

BIJLAGE I

**LIJST VAN FANTASIENAMEN, FARMACEUTISCHE VORMEN EN STERKTES VAN DE
GENEESMIDDELEN, TOEDIENINGSWEGEN EN HOUDERS VAN DE VERGUNNINGEN
VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN IN DE LIDSTATEN (EER)**

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiennaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
AT - Oostenrijk	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Wien Austria	Seroquel XR 50 mg – Retardtabletten	50 mg	Tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik
AT - Oostenrijk	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Wien Austria	Seroquel XR 150 mg – Retardtabletten	150 mg	Tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik
AT - Oostenrijk	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Wien Austria	Seroquel XR 200 mg – Retardtabletten	200 mg	Tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik
AT - Oostenrijk	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Wien Austria	Seroquel XR 300 mg – Retardtabletten	300 mg	Tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik
AT - Oostenrijk	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Wien Austria	Seroquel XR 400 mg – Retardtabletten	400 mg	Tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik
BE - België	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgium	Seroquel XR 50 mg, tabletten met verlengde afgifte	50 mg	Tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik
BE - België	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgium	Seroquel XR 150 mg, tabletten met verlengde afgifte	150 mg	Tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasienaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
BE - België	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgium	Seroquel XR 200 mg, tabletten met verlengde afgifte	200 mg	Tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik
BE - België	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgium	Seroquel XR 300 mg, tabletten met verlengde afgifte	300 mg	Tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik
BE - België	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgium	Seroquel XR 400 mg, tabletten met verlengde afgifte	400 mg	Tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik
CY - Cyprus	AstraZeneca UK Limited, Silk Road Business Park, Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA, United Kingdom	Seroquel XR 50 mg prolonged-release tablets	50 mg	Tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik
CY - Cyprus	AstraZeneca UK Limited, Silk Road Business Park, Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA, United Kingdom	Seroquel XR 200 mg prolonged-release tablets	200 mg	Tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik
CY - Cyprus	AstraZeneca UK Limited, Silk Road Business Park, Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA, United Kingdom	Seroquel XR 300 mg prolonged-release tablets	300 mg	Tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasienaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
CY - Cyprus	AstraZeneca UK Limited, Silk Road Business Park, Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA, United Kingdom	Seroquel XR 400 mg prolonged-release tablets	400 mg	Tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik
DE - Duitsland	AstraZeneca GmbH, Tinsdaler Weg 183, 22880 Wedel, Germany	Seroquel Prolong 50 mg Retardtabletten	50 mg	Tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik
DE - Duitsland	AstraZeneca GmbH, Tinsdaler Weg 183, 22880 Wedel, Germany	Seroquel Prolong 150 mg Retardtabletten	150 mg	Tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik
DE - Duitsland	AstraZeneca GmbH, Tinsdaler Weg 183, 22880 Wedel, Germany	Seroquel Prolong 200 mg Retardtabletten	200 mg	Tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik
DE - Duitsland	AstraZeneca GmbH, Tinsdaler Weg 183, 22880 Wedel, Germany	Seroquel Prolong 300 mg Retardtabletten	300 mg	Tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik
DE - Duitsland	AstraZeneca GmbH, Tinsdaler Weg 183, 22880 Wedel, Germany	Seroquel Prolong 400 mg Retardtabletten	400 mg	Tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik
DK – Denemarken	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Denmark	Seroquel Prolong 50 mg prolonged-release tablets	50 mg	Tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiennaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
DK - Denemarken	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Denmark	Seroquel Prolong 150 mg prolonged-release tablets	150 mg	Tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik
DK - Denemarken	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Denmark	Seroquel Prolong 200 mg prolonged-release tablets	200 mg	Tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik
DK - Denemarken	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Denmark	Seroquel Prolong 300 mg prolonged-release tablets	300 mg	Tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik
DK - Denemarken	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Denmark	Seroquel Prolong 400 mg prolonged-release tablets	400 mg	Tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik
EL - Griekenland	AstraZeneca S.A. 4 Theotokopoulou & Astronafton 151 25 Maroussi, Athens Greece	Seroquel XR 50 mg	50 mg	Tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik
EL - Griekenland	AstraZeneca S.A. 4 Theotokopoulou & Astronafton 151 25 Maroussi, Athens Greece	Seroquel XR 150 mg	150 mg	Tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik
EL - Griekenland	AstraZeneca S.A. 4 Theotokopoulou & Astronafton 151 25 Maroussi, Athens Greece	Seroquel XR 200 mg	200 mg	Tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiennaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
EL - Griekenland	AstraZeneca S.A. 4 Theotokopoulou & Astronafton 151 25 Maroussi, Athens Greece	Seroquel XR 300 mg	300 mg	Tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik
EL - Griekenland	AstraZeneca S.A. 4 Theotokopoulou & Astronafton 151 25 Maroussi, Athens Greece	Seroquel XR 400 mg	400 mg	Tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik
ES- Spanje	AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. C/ Serrano Galvache, 56 – Edificio Roble 28033 Madrid Spain	Seroquel Prolong 50 mg comprimidos de liberación prolongada	50 mg	Tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik
ES- Spanje	AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. C/ Serrano Galvache, 56 – Edificio Roble 28033 Madrid Spain	Seroquel Prolong 150 mg comprimidos de liberación prolongada	150 mg	Tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik
ES- Spanje	AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. C/ Serrano Galvache, 56 – Edificio Roble 28033 Madrid Spain	Seroquel Prolong 200 mg comprimidos de liberación prolongada	200 mg	Tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiennaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
ES- Spanje	AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. C/ Serrano Galvache, 56 – Edificio Roble 28033 Madrid Spain	Seroquel Prolong 300 mg comprimidos de liberación prolongada	300 mg	Tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik
ES- Spanje	AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. C/ Serrano Galvache, 56 – Edificio Roble 28033 Madrid Spain	Seroquel Prolong 400 mg comprimidos de liberación prolongada	400 mg	Tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik
FI - Finland	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Finland	Seroquel Prolong 50 mg depottabletti	50 mg	Tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik
FI - Finland	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Finland	Seroquel Prolong 150 mg depottabletti	150 mg	Tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik
FI - Finland	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Finland	Seroquel Prolong 200 mg depottabletti	200 mg	Tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik
FI - Finland	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Finland	Seroquel Prolong 300 mg depottabletti	300 mg	Tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik
FI - Finland	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Finland	Seroquel Prolong 400 mg depottabletti	400 mg	Tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiennaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
IS - IJsland	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Denmark	Seroquel Prolong	50 mg	Tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik
IS - IJsland	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Denmark	Seroquel Prolong	150 mg	Tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik
IS - IJsland	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Denmark	Seroquel Prolong	200 mg	Tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik
IS - IJsland	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Denmark	Seroquel Prolong	300 mg	Tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik
IS - IJsland	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Denmark	Seroquel Prolong	400 mg	Tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik
IE - Ierland	AstraZeneca UK Ltd 600 Capability Green Luton LU1 3LU United Kingdom	Seroquel XR 50 mg prolonged-release tablets	50 mg	Tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik
IE - Ierland	AstraZeneca UK Ltd 600 Capability Green Luton LU1 3LU United Kingdom	Seroquel XR 150 mg prolonged-release tablets	150 mg	Tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik
IE - Ierland	AstraZeneca UK Ltd 600 Capability Green Luton LU1 3LU United Kingdom	Seroquel XR 200 mg prolonged-release tablets	200 mg	Tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiennaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
IE - Ierland	AstraZeneca UK Ltd 600 Capability Green Luton LU1 3LU United Kingdom	Seroquel XR 300 mg prolonged-release tablets	300 mg	Tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik
IE - Ierland	AstraZeneca UK Ltd 600 Capability Green Luton LU1 3LU United Kingdom	Seroquel XR 400 mg prolonged-release tablets	400 mg	Tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik
LU - Luxemburg	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgium	Seroquel XR 50 mg prolonged-release tablets	50 mg	Tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik
LU - Luxemburg	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgium	Seroquel XR 150 mg prolonged-release tablets	150 mg	Tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik
LU - Luxemburg	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgium	Seroquel XR 200 mg prolonged-release tablets	200 mg	Tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik
LU - Luxemburg	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgium	Seroquel XR 300 mg prolonged-release tablets	300 mg	Tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik
LU - Luxemburg	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgium	Seroquel XR 400 mg prolonged-release tablets	400 mg	Tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasienaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
MT - Malta	AstraZeneca UK Ltd Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Seroquel XR 50 mg prolonged-release tablets	50 mg	Tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik
MT - Malta	AstraZeneca UK Ltd Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Seroquel XR 150 mg prolonged-release tablets	150 mg	Tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik
MT - Malta	AstraZeneca UK Ltd Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Seroquel XR 200 mg prolonged-release tablets	200 mg	Tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik
MT - Malta	AstraZeneca UK Ltd Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Seroquel XR 300 mg prolonged-release tablets	300 mg	Tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik
MT - Malta	AstraZeneca UK Ltd Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Seroquel XR 400 mg prolonged-release tablets	400 mg	Tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik
NL - Nederland	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE Zoetermeer The Netherlands	Seroquel XR 50 mg prolonged-release tablets	50 mg	Tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik
NL - Nederland	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE Zoetermeer	Seroquel XR 150 mg prolonged-release tablets	150 mg	Tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasienaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
	The Netherlands				
NL - Nederland	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE Zoetermeer The Netherlands	Seroquel XR 200 mg prolonged-release tablets	200 mg	Tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik
NL - Nederland	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE Zoetermeer The Netherlands	Seroquel XR 300 mg prolonged-release tablets	300 mg	Tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik
NL - Nederland	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE Zoetermeer The Netherlands	Seroquel XR 400 mg prolonged-release tablets	400 mg	Tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik
NO- Noorwegen	AstraZeneca AS, Hoffsveien 70B, (PO Box 200), 0319 Oslo, Norway	Seroquel Depot 50 mg depottabletter	50 mg	Tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik
NO- Noorwegen	AstraZeneca AS, Hoffsveien 70B, (PO Box 200), 0319 Oslo, Norway	Seroquel Depot 150 mg depottabletter	150 mg	Tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik
NO- Noorwegen	AstraZeneca AS, Hoffsveien 70B, (PO Box 200), 0319 Oslo, Norway	Seroquel Depot 200 mg depottabletter	200 mg	Tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik
NO- Noorwegen	AstraZeneca AS, Hoffsveien 70B, (PO Box 200), 0319 Oslo, Norway	Seroquel Depot 300 mg depottabletter	300 mg	Tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasienaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
NO- Noorwegen	AstraZeneca AS, Hoffsveien 70B, (PO Box 200), 0319 Oslo, Norway	Seroquel Depot 400 mg depottabletter	400 mg	Tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik
PL - Polen	AstraZeneca UK Limited, 15 Stanhope Gate, London W1K 1LN, UK	Seroquel XR	50 mg	Tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik
PL - Polen	AstraZeneca UK Limited, 15 Stanhope Gate, London W1K 1LN, UK	Seroquel XR	150 mg	Tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik
PL - Polen	AstraZeneca UK Limited, 15 Stanhope Gate, London W1K 1LN, UK	Seroquel XR	200 mg	Tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik
PL - Polen	AstraZeneca UK Limited, 15 Stanhope Gate, London W1K 1LN, UK	Seroquel XR	300 mg	Tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik
PL - Polen	AstraZeneca UK Limited, 15 Stanhope Gate, London W1K 1LN, UK	Seroquel XR	400 mg	Tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik
PT - Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7 Valejas 2745-663 Barcarena Portugal	Seroquel SR	50 mg	Tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasienaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
PT - Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7 Valejas 2745-663 Barcarena Portugal	Seroquel SR	150 mg	Tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik
PT - Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7 Valejas 2745-663 Barcarena Portugal	Seroquel SR	200 mg	Tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik
PT - Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7 Valejas 2745-663 Barcarena Portugal	Seroquel SR	300 mg	Tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik
PT - Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7 Valejas 2745-663 Barcarena Portugal	Seroquel SR	400 mg	Tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik
SE - Zweden	AstraZeneca AB AstraZeneca Sverige SE-151 85 Södertälje Sweden	Seroquel Depot 50 mg depottabletter	50 mg	Tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik
SE - Zweden	AstraZeneca AB AstraZeneca Sverige SE-151 85 Södertälje Sweden	Seroquel Depot 150 mg depottabletter	150 mg	Tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasienaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
SE - Zweden	AstraZeneca AB AstraZeneca Sverige SE-151 85 Södertälje Sweden	Seroquel Depot 200 mg depottabletter	200 mg	Tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik
SE - Zweden	AstraZeneca AB AstraZeneca Sverige SE-151 85 Södertälje Sweden	Seroquel Depot 300 mg depottabletter	300 mg	Tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik
SE - Zweden	AstraZeneca AB AstraZeneca Sverige SE-151 85 Södertälje Sweden	Seroquel Depot 400 mg depottabletter	400 mg	Tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik

BIJLAGE II

**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN EN DE BIJSLUITER, OPGESTELD
DOOR HET EUROPEES GENEESMIDDELENBUREAU**

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

SAMENVATTING VAN DE WETENSCHAPPELIJKE BEOORDELING VAN SEROQUEL XR EN AANVERWANTE NAMEN (zie bijlage I)

Quetiapine is een atypisch antipsychoticum dat samen met zijn actieve metaboliet – norquetiapine – met verscheidene neurotransmitterreceptoren reageert. Zoals ook voor andere antipsychotica geldt, is het exacte werkingsmechanisme van quetiapine niet bekend, maar men veronderstelt dat de combinatie van receptorantagonisme met een hogere selectiviteit voor serotonine 5HT₂- dan voor dopamine D₂-receptoren bijdraagt aan de psychotrope werking en stemmingsstabiliserende eigenschappen.

Seroquel (quetiapinefumaraat), tabletten met verlengde afgifte (XR) en een sterkte van 50 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg en 400 mg, is via wederzijdse erkenning en decentrale procedures in de Europese Unie toegelaten voor de volgende indicaties:

- behandeling van schizofrenie, met inbegrip van de preventie van recidieven bij stabiele schizofrene patiënten die een onderhoudsbehandeling met Seroquel XR krijgen,
- behandeling van matige tot ernstige manische episodes bij bipolaire stoornis,
- behandeling van ernstige depressieve episodes bij bipolaire stoornis,
- preventie van een recidief bij patiënten met een bipolaire stoornis, bij wie een manische of depressieve episode op behandeling met quetiapine reageerde.

Een aanvraag voor een type II-wijziging van de bewoordingen van de vergunning voor het in de handel brengen van Seroquel XR (NL/H/156/08-011/II/058) die door de houder van de handelsvergunning (MAH), Astra Zeneca AB, via een wederzijdse-erkenningsprocedure (MRP) werd ingediend, bestaande uit het opnemen van behandeling van terugkerende episodes bij patiënten met een depressieve stoornis ('major depressive disorder', MDD), met uitsluiting van het gebruik als initiële behandeling en toegepast indien patiënten niet adequaat met andere antidepressiva kunnen worden behandeld, werd op 15 mei 2009 door alle betrokken lidstaten verworpen.

Op 22 mei 2009 gaf de houder van de handelsvergunning de aanzet tot een verwijzingsprocedure krachtens artikel 6, lid 13, van Verordening (EG) nr. 1084/2003 van de Commissie, waarbij het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) werd verzocht om in overweging te nemen of het aangewezen is om Seroquel XR in een dosering van 50–300 mg/dag te gaan gebruiken bij patiënten met een depressieve stoornis, met uitsluiting van het gebruik als initiële behandeling en toegepast indien patiënten niet adequaat met andere antidepressiva kunnen worden behandeld.

Het CHMP beoordeelde nogmaals de gegevens die door de houder van de handelsvergunning werden overgelegd bij de aanvraag voor een type II-wijziging via wederzijdse erkenning, alsmede de aanvullende informatie die door de houder van de handelsvergunning tijdens deze verwijzingsprocedure schriftelijk en in mondelinge toelichtingen werd gegeven.

Werkzaamheid

De houder van de handelsvergunning overlegde zes studies waarin quetiapine als monotherapie werd gegeven en twee studies waarin het als add-on behandeling werd gebruikt.

In vijf placebogecontroleerde monotherapiestudies (inclusief een studie bij oudere patiënten) werden de effecten van quetiapine aangetoond bij een niet-ingeperkte groep van patiënten met een depressieve stoornis. De twee studies waarin quetiapine als add-on behandeling werd gegeven aan patiënten die onvoldoende hadden gereageerd op ten minste één initieel antidepressivum, lieten statistisch en klinische relevante effecten voor quetiapine zien in vergelijking met placebo. In de studie waarin de preventie van recidieven werd onderzocht (monotherapie) en die eveneens bij een niet-ingeperkte groep van patiënten met een depressieve stoornis werd gedaan, maar na een ongeblindeerde behandeling van 14 tot 26 weken, werden de responders gerandomiseerd naar voortzetting van de behandeling met quetiapine of placebo gedurende maximaal 52 weken; er werden significante en klinisch relevante resultaten gezien ten gunste van de actieve behandeling.

Het CHMP was op basis van de beschikbare gegevens en nadere raadpleging van de adviesgroep inzake klinische neurowetenschap (SAG-CNS) van mening dat de werkzaamheid bij de therapeutische indicatie die door de houder van de handelsvergunning werd aangevraagd, dat wil zeggen monotherapie bij patiënten met recidiverende episodes van een depressieve stoornis die niet adequaat met andere antidepressiva kunnen worden behandeld, niet expliciet is onderzocht in de studies die zijn uitgevoerd. De doelpopulatie werd niet onderzocht in de placebogecontroleerde monotherapiestudies, terwijl het door het potentieel betere veiligheidsprofiel van de andere antidepressiva uitgesloten was dat er bij de geclaimde indicatie een positieve balans tussen de werkzaamheid en veiligheid zou bestaan.

Desalniettemin was het CHMP van mening dat ondersteunend, indirect bewijs het aannemelijk maakt dat een effect kan worden verwacht als een of twee antidepressiva momenteel falen of eerder hebben gefaald (ontoereikende respons of onverdraagbaarheid). Om deze reden werd het potentiële voordeel van quetiapine als add-on behandeling in overweging genomen.

Er was een positieve balans tussen de werkzaamheid op korte termijn die in de twee add-on studies werd aangetoond bij patiënten met een inadequate respons op initiële monotherapie met een antidepressivum en het reeds bekende veiligheidsprofiel van quetiapine. Het CHMP stemde bovendien in met extrapolatie van de gegevens uit de monotherapiestudie waarin de preventie van recidieven werd onderzocht, hoewel het erkende dat er geen gegevens waren over de werkzaamheid op de lange termijn voor quetiapine als add-on behandeling.

Het CHMP kwam tot de conclusie dat het gebruik van quetiapine als toegevoegde behandeling van ernstige depressieve episodes bij patiënten met een depressieve stoornis die suboptimaal hebben gereageerd op monotherapie met een antidepressivum potentieel voordeel biedt.

Veiligheid

Het veiligheidsprofiel bleek bij patiënten met een depressieve stoornis consistent met het reeds bekende veiligheidsprofiel van quetiapine bij andere indicaties.

De kortdurende monotherapiestudies lieten zien dat het aantal bijwerkingen en het percentage uitvallers bij de patiënten die met quetiapine waren behandeld, hoger was dan bij de controlepersonen die actieve medicatie – de selectieve serotonineheropnameremmer duloxetine en escitalopram – kregen. De bijwerkingen die het vaakst met quetiapine werden gezien, waren een droge mond, sedatie en slaperigheid, terwijl misselijkheid en hoofdpijn vaker werden gezien bij de patiënten die de actieve controlemedicatie kregen.

Bij oudere patiënten was het algehele veiligheidsprofiel gelijk aan dat bij jongere, volwassen patiënten, zij het dat de frequentie van slaperigheid, duizeligheid en extrapiramidale symptomen hoger was.

Er bestaan geen met actieve medicatie gecontroleerde gegevens over de veiligheid op de lange termijn bij patiënten met een depressieve stoornis, en de placebogecontroleerde, gerandomiseerde gegevens over patiënten die met de medicatie stopten zijn van beperkte waarde, omdat het aantal patiënten in de loop der tijd lager werd. Desalniettemin was het CHMP van mening dat het bijwerkingenpatroon in de gerandomiseerde fase van deze studie gelijk is aan het patroon dat in de kortdurende studies wordt gezien.

Het CHMP kwam tot de conclusie dat het veiligheidsprofiel voor quetiapine als add-on behandeling in kortdurende studies gelijk was aan het profiel dat voor monotherapie is aangetoond. Het Comité was echter van mening dat het noodzakelijk is dat een add-on behandeling op de lange termijn veilig is, gezien het grote aantal mogelijke combinaties en de potentiële veiligheidsproblemen die bij langdurige behandeling zijn geïdentificeerd (d.w.z. metabole veranderingen en gebeurtenissen die met extrapiramidale symptomen verband houden). Het CHMP besloot dat de potentiële veiligheidsproblemen op de lange termijn zouden kunnen worden aangepakt door de waarschuwingen in de productinformatie te actualiseren en door in de reeds lopende en nieuwe veiligheidsonderzoeken

na toelating (PASS) gegevens te verzamelen en die in het bijgewerkte risicomanagementplan op te nemen.

Op basis van het bovenstaande wordt de risico-batenverhouding positief geacht voor Seroquel XR als toegevoegde behandeling van ernstige depressieve episodes bij patiënten met een depressieve stoornis, die suboptimaal hebben gereageerd op initiële monotherapie met een antidepressivum, krachtens de voorwaarden van de handelsvergunning.

REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN EN BIJSLUITER

Overwegende dat

- het Comité de verwijzing voor Seroquel (XR) en aanverwante namen die door de houder van de handelsvergunning krachtens artikel 6, lid 13, van Verordening (EG) nr. 1084/2003 van de Commissie werd opgestart, heeft bestudeerd (zie bijlage I);
- het CHMP in overweging heeft genomen of het aangewezen is om Seroquel XR in een dosering van 50–300 mg/dag te gaan gebruiken bij patiënten met een depressieve stoornis, met uitsluiting van het gebruik als initiële behandeling en toegepast indien patiënten niet adequaat met andere antidepressiva kunnen worden behandeld;
- het Comité alle beschikbare gegevens over de veiligheid en werkzaamheid van quetiapine die werden overgelegd, heeft bestudeerd;
- het CHMP van mening was dat voor quetiapine als add-on behandeling relevante effecten zijn aangetoond bij patiënten die op ten minste één antidepressivum niet reageren; en het Comité tot de conclusie kwam dat het acceptabel is om de gegevens over onderhoudsbehandeling uit de monotherapiestudies te extrapoleren, ondanks het feit dat er geen gegevens zijn over de werkzaamheid op de lange termijn;
- het CHMP tevens concludeerde dat de potentiële veiligheidsproblemen op de lange termijn (met name metabole veranderingen, gebeurtenissen die met extrapiramidale symptomen verband houden), met inbegrip van de mogelijke combinaties van quetiapine als toegevoegde behandeling, ondanks het feit dat er geen gegevens bestaan over de veiligheid op de lange termijn, adequaat kunnen worden aangepakt door in de reeds lopende en nieuwe veiligheidsonderzoeken na toelating gegevens te verzamelen en die in het bijgewerkte risicomanagementplan op te nemen;
- het CHMP bij bestudering van het veiligheidsprofiel van Seroquel verder tot de conclusie kwam dat de risico-batenverhouding positief is voor Seroquel XR als add-on behandeling van ernstige depressieve episodes bij patiënten met een depressieve stoornis die suboptimaal hebben gereageerd op initiële monotherapie met een antidepressivum;
- het CHMP van mening was dat in de productinformatie van quetiapine zou moeten worden vermeld dat er tot dusver geen langetermijngegevens bestaan over quetiapine als toegevoegde behandeling van ernstige depressieve episodes bij patiënten met een depressieve stoornis, die suboptimaal hebben gereageerd op initiële monotherapie met een antidepressivum en het Comité daarom aanraadde om de betreffende rubrieken van de Samenvatting van de productkenmerken en bijsluiter te wijzigen,

adviseert het CHMP om de wijziging toe te laten van de handelsvergunning(en) voor Seroquel XR en aanverwante namen (zie bijlage I), waarvoor de Samenvatting van de productkenmerken en bijsluiter in bijlage III zijn vastgelegd, overeenkomstig de voorwaarden die in bijlage IV worden beschreven.

BIJLAGE II

**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 een 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, waaronder
 - voorkomen van een recidief bij stabiele schizofrene patiënten die een onderhoudsbehandeling met Seroquel XR krijgen.
- behandeling van bipolaire stoornis:
 - Voor de behandeling van matige tot ernstige manische episodes bij bipolaire stoornis
 - Voor de behandeling van depressieve episodes bij bipolaire stoornis
 - Ter voorkoming van een recidief bij patiënten met bipolaire stoornis, bij patiënten die voor een manische of depressieve episode reageerden op behandeling met quetiapine.
- add-on behandeling van depressieve episodes bij patiënten met unipolaire depressie (Major Depressive Disorder; MDD) die een suboptimale respons hebben gehad op monotherapie van een antidepressivum (zie rubriek 5.1). Voorafgaand aan het initiëren van een behandeling moeten klinici het veiligheidsprofiel van 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, echter indien klinisch noodzakelijk kan de dosis verhoogd worden tot 800 mg per dag. De dosis dient te worden getitreerd tot het gewoonlijk werkzame dosisbereik van 400 tot 800 mg/dag, afhankelijk van de klinische respons en de verdraagbaarheid bij de individuele patiënt. Voor onderhoudsbehandeling bij schizofrenie is het niet nodig om de dosering aan te passen.

Voor de behandeling van depressieve episodes bij bipolaire stoornis

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

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

Ter voorkoming van een recidief bij patiënten met een bipolaire stoornis

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

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

Bij oudere patiënten met 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.

Kinderen en adolescenten:

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

Gestoorte nierfunctie:

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

Gestoorte leverfunctie:

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

4.3 Contra-indicaties

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

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Omdat Seroquel XR is geïndiceerd voor de behandeling van schizofrenie, bipolaire stoornis en als add-on behandeling bij depressieve episodes bij patiënten met MDD, 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 is niet vastgesteld bij add-on therapie, maar langetermijnwerkzaamheid en veiligheid zijn wel vastgesteld bij volwassen patiënten bij monotherapie (zie rubriek 5.1).

Kinderen en adolescenten (10 tot 17 jaar):

Seroquel XR wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en adolescenten onder de 18 jaar, omdat er onvoldoende gegevens zijn om het gebruik bij deze patiënten te ondersteunen. Klinische studies met Seroquel hebben aangetoond dat in aanvulling op het bekende veiligheidsprofiel zoals vastgesteld voor

volwassenen (zie rubriek 4.8), bepaalde bijwerkingen met een hogere frequentie optreden bij kinderen en adolescenten in vergelijking tot volwassenen (verhoogde eetlust, verhogingen van serum prolactine en extrapiramidale symptomen) en er is één bijwerking geconstateerd die niet eerder in studies met volwassenen was gezien (verhoogde bloeddruk). Veranderingen in schildklierfunctietesten zijn ook waargenomen bij kinderen en adolescenten.

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

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

Suicide/suïcidale gedachten of verergering van de aandoening:

Depressie wordt geassocieerd met een verhoogd risico op suïcidale gedachten, zelfverwonding en suïcide (aan suïciderelateerde voorvallen). Dit risico blijft bestaan tot een significante remissie optreedt. Omdat het mogelijk is dat gedurende de eerste paar weken of langer geen verbetering optreedt, moeten patiënten zeer goed gevolgd worden tot een dergelijke verbetering 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 suïciderelateerde gebeurtenissen na het abrupt stoppen van de quetiapinebehandeling als gevolg van de bekende risicofactoren voor de ziekte die behandeld wordt.

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

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

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

In korteretermijn placebogecontroleerde klinische studies bij patiënten met depressieve episodes bij bipolaire stoornis werd een verhoogd risico op suïciderelateerde 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 suïciderelateerde gebeurtenissen waargenomen bij jongvolwassenen (jonger dan 25 jaar) van 2,1% (3/144) voor quetiapine en 1,3% (1/75) voor placebo.

Extrapiramidale symptomen:

In placebogecontroleerd klinisch onderzoek bij volwassenen was quetiapine geassocieerd met een verhoogde incidentie van extrapiramidale symptomen (EPS) ten opzichte van placebo bij patiënten die

behandeld werden voor depressieve episodes bij bipolaire stoornis en unipolaire depressie (zie rubriek 4.8 en 5.1).

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

Tardieve dyskinesie:

Indien symptomen of tekenen van tardieve dyskinesie optreden, dient een reductie van de dosis of het stopzetten van de therapie met Seroquel XR 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 met bipolaire depressie en patiënten met depressieve episodes bij MDD 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 stoppen van de behandeling kan worden overwogen.

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

Cardiovasculair:

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

Convulsies:

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

Maligne neurolepticasyndroom:

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

Ernstige neutropenie:

In klinische studies met quetiapine is soms ernstige neutropenie (neutrofielen-aantal $<0,5 \times 10^9/l$) gemeld. De meeste gevallen van ernstige neutropenie zijn opgetreden binnen een aantal maanden na de start van de therapie met quetiapine. Er was geen aanwijsbare relatie met de dosis. Post-marketing gegevens laten zien dat de leukopenie en/of neutropenie verdwijnt na staken van de therapie met quetiapine. Mogelijke risicofactoren voor neutropenie zijn een pre-existerende lage telling van witte bloedcellen en een voorgeschiedenis van door geneesmiddelen geïnduceerde neutropenie. Er moet gestopt worden met quetiapine bij patiënten met een neutrofielen-aantal $<1,0 \times$

10⁹/l. Patiënten moeten geobserveerd worden op signalen en symptomen van infectie en het neutrofielen-aantal moet gevolgd worden (totdat dit boven 1,5 x 10⁹/l is) (zie rubriek 5.1).

Interacties:

Zie ook rubriek 4.5.

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

Gewicht:

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

Hyperglykemie:

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

Lipiden:

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

Metabool risico:

Vanwege de aantoonbare veranderingen in gewicht, bloedglucose (zie hyperglykemie) en lipiden waargenomen in klinische studies, bestaat er een kans op verslechtering van het metabole risicoprofiel bij individuele patiënten, dat op een klinisch verantwoorde wijze behandeld dient te worden (zie ook rubriek 4.8).

QT-verlenging:

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

Staken van de therapie:

Acute 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:

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

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

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

Dysfagie:

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

Veneuze trombo-embolie:

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

Aanvullende informatie:

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

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 Seroquel XR met voorzichtigheid te worden gebruikt in combinatie met andere centraal werkende (genees)middelen en alcohol.

Cytochroom P450 (CYP) 3A4 is het enzym dat primair verantwoordelijk is voor het cytochroom P450-gemedieerde metabolisme van quetiapine. In een interactiestudie met gezonde vrijwilligers veroorzaakte gelijktijdige toediening van quetiapine (25 mg dosering) met ketoconazol, een CYP3A4 remmer, een 5- tot 8-voudige stijging van de AUC van quetiapine. Op grond hiervan wordt gelijktijdig gebruik van quetiapine met CYP3A4 remmers 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 Seroquel XR zou kunnen beïnvloeden. Gelijktijdige toediening van quetiapine en fenytoïne (een andere inductor van microsomale enzymen) leidde tot een sterk verhoogde klaring van quetiapine met circa 450%. Bij patiënten die een leverenzyminductor krijgen, dient de behandeling met Seroquel XR alleen gestart te worden indien de behandelend arts van oordeel is dat de voordelen van Seroquel XR opwegen tegen de risico's van het staken van de leverenzyminductor. Het is belangrijk dat elke verandering van de inductor geleidelijk plaatsvindt en indien nodig, vervangen wordt door een niet-inductor (bijvoorbeeld natriumvalproaat) (zie ook rubriek 4.4).

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

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

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

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

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

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

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

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

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

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

De meest gemelde bijwerkingen van quetiapine zijn slaperigheid, duizeligheid, droge mond, lichte asthenie, obstipatie, tachycardie, orthostatische hypotensie en dyspepsie.

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

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

De frequenties van de bijwerkingen zijn als volgt gerangschikt: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $<1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $<1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$) en zeer zelden ($<1/10.000$).	
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>	
Vaak:	Leukopenie ¹
Soms:	Eosinofilie, trombocytopenie
Onbekend:	Neutropenie ¹
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	
Soms:	Overgevoeligheid
Zeer zelden:	Anafylactische reactie ⁶
<i>Endocriene aandoeningen</i>	
Vaak:	Hyperprolactinemie ¹⁶
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>	
Vaak:	Verhoogde eetlust
Zeer zelden:	Diabetes mellitus ^{1,5,6}
<i>Psychische stoornissen</i>	
Vaak:	Abnormale dromen en nachtmerries Suïcidale ideatie en suïcidaal gedrag ²⁰
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	
Zeer vaak:	Duizeligheid ^{4, 17} , slaperigheid ^{2, 17} , hoofdpijn
Vaak:	Syncope ^{4, 17} Extrapiramidale symptomen ^{1, 21} , dysartrie
Soms:	Convulsie ¹ , Rusteloze-benen- syndroom, tardieve dyskinesie ^{1, 6}
<i>Hartaandoeningen</i>	
Vaak:	Tachycardie ⁴
<i>Oogaandoeningen</i>	
Vaak:	Wazig zien
<i>Bloedvataandoeningen</i>	
Vaak:	Orthostatische hypotensie ^{4, 17}
Zelden:	Veneuze trombo-embolie ¹
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>	
Vaak:	Rhinitis
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i>	
Zeer vaak:	Droge mond
Vaak:	Obstipatie, dyspepsie
Soms:	Dysfagie ⁸
<i>Lever- en galaandoeningen</i>	
Zelden:	Jaundice ⁶

<i>Zeer zelden:</i>	Hepatitis ⁶
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	
<i>Zeer zelden:</i>	Angiooedeem ⁶ , Stevens-Johnson-syndroom ⁶
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>	
<i>Zelden:</i>	Priapisme, gallactorroe
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	
<i>Zeer vaak:</i>	Ontwenningverschijnselen (na staken van de therapie) ^{1, 10}
<i>Vaak:</i>	Milde asthenie, perifeer oedeem, prikkelbaarheid
<i>Zelden:</i>	Maligne neurolepticasyndroom ¹
<i>Onderzoeken</i>	
<i>Zeer vaak:</i>	Verhoging van serumtriglyceridewaarden ¹¹ Verhoging van total cholesterol (voornamelijk LDL cholesterol) ¹² , verlaging van HDL cholesterol ¹⁸ , gewichtstoename ⁹
<i>Vaak:</i>	Verhoging van serumtransaminases (ALT, AST) ³ , afname van het aantal neutrofielen, bloedglucose verhoogd tot hyperglykemische waarden ⁷
<i>Soms:</i>	Verhoging van gamma-GT-waarden ³ , afname van het aantal bloedplaatjes ¹⁴ , QT-verlenging ^{1,13, 19}
<i>Zelden:</i>	Verhoging van bloedcreatinefosfokinase ¹⁵

- (1) Zie rubriek 4.4.
- (2) Slaperigheid kan ook voorkomen, meestal gedurende de eerste twee behandelingsweken, maar verdwijnt in het algemeen bij voortzetting van de therapie met quetiapine.
- (3) Asymptomatische verhogingen van serumtransaminase (ALT, AST) of gamma-GT-waarden zijn waargenomen bij enkele patiënten die quetiapine kregen toegediend. Deze verhogingen waren gewoonlijk reversibel bij voortzetten van behandeling met quetiapine.
- (4) Zoals met andere antipsychotica met 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) Exacerbatie van latente diabetes is in zeer zeldzame gevallen gemeld.
- (6) De berekening van de frequentie van deze bijwerkingen zijn alleen betrokken uit postmarketing gegevens van Seroquel.
- (7) Nuchter bloedglucose ≥ 126 mg/dl (≥ 7 mmol/l) of een niet nuchter bloedglucose ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) bij ten minste 1 bepaling.
- (8) Een toename in het optreden van dysfagie bij quetiapine ten opzichte van placebo werd alleen waargenomen in de klinische studies naar bipolaire depressie.
- (9) Gebaseerd op >7% toename in lichaamsgewicht ten opzichte van de uitgangswaarde. Komt voornamelijk voor in de eerste weken van de behandeling.
- (10) De volgende ontwenningverschijnselen zijn het meest frequent waargenomen bij acute placebogecontroleerde, monotherapie klinische studies, waarin ontwenningverschijnselen geëvalueerd werden: slapeloosheid, misselijkheid, hoofdpijn, diarree, braken, duizeligheid en prikkelbaarheid. De incidentie van deze verschijnselen was significant afgenomen 1 week na beëindiging van de therapie.
- (11) Triglyceriden ≥ 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.
- (12) 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).
- (13) Zie tekst hieronder.
- (14) Bloedplaatjes $\leq 100 \times 10^9/l$ bij ten minste 1 bepaling.

- (15) Gebaseerd op bijwerkingenrapportages vanuit klinisch onderzoek van bloed creatine fosfokinase verhoging niet geassocieerd met maligne neurolepticasyndroom.
- (16) Prolactinespiegels (patiënten >18 jaar): >20 µg/l (>869,56 pmol/l) bij mannen; >30µg/l (≥1304,34 pmol/l) bij vrouwen op elk tijdstip.
- (17) Kan leiden tot vallen.
- (18) HDL-cholesterol: mannen <40 mg/dl (1,025 mmol/l); vrouwen <50 mg/dl (1,282 mmol/l).
- (19) Incidentie van patiënten met een QTc-verschuiving van <450 ms tot ≥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.
- (20) Gevallen van suïcidale ideatie en suïcidaal gedrag zijn gemeld tijdens Seroquel XR therapie of kort na het stoppen van de behandeling (zie rubrieken 4.4 en 5.1).
- (21) Zie rubriek 5.1.

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

Therapie met quetiapine werd geassocieerd met kleine dosisgerelateerde verlagingen van schildklierhormoonspiegels, met name totaal T₄ en vrij T₄. De vermindering in totaal en vrij T₄ was het grootst in de eerste 2 tot 4 weken van de behandeling met Seroquel, zonder verdere verlaging gedurende langetermijnbehandeling. In bijna alle gevallen leidde het staken van de therapie met Seroquel tot een omkering van het effect op totaal en vrij T₄, onafhankelijk van de duur van de behandeling. Kleinere dalingen van totaal T₃ en 'reverse' T₃ waren alleen zichtbaar bij hogere doses. Spiegels van het thyroxine-bindende globuline (TBG) waren onveranderd, en in het algemeen werd geen reciproque toename in thyrotropine ('thyroid stimulating hormone', TSH) waargenomen. Er zijn geen aanwijzingen dat Seroquel klinisch relevante hypothyroidie veroorzaakt.

Kinderen en adolescenten (10 tot 17 jaar)

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

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

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

*Ze*er vaak: Verhoogde eetlust

Onderzoeken

*Ze*er vaak: Verhogingen van prolactine¹, verhogingen van bloeddruk²

Zenuwstelselaandoeningen

*Ze*er vaak: Extrapiramidale symptomen³

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

*Va*ak: Prikkelbaarheid⁴

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

4.9 Overdosering

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

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

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

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

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

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme:

Quetiapine is een atypisch antipsychoticum. Quetiapine en de actieve menselijke plasma-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. Norquetiapine vertoont bovendien een hoge affiniteit voor de norepinefrine transporter (NET). Quetiapine en norquetiapine hebben ook een hoge affiniteit voor histaminerge en voor adrenerge α_1 -receptoren, met een lagere affiniteit voor adrenerge α_2 - en serotonine 5HT_{1A} receptoren. Quetiapine heeft geen merkbare affiniteit voor muscarine- of voor benzodiazepinereceptoren.

Farmacodynamische effecten:

Quetiapine is werkzaam in testen voor antipsychotische activiteit, zoals geconditioneerde vermijding ('conditioned avoidance'). Zoals uit gedragsmetingen en elektrofysiologische metingen bleek, blokkeert quetiapine ook de werking van dopamine-agonisten, terwijl het de dopamine-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 geneesmiddelnáve 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-durende placebogecontroleerd onderzoek bij patiënten die voldeden aan de DSM-IV criteria voor schizofrenie en in een actief gecontroleerde switch studie van Seroquel met directe afgifte naar Seroquel XR in de poliklinische situatie bij klinisch stabiele patiënten.

De primaire uitkomst variabele in het placebogecontroleerde onderzoek was verandering van de nulmeting tot de uiteindelijke beoordeling in de totale PANSS score. Seroquel XR 400 mg/dag, 600 mg/dag en 800 mg/dag vertoonden statistisch significante verbeteringen in psychotische symptomen vergeleken met placebo. De grootte van het effect van de 600 en 800 mg dosering lag hoger dan van de 400 mg dosering.

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

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

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

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

Twee studies naar de preventie van recidieven evalueerden quetiapine in combinatie met stemmingsstabilisatoren bij patiënten met manische, depressieve of gemengde stemmings-episodes. De combinatietherapie met quetiapine was superieur aan monotherapie met stemmingsstabilisatoren in het verlengen van de tijd tot een recidief van een stemmingsstoornis (manisch, depressief of gemengd). Quetiapine werd twee keer per dag gegeven, tot een totaal van 400 mg tot 800 mg per dag als combinatietherapie met lithium of valproaat.

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

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 is 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 gelijk aan die bij placebo (schizofrenie: 7,8% voor quetiapine en 8,0% voor placebo; bipolaire manie: 11,2% voor quetiapine en 11,4% voor placebo). Hogere aantallen extrapiramidale symptomen zijn waargenomen bij patiënten behandeld met quetiapine vergeleken met placebobebehandelde 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, was de incidentie van de individuele bijwerkingen (bv. acathisie, extrapiramidale stoornis, tremor, dyskinesie, dystonie, rusteloosheid, ongewenste spiercontracties, psychomotorische hyperactiviteit en spierstijfheid) over het algemeen laag was en in geen enkele behandelgroep boven de 4% uitkwam.

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

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

Kinderen en adolescenten (10 tot 17 jaar)

De werkzaamheid en veiligheid van Seroquel was onderzocht in een 3-weken-durende placebogecontroleerde studie voor de behandeling van manie (n=284 patiënten uit de VS, 10-17 jaar). Ongeveer 45% van deze groep patiënten had aanvullend de diagnose ADHD. Daarnaast was een 6-

weken-durende placebogecontroleerde studie voor de behandeling van schizofrenie (n=222 patiënten, 13-17 jaar) uitgevoerd. In beide studies zijn patiënten waarvan bekend was dat ze niet reageren op Seroquel uitgesloten. De behandeling met Seroquel werd gestart met 50 mg/dag en op dag 2 verhoogd naar 100 mg/dag; daarna werd de dosis met stappen van 100 mg/dag verhoogd naar een target-dosis (manie 400-600 mg/dag; schizofrenie 400-800 mg/dag) welke twee- of driemaal daags werden gegeven.

In de maniestudie was het verschil in LS gemiddelde verandering van baseline in YMRS totale score (actieve min placebo) -5,21 voor Seroquel 400 mg/dag en -6,56 voor Seroquel 600 mg/dag. Responder rates (YMRS verbetering $\geq 50\%$) waren 64% voor Seroquel 400 mg/dag, 58% voor 600 mg/dag en 37% in de placeboarm.

In de schizofreniestudie was het verschil in LS gemiddelde verandering van baseline in PANSS totale score (actieve min placebo) -8,16 voor Seroquel 400 mg/dag en -9,29 voor Seroquel 800 mg/dag. Noch de lage dosis (400 mg/dag) noch de hoge dosis (800 mg/dag) was superieur aan placebo voor het aantal patiënten dat respons behaalde, gedefinieerd als $\geq 30\%$ reductie van baseline in PANSS totale score. Bij zowel manie als schizofrenie resulteerde hogere doses in numeriek lagere response rates.

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

Een 26-weken-durende open-label verlenging van de acute studies (n=380 patiënten), met een flexibele dosering van Seroquel van 400-800 mg/dag, leverde additionele veiligheidsgegevens. Verhogingen van bloeddruk werden gerapporteerd bij kinderen en adolescenten en verhoogde eetlust, extrapiramidale symptomen en verhogingen van serum prolactine werden gerapporteerd met hogere frequenties bij kinderen en adolescenten dan bij volwassen patiënten (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

Extrapiramidale symptomen

In een kortetermijn, placebogecontroleerde monotherapie studie met Seroquel bij adolescente patiënten (13-17 jaar) met schizofrenie was de verzamelde incidentie van extrapiramidale symptomen 12,9% voor quetiapine en 5,3% voor placebo, hoewel de incidentie van de individuele bijwerkingen (bv. acathisie, tremor, extrapiramidale stoornis, hypokinesie, rusteloosheid, psychomotorische hyperactiviteit, spierstijfheid, dyskinesie) in geen enkele behandelgroep boven de 4,1% uitkwam. In een kortetermijn, placebogecontroleerde monotherapie studie met Seroquel bij kinderen en adolescente patiënten (10-17 jaar) met bipolaire manie was de verzamelde incidentie van extrapiramidale symptomen 3,6% voor quetiapine en 1,1% voor placebo. In een langetermijn open-label studie met Seroquel bij schizofrenie en bipolaire manie was de verzamelde incidentie van EPS voortkomend uit de behandeling 10%.

Gewichtstoename

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

Suicide/suïcidale gedachten of verergering van de aandoening

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie:

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

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

In een studie waarin de effecten van voedsel op de biologische beschikbaarheid is onderzocht, werd gevonden dat een maaltijd met een grote hoeveelheid vet significante verhogingen veroorzaakte in de C_{max} en de AUC van Seroquel XR van ongeveer 50% en 20%. Het kan niet worden uitgesloten dat het effect van een maaltijd met een grote hoeveelheid vet mogelijk groter is. In vergelijking hiermee had een lichte maaltijd geen significante invloed op de C_{max} of de AUC van quetiapine. Het wordt daarom aanbevolen Seroquel XR eenmaal daags in te nemen zonder voedsel.

Distributie:

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

Metabolisme:

Quetiapine wordt uitgebreid gemetaboliseerd door de lever, waarbij minder dan 5% onveranderd wordt uitgescheiden in de urine of de feces na toediening van radioactief gelabeld quetiapine. Uit *in vitro* onderzoek bleek CYP3A4 het enzym te zijn dat primair verantwoordelijk is voor het cytochroom P450-gemedieerde metabolisme van quetiapine. norquetiapine wordt voornamelijk gevormd en uitgeschakeld door CYP3A4.

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

Eliminatie:

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

Speciale populaties

Geslacht:

De farmacokinetiek van quetiapine verschilt niet tussen mannen en vrouwen.

Ouderen:

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

Gestoorte 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 klaringwaarden liggen binnen het bereik zoals waargenomen bij normale patiënten.

Gestoorde leverfunctie:

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

Kinderen en adolescenten

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

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 bloedcel aantallen waargenomen; en in honden lens-opaciteit en cataracten.

Deze bevindingen in overweging nemend, dienen de voordelen van de behandeling met quetiapine te worden afgewogen tegen de veiligheidsrisico's voor de patiënt.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern:

Microkristallijne cellulose
Natriumcitraat
Lactosemonohydraat
Magnesiumstearaat
Hypromellose

Omhuiling:

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

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Polychloortrifluorethyleen en polyvinylchloride met aluminium blister.

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

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

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 XR 50 mg tabletten met verlengde afgifte
quetiapine

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke tablet bevat 50 mg quetiapine (als fumarate).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactosemonohydraat. Lees 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 delen, kauwen of fijnmalen.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.
Voor oraal gebruik.

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

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

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

[To be completed nationally]

{Name and Address}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[To be completed nationally]

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

seroquel xr 50

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP DE BLISTERS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTER FOLIE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

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

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

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Seroquel XR 150 mg tabletten met verlengde afgifte
quetiapine

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke tablet bevat 150 mg quetiapine (als fumaraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactosemonohydraat. Lees 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 delen, kauwen of fijnmalen.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.
Voor oraal gebruik.

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

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

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

[To be completed nationally]

{Name and Address}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[To be completed nationally]

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

seroquel xr 150

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP DE BLISTERS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTER FOLIE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

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

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

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Seroquel XR 200 mg tabletten met verlengde afgifte
quetiapine

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke tablet bevat 200 mg quetiapine (als fumaraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactosemonohydraat. Lees 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 delen, kauwen of fijnmalen.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.
Voor oraal gebruik.

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

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING
--

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

[To be completed nationally]

{Name and Address}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[To be completed nationally]

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

seroquel xr 200

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP DE BLISTERS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTER FOLIE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

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

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

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Seroquel XR 300 mg tabletten met verlengde afgifte
quetiapine

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke tablet bevat 300 mg quetiapine (als fumaraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactosemonohydraat. Lees 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 delen, kauwen of fijnmalen.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.
Voor oraal gebruik.

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

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

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

[To be completed nationally]

{Name and Address}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[To be completed nationally]

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

seroquel xr 300

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP DE BLISTERS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTER FOLIE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

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

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

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Seroquel XR 400 mg tabletten met verlengde afgifte
quetiapine

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke tablet bevat 400 mg quetiapine (als fumaraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactosemonohydraat. Lees 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 delen, kauwen of fijnmalen.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.
Voor oraal gebruik.

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

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

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

[To be completed nationally]

{Name and Address}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[To be completed nationally]

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

seroquel xr 400

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP DE BLISTERS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTER FOLIE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

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

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 gebruiken.

- 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 veel 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. Waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u extra voorzichtig zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Aanvullende informatie

1. 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:

- 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.
- Manie: u kunt zich opgewonden, opgetogen, prikkelbaar, enthousiast of hyperactief voelen of een slecht inzicht hebben, agressief of verstorend zijn.
- Bipolaire depressie (stoornis met zowel manische als depressieve episodes) en depressieve episodes bij unipolaire depressie (stoornis met alleen depressieve episodes): u kunt zich verdrietig of depressief of schuldig voelen, energietekort, eetlustverlies of slaapproblemen hebben.

Als Seroquel XR wordt gebruikt voor 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 GEBRUIKEN OF MOET U EXTRA VOORZICHTIG ZIJN?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch (overgevoelig) voor quetiapine of voor één van de andere bestanddelen van Seroquel XR. Deze stoffen kunt u vinden onder punt 6.
- U gebruikt één van de volgende geneesmiddelen:
 - 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?

Vertel uw arts voordat u uw geneesmiddel inneemt als:

- U of iemand in uw familie problemen heeft of heeft gehad met het hart, bijvoorbeeld hartritmestoornissen, of als u geneesmiddelen inneemt die invloed kunnen hebben op uw hartslag.
- U een te 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 kan uw arts besluiten om 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 Seroquel XR niet ingenomen worden, 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 in de bloedvaten, omdat dit soort geneesmiddelen in verband is gebracht met de vorming van bloedstolsels.

Informeer uw arts onmiddellijk in de volgende gevallen:

- 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.

Deze aandoeningen kunnen namelijk veroorzaakt worden door dit soort geneesmiddelen.

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

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Vertel uw arts of apotheker als u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt, omdat de werking van die geneesmiddelen kan worden beïnvloed. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen en kruidengeneesmiddelen.

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

- 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 (een ander antipsychotisch geneesmiddel);
- 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).

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

Waarop moet u letten met eten en drinken?

- 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

Als u zwanger bent, probeert zwanger te worden of borstvoeding geeft, vraag uw arts om advies voordat u Seroquel XR inneemt. U dient Seroquel XR niet tijdens de zwangerschap te gebruiken, tenzij dit is besproken met uw arts. Seroquel XR dient niet te worden gebruikt als u borstvoeding geeft.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

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

Stoffen in dit middel waarmee u rekening moet houden

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.

3. HOE GEBRUIKT U DIT MIDDEL?

Gebruik dit middel altijd 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 behoefte 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 het 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

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

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Als u meer Seroquel XR heeft gebruikt 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 te gebruiken?

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 in slaap te vallen, 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 Seroquel XR bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Krijgt u veel last van een bijwerking? Of heeft u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Zeer vaak (komt voor 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, hoofdpijn, diarree, overgeven, duizeligheid en prikkelbaarheid. Geleidelijk stoppen over een periode van ten minste 1 tot 2 weken wordt geadviseerd;
- gewichtstoename.

Vaak (komt voor bij minder dan 1 op de 10 mensen):

- snelle hartslag;
- verstopte neus;
- obstipatie; geïrriteerde maag (indigestie);
- gevoel van zwakte; flauwvallen (dat vallen tot gevolg kan hebben);
- 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;
- niet scherp zien;
- ongewone spierbewegingen. Deze kunnen bestaan uit het moeilijk in beweging krijgen van spieren, trillingen, rusteloosheid of spierstijfheid zonder pijn;
- abnormale dromen en nachtmerries;

- meer honger hebben;
- prikkelbaar zijn;
- spraak- en taalstoornissen;
- zelfmoordgedachten en verslechtering van uw depressie.

Soms (komt voor bij minder dan 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.

Zelden (komt voor bij minder dan 1 op de 1000 mensen):

- een verhoogde lichaamstemperatuur (koorts), lang aanhoudende keelpijn of zweertjes in de mond, versnelde ademhaling, zweten, stijve spieren, heel slaperig voelen of flauwvallen;
- gele verkleuring van de huid en de ogen (geelzucht);
- een langdurige en pijnlijke erectie (priapisme);
- gezwollen borsten en onverwachte melkproductie (galactorroe);
- 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.

Zeer zelden (komt voor bij minder dan 1 op de 10.000 mensen):

- verslechtering van een al bestaande suikerziekte;
- leverontsteking (hepatitis);
- ernstige huiduitslag, blaren, of rode vlekken op de huid;
- ernstige allergische reactie (anafylaxie), die ademhalingsmoeilijkheden of shock kan veroorzaken;
- snelle zwelling van de huid, meestal rond de ogen, lippen en keel (angio-oedeem).

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

Andere 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, verlaging van bepaalde soorten bloedcel aantallen 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.

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

Kinderen en jongvolwassenen

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

De volgende bijwerkingen zijn alleen bij kinderen en jongvolwassenen waargenomen:

Zeer vaak (komt voor bij meer dan 1 op de 10 mensen):

- verhoging van de bloeddruk.

De volgende bijwerkingen zijn vaker bij kinderen en jongvolwassenen waargenomen:

Zeer vaak (komt voor 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;
- ongewone spierbewegingen. Deze kunnen bestaan uit het moeilijk in beweging krijgen van spieren, trillingen, rusteloosheid of spierstijfheid zonder pijn.

5. HOE BEWAART U DIT MIDDEL?

- Buiten het bereik en zicht 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 niet meer nodig zijn. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu.

6. AANVULLENDE 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.
 Tabletomhulling: 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. Seroquel XR 50 mg tabletten zijn perzikkleurig; 150 mg tabletten zijn wit; 200 mg tabletten zijn geel; 300 mg tabletten zijn lichtgeel en 400 mg tabletten zijn wit.

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

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

<[To be completed nationally]>

{Name and address}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

LAND	HANDELSNAAM
Oostenrijk	Seroquel XR
België	Seroquel XR
Bulgarije	Seroquel XR

Cyprus	Seroquel XR
Tsjechië	Seroquel Prolong
Denemarken	Seroquel Prolong
Estland	Seroquel XR
Finland	Seroquel Prolong
Duitsland	Seroquel Prolong
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
Polen	Seroquel XR
Portugal	Seroquel XR
Roemenië	Seroquel XR
Slowakije	Seroquel XR
Slovenië	Seroquel XR
Spanje	Seroquel Prolong
Zweden	Seroquel Depot
Verenigd Koninkrijk	Seroquel XL

Deze bijsluiter is goedgekeurd in {MM/YYYY}.

BIJLAGE IV

VOORWAARDEN VOOR DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Nationale bevoegde autoriteiten moeten er, gecoördineerd door de referentielidstaat, voor zorgen dat de houder van de handelsvergunning aan de volgende voorwaarden voldoet:

- Actualiseren van de protocollen voor de volgende lopende veiligheidsonderzoeken na toelating (PASS) om veiligheidsgegevens te verzamelen over langdurige behandeling van patiënten met een depressieve stoornis met quetiapine XR:

- ‘Modified Prescription Event Monitoring’-studie (M-PEM);
- ‘General Practice Research Database’-studie (GPRD);

De gewijzigde protocollen dienen binnen twee maanden na het advies van het CHMP inzake deze verwijzingsprocedure aan de referentielidstaat te worden overgelegd.

- Uitvoeren van de volgende nieuwe PASS-studies bij patiënten met een depressieve stoornis teneinde de veiligheid en het gebruik van quetiapine XR op de lange termijn, inclusief behandeling in de specialistische zorg, nader te karakteriseren:
 - ‘Swedish Record Linkage’-studie (SE-RLS) conform een overeengekomen protocol. Het protocol dient binnen twee maanden na het advies van het CHMP inzake deze verwijzingsprocedure aan de referentielidstaat te worden overgelegd.
 - In meerdere EU-landen moet een ‘Drug Utilisation’-studie (EU DUS) worden uitgevoerd conform een overeengekomen protocol. Het protocol dient binnen twee maanden na het advies van het CHMP inzake deze verwijzingsprocedure aan de referentielidstaat te worden overgelegd.
- Op 30 september 2010 dient een geactualiseerde versie van het risicomanagementplan te worden overgelegd, die in overeenstemming is met het jaarlijks ingediende ‘Period Safety Update Report’ voor Seroquel XR en die bovengenoemde voorwaarden weerspiegelt.