te lezen. U kunt hen vragen u te vertellen of zij denken dat uw depressie erger wordt of dat zij zich zorgen maken over veranderingen in uw gedrag.

Gewichtstoename

Gewichtstoename is gezien bij patiënten die Seroquel innemen. U en uw arts moeten regelmatig uw gewicht controleren.

Kinderen en jongeren

Seroquel dient niet gebruikt te worden bij kinderen en jongeren onder de 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Seroquel nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Gebruik Seroquel niet als u één van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- sommige geneesmiddelen tegen HIV;
- geneesmiddelen met azolen (tegen schimmelinfecties);
- erytromycine of claritromycine (tegen infecties);
- nefazodon (tegen depressie).

Informeer uw arts wanneer u één van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- geneesmiddelen tegen epilepsie (zoals fenytoïne of carbamazepine);
- geneesmiddelen tegen een hoge bloeddruk;
- barbituraten (tegen slapeloosheid);
- thioridazine of lithium (andere antipsychotische geneesmiddelen);
- geneesmiddelen die invloed hebben op uw hartslag, bijvoorbeeld middelen die een onbalans veroorzaken in elektrolyten (lage kalium- of magnesiumspiegels) zoals diuretica (plaspillen) of bepaalde antibiotica (middelen om infecties te behandelen).
- geneesmiddelen die constipatie kunnen veroorzaken.

Overleg eerst met uw arts voordat u stopt met één van uw geneesmiddelen.

Waarop moet u letten met eten, drinken en alcohol?

- Seroquel kan met of zonder voedsel worden ingenomen.
- Wees voorzichtig met de hoeveelheid alcohol die u drinkt, omdat de combinatie van Seroquel en alcohol u slaperig kan maken.
- Drink geen grapefruitsap als u Seroquel inneemt. Het kan de werking van het geneesmiddel beïnvloeden.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt. U mag Seroquel niet tijdens de zwangerschap innemen, tenzij dit is besproken met uw arts. Seroquel dient niet te worden gebruikt als u borstvoeding geeft.

De volgende symptomen die op ontwenning kunnen duiden, kunnen optreden bij pasgeboren baby's van moeders die Seroquel in het laatste trimester (laatste 3 maanden van hun zwangerschap) hebben gebruikt: schudden, stijve en/of zwakke spieren, slaperigheid, opwinding, ademhalingsproblemen en problemen met voeden. Als uw baby last krijgt van een van deze symptomen, neem dan contact op met uw arts.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Deze tabletten kunnen u slaperig maken. Bestuur geen voertuig en gebruik geen gereedschap of machines voordat u weet welk effect deze tabletten op u hebben.

Seroquel bevat lactose

Seroquel bevat lactose, een soort suiker. Indien uw arts u heeft verteld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, moet u contact opnemen met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

Effect van geneesmiddelen op urine testen

Als uw urine getest wordt op geneesmiddelen, kan u bij bepaalde test methodes door het gebruik van Seroquel een positief resultaat krijgen voor methadon of bepaalde medicijnen voor depressie, welke tricyclische antidepressiva (TCA's) worden genoemd, zelfs als u geen methadon of TCA's gebruikt. Als dit gebeurt kan een meer specifieke test worden uitgevoerd.

3. HOE NEEMT U DIT MIDDEL?

Neem dit geneesmiddel altijd precies in zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker. Uw arts zal uw startdosering bepalen. De onderhoudsbehandeling (dagelijkse dosis) zal afhangen van uw ziekte en behoeften en zal in het algemeen tussen de 150 mg en 800 mg zijn.

- Neem uw tabletten éénmaal daags in, voor het slapen gaan of tweemaal daags afhankelijk van uw ziekte.
- Slik uw tabletten in hun geheel door met water.
- U kunt uw tabletten met of zonder voedsel innemen.
- Drink geen grapefruitsap als u Seroquel inneemt. Dit kan de werking van het geneesmiddel beïnvloeden.
- Stop niet met het innemen van uw tabletten zonder overleg met uw arts, ook al voelt u zich beter.

Gebruik bij leverproblemen

Als u leverproblemen heeft kan uw arts de dosis veranderen.

Gebruik bij oudere mensen

Als u op leeftijd bent kan uw arts de dosis veranderen.

Gebruik bij kinderen en jongeren

Seroquel dient niet gebruikt te worden bij kinderen en jongeren onder de 18 jaar.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u meer Seroquel heeft ingenomen dan uw arts u heeft voorgeschreven, dan kunt u zich slaperig en duizelig voelen en een abnormale hartslag hebben. Ga dan direct naar uw arts of naar het ziekenhuis in de buurt. Neem uw Seroquel tabletten mee.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u vergeten bent uw tabletten in te nemen, neem deze dan in zodra u het zich herinnert. Als het bijna tijd is voor uw volgende tablet, wacht daar dan op. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Als u plotseling stopt met de inname van Seroquel kunt u moeite hebben met slapen (slapeloosheid), u kunt misselijk zijn of u kunt last krijgen van hoofdpijn, diarree, overgeven, duizeligheid of prikkelbaarheid. Uw arts kan u adviseren om de dosering geleidelijk te verlagen voordat de behandeling gestopt wordt.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 mensen):

- duizeligheid (dat vallen tot gevolg kan hebben), hoofdpijn, droge mond;
- slaperigheid (dit kan na verloop van tijd verdwijnen wanneer u doorgaat met de inname van Seroquel) (kan vallen tot gevolg hebben);
- ontwenningsverschijnselen (verschijnselen die optreden wanneer u stopt met de inname van Seroquel), waaronder niet kunnen slapen (slapeloosheid), misselijkheid (nausea), hoofdpijn, diarree, overgeven, duizeligheid en prikkelbaarheid. Geleidelijk stoppen over een periode van ten minste 1 tot 2 weken wordt geadviseerd;
- gewichtstoename;
- ongewone spierbewegingen. Deze kunnen bestaan uit het moeilijk in beweging krijgen van spieren, schudden, rusteloosheid of spierstijfheid zonder pijn;
- veranderingen in de hoeveelheid van bepaalde vetten (triglyceriden en totaal cholesterol)

Vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 mensen):

- snelle hartslag;
- gevoel dat uw hart bonst, op hol slaat of overslaat;
- constipatie; geïrriteerde maag (indigestie);
- gevoel van zwakte;
- gezwollen armen of benen;
- verlaagde bloeddruk bij het opstaan. Hierdoor kunt u een duizelig gevoel hebben of flauwvallen (dat vallen tot gevolg kan hebben);
- verhoogd suikergehalte in het bloed;
- wazig zien;
- abnormale dromen en nachtmerries;
- meer honger hebben;
- prikkelbaar zijn;
- spraak- en taalstoornissen;
- zelfmoordgedachten en verslechtering van uw depressie;
- kortademigheid;
- braken (voornamelijk bij ouderen);
- koorts;
- veranderingen in de hoeveelheid schildklierhormonen in uw bloed;
- verlaging van het aantal van bepaalde types bloedcellen;
- verhoging van het aantal leverenzymen gemeten in het bloed;
- verhoging van de hoeveelheid van het prolactinehormoon in het bloed. Verhogingen van het prolactinehormoon kan in zeldzame gevallen leiden tot het volgende:
 - bij mannen en vrouwen kunnen opgezwollen borsten ontstaan en onverwachts borstmelk produceren.
 - bij vrouwen kan de menstruatie uitblijven of onregelmatig worden.

Soms voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 100 mensen):

- toevallen of epileptische aanvallen;
- allergische reacties zoals bulten (striemen), zwelling van de huid en zwelling rond de mond;
- onaangenaam gevoel in de benen (rusteloze benen syndroom);
- moeilijk slikken;
- ongecontroleerde bewegingen, in het bijzonder van uw gezicht of tong;
- seksuele disfunctie;
- suikerziekte;
- verandering in elektrische activiteit van het hart te zien op het ECG (QT verlenging).
- een langzamer dan normale hartslag, die kan ontstaan bij het starten van de behandeling en die een verband kan hebben met een lage bloeddruk en flauwvallen;

- moeilijkheden bij het plassen;
- flauwvallen (dat vallen tot gevolg kan hebben);
- verstopte neus;
- verlaging van het aantal rode bloedcellen;
- verlaging van de hoeveelheid natrium in het bloed.

Zelden voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 1000 mensen):

- een combinatie van verhoogde lichaamstemperatuur (koorts), zweten, stijve spieren, zich heel slaperig voelen of flauwvallen (een ziekte die “maligne neurolepticasyndroom” wordt genoemd);
- gele verkleuring van de huid en de ogen (geelzucht);
- leverontsteking (hepatitis);
- een langdurige en pijnlijke erectie (priapisme);
- gezwollen borsten en onverwachte melkproductie (galactorroe);
- verstoorde menstruatie;
- vorming van bloedstolsels in de aderen, vooral in de benen (verschijnselen zijn onder andere zwelling, pijn en roodheid van het been), die via de bloedvaten in de longen terecht kunnen komen, wat pijn op de borst en ademhalingsmoeilijkheden veroorzaakt. Raadpleeg onmiddellijk een arts als u een of meer van deze verschijnselen opmerkt.
- wandelen, praten, eten of andere activiteiten terwijl u slaapt;
- verlaagde lichaamstemperatuur (hypothermie);
- ontsteking van de alvleesklier;
- een aandoening (genaamd “metabool syndroom”) waarbij u mogelijk een combinatie van 3 of meer van het volgende heeft: een verhoging van vet rond uw buik, een verlaging van “goed cholesterol” (HDL-C), een verhoging van een type vet in uw bloed genaamd triglycerides, hoge bloeddruk en een verhoging van uw bloedsuiker;
- combinatie van koorts, griepachtige verschijnselen, zere keel of een andere infectie met een zeer laag aantal witte bloedcellen, een aandoening die agranulocytose wordt genoemd;
- darmverstopping;
- verhoging van creatininefosfokinase (een stof uit de spieren) in het bloed.

Zeer zelden voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10.000 mensen):

- ernstige huiduitslag, blaren, of rode vlekken op de huid;
- een ernstige allergische reactie (anafylaxie genaamd), die ademhalingsmoeilijkheden of shock kan veroorzaken;
- snelle zwelling van de huid, meestal rond de ogen, lippen en keel (angio-oedeem);
- een ernstige aandoening met blaren op de huid, mond, ogen en genitaliën (Stevens Johnson-syndroom);
- onjuiste uitscheiding van een hormoon dat het urine volume controleert;
- afbraak van spierweefsel en pijn in spieren (rhabdomyolyse);
- verslechtering van een al bestaande suikerziekte.

Niet bekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- huiduitslag met onregelmatige rode vlekken (erythema multiforme);
- ernstige, plotselinge allergische reactie, met als verschijnselen koorts en blaren op de huid en vervelling van de huid (toxische epidermale necrolyse);
- ontwenningsverschijnselen kunnen optreden bij pasgeboren baby's van moeders die Seroquel tijdens hun zwangerschap hebben gebruikt.

De groep van geneesmiddelen waartoe Seroquel behoort, kan hartritme problemen veroorzaken. Deze kunnen ernstig zijn en in ernstige gevallen fataal zijn.

Sommige bijwerkingen kunnen alleen worden vastgesteld als een bloedtest wordt afgenomen. Deze bijwerkingen kunnen bestaan uit veranderingen van de hoeveelheid van bepaalde vetten (triglyceriden)

en totaal cholesterol) of suiker in het bloed, veranderingen in de hoeveelheid schildklierhormonen in uw bloed, verhoogde leverenzymen, verlaging van bepaalde soorten bloedcel aantallen, verlaging van het aantal rode bloedcellen, verhoogd bloed creatinefosfokinase (een stof in de spieren), verlaagd natrium gehalte in het bloed en verhoging in het bloed van de hoeveelheid van een hormoon dat prolactine wordt genoemd. Verhoging van de hoeveelheid van het hormoon prolactine kan in zeldzame gevallen leiden tot het volgende:

- het opzwellen van de borsten en onverwachte melkproductie bij mannen en vrouwen;
- het uitblijven of onregelmatig worden van de menstruatie bij vrouwen.

Uw arts kan u vragen om van tijd tot tijd een bloedtest te laten doen.

Bijwerkingen bij kinderen en jongeren

Dezelfde bijwerkingen die bij volwassenen kunnen voorkomen kunnen ook bij kinderen en jongvolwassenen voorkomen.

De volgende bijwerkingen zijn vaker bij kinderen en jongvolwassenen waargenomen of zijn niet bij volwassenen waargenomen:

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 mensen):

- verhoging in het bloed van de hoeveelheid van een hormoon dat prolactine wordt genoemd. Verhoging van de hoeveelheid van het hormoon prolactine kan in zeldzame gevallen leiden tot het volgende:
 - het opzwellen van de borsten en onverwachte melkproductie bij jongens en meisjes;
 - het uitblijven of onregelmatig worden van de menstruatie bij meisjes;
- verhoogde eetlust;
- overgeven;
- ongewone spierbewegingen. Deze kunnen bestaan uit het moeilijk in beweging krijgen van spieren, schudden rusteloosheid of spierstijfheid zonder pijn;
- verhoging van de bloeddruk.

Vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 mensen):

- gevoel van zwakte, flauwvallen (dat vallen tot gevolg kan hebben);
- verstopte neus;
- prikkelbaar zijn.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. HOE BEWAART U DIT MIDDEL?

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit middel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Bewaren beneden 30 °C.
- Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. INHOUD VAN DE VERPAKKING EN OVERIGE INFORMATIE

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is quetiapine. Seroquel tabletten bevatten 25 mg, 100 mg, 200 mg, of 300 mg quetiapine (als quetiapinefumaraat).
- De andere stoffen in dit middel zijn:
Tabletkern: povidon, calciumwaterstoffsfaatdihydraat, microkristallijne cellulose, natriumzetmeelglycollaat type A, lactosemonohydraat, magnesiumstearaat.
Tabletomhulling: hypromellose, macrogol, titaandioxide (E171). De 25 mg, 100 mg en 150 mg tablet bevat ook geel ijzeroxide (E172) en de 25 mg tablet bevat ook rood ijzeroxide (E172).

Hoe ziet Seroquel eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Seroquel 25 mg filmomhulde tabletten zijn perzikkleurig, rond bolvormig en gemarkeerd met SEROQUEL 25 aan één zijde.

Seroquel 100 mg filmomhulde tabletten zijn geel, rond bolvormig en gemarkeerd met SEROQUEL 100 aan één zijde.

Seroquel 150 mg filmomhulde tabletten zijn lichtgeel, rond bolvormig en gemarkeerd met SEROQUEL 150 aan één zijde.

Seroquel 200 mg filmomhulde tabletten zijn wit, rond bolvormig en gemarkeerd met SEROQUEL 200 aan één zijde.

Seroquel 300 mg filmomhulde tabletten zijn wit, capsulevormig en gemarkeerd met SEROQUEL aan de ene zijde en 300 aan de andere zijde.

Verpakkingen met 20, 30, 50, 60 en 100 tabletten zijn geregistreerd voor iedere sterkte. Ter aanvulling is voor de 25 mg tabletten een verpakking met 6 tabletten geregistreerd. Voor de 100 mg, 150 mg, 200 mg en 300 mg tabletten zijn verpakkingen met 10 en 90 tabletten geregistreerd. Voor de 150 mg en 300 mg tabletten zijn verpakkingen met 120, 180 en 240 tabletten geregistreerd. Voor de 3-daagse startverpakking is een verpakking met 8 tabletten geregistreerd en voor de 4-daagse startverpakking is een verpakking van 10 tabletten geregistreerd. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant**Dit geneesmiddel is geregistreerd in lidstaten van de EEA onder de volgende namen:**

LAND	HANDELSNAAM
Oostenrijk	Seroquel
België	Seroquel
Cyprus	Seroquel
Denemarken	Seroquel
Estland	Seroquel
Finland	Seroquel
Duitsland	Seroquel [®] 25 mg Filmtabletten Seroquel [®] 100 mg Filmtabletten Seroquel [®] 200 mg Filmtabletten Seroquel [®] 300 mg Filmtabletten
Griekenland	Seroquel
IJsland	Seroquel
Ierland	Seroquel
Italië	Seroquel
Letland	Seroquel
Litouwen	Seroquel
Luxemburg	Seroquel
Malta	Seroquel
Nederland	Seroquel

Noorwegen	Seroquel
Portugal	Seroquel
Roemenië	Seroquel
Slowakije	Seroquel
Slovenië	Seroquel
Spanje	Seroquel
Zweden	Seroquel
Verenigd Koninkrijk	Seroquel

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/YYYY}.

**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN,
ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Seroquel XR 50 mg, tabletten met verlengde afgifte
Seroquel XR 150 mg, tabletten met verlengde afgifte
Seroquel XR 200 mg, tabletten met verlengde afgifte
Seroquel XR 300 mg, tabletten met verlengde afgifte
Seroquel XR 400 mg, tabletten met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met verlengde afgifte.
Seroquel XR 50 mg tabletten zijn perzikkleurig met aan één kant “XR 50”
Seroquel XR 150 mg tabletten zijn wit met aan één kant “XR 150”
Seroquel XR 200 mg tabletten zijn geel met aan één kant “XR 200”
Seroquel XR 300 mg tabletten zijn licht geel met aan één kant “XR 300”
Seroquel XR 400 mg tabletten zijn wit met aan één kant “XR 400”

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Seroquel XR is geïndiceerd voor:

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

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

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, indien klinisch noodzakelijk dan kan de dosis echter verhoogd worden tot 800 mg per dag. De dosis dient te worden getitreerd tot het gewoonlijk werkzame dosisbereik van 400 tot 800 mg/dag, afhankelijk van de klinische respons en de verdraagbaarheid bij de individuele patiënt. Voor onderhoudsbehandeling bij schizofrenie is het niet nodig om de dosering aan te passen.

Voor de behandeling van ernstige depressieve episodes bij bipolaire stoornis

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 wordt 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.

Voor add-on behandeling van ernstige depressieve episodes bij MDD

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

Overgang van Seroquel tabletten met directe afgifte 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 en antidepressiva dient Seroquel XR aan ouderen met voorzichtigheid te worden toegediend, met name gedurende de initiële doseringsperiode. Het kan nodig zijn de dosistitratie langzamer te laten verlopen dan bij jongere patiënten, terwijl tevens de therapeutische

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

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

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

Pediatrische patiënten:

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

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het actieve 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

Omdat Seroquel XR verschillende indicaties heeft, dient het veiligheidsprofiel in overweging te worden genomen, rekening houdend met de individuele diagnose van de patiënt en de toe te dienen dosis.

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

Pediatrische patiënten:

Quetiapine wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en adolescenten onder de 18 jaar, omdat er onvoldoende gegevens zijn om het gebruik bij deze patiënten te ondersteunen. Klinische studies met quetiapine 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 adolescentie patiënten werd quetiapine geassocieerd met een verhoogde incidentie van extrapiramidale symptomen (EPS) in vergelijking tot placebo bij patiënten behandeld voor schizofrenie, bipolaire manie en bipolaire depressie (zie rubriek 4.8).

Suicide/suïcidale gedachten of verergering van de aandoening:

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

Bovendien dienen artsen rekening te houden met het mogelijke risico op suïcidegerelateerde gebeurtenissen na het abrupt stoppen van de quetiapinebehandeling als gevolg van de bekende risicofactoren voor de ziekte die behandeld wordt.

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

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

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

In korteretermijn placebogecontroleerde klinische studies bij patiënten met ernstige depressieve episodes bij bipolaire stoornis werd een verhoogd risico op suïcidegerelateerde voorvallen waargenomen bij jongvolwassenen (jonger dan 25 jaar) die werden behandeld met quetiapine in vergelijking tot degenen die werden behandeld met placebo (respectievelijk 3,0% versus 0%). In klinische studies bij patiënten met MDD is een incidentie van suïcidegerelateerde gebeurtenissen waargenomen bij jongvolwassenen (jonger dan 25 jaar) van 2,1% (3/144) voor quetiapine en 1,3% (1/75) voor placebo.

Metabool risico:

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

Extrapyramidale symptomen:

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

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

Tardieve dyskinesie:

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

Slaperigheid en duizeligheid:

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

Orthostatische hypotensie:

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

Quetiapine dient met voorzichtigheid te worden toegepast bij patiënten met cardiovasculaire ziekten, cerebrovasculaire ziekten, of andere voor hypotensie predisponerende factoren. Dosisreductie of een meer graduele titratie dient te worden overwogen, indien orthostatische hypotensie optreedt, vooral 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. 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 onbestendigheid en toegenomen creatine-fosfokinase. In

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

Ernstige neutropenie en agranulocytose:

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

Tijdens post-marketing ervaring zijn er enkele fatale gevallen gemeld. Mogelijke risicofactoren voor neutropenie zijn een pre-existerende lage telling van witte bloedcellen (WBC) en een voorgeschiedenis van door geneesmiddelen geïnduceerde neutropenie. Echter, enkele gevallen zijn opgetreden bij patiënten zonder vooraf bestaande risicofactoren. Er moet 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 $1,5 \times 10^9/l$ wordt overschreden) (zie rubriek 5.1).

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

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

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 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 leverenzym inductor. Het is belangrijk dat elke verandering van de inductor geleidelijk plaatsvindt en, indien nodig, vervangen wordt door een niet-inductor (bijvoorbeeld natriumvalproaat).

Gewicht:

Gewichtstoename is gemeld bij patiënten die behandeld werden met quetiapine en dit dient gevolgd en behandeld te worden voor zover klinisch relevant en in lijn met 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, hetgeen een voorspellende factor kan zijn. Het klinisch nauwlettend volgen, in lijn met de gebruikte antipsychotische richtlijnen, is raadzaam. Patiënten die behandeld worden met een antipsychoticum, inclusief quetiapine, dienen geobserveerd te worden op klachten en verschijnselen van hyperglykemie (zoals polydipsie, polyurie, polyfagie en zwakte) en patiënten met diabetes mellitus of met risicofactoren voor diabetes mellitus dienen regelmatig gecontroleerd te worden op het slechter worden van de glucosecontrole. 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). Lipideveranderingen dienen op klinisch passende wijze behandeld te worden.

QT-verlenging:

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

Cardiomyopathie en myocarditis

Cardiomyopathie en myocarditis zijn gemeld in klinische studies en bij post-marketing gebruik, maar een causaal verband met quetiapine is niet vastgesteld. Behandeling met quetiapine moet opnieuw beoordeeld worden bij patiënten met vermoede cardiomyopathie of myocarditis.

Staken van de therapie:

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

Oudere patiënten met aan dementie gerelateerde psychose:

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

Een bijna 3-voudig verhoogd risico op cerebrovasculaire bijwerkingen werd gezien in gerandomiseerd placebogecontroleerd onderzoek met enkele atypische antipsychotica in een demente populatie. Het mechanisme achter dit verhoogde risico is niet bekend. Een verhoogd risico kan niet worden uitgesloten voor andere antipsychotica of andere patiëntenpopulaties. Quetiapine dient met voorzichtigheid te worden toegepast bij patiënten met risicofactoren voor een beroerte.

In een meta-analyse van atypische antipsychotische geneesmiddelen is gemeld dat oudere patiënten met dementie-gerelateerde psychose een verhoogd risico hebben op overlijden vergeleken met placebo. 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.

Constipatie en ingewandenobstructie:

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

Veneuze trombo-embolie:

Er zijn bij gebruik van antipsychotica gevallen van veneuze trombo-embolie gemeld. Aangezien patiënten onder behandeling met antipsychotica vaak verworven risicofactoren voor veneuze trombo-

embolie vertonen, dienen alle mogelijke risicofactoren hiervoor voorafgaand aan en tijdens de behandeling met quetiapine onderkend te worden en voorzorgsmaatregelen getroffen te worden.

Pancreatitis:

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

Aanvullende informatie:

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

Lactose:

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.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

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 multiple dose onderzoek bij patiënten naar de farmacokinetiek van quetiapine voor en tijdens behandeling met carbamazepine (een bekende inductor van leverenzymen), verhoogde gelijktijdige toediening van carbamazepine de klaring van quetiapine aanzienlijk. Deze verhoogde klaring verminderde de systemische blootstelling aan quetiapine (gemeten als AUC) tot gemiddeld 13% van de blootstelling van quetiapine alleen, hoewel bij sommige patiënten een groter effect werd gezien. Ten gevolge van deze interactie kunnen lagere plasmaconcentraties voorkomen, hetgeen de werkzaamheid van de behandeling met quetiapine zou kunnen beïnvloeden. Gelijktijdige toediening van quetiapine en fenytoïne (een andere inductor van microsomale enzymen) leidde tot een sterk verhoogde klaring van quetiapine met circa 450%. Bij patiënten die een leverenzyminductor krijgen, dient de behandeling met quetiapine alleen gestart te worden indien de 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 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 durende, gerandomiseerde studie met lithium en Seroquel XR in vergelijking met placebo en Seroquel XR bij volwassen patiënten met acute manie, werd een hogere incidentie gezien van extrapiramidale gerelateerde voorvallen (met name tremor), slaperigheid en gewichtstoename bij de groep die lithium als toevoeging kreeg in vergelijking met de groep die placebo als toevoeging kreeg (zie rubriek 5.1).

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.

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

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

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Eerste trimester

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

Derde trimester

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

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

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

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

Tabel 1 Bijwerkingen geassocieerd met de behandeling met quetiapine

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

SOC	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Verlaagde hemoglobine ²²	Leukopenie ^{1, 28} , neutrofielentelling verlaagd, eosinofielen verhoogd ²⁷	Trombocytopenie, anemie, bloedplaatjes-telling verlaagd ¹³	Agranulocytose ²⁶		Neutropenie ¹
Immuunsysteem-aandoeningen			Overgevoeligheid (inclusief allergische huidreacties)		Anafylactische reactie ⁵	
Endocriene aandoeningen		Hyperprolactinemie ¹⁵ , afname van totaal T ₄ ²⁴ , afname van vrij T ₄ ²⁴ , afname van totaal T ₃ ²⁴ , verhoging van TSH ²⁴	Afname van vrij T ₃ ²³ , hypothyreoïdie ²⁰		Antidiuretisch hormoon-secretiedeficiëntie	

SOC	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>	Verhoging van serumtriglyceriden ^{10, 30} , verhoging van totaal cholesterol (voornamelijk LDL cholesterol) ^{11, 30} , verlaging van HDL cholesterol ^{17, 30} , gewichtstoename ^{8, 30}	Verhoogde eetlust, bloedglucose verhoogd tot hyperglykemische waarden ^{6, 30}	Hyponatriëmie ¹⁸ , diabetes mellitus ^{1,5}	Metabool syndroom ²⁹	Exacerbatie van latente diabetes	
<i>Psychische stoornissen</i>		Abnormale dromen en nachtmerries, suïcidale ideatie en suïcidaal gedrag ²⁰		Somnambulisme en gerelateerde reacties zoals praten in de slaap en de slaap gerelateerde eetstoornis		
<i>Zenuwstelselaandoeningen</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}			
<i>Hartaandoeningen</i>		Tachycardie ⁴ , palpitaties ²³	QT-verlenging ^{1, 12, 18} , bradycardie ³²			
<i>Oogaandoeningen</i>		Wazig zien				
<i>Bloedvataandoeningen</i>		Orthostatische hypotensie ^{4, 16}		Veneuze tromboembolie ¹		
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen</i>		Dyspneu ²³	Rhinitis			
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i>	Droge mond	Constipatie, dyspepsie, braken ²⁵	Dysfagie ⁷	Pancreatitis ¹ , ingewanden-obstructie/ileus		

SOC	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
<i>Lever- en gal-aandoeningen</i>		Verhoging van serum alanine-aminotransferase (ALAT) ³ , verhoging van gamma-GT-waarden ³	Verhoging van serum aspartaat-aminotransferase (ASAT) ³	Geelzucht 5, hepatitis		
<i>Huid- en onderhuid-aandoeningen</i>					Angiooedeem ⁵ , Stevens-Johnson-syndroom ⁵	Toxische epidermale necrolyse, erythema multiforme
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</i>					Rhabdomyolyse	
<i>Nier- en urineweg-aandoeningen</i>			Urineretentie			
<i>Zwangerschap, perinatale periode en puerperium</i>						Neonataal geneesmiddel-ontwenningssyndroom ³¹
<i>Voortplantingsstelsel- en borst-aandoeningen</i>			Seksuele disfunctie	Priapisme, gallactorroe, gezwollen borst, verstoorde menstruatie		
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	Onttrekkings-symptoom (na staken van de therapie) ^{1,9}	Milde asthenie, perifeer oedeem, prikkelbaarheid, pyrexie		Maligne neurolepticasyndroom ¹ , hypothermie		
<i>Onderzoeken</i>				Verhoging van bloedcreatinefosfo kinase 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 met andere antipsychotica met α_1 -adrenerge blokkerende activiteit kan quetiapine vaak orthostatische hypotensie induceren, geassocieerd met duizeligheid, tachycardie en, in sommige patiënten, syncope, met name tijdens de initiële dosistitratie (zie rubriek 4.4).

- (5) De berekening van de frequentie van deze bijwerkingen zijn alleen betrokken uit postmarketing gegevens van quetiapine met onmiddellijke afgifte.
- (6) Nuchtere bloedglucose ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l) of een niet nuchtere bloedglucose ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) bij ten minste 1 bepaling.
- (7) Een toename in het optreden van dysfagie bij quetiapine ten opzichte van placebo werd alleen waargenomen in de klinische studies naar bipolaire depressie.
- (8) Gebaseerd op $>7\%$ toename in lichaamsgewicht ten opzichte van de uitgangswaarde. Komt voornamelijk bij volwassenen voor in de eerste weken van de behandeling.
- (9) De volgende onttrekkingssymptomen zijn het meest frequent waargenomen in acute placebogecontroleerde, monotherapie klinische studies, waarin ontwenningsverschijnselen geëvalueerd werden: slapeloosheid, misselijkheid, hoofdpijn, diarree, braken, duizeligheid en prikkelbaarheid. De incidentie van deze verschijnselen was significant afgenomen 1 week na beëindiging van de therapie.
- (10) Triglyceriden ≥ 200 mg/dl ($\geq 2,258$ mmol/l) (patiënten ≥ 18 jaar) of ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,694$ mmol/l) (patiënten < 18 jaar) bij ten minste 1 bepaling.
- (11) Cholesterol ≥ 240 mg/dl ($\geq 6,2064$ mmol/l) (patiënten ≥ 18 jaar) of ≥ 200 mg/dl ($\geq 5,172$ mmol/l) (patiënten < 18 jaar) bij ten minste 1 bepaling. Een verhoging in LDL-cholesterol van ≥ 30 mg/dl ($\geq 0,769$ mmol/l) is zeer vaak waargenomen. De gemiddelde verandering bij patiënten met deze verhoging was $41,7$ mg/dl ($\geq 1,07$ mmol/l).
- (12) Zie tekst hieronder.
- (13) Bloedplaatjes $\leq 100 \times 10^9/l$ bij ten minste 1 bepaling.
- (14) Gebaseerd op bijwerkingenrapportages vanuit klinisch onderzoek van bloed creatine fosfokinase verhoging niet geassocieerd met maligne neurolepticasyndroom.
- (15) Prolactinespiegels (patiënten > 18 jaar): > 20 $\mu\text{g/l}$ ($> 869,56$ pmol/l) bij mannen; > 30 $\mu\text{g/l}$ ($\geq 1304,34$ pmol/l) bij vrouwen op elk tijdstip.
- (16) Kan leiden tot vallen.
- (17) HDL-cholesterol: mannen < 40 mg/dl ($1,025$ mmol/l); vrouwen < 50 mg/dl ($1,282$ mmol/l) op elk tijdstip.
- (18) Incidentie van patiënten met een QTc-verschuiving van < 450 ms tot ≥ 450 ms met een toename van ≥ 30 ms. In placebogecontroleerde onderzoeken met quetiapine was de gemiddelde verandering en de incidentie van patiënten met een verschuiving naar een klinisch significant niveau vergelijkbaar voor quetiapine en placebo.
- (19) Verschuiving van > 132 mmol/l naar ≤ 132 mmol/l bij tenminste een bepaling.
- (20) Gevallen van suïcidale ideatie en suïcidaal gedrag zijn gemeld tijdens quetiapine therapie of kort na het stoppen van de behandeling (zie rubrieken 4.4 en 5.1).
- (21) Zie rubriek 5.1.
- (22) Afname van hemoglobine naar ≤ 13 g/dl ($8,07$ mmol/l) bij mannen, ≤ 12 g/dl ($7,45$ mmol/l) bij vrouwen bij ten minste een bepaling trad op bij 11% van de quetiapine patiënten in alle studies inclusief de open label verlengingen. De gemiddelde maximum afname in hemoglobine voor deze patiënten was op ieder moment $-1,50$ g/dl.
- (23) Deze rapporten kwamen vaak voor in de setting van tachycardie, duizeligheid, orthostatische hypotensie en/of de onderliggende cardiale/respiratoire 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 T_4 , vrij T_4 , totaal T_3 en vrij T_3 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 waargenomen van meer dan een van de metabole factoren gewicht, bloed glucose en lipiden in klinische studies (zie rubriek 4.4).
- (31) Zie rubriek 4.6.
- (32) Kan voorkomen bij of kort na de start van de behandeling en kan gepaard gaan met hypotensie en/of syncope. Frequentie is gebaseerd op bijwerkingen rapportage van bradycardie en gerelateerde voorvallen in alle klinische studies met quetiapine.

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.

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.

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

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

SOC	Zeer vaak	Vaak
<i>Endocriene aandoeningen</i>	Verhogingen van prolactine ¹	
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>	Verhoogde eetlust	
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	Extrapiramidale symptomen ^{3, 4}	Syncope
<i>Bloedvataandoeningen</i>	Verhogingen van bloeddruk ²	
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>		Rhinitis
<i>Maag-darmstelselaandoeningen</i>	Braken	
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>		Prikkelbaarheid ³

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

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 slaperigheid en sedatie, tachycardie en hypotensie.

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

Behandeling van overdosering

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

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

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

In geval van quetiapine overdosering dient refractaire hypotensie behandeld te worden met passende maatregelen zoals intraveneuze vloeistoffen en/of sympathomimetische middelen. Epinefrine en dopamine dienen te worden vermeden, omdat beta-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; Diazepinen, oxazepinen en thiazepinen
ATC-code: N05A H04

Werkinsmechanisme:

Quetiapine is een atypisch antipsychoticum. Quetiapine en de actieve menselijke plasma-metaboliëten, 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 Seroquel om extrapiramidale symptomen (EPS) te veroorzaken in vergelijking met typische antipsychotica. Quetiapine en norquetiapine hebben geen merkbare affiniteit voor benzodiazepinereceptoren, maar een hoge affiniteit voor histaminerge en adrenerge α_1 -receptoren, een matige affiniteit voor adrenerge α_2 -receptoren en een matige tot hoge affiniteit voor verscheidene muscarinereceptoren. Remming van NET en gedeeltelijke agonistenactie op 5HT_{1A} locaties door norquetiapine kan mogelijk bijdragen aan de therapeutische werkzaamheid van Seroquel XR als een antidepressivum.

Farmacodynamische effecten:

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

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

Klinische werkzaamheid:

Schizofrenie

De werkzaamheid van Seroquel XR voor de behandeling van schizofrenie werd aangetoond in een 6-weken-durend placebogecontroleerd onderzoek bij patiënten die voldeden aan de DSM-IV criteria voor schizofrenie en in een actief gecontroleerde switch studie van 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 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 waren 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, was het aantal meldingen van bijwerkingen gerelateerd aan EPS en gewichtstoename niet verhoogd bij een langduriger gebruik van Seroquel XR.

Bipolaire stoornis

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 IR 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 IR en degenen die een 600 mg dosis ontvingen.

In de voortzettingfase van twee van deze onderzoeken is aangetoond dat de langetermijn behandeling van patiënten die reageerden op Seroquel IR 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 6 weken durende gerandomiseerde studie met lithium en Seroquel XR in vergelijking met placebo en Seroquel 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 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.

Ernstige depressieve episodes bij MDD

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

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

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

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

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

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

Klinische veiligheid

In kortetermijn, placebogecontroleerde klinische onderzoeken bij schizofrenie en bipolaire manie was de verzamelde incidentie van 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 MDD en bipolaire depressie. In kortetermijn, placebogecontroleerde bipolaire depressie studies was de verzamelde incidentie van extrapiramidale symptomen 8,9% voor quetiapine ten opzichte van 3,8% voor placebo. In kortetermijn, placebogecontroleerde monotherapie klinische studies bij unipolaire depressie was de verzamelde incidentie van extrapiramidale symptomen 5,4% voor Seroquel XR en 3,2% voor placebo. In een kortetermijn, placebogecontroleerde monotherapiestudie bij oudere patiënten met unipolaire depressie was de verzamelde incidentie van extrapiramidale symptomen 9,0% voor Seroquel XR en 2,3% voor placebo. Bij zowel bipolaire depressie als MDD, kwam de incidentie van de individuele bijwerkingen (bv. acathisie, extrapiramidale stoornis, tremor, dyskinesie, dystonie, rusteloosheid, ongewenste spiercontracties, psychomotorische hyperactiviteit en spierstijfheid) in geen enkele behandelgroep boven de 4% uit.

In kortetermijn, placebogecontroleerde studies (durende van 3 tot 8 weken) met een vaste dosering (50 mg/dag tot 800 mg/dag) was de gemiddelde gewichtstoename bij met quetiapine behandelde patiënten 0,8 kg voor de 50 mg dagelijkse dosering tot 1,4 kg voor de 600 mg dagelijkse dosering (met minder toename voor de 800 mg dagelijkse dosering) ten opzichte van 0,2 kg voor de met placebo behandelde patiënten. Het percentage van met quetiapine behandelde patiënten met een toename van $\geq 7\%$ 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 Seroquel XR in vergelijking met placebo en Seroquel XR bij volwassen patiënten met acute manie toonde aan dat de combinatie van Seroquel XR met lithium leidde tot meer bijwerkingen (63% versus 48% bij Seroquel 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 Seroquel XR met toevoeging lithium (12,7%) in vergelijking met de groep van Seroquel XR met toevoeging placebo (5,5%). Bovendien had een hoger percentage patiënten die lithium als toevoeging kreeg (8,0%) een gewichtstoename ($\geq 7\%$) aan het eind van de behandeling in vergelijking met patiënten die placebo als toevoeging kregen (4,7%).

Langeretermijnstudies naar de preventie van recidieven hadden een open-label periode (van 4 tot 36 weken) waarin patiënten werden behandeld met quetiapine, gevolgd door een gerandomiseerd staken van de therapie waarin patiënten werden gerandomiseerd naar quetiapine of placebo. Voor de patiënten die gerandomiseerd werden naar quetiapine was de gemiddelde gewichtstoename tijdens de open-label periode 2,56 kg en op week 48 van de gerandomiseerde periode was de gemiddelde gewichtstoename 3,22 kg ten opzichte van de open-label baseline. Voor patiënten die gerandomiseerd werden naar placebo was de gemiddelde gewichtstoename tijdens de open-label periode 2,39 kg en op week 48 van de gerandomiseerde periode was de gemiddelde gewichtstoename 0,89 kg ten opzichte van de open-label baseline.

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

In alle kortetermijn placebogecontroleerde monotherapiestudies was, bij patiënten met een neutrofielen-aantal van $\geq 1,5 \times 10^9/l$ bij de nul-meting, de incidentie van ten minste één optreden van een verschuiving in neutrofielen-aantal van $< 1,5 \times 10^9/l$: 1,9% bij patiënten die behandeld werden met quetiapine vergeleken met 1,5% bij de met placebobebehandelde patiënten. De incidentie van verschuivingen naar $> 0,5 - < 1,0 \times 10^9/l$ was hetzelfde (0,2%) bij patiënten behandeld met quetiapine en placebobebehandelde patiënten. In alle klinische studies (placebo-gecontroleerd, open-label, active-comparator) bij patiënten met een neutrofielen-aantal van $\geq 1,5 \times 10^9/l$ bij de nul-meting was de incidentie van ten minste één optreden van een verschuiving in neutrofielen-aantal van $< 1,5 \times 10^9/l$ 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 T_3 als T_4 en TSH was zelden in deze studies, en de geobserveerde veranderingen in schildklierhormoonspiegels waren niet geassocieerd met klinisch symptomatische hypothyroidie. De afname in totale en vrije T_4 was maximaal in de eerste 6 weken van de quetiapine behandeling, met geen verdere afname tijdens langetermijn behandeling. In ongeveer 2/3 van alle gevallen leidde het staken van de behandeling tot een omkering van het effect op totaal en vrij T_4 , onafhankelijk van de duur van de behandeling.

Cataracten/lens-opaciteiten

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

Pediatrische patiënten

Klinische werkzaamheid

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 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 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, gedefinieerd als $\geq 30\%$ reductie van baseline in PANSS totale score. Bij zowel manie als schizofrenie resulteerden hogere doses in numeriek lagere response rates.

In een derde kortetermijn placebogecontroleerde monotherapie studie met Seroquel 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 12,5% versus 6% in de bipolaire depressie studie. De percentages van suïcidegerelateerde voorvallen in de actieve arm versus placebo waren 1,4% versus 1,3% in de schizofrenie studie, 1,0% versus 0% in de bipolaire manie studie, en 1,1% versus 0% in de bipolaire depressie studie. Gedurende een verlengde posttreatment follow-up fase van de bipolaire depressie studie waren er twee bijkomende suïcidegerelateerde voorvallen bij twee patiënten; één van deze patiënten nam quetiapine op het tijdstip van het voorval.

Langetermijn veiligheid

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie:

Na orale toediening wordt quetiapine goed geabsorbeerd. 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 de directe afgifte quetiapine fumarate (Seroquel tabletten 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 met directe afgifte dan is de AUC van de norquetiapine metaboliet 18% lager.

In een studie waarin de effecten van voedsel op de biologische beschikbaarheid is onderzocht, werd gevonden dat een maaltijd met een grote hoeveelheid vet significante verhogingen veroorzaakte in de C_{max} en de AUC van 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.

Biotransformatie:

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

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

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

Eliminatie:

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

Speciale populaties

Geslacht:

De farmacokinetiek van quetiapine verschilt niet tussen mannen en vrouwen.

Ouderen:

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

Gestoorde leverfunctie:

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

Pediatrische patiënten

Farmacokinetische gegevens zijn verzameld bij 9 kinderen in de leeftijd van 10-12 jaar en bij 12 adolescenten, die een steady-state-behandeling hadden van 400 mg quetiapine (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 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.

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* genotoxiciteits-onderzoeken. Bij proefdieren werden bij een klinisch relevant blootstellingsniveau de volgende afwijkingen gezien, die voornamelijk niet bevestigd zijn in het langdurig klinisch onderzoek:

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

In een embryofoetale toxiciteitonderzoek bij konijnen was de foetale incidentie van carpale/tarsale flexura verhoogd. Dit effect ontstond in de aanwezigheid van openlijke maternale effecten zoals verminderde toename van lichaamsgewicht. Deze effecten werden zichtbaar bij maternale blootstellingsniveaus ongeveer gelijk of licht boven die van mensen 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 diestrus, een verhoogd pre-coïtaal interval en een verminderde kans op zwangerschap gezien. Deze effecten zijn gerelateerd aan de verhoging van prolactinespiegels en niet direct relevant voor de mens, vanwege soortverschillen in hormonale regulering van de reproductie.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern

Microkristallijne cellulose

Natriumcitraat

Lactosemonohydraat

Magnesiumstearaat

Hypromellose 2208

Omhulling

Hypromellose 2910

Macrogol 400

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 blisterverpakking met 10 tabletten
	30 tabletten	3 blisterverpakkingen met 10 tabletten
	50 tabletten	10 blisterverpakkingen met 5 tabletten
	50 tabletten	5 blisterverpakkingen met 10 tabletten
	60 tabletten	6 blisterverpakkingen met 10 tabletten
	100 tabletten	10 blisterverpakkingen met 10 tabletten
	100 tabletten	100 blisterverpakkingen met 1 tablet

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

<[nationaal te implementeren]>

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

<[nationaal te implementeren]>

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

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

<[nationaal te implementeren]>

ETIKETTERING

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD:**

DOOS EN ETIKET VOOR FLES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Seroquel XR 50 mg, tabletten met verlengde afgifte
quetiapine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 50 mg quetiapine (als fumarate).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactosemonohydraat. Zie de bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

10 tabletten met verlengde afgifte
30 tabletten met verlengde afgifte
50 tabletten met verlengde afgifte
60 tabletten met verlengde afgifte
100 tabletten met verlengde afgifte

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

De tabletten niet breken, kauwen of fijnmalen.
Lees voor gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN
NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN
(INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

seroquel xr 50 mg

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERFOLIE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Seroquel XR 50 mg, tabletten met verlengde afgifte
quetiapine

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

AstraZeneca

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

DOOS EN ETIKET VOOR FLES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Seroquel XR 150 mg, tabletten met verlengde afgifte
quetiapine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 150 mg quetiapine (als fumaraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactosemonohydraat. Zie de bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

10 tabletten met verlengde afgifte
30 tabletten met verlengde afgifte
50 tabletten met verlengde afgifte
60 tabletten met verlengde afgifte
100 tabletten met verlengde afgifte

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

De tabletten niet breken, kauwen of fijnmalen.
Lees voor gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

seroquel xr 150 mg

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERFOLIE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Seroquel XR 150 mg, tabletten met verlengde afgifte
quetiapine

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

AstraZeneca

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD:**

DOOS EN ETIKET VOOR FLES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Seroquel XR 200 mg, tabletten met verlengde afgifte
quetiapine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 200 mg quetiapine (als fumaraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactosemonohydraat. Zie de bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

10 tabletten met verlengde afgifte
30 tabletten met verlengde afgifte
50 tabletten met verlengde afgifte
60 tabletten met verlengde afgifte
100 tabletten met verlengde afgifte

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

De tabletten niet breken, kauwen of fijnmalen.
Lees voor gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN
NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN
(INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

seroquel xr 200 mg

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERFOLIE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Seroquel XR 200 mg, tabletten met verlengde afgifte
quetiapine

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

AstraZeneca

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD:**

DOOS EN ETIKET VOOR FLES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Seroquel XR 300 mg, tabletten met verlengde afgifte
quetiapine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 300 mg quetiapine (als fumaraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactosemonohydraat. Zie de bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

10 tabletten met verlengde afgifte
30 tabletten met verlengde afgifte
50 tabletten met verlengde afgifte
60 tabletten met verlengde afgifte
100 tabletten met verlengde afgifte

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

De tabletten niet breken, kauwen of fijnmalen.
Lees voor gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN
NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN
(INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

seroquel xr 300 mg

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERFOLIE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Seroquel XR 300 mg, tabletten met verlengde afgifte
quetiapine

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

AstraZeneca

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD:**

DOOS EN ETIKET VOOR FLES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Seroquel XR 400 mg, tabletten met verlengde afgifte
quetiapine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 400 mg quetiapine (als fumaraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactosemonohydraat. Zie de bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

10 tabletten met verlengde afgifte
30 tabletten met verlengde afgifte
50 tabletten met verlengde afgifte
60 tabletten met verlengde afgifte
100 tabletten met verlengde afgifte

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

De tabletten niet breken, kauwen of fijnmalen.
Lees voor gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN
NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN
(INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

seroquel xr 400 mg

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERFOLIE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Seroquel XR 400 mg, tabletten met verlengde afgifte
quetiapine

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

AstraZeneca

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

BIJSLUITER

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR GEBRUIKERS

Seroquel XR 50 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg tabletten met verlengde afgifte

quetiapine

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter:

1. Wat is Seroquel XR en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. WAT IS SEROQUEL XR EN WAARVOOR WORDT DIT MIDDEL GEBRUIKT?

Seroquel XR bevat een stof die quetiapine wordt genoemd. Dit geneesmiddel behoort tot de groep van geneesmiddelen die antipsychotica worden genoemd. Seroquel XR kan worden gebruikt om verschillende ziekten te behandelen, zoals:

- Bipolaire depressie en ernstige depressieve episodes bij unipolaire depressie: u kunt zich verdrietig, depressief of schuldig voelen, energietekort, eetlustverlies of slaapproblemen hebben.
- Manie: u kunt zich zeer opgewonden, opgetogen, prikkelbaar, enthousiast of hyperactief voelen of een slecht inzicht hebben, agressief of verstorend zijn.
- Schizofrenie: u kunt dingen horen of voelen die er niet zijn, dingen geloven die niet waar zijn of zich ongewoon achterdochtig, angstig, verward, schuldig, gespannen of depressief voelen.

Als Seroquel XR wordt gebruikt voor ernstige depressieve episodes bij unipolaire depressie dan zal het gebruikt worden naast een ander geneesmiddel voor het behandelen van deze ziekte.

Zelfs als u zich beter voelt kan uw arts Seroquel XR aan u blijven voorschrijven.

2. WANNEER MAG U DIT MIDDEL NIET INNEMEN OF MOET U ER EXTRA VOORZICHTIG MEE ZIJN?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch (overgevoelig) voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U gebruikt één van de volgende geneesmiddelen:
 - sommige geneesmiddelen tegen HIV;
 - geneesmiddelen met azolen (tegen schimmelinfecties);
 - erytromycine of claritromycine (tegen infecties);

- nefazodon (tegen depressie).

Neem Seroquel XR niet als het bovenstaande op u van toepassing is. Raadpleeg bij twijfel uw arts of apotheker voordat u Seroquel XR inneemt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt als:

- U of iemand in uw familie problemen heeft of heeft gehad met het hart, bijvoorbeeld hartritmestoornissen, verzwakking van de hartspier of ontsteking van het hart of als u geneesmiddelen inneemt die invloed kunnen hebben op uw hartslag.
- U een lage bloeddruk heeft.
- U een beroerte heeft gehad, in het bijzonder als u op leeftijd bent.
- U problemen heeft met uw lever.
- U ooit een toeval (epileptische aanval) heeft gehad.
- U suikerziekte heeft of een risico heeft om suikerziekte te krijgen. In dat geval dient uw arts uw bloedsuikerspiegel te controleren gedurende uw gebruik van Seroquel XR.
- U weet dat u in het verleden een laag aantal witte bloedcellen heeft gehad (wel of niet veroorzaakt door andere geneesmiddelen).
- U een oudere patiënt bent die lijdt aan dementie (verlies van functies van de hersenen). Als dat zo is, moet u Seroquel XR niet innemen, omdat de groep van geneesmiddelen waartoe Seroquel XR behoort bij oudere patiënten met dementie het risico op een beroerte of in sommige gevallen het risico op overlijden kan verhogen.
- U of iemand in uw familie ooit last heeft gehad van vorming van bloedstolsels, omdat dit soort geneesmiddelen in verband is gebracht met de vorming van bloedstolsels.

Informeer uw arts onmiddellijk als u na het gebruik van Seroquel XR het volgende ervaart:

- Een combinatie van koorts, hevige spierstijfheid, zweten of een verlaagd niveau van bewustzijn (een ziekte die “maligne neurolepticasyndroom” wordt genoemd). Onmiddellijke medische behandeling kan nodig zijn.
- Ongecontroleerde bewegingen, in het bijzonder van uw gezicht of tong.
- Duizeligheid of een gevoel van hevige slaperigheid. Dit zou bij oudere patiënten het risico op verwonding door een ongeval (zoals vallen) kunnen verhogen.
- Toevallen (epileptische aanvallen).
- Een langdurige en pijnlijke erectie (priapisme).

Deze aandoeningen kunnen veroorzaakt worden door dit soort geneesmiddelen.

Informeer uw arts zo snel mogelijk als u het volgende heeft:

- Koorts, griepachtige verschijnselen, zere keel of een andere infectie, want dit kan het gevolg zijn van een zeer laag aantal witte bloedcellen, waardoor Seroquel XR mogelijk gestopt moet worden en/of een behandeling kan worden gegeven.
- Constipatie samen met aanhoudende buikpijn of constipatie die niet reageert op behandeling. Dit kan leiden tot een ernstigere blokkade van de darm.

Zelfmoordgedachten en verslechtering van uw depressie

Als u depressief bent kunt u soms gedachten hebben over zelfverwonding of zelfmoord. Deze gedachten kunnen toenemen bij het starten van een behandeling, omdat deze geneesmiddelen allemaal tijd nodig hebben voordat ze werken, normaal ongeveer twee weken, maar soms langer. Deze gedachten kunnen ook vaker voorkomen als u plotseling stopt met het innemen van uw geneesmiddel. U heeft waarschijnlijk meer kans op deze gedachten als u een jongvolwassene bent. Informatie uit klinische onderzoeken heeft laten zien dat jongvolwassenen, jonger dan 25 jaar, met depressie een verhoogd risico hebben op zelfmoordgedachten en/of zelfmoordgedrag.

Als u op enig moment gedachten over zelfverwonding of zelfmoord hebt, neem dan direct contact op met uw arts of ga direct naar het ziekenhuis.

Het kan helpen als u een vriend of familielid vertelt dat u zich depressief voelt en hen vraagt deze bijsluiter te lezen. U kunt hen vragen u te vertellen of zij denken dat uw depressie erger wordt of dat zij zich zorgen maken over veranderingen in uw gedrag.

Gewichtstoename

Gewichtstoename is gezien bij patiënten die Seroquel XR innemen. U en uw arts moeten regelmatig uw gewicht controleren.

Kinderen en jongeren

Seroquel XR dient niet gebruikt te worden bij kinderen en jongeren onder de 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Seroquel XR nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Gebruik Seroquel XR niet als u één van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- sommige geneesmiddelen tegen HIV;
- geneesmiddelen met azolen (tegen schimmelinfecties);
- erytromycine of claritromycine (tegen infecties);
- nefazodon (tegen depressie).

Informeer uw arts wanneer u één van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- geneesmiddelen tegen epilepsie (zoals fenytoïne of carbamazepine);
- geneesmiddelen tegen een hoge bloeddruk;
- barbituraten (tegen slapeloosheid);
- thioridazine of lithium (andere antipsychotische geneesmiddelen);
- geneesmiddelen die invloed hebben op uw hartslag, bijvoorbeeld middelen die een onbalans veroorzaken in elektrolyten (lage kalium- of magnesiumspiegels) zoals diuretica (plaspillen) of bepaalde antibiotica (middelen om infecties te behandelen).
- geneesmiddelen die constipatie kunnen veroorzaken.

Overleg eerst met uw arts voordat u stopt met één van uw geneesmiddelen.

Waarop moet u letten met eten, drinken en alcohol?

- Seroquel XR kan beïnvloed worden door voedsel en daarom dient u uw tabletten ten minste 1 uur voor een maaltijd in te nemen of voor het slapen gaan.
- Wees voorzichtig met de hoeveelheid alcohol die u drinkt, omdat de combinatie van Seroquel XR en alcohol u slaperig kan maken.
- Drink geen grapefruitsap als u Seroquel XR inneemt. Het kan de werking van het geneesmiddel beïnvloeden.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt. U mag Seroquel XR niet tijdens de zwangerschap innemen, tenzij dit is besproken met uw arts. Seroquel XR dient niet te worden gebruikt als u borstvoeding geeft.

De volgende symptomen die op ontwenning kunnen duiden, kunnen optreden bij pasgeboren baby's van moeders die Seroquel XR in het laatste trimester (laatste 3 maanden van hun zwangerschap) hebben gebruikt: trillen, stijve en/of zwakke spieren, slaperigheid, opwinding, ademhalingsproblemen en problemen met voeden. Als uw baby last krijgt van een van deze symptomen, neem dan contact op met uw arts.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Deze tabletten kunnen u slaperig maken. Bestuur geen voertuig en gebruik geen gereedschap of machines voordat u weet welk effect deze tabletten op u hebben.

Seroquel XR bevat lactose

Seroquel XR bevat lactose, een soort suiker. Indien uw arts u heeft verteld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, moet u contact opnemen met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

Effect van geneesmiddelen op urine testen

Als uw urine getest wordt op geneesmiddelen, kan u bij bepaalde test methodes door het gebruik van Seroquel een positief resultaat krijgen voor methadon of bepaalde medicijnen voor depressie, welke tricyclische antidepressiva (TCA's) worden genoemd, zelfs als u geen methadon of TCA's gebruikt. Als dit gebeurt kan een meer specifieke test worden uitgevoerd.

3. HOE NEEMT U DIT MIDDEL?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker. Uw arts zal uw startdosering bepalen. De onderhoudsbehandeling (dagelijkse dosis) zal afhangen van uw ziekte en behoeften en zal in het algemeen tussen de 150 mg en 800 mg zijn.

- Neem uw tabletten éénmaal daags in.
- Breek uw tabletten niet door, kauw er niet op en maal ze niet fijn.
- Slik uw tabletten in hun geheel door met water.
- Neem uw tabletten zonder voedsel in (ten minste 1 uur voor een maaltijd of voor het slapen gaan; uw arts zal u dit vertellen).
- Drink geen grapefruitsap als u Seroquel XR inneemt. Dit kan de werking van het geneesmiddel beïnvloeden.
- Stop niet met het innemen van uw tabletten zonder overleg met uw arts, ook al voelt u zich beter.

Gebruik bij leverproblemen

Als u leverproblemen heeft kan uw arts de dosis veranderen.

Gebruik bij oudere mensen

Als u op leeftijd bent kan uw arts de dosis veranderen.

Gebruik bij kinderen en jongeren

Seroquel XR dient niet gebruikt te worden bij kinderen en jongeren onder de 18 jaar.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u meer Seroquel XR heeft ingenomen dan uw arts u heeft voorgeschreven, dan kunt u zich slaperig en duizelig voelen en een abnormale hartslag hebben. Ga dan direct naar uw arts of naar het ziekenhuis in de buurt. Neem uw Seroquel XR tabletten mee.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u vergeten bent uw tabletten in te nemen, neem deze dan in zodra u het zich herinnert. Als het bijna tijd is voor uw volgende tablet, wacht daar dan op. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Als u plotseling stopt met de inname van Seroquel XR kunt u moeite hebben met slapen (slapeloosheid), u kunt misselijk zijn of u kunt last krijgen van hoofdpijn, diarree, overgeven, duizeligheid of prikkelbaarheid. Uw arts kan u adviseren om de dosering geleidelijk te verlagen voordat de behandeling gestopt wordt.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 mensen):

- duizeligheid (dat vallen tot gevolg kan hebben), hoofdpijn, droge mond;
- slaperigheid (dit kan na verloop van tijd verdwijnen wanneer u doorgaat met de inname van Seroquel XR) (kan vallen tot gevolg hebben);
- ontwenningsverschijnselen (verschijnselen die optreden wanneer u stopt met de inname van Seroquel XR), waaronder niet kunnen slapen (slapeloosheid), misselijkheid (nausea), hoofdpijn, diarree, overgeven, duizeligheid en prikkelbaarheid. Geleidelijk stoppen over een periode van ten minste 1 tot 2 weken wordt geadviseerd;
- gewichtstoename.
- ongewone spierbewegingen. Deze kunnen bestaan uit het moeilijk in beweging krijgen van spieren, trillen, rusteloosheid of spierstijfheid zonder pijn;
- veranderingen in de hoeveelheid van bepaalde vetten (triglyceriden en totaal cholesterol)

Vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 mensen):

- snelle hartslag;
- gevoel dat uw hart bonst, op hol slaat of overslaat;
- constipatie; geïrriteerde maag (indigestie);
- gevoel van zwakte;
- gezwollen armen of benen;
- verlaagde bloeddruk bij het opstaan. Hierdoor kunt u een duizelig gevoel hebben of flauwvallen (dat vallen tot gevolg kan hebben);
- verhoogd suikergehalte in het bloed;
- wazig zien;
- abnormale dromen en nachtmerries;
- meer honger hebben;
- prikkelbaar zijn;
- spraak- en taalstoornissen;
- zelfmoordgedachten en verslechtering van uw depressie;
- kortademigheid;
- braken (voornamelijk bij ouderen);
- koorts
- veranderingen in de hoeveelheid schildklierhormonen in uw bloed;
- verlaging van het aantal van bepaalde type bloedcellen;
- verhoging van het aantal leverenzymen gemeten in het bloed;
- verhoging van de hoeveelheid van het prolactinehormoon in het bloed. Verhogingen van het prolactinehormoon kan in zeldzame gevallen leiden tot het volgende:
 - bij mannen en vrouwen kunnen opgezwollen borsten ontstaan en onverwachts borstmelk produceren.
 - bij vrouwen kan de menstruatie uitblijven of onregelmatig worden .

Soms voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 100 mensen):

- toevallen of epileptische aanvallen;
- allergische reacties zoals bulten (striemen), zwelling van de huid en zwelling rond de mond;
- onaangenaam gevoel in de benen (rusteloze benen syndroom);
- moeilijk slikken;

- ongecontroleerde bewegingen, in het bijzonder van uw gezicht of tong;
- seksuele disfunctie;
- suikerziekte;
- verandering in elektrische activiteit van het hart te zien op het ECG (QT verlenging).
- een langzamer dan normale hartslag, die kan ontstaan bij het starten van de behandeling en die een verband kan hebben met een lage bloeddruk en flauwvallen;
- moeilijkheden bij het plassen;
- flauwvallen (dat vallen tot gevolg kan hebben);
- verstopte neus;
- verlaging van het aantal rode bloedcellen;
- verlaging van de hoeveelheid natrium in het bloed.

Zelden voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 1000 mensen):

- een combinatie van verhoogde lichaamstemperatuur (koorts), zweten, stijve spieren, zich heel slaperig voelen of flauwvallen (een ziekte die “maligne neurolepticasyndroom” wordt genoemd);
- gele verkleuring van de huid en de ogen (geelzucht);
- leverontsteking (hepatitis);
- een langdurige en pijnlijke erectie (priapisme);
- gezwollen borsten en onverwachte melkproductie (galactorroe);
- verstoorde menstruatie;
- vorming van bloedstolsels in de aderen, vooral in de benen (verschijnselen zijn onder andere zwelling, pijn en roodheid van het been), die via de bloedvaten in de longen terecht kunnen komen, wat pijn op de borst en ademhalingsmoeilijkheden veroorzaakt. Raadpleeg onmiddellijk een arts als u een of meer van deze verschijnselen opmerkt.
- wandelen, praten, eten of andere activiteiten terwijl u slaapt;
- verlaagde lichaamstemperatuur (hypothermie);
- ontsteking van de alveesklier;
- een aandoening (genaamd “metabool syndroom”) waarbij u mogelijk een combinatie van 3 of meer van het volgende heeft: een verhoging van vet rond uw buik, een verlaging van “goed cholesterol” (HDL-C), een verhoging van een type vet in uw bloed genaamd triglycerides, hoge bloeddruk en een verhoging van uw bloedsuiker;
- combinatie van koorts, griepachtige verschijnselen, zere keel of een andere infectie met een zeer laag aantal witte bloedcellen, een aandoening die agranulocytose wordt genoemd;
- darmverstopping;
- verhoging van creatininefosfokinase (een stof uit de spieren) in het bloed.

Zeer zelden voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10.000 mensen):

- ernstige huiduitslag, blaren, of rode vlekken op de huid;
- een ernstige allergische reactie (anafylaxie genaamd), die ademhalingsmoeilijkheden of shock kan veroorzaken;
- snelle zwelling van de huid, meestal rond de ogen, lippen en keel (angio-oedeem);
- een ernstige aandoening met blaren op de huid, mond, ogen en genitaliën (Stevens Johnson-syndroom);
- onjuiste uitscheiding van een hormoon dat het urine volume controleert;
- afbraak van spierweefsel en pijn in spieren (rhabdomyolyse);
- verslechtering van een al bestaande suikerziekte.

Niet bekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- huiduitslag met onregelmatige rode vlekken (erythema multiforme);
- ernstige, plotselinge allergische reactie, met als verschijnselen koorts en blaren op de huid en vervelling van de huid (toxische epidermale necrolyse);
- ontwenningsverschijnselen kunnen optreden bij pasgeboren baby's van moeders die Seroquel XR tijdens hun zwangerschap hebben gebruikt.

De groep van geneesmiddelen waartoe Seroquel XR behoort, kan hartritme problemen veroorzaken. Deze kunnen ernstig zijn en in ernstige gevallen fataal zijn.

Sommige bijwerkingen kunnen alleen worden vastgesteld als een bloedtest wordt afgenomen. Deze bijwerkingen kunnen bestaan uit veranderingen van de hoeveelheid van bepaalde vetten (triglyceriden en totaal cholesterol) of suiker in het bloed, veranderingen in de hoeveelheid schildklierhormonen in uw bloed, verhoogde leverenzymen, verlaging van bepaalde soorten bloedcel aantallen, verlaging van het aantal rode bloedcellen, verhoogd bloed creatinefosfokinase (een stof in de spieren), verlaagd natrium gehalte in het bloed en verhoging in het bloed van de hoeveelheid van een hormoon dat prolactine wordt genoemd. Verhoging van de hoeveelheid van het hormoon prolactine kan in zeldzame gevallen leiden tot het volgende:

- het opzwellen van de borsten en onverwachte melkproductie bij mannen en vrouwen;
- het uitblijven of onregelmatig worden van de menstruatie bij vrouwen.

Uw arts kan u vragen om van tijd tot tijd een bloedtest te laten doen.

Bijwerkingen bij kinderen en jongeren

Dezelfde bijwerkingen die bij volwassenen kunnen voorkomen kunnen ook bij kinderen en jongvolwassenen voorkomen.

De volgende bijwerkingen zijn vaker bij kinderen en jongvolwassenen waargenomen of zijn niet bij volwassenen waargenomen:

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 mensen):

- verhoging in het bloed van de hoeveelheid van een hormoon dat prolactine wordt genoemd. Verhoging van de hoeveelheid van het hormoon prolactine kan in zeldzame gevallen leiden tot het volgende:
 - het opzwellen van de borsten en onverwachte melkproductie bij jongens en meisjes;
 - het uitblijven of onregelmatig worden van de menstruatie bij meisjes;
- verhoogde eetlust;
- overgeven;
- ongewone spierbewegingen. Deze kunnen bestaan uit het moeilijk in beweging krijgen van spieren, trillen, rusteloosheid of spierstijfheid zonder pijn;
- verhoging van de bloeddruk.

Vaakvoorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 mensen):

- gevoel van zwakte, flauwvallen (dat vallen tot gevolg kan hebben);
- verstopte neus;
- prikkelbaar zijn.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V*](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. HOE BEWAART U DIT MIDDEL?

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit middel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.
- Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw

apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. INHOUD VAN DE VERPAKKING EN OVERIGE INFORMATIE

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is quetiapine. Seroquel XR tabletten bevatten 50 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg of 400 mg quetiapine (als quetiapinefumaraat).
- De andere stoffen in dit middel zijn:
Tabletkern: microkristallijne cellulose, natriumcitraat, lactosemonohydraat, magnesiumstearaat, hypromellose.
Tabletmhulling: hypromellose, macrogol, titaandioxide (E171). De 50 mg, 200 mg en 300 mg tabletten bevatten ook geel ijzeroxide (E172) en de 50 mg tabletten bevatten rood ijzeroxide (E172).

Hoe ziet Seroquel XR eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Alle tabletten met verlengde afgifte hebben een capsulevorm en zijn gemarkeerd met XR en de sterkte. De 50 mg tabletten zijn perzikkleurig; de 150 mg tabletten zijn wit; de 200 mg tabletten zijn geel; de 300 mg tabletten zijn lichtgeel en de 400 mg tabletten zijn wit.

Voor iedere sterkte zijn verpakkingen met 10, 30, 50, 60 of 100 tabletten geregistreerd. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

<[nationaal te implementeren]>

Dit geneesmiddel is geregistreerd in lidstaten van de EEA onder de volgende namen:

LAND	HANDELSNAAM
Oostenrijk	Seroquel XR
België	Seroquel XR
Cyprus	Seroquel XR
Tsjechië	Seroquel Prolong
Denemarken	Seroquel Prolong
Estland	Seroquel XR
Frankrijk	Xeroquel LP
Finland	Seroquel Prolong
Duitsland	Seroquel Prolong [®] 50mg Retardtabletten Seroquel Prolong [®] 150mg Retardtabletten Seroquel Prolong [®] 200mg Retardtabletten Seroquel Prolong [®] 300mg Retardtabletten Seroquel Prolong [®] 400mg Retardtabletten
Griekenland	Seroquel XR
Hongarije	Seroquel XR
IJsland	Seroquel Prolong
Ierland	Seroquel XR
Italië	Seroquel compresse a rilascio prolungato
Letland	Seroquel XR
Litouwen	Seroquel XR
Luxemburg	Seroquel XR
Malta	Seroquel XR
Nederland	Seroquel XR

Noorwegen	Seroquel Depot
Portugal	Seroquel SR
Roemenië	Seroquel XR
Slowakije	Seroquel XR
Slovenië	Seroquel SR
Spanje	Seroquel Prolong
Zweden	Seroquel Depot
Verenigd Koninkrijk	Seroquel XL

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/YYYY}.