Quetiapin +pharma 200 mg-Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Filmtablette enthält Quetiapinfumarat entsprechend 200 mg Quetiapin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält 8 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette.

Quetiapin +pharma 200 mg Filmtabletten sind weiß, rund und bikonvex.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Behandlung von Schizophrenie
- Behandlung der bipolaren Erkrankung:
- zur Behandlung von mittelgradigen bis schweren manischen Episoden bei bipolaren Störungen
- zur Behandlung von schweren depressiven Episoden bei bipolaren Störungen
- zur Rückfallprävention von manischen oder depressiven Episoden bei Patienten mit bipolaren Störungen, die zuvor auf eine Quetiapin-Behandlung angesprochen haben

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Für jede Indikation gibt es ein anderes Dosierungsschema. Es muss daher sichergestellt sein, dass Patienten eindeutige Informationen zur geeigneten Dosierung für ihre Erkrankung erhalten.

Quetiapin sollte zweimal täglich, mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Die Dauer der Behandlung bestimmt der behandelnde Arzt.

Erwachsene

Behandlung der Schizophrenie

Für die Behandlung von Schizophrenie sollte Quetiapin +pharma zweimal täglich verabreicht werden. Die Gesamt-Tagesdosis beträgt über die ersten 4 Behandlungstage: 50 mg Quetiapin (Tag 1), 100 mg Quetiapin (Tag 2), 200 mg Quetiapin (Tag 3) und 300 mg Quetiapin (Tag 4).

Ab Tag 4 sollte die Dosis auf die übliche effektive Dosisspanne von 300 bis 450 mg Quetiapin pro Tag titriert werden. Abhängig vom klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit beim einzelnen Patienten kann die Dosis im Bereich von 150 bis 750 mg Quetiapin pro Tag angepasst werden.

Bei der Behandlung von mittelgradigen bis schweren manischen Episoden bei bipolaren Störungen

Für die Behandlung von manischen Episoden in Verbindung mit bipolaren Störungen sollte Quetiapin +pharma zweimal täglich verabreicht werden. Die Gesamt-Tagesdosis beträgt über die ersten vier Behandlungstage: 100 mg (Tag 1), 200 mg (Tag 2), 300 mg (Tag 3) und 400 mg (Tag 4). Weitere Dosisanpassungen auf bis zu 800 mg Quetiapin pro Tag bis Tag 6 sollten in Stufen von nicht mehr als 200 mg pro Tag erfolgen.

Die Dosis kann abhängig vom klinischen Ansprechen und von der Verträglichkeit bei dem einzelnen Patienten im Bereich von 200 bis 800 mg Quetiapin pro Tag liegen. Die übliche effektive Dosis liegt im Bereich von 400 bis 800 mg pro Tag.

Für die Behandlung von schweren depressiven Episoden bei bipolaren Störungen

Quetiapin +pharma sollte einmal täglich vor dem Schlafengehen verabreicht werden. Die Gesamttagesdosis für die ersten vier Therapietage beträgt: 50 mg (1. Tag), 100 mg (2. Tag), 200 mg (3. Tag) und 300 mg (4. Tag). Die empfohlene Tagesdosis ist 300 mg. In klinischen Studien wurde kein zusätzlicher Nutzen in der Gruppe mit 600 mg/Tag im Vergleich zur Gruppe mit 300 mg/Tag beobachtet (siehe Abschnitt 5.1). Einzelne Patienten könnten von einer 600 mg Dosis profitieren. Die Behandlung mit einer Dosis über 300 mg sollte von Ärzten initiiert werden, die über Erfahrung in der Behandlung der bipolaren Erkrankung verfügen.

Klinische Studien haben gezeigt, dass bei Bedenken hinsichtlich der Verträglichkeit bei einzelnen Patienten eine Dosisreduktion bis zu einem Minimum von 200 mg in Betracht gezogen werden kann.

Rückfallprävention bei bipolaren Störungen

Zur Rückfallprävention bei manischen, gemischten oder bei depressiven Episoden bei bipolaren Störungen sollte bei Patienten, die auf die Akutbehandlung der bipolaren Erkrankung mit Quetiapin angesprochen haben, die Therapie in der gleichen Dosierung fortgesetzt werden. Die Dosis kann entsprechend dem klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit eines jeden Patienten im Bereich von 300-800 mg/Tag angepasst werden, bei einer zweimal täglichen Gabe. Es ist wichtig, dass die niedrigste effektive Dosis für die Erhaltungstherapie eingesetzt wird.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Wie auch andere Antipsychotika ist Quetiapin bei älteren Patienten mit Vorsicht anzuwenden, und zwar insbesondere in der initialen Behandlungsphase. Abhängig vom klinischen Ansprechen und von der Verträglichkeit beim einzelnen Patienten kann es erforderlich sein, die Dosis langsamer zu erhöhen als bei jüngeren Patienten und möglicherweise muss eine niedrigere therapeutische Dosis gewählt werden. Bei älteren Patienten lag die durchschnittliche Plasma- Clearance von Quetiapin 30 bis 50 % unter jener jüngerer Patienten.

Die Anwendung bei älteren Patienten mit Demenz-bedingter Psychose wird nicht empfohlen. Die Wirksam-

keit und Sicherheit bei der Behandlung von depressiven Episoden im Rahmen bipolarer Störungen wurde bei Patienten über 65 Jahren nicht evaluiert.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Quetiapin +pharma bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wird nicht empfohlen, da keine Daten zur Unterstützung der Anwendung in dieser Altersgruppe vorliegen. Die vorhandenen Ergebnisse aus Placebo-kontrollierten Studien werden in den Abschnitten 4.4, 4.8, 5.1 und 5.2 dargestellt.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Eine Einschränkung der Nierenfunktion erfordert keine Dosisanpassung.

Patienten mit Leberinsuffizienz

Quetiapin wird umfangreich in der Leber verstoffwechselt, weshalb Quetiapin +pharma bei Patienten mit bekannter Einschränkung der Leberfunktion, insbesondere in der initialen Behandlungsphase mit Vorsicht zu verwenden ist.

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist die Behandlung mit 25 mg Quetiapin pro Tag zu beginnen. Abhängig vom klinischen Ansprechen und von der Verträglichkeit beim einzelnen Patienten wird die Dosis täglich in Schritten von 25 bis 50 mg auf die effektive Dosis erhöht.

4.3 Gegenanzeigen

– Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
– Die gleichzeitige Verabreichung von Cytochrom-P450-3A4-Hemmern wie HIV-Protease- Inhibitoren, Azol-Antimykotika, Erythromycin, Clarithromycin und Nefazodon ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Da Quetiapin +pharma verschiedene Indikationen hat, ist das Sicherheitsprofil unter Berücksichtiung der beim Patienten individuell gestellten Diagnose und der angewendeten Dosierung zu betrachten.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Quetiapin bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wird nicht empfohlen, da keine Daten vorliegen, die eine Anwendung in dieser Altersgruppe unterstützen. Klinische Studien mit Quetiapin haben gezeigt, dass zusätzlich zum bekannten, bei Erwachsenen ermittelten Sicherheitsprofil (siehe Abschnitt 4.8) bestimmte Nebenwirkungen mit einer höheren Frequenz auftreten bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu Erwachsenen (Appetitzunahme, erhöhtes Serumprolaktin, Erbrechen, Rhinitis und Synkope) oder sich bei Kindern und Jugendlichen verschieden auswirken können (extrapyramidale Symptome und Reizbarkeit). Es wurde zudem eine Nebenwirkung identifiziert, die sich in Studien mit Erwachsenen nicht gezeigt hat (Erhöhung des Blutdrucks). Bei Kindern und Jugendlichen wurden außerdem Veränderungen in Schilddrüsenfunktionstests beobachtet.

Außerdem sind die Auswirkungen der Behandlung mit Quetiapin auf das Wachstum und den Reifeprozess nur in nicht länger als 26 Wochen dauernden Studien untersucht worden (siehe Abschnitt 5.1). Auch die langfristigen Auswirkungen auf die kognitive Entwicklung sowie auf die Entwicklung des Verhaltens sind nicht bekannt.

In Placebo-kontrollierten klinischen Studien mit Kindern und Jugendlichen, die aufgrund einer Schizophrenie, einer bipolaren Manie oder bipolaren Depression behandelt wurden, kam es unter Quetiapin im Vergleich zu Placebo zu einem vermehrten Auftreten extrapyramidaler Symptome (EPS, siehe Abschnitt 4.8).

Suizid/Suizid-Gedanken oder klinische Verschlechterung

Die Depression bei bipolaren Störungen ist assoziiert mit einem erhöhten Risiko für die Auslösung von Suizidgedanken, Selbstverletzung und Suizid (Suizid-bezogene Ereignisse). Dieses erhöhte Risiko bleibt bis zu einer signifikanten Remission bestehen. Da es möglich ist, dass in den ersten Behandlungswochen oder darüber hinaus keine Besserung eintritt, sind Patienten in dieser Zeit genau zu beobachten, bis eine solche Besserung erfolgt ist. Gemäß allgemeiner klinischer Erfahrung kann das Suizidrisiko in der frühen Phase der Genesung erhöht sein.

Zugleich müssen Ärzte das potenzielle Risiko für Suizid-bezogene Ereignisse nach abrupter Beendigung der Behandlung mit Quetiapin, die durch die bekannten, mit der behandelten Erkrankung verbundenen Risikofaktoren bedingt sind, bedenken.

Andere psychiatrische Erkrankungen, für die Quetiapin verschrieben wird, können ebenso mit einem erhöhten Risiko für Suizid-bezogene Ereignisse einhergehen. Außerdem können diese Erkrankungen zusammen mit Episoden einer Major Depression auftreten. Daher sind bei Behandlung von depressiven Erkrankungen (Episoden einer Major Depression) die gleichen Vorsichtsmaßnahmen einzuhalten wie bei der Behandlung anderer psychiatrischer Erkrankungen.

Patienten mit suizidalen Ereignissen in der Anamnese oder solchen, die vor Beginn der Therapie stark suizidgefährdet waren, haben ein höheres Risiko für Selbstmordgedanken oder –versuche. Diese Patienten sind daher während der Behandlung besonders sorgfältig zu überwachen. Eine Meta-Analyse Placebo-kontrollierter klinischer Studien mit Antidepressiva, die mit erwachsenen Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen durchgeführt werden, zeigte im Vergleich zu Placebo, bei Patienten unter 25 Jahren ein erhöhtes Suizidrisiko unter Antidepressiva.

Die Patienten sind während der Behandlung, insbesondere zu Therapiebeginn und bei Dosisänderungen sorgfältig zu überwachen; vor allem jene, die ein erhöhtes Risiko aufweisen. Patienten (und deren Betreuer)

sind darauf aufmerksam zu machen, dass es unbedingt notwendig ist, auf jede klinische Verschlechterung, suizidales Verhalten oder Suizidgedanken und ungewöhnliches Verhaltensveränderungen sorgsam zu achten und bei Auftreten etwaiger Symptome unverzüglich ärztlichen Rat zu suchen.
In Placebo-kontrollierten klinischen Kurzzeitstudien mit Patienten mit schweren depressiven Episoden bei bipolaren Störungen wurde bei jungen erwachsenen Patienten (jünger als 25 Jahre), die mit Quetiapin behandelt wurden, ein im Vergleich zu Placebo ein erhöhtes Risiko für Suizid-bezogene Ereignisse beobachtet (3,0 % vs. 0 %).

Risiko für den Stoffwechsel

Angesichts des in klinischen Studien beobachteten Risikos für die Verschlechterung des Stoffwechselprofils, einschließlich Änderungen des Gewichts, des Blutzuckerspiegels (siehe Hyperglykämie) und der Lipide, sind die Stoffwechselparameter der Patienten zu Behandlungsbeginn zu bewerten und während der Behandlung sind diese Parameter regelmäßig in Bezug auf Veränderungen zu kontrollieren. Verschlechterungen dieser Parameter sind klinisch entsprechend zu behandeln (siehe auch Abschnitt 4.8).

Extrapyramidalmotorische Symptome

In Placebo-kontrollierten klinischen Studien zeigte Quetiapin bei erwachsenen Patienten, die aufgrund schwerer depressiver Episoden einer bipolarer Störung behandelt wurden, im Vergleich zur Placebo- Behandlung eine erhöhte Inzidenz extrapyramidalmotorischer Symptome (EPS, siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).
Die Anwendung von Quetiapin wurde mit der Entwicklung einer Akathisie in Verbindung gebracht, die durch subjektiv als unangenehm oder quälend empfundene Ruhelosigkeit und zwanghaftem Bewegungsdrang charakterisiert ist, oft begleitet durch eine Unfähigkeit, still zu sitzen oder still zu stehen. Dies ist innerhalb der ersten Behandlungswochen sehr wahrscheinlich. Treten bei Patienten solche Symptome auf, kann eine Dosiserhöhung nachteilig sein.

Spätdyskinesie

Falls Anzeichen und Symptome einer Spätdyskinesie auftreten, ist eine Reduktion der Dosis oder Absetzen von Quetiapin zu erwägen. Nach dem Ende der Behandlung können sich die Symptome einer Spätdyskinesie verschlimmern oder sogar erstmals auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

Schläfrigkeit und Schwindel

Die Behandlung mit Quetiapin ist mit Schläfrigkeit und ähnlichen Symptomen, wie beispielsweise Sedierung verbunden (siehe Abschnitte 4.8). In klinischen Studien zur Behandlung von Patienten mit einer bipolaren Depression trat eine Sedierung üblicherweise innerhalb der ersten 3 Behandlungstage auf, die vorwiegend von milder bis moderater Intensität war. Bipolar depressive Patienten mit schwerer Somnolenz benötigen möglicherweise mehrere Arztkonsultationen über mindestens 2 Wochen nach Eintritt der Somnolenz, oder bis sich die Symptome verbessern und ein Behandlungsabbruch in Erwägung gezogen werden kann.

Orthostatische Hypotonie

Unter Therapie mit Quetiapin trat orthostatische Hypotonie und damit zusammenhängend Schwindel auf (siehe Abschnitt 4.8). Ebenso wie Schläfrigkeit tritt dieser Effekt normalerweise während der anfänglichen Dosistitration auf und könnte, vor allem bei älteren Patienten, zu einem vermehrten Auftreten unfallbedingter Verletzungen (aufgrund von Stürzen) führen. Daher ist Patienten solange zur Vorsicht zu raten, bis sie mit den möglichen Wirkungen des Arzneimittels vertraut sind.
Quetiapin ist bei Patienten mit bekannter kardiovaskulärer oder zerebrovaskulärer Erkrankung oder anderen Erkrankungen, die zu Hypotonie prädisponieren, mit Vorsicht einzusetzen. Quetiapin kann insbesondere während der anfänglichen Dosistitrationsphase zu orthostatischer Hypotonie führen. Daher ist in diesen Fällen eine Dosisreduktion oder eine langsamere Dosistitration zu überlegen. Ein langsameres Titrationsschema könnte ebenfalls bei Patienten mit einer zugrunde liegenden kardiovaskulären Erkrankung in Erwägung gezogen werden.

Krampfanfälle

In kontrollierten klinischen Studien gab es in der Häufigkeit von Krampfanfällen keinen Unterschied zwischen Patienten, die entweder mit Quetiapin oder mit Placebo behandelt wurden. Es sind keine Daten bezüglich des Auftretens von Krampfanfällen bei Patienten mit Anfallsleiden in der Vorgeschichte vorhanden. Wie bei anderen Antipsychotika ist bei Patienten mit Krampfanfällen in der Anamnese Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.8).

Malignes neuroleptisches Syndrom

Im Zusammenhang mit Behandlungen mit Antipsychotika, einschließlich Quetiapin, kam es zu einem malignen neuroleptischen Syndrom (siehe Abschnitt 4.8). Zu den klinischen Manifestationen gehören Hyperthermie, Veränderungen des Geisteszustandes, Muskelrigidität, autonome Instabilität und ein Anstieg der Kreatinphosphokinase. In einem solchen Fall ist Quetiapin +pharma abzusetzen und eine adäquate ärztliche Behandlung durchzuführen.

Schwere Neutropenie und Agranulozytose

In klinischen Studien mit Quetiapin wurde gelegentlich über schwere Neutropenie (Neutrophilenzahl $<0.5 \times 10^9$/l) berichtet. Die meisten Fälle schwerer Neutropenie traten in den ersten Monaten der Behandlung mit Quetiapin auf, diese aber in keiner ersichtlichen Relation zur verabreichten Dosis standen. Im Rahmen von Erfahrungen seit Markteinführung traten einige tödliche Fälle auf. Mögliche Risikofaktoren für Neutropenie sind eine vorbestehende niedrige Anzahl weißer Blutzellen (*white blood cell count* – WBC) sowie

Arzneimittel-induzierte Neutropenien in der Vorgeschichte. Allerdings traten einige Fälle bei Patienten ohne vorbestehende Risikofaktoren auf.
Quetiapin ist bei Patienten mit einer Neutrophilenzahl <1.0 x 10^9/l abzusetzen. Patienten sind auf Anzeichen von Infektionssymptomen und ihrer Neutrophilenzahl (bis zur Überschreitung von 1.5 x 10^9/l) zu beobachten (siehe Abschnitt 5.1).
Eine Neutropenie ist bei Patienten mit einer Infektion oder Fieber, insbesondere wenn keine offensichtlichen prädisponierenden Faktoren vorliegen, in Betracht zu ziehen und entsprechend klinisch zu behandeln.
Patienten sind darauf hinzuweisen, bei Anzeichen, die auf eine Agranulozytose oder eine Infektion hinweisen (z. B. Fieber, Schwächegefühl, Lethargie oder Halsschmerzen), und die jederzeit während der Behandlung mit Quetiapin +pharma auftreten können, umgehend zu melden. Die Anzahl weißer Blutzellen und neutrophiler Granulozyten ist bei diesen Patienten unverzüglich zu untersuchen, insbesondere wenn keine prädisponierenden Faktoren vorliegen.

Wechselwirkungen

Siehe auch Abschnitt 4.5.
Die gemeinsame Anwendung von Quetiapin mit potenten Induktoren der Leberenzyme wie Carbamazepin oder Phenytoin hat eine ausgeprägte Reduktion der Quetiapin-Plasma-Konzentrationen zur Folge. Dies kann die Wirksamkeit der Behandlung mit Quetiapin +pharma beeinträchtigen. Bei Patienten, die mit Leberenzym-Induktoren behandelt werden,ist eine Behandlung mit Quetiapin +pharma nur einzuleiten, wenn der behandelnde Arzt entscheidet, dass der potentielle Nutzen der Behandlung mit Quetiapin das Risiko eines Absetzens der Behandlung mit dem Leberenzym-Induktor überwiegt. Es ist wichtig, dass jede Änderung einer Behandlung mit Leberenzym-Induktoren ausschleichend erfolgt. Falls erforderlich, kann dieses Arzneimittel durch ein Arzneimittel ersetzt werden, dass keine Leberenzyme induziert (z.B. Natriumvalproat).

Gewicht

Bei Patienten, die mit Quetiapin behandelt wurden, wurde über Gewichtszunahme berichtet, die entsprechend den üblichen Behandlungsrichtlinien für psychotische Erkrankungen klinisch beobachtet und behandelt werden sollte (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

Hyperglykämie

Über eine Hyperglykämie und/oder eine Entwicklung oder Verschlechterung eines Diabetes, gelegentlich zusammen mit Ketoazidose oder Koma, wurde selten berichtet. Dabei gab es einige tödliche Fälle (siehe Abschnitt 4.8). In einigen Fällen wurde eine vorangegangene Gewichtszunahme beobachtet, die möglicherweise als prädisponierender Faktor wirkt. Eine angemessene klinische Beobachtung in Übereinstimmung mit den üblichen Behandlungsrichtlinien für psychotische Erkrankungen wird angeraten. Bei Patienten, die mit antipsychotischen Arzneimitteln wie Quetiapin behandelt werden, ist auf Zeichen und Symptome einer Hyperglykämie (zum Beispiel Polydipsie, Polyurie, Polyphagie und Schwäche) zu achten. Patienten mit Diabetes mellitus oder Risikofaktoren für Diabetes mellitus sind regelmäßig auf eine Verschlechterung der glykämischen Regulation zu untersuchen. Das Körpergewicht ist regelmäßig zu kontrollieren.

Lipide

In klinischen Studien mit Quetiapin wurden ein Anstieg der Triglyzeride, des LDL und Gesamtcholesterins und eine Senkung des HDL-Cholesterins beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Diese Veränderungen sollten klinisch adäquat behandelt werden.

Metabolisches Risiko

Angesichts der im Rahmen klinischer Studien beobachteten Änderungen hinsichtlich Gewicht, Blutzucker (siehe Hyperglykämie) und Lipide, kann es bei Patienten (einschließlich Patienten mit normalen Ausgangswerten) möglicherweise zu Verschlechterungen ihres Stoffwechsel-Risikoprofils kommen. Dies ist klinisch adäquat zu behandeln (siehe auch Abschnitt 4.8).

QT-Verlängerung

In klinischen Studien und bei Anwendung gemäß Fachinformation kam es in Verbindung mit Quetiapin zu keiner dauerhaften Verlängerung des QT-Intervalls. Nach Markteinführung wurde über QT- Verlängerung bei therapeutischen Dosen (siehe Abschnitt 4.8) und bei Überdosierung berichtet (siehe Abschnitt 4.9). Wie bei anderen Antipsychotika auch darf Quetiapin Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen oder bei QT-Verlängerung in der Familienanamnese nur mit Vorsicht verschrieben werden. Weiters darf Quetiapin nur mit Vorsicht gleichzeitig mit Arzneimitteln, die bekannterweise das QT-Intervall verlängern bzw. gleichzeitig mit anderen Neuroleptika verschrieben werden, insbesondere bei älteren Patienten, bei Patienten mit kongenitalem langen QT-Syndrom, dekompensierter Herzinsuffizienz, Hypertrophie des Herzens, Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie (siehe Abschnitt 4.5).

Kardiomyopathie und Myokarditis

In klinischen Studien und im Rahmen von Erfahrungen nach Markteinführung wurde über Kardiomyopathie und Myokarditis berichtet. Ein kausaler Zusammenhang mit Quetiapin wurde allerdings nicht belegt. Die Behandlung mit Quetiapin ist bei Patienten mit Verdacht auf eine Kardiomyopathie oder Myokarditis zu überdenken.

Entzug

Akute Entzugssymptome wie Schlaflosigkeit, Übelkeit, Kopfschmerzen, Durchfall, Erbrechen, Schwindel und Reizbarkeit wurden nach dem abrupten Absetzen von Quetiapin beschrieben. Ein Ausschleichen über einen

Zeitraum von mindestens ein bis zwei Wochen wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.8).

Ältere Patienten mit Demenz-bedingter Psychose

Quetiapin ist für die Behandlung von Patienten mit Demenz-bedingter Psychose nicht zugelassen.

In randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien mit Demenz-Population wurde unter einigen atypischen Antipsychotika ein auf etwa das 3-fache erhöhtes Risiko für unerwünschte zerebrovaskuläre Ereignisse beobachtet. Der Mechanismus für dieses erhöhte Risikos ist nicht bekannt. Ein derartig erhöhtes Risiko lässt sich für andere Antipsychotika oder andere Patientenpopulationen nicht ausschließen. Quetiapin ist bei Patienten mit Risikofaktoren für einen Schlaganfall mit Vorsicht anzuwenden.

In einer Meta-Analyse zu atypischen Antipsychotika wurde beschrieben, dass ältere Patienten mit Demenz-bedingter Psychose im Vergleich mit Placebo ein erhöhtes Mortalitätsrisiko aufweisen. Die Mortalität bei mit Quetiapin behandelten Patienten betrug in zwei 10-wöchigen Placebo-kontrollierten Studien zu Quetiapin an der gleichen Patientenpopulation (N=710; Durchschnittsalter: 83 Jahre; Spanne 56-99 Jahre) 5,5 % gegenüber 3,2 % in der Placebogruppe. Die Patienten dieser Studien wiesen unterschiedliche Todesursachen auf, die im Einklang mit den Erwartungen für diese Population standen. Diese Daten weisen keinen Kausalzusammenhang zwischen der Behandlung mit Quetiapin und den Todesfällen bei Demenz-Patienten nach.

Dysphagie

Über Dysphagie wurde in Zusammenhang mit Quetiapin berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Quetiapin ist bei Patienten mit einem Risiko für Aspirationspneumonie mit Vorsicht anzuwenden.

Obstipation und Darmverschluss

Obstipation stellt einen Risikofaktor für Darmverschluss dar. Unter Behandlung mit Quetiapin wurde über Obstipation und Darmverschluss (siehe Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen) berichtet. Dazu zählen tödliche Fälle bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für Darmverschluss, einschließlich Patienten, bei denen aufgrund mehrerer gleichzeitig angewendeter Arzneimittel die Darmmotilität herabgesetzt war, und/oder Patienten, die Anzeichen einer Obstipation nicht mitteilen konnten. Patienten mit einem Darmverschluss/Ileus müssen unter engmaschiger Kontrolle notfallmäßig behandelt werden.

Venöse Thromboembolien

Antipsychotika, inklusive Quetiapin, können mit dem Auftreten venöser Thromboembolien (VTE) in Zusammenhang stehen.

Da Patienten, die mit Antipsychotika behandelt werden, häufig erworbene Risikofaktoren für eine VTE aufweisen, sind alle möglichen Risikofaktoren für VTE vor und während der Behandlung mit Quetiapin genau zu bestimmen und präventive Maßnahmen zu ergreifen.

Pankreatitis

In klinischen Studien und nach Markteinführung wurde über Pankreatitis berichtet. Obwohl von den nach Markteinführung berichteten Fällen nicht alle von Risikofaktoren betroffen waren, wiesen viele Patienten Faktoren auf, von denen bekannt ist, dass sie mit Pankreatitis assoziiert sind, wie z. B. erhöhte Triglyceridwerte (siehe Abschnitt 4.4), Gallensteine und Alkoholkonsum.

Weitere Informationen

Die Daten aus Studien zu Quetiapin in Kombination mit Natriumvalproat/Divalproex oder Lithium bei akuten mittelschweren bis schweren manischen Episoden sind begrenzt; allerdings wurde diese Kombinationstherapie gut vertragen (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1). Die Studien zeigten in der dritten Behandlungswoche eine additive Wirkung.

Lactose-Unverträglichkeit

Quetiapin +pharma enthält Lactose. Patienten mit den seltenen erblichen Störungen Galactose- Unverträglichkeit, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In Anbetracht der primären zentralnervösen Wirkungen von Quetiapin ist bei Anwendung von Quetiapin +pharma in Kombination mit anderen zentral wirksamen Substanzen und Alkohol Vorsicht geboten.

Ebenso ist bei gleichzeitiger Behandlung mit anderen Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern, wie z.B. anderen Neuroleptika, Antiarrhythmika der Klassen IA und III, Halofantrin, Levomethadylacetat, Mesoridazin, Thioridazin, Pimozid, Sparfloxacin, Gatifloxacin, Moxifloxacin, Dolasetronmesilat, Mefloquin, Sertindol oder Cisaprid Vorsicht geboten, sowie auch bei gleichzeitiger Verabreichung von Quetiapin mit anderen Arzneimitteln, die Elektrolytstörungen verursachen können, wie z.B. Thiaziddiuretika (Hypokaliämie), da dadurch das Risiko für maligne Arrhythmien ansteigt.

Cytochrom P450 (CYP) 3A4 ist das primär für den durch Cytochrom P450 hervorgerufenen Metabolismus von Quetiapin verantwortliche Enzym. In einer Wechselwirkungsstudie mit gesunden Probanden verursachte die gleichzeitige Verabreichung von Quetiapin (25-mg-Dosis) mit Ketoconazol, einem CYP3A4-Hemmer, einen Anstieg der AUC von Quetiapin auf das Fünf- bis Achtfache. Vor diesem Hintergrund ist die gemeinsame Anwendung von Quetiapin mit CYP3A4- Hemmern kontraindiziert. Ebenso wird davon abgeraten, Quetiapin mit Grapefruitsaft einzunehmen.

In einer Mehrfachdosis-Studie mit Patienten, in der die Pharmakokinetik von Quetiapin bei Gabe vor oder während einer Behandlung mit Carbamazepin (einem bekannten Leberenzym-Induktor) untersucht wurde, bewirkte die gemeinsame Verabreichung mit Carbamazepin eine signifikante Zunahme der Quetiapin-

Clearance. Diese Clearance-Zunahme verminderte die systemische Quetiapin- Exposition (bestimmt über die AUC) auf durchschnittlich 13 % der Exposition nach alleiniger Gabe von Quetiapin. Bei einigen Patienten wurde ein ausgeprägterer Effekt beobachtet. Durch diese Wechselwirkung kann es zu niedrigeren Plasmakonzentrationen kommen, wodurch die Wirksamkeit der Behandlung mit Quetiapin +pharma beeinflusst werden kann.
Die gemeinsame Verabreichung von Quetiapin mit Phenytoin (einem anderen Mikrosomenenzym- Induktor) verursachte eine Zunahme der Quetiapin-Clearance um etwa 450 %. Bei Patienten, die mit Leberenzym-Induktoren behandelt werden, ist Quetiapin +pharma nur zu verabreichen, wenn der behandelnde Arzt entscheidet, dass der potentielle Nutzen der Behandlung mit Quetiapin das Risiko eines Absetzens der Behandlung mit dem Leberenzym-Induktor überwiegt. Es ist wichtig, dass etwaige Änderungen einer Behandlung mit Leberenzym-Induktoren schrittweise erfolgen. Falls erforderlich, kann dieses Arzneimittel durch einen Nicht-Induktor ersetzt werden, z.B. mit Natriumvalproat (siehe Abschnitt 4.4).
Die Pharmakokinetik von Quetiapin wurde durch eine gemeinsame Verabreichung mit den Antidepressiva Imipramin (einem bekannten CYP2D6-Hemmer) oder Fluoxetin (einem bekannten CYP3A4- und CYP2D6-Hemmer) nicht signifikant beeinflusst.
Die Pharmakokinetik von Quetiapin wurde durch die gemeinsame Verabreichung mit den Antipsychotika Risperidon oder Holoperidol nicht signifikant beeinflusst. Dagegen kam es unter der gemeinsamen Verabreichung von Quetiapin und Thioridazin zu einer Zunahme der Quetiapin- Clearance um etwa 70 %.
Die Pharmakokinetik von Quetiapin wurde durch eine gemeinsame Verabreichung mit Cimetidin nicht signifikant beeinflusst.
Die Pharmakokinetik von Lithium wurde durch eine gemeinsame Verabreichung mit Quetiapin nicht signifikant beeinflusst.
Die Pharmakokinetik von Natriumvalproat und Quetiapin änderte sich bei gleichzeitiger Anwendung in keinem klinisch relevantem Ausmaß. In einer retrospektiven Studie mit Kindern und Jugendlichen, die Valproat, Quetiapin oder beides erhielten, wurde eine höhere Inzidenz von Leukopenie und Neutropenie in der Kombinationsgruppe im Vergleich zu der Monotherapiegruppe festgestellt.
Es liegen keine Wechselwirkungsstudien mit üblicherweise verwendeten kardiovaskulären Arzneimitteln vor.
Es gab Berichte über falsch positive Ergebnisse bei Enzym-Immunoassays für Methadon und trizyklische Antidepressiva bei Patienten, die Quetiapin eingenommen haben. Bestätigung der fraglichen Immunoassay-Screening-Ergebnisse durch eine geeignete chromatographische Methode wird empfohlen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Erstes Trimenon

Die mäßige Anzahl von veröffentlichten Daten zu exponierten Schwangerschaften (d. h. 300-1000 Schwangerschaftsausgänge), einschließlich Einzelfallberichten und einiger Beobachtungsstudien, sprechen nicht für ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen aufgrund der Behandlung. Allerdings kann auf Grundlage der verfügbaren Daten keine definitive Schlussfolgerung gezogen werden.
Tierexperimentelle Untersuchungen haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Daher darf Quetiapin während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der Nutzen die möglichen Risiken rechtfertigt.

Drittes Trimenon

Bei Neugeborenen, die während des dritten Trimenons der Schwangerschaft Antipsychotika (einschließlich Quetiapin) ausgesetzt sind, besteht das Risiko für Nebenwirkungen, einschließlich extrapyramidaler Symptome und/oder Entzugserscheinungen, deren Schwere und Dauer nach der Entbindung variieren können. Es gibt Berichte über Agitiertheit, erhöhten oder erniedrigten Muskeltonus, Tremor, Somnolenz, Atemnot oder Störungen bei der Nahrungsaufnahme.
Dementsprechend sind Neugeborene sorgfältig zu überwachen werden.

Stillzeit

Basierend auf sehr begrenzten Daten publizierter Berichten über die Exkretion von Quetiapin in die Muttermilch beim Menschen, scheint diese bei therapeutischen Dosen inkonsistent zu sein. Aufgrund des Fehlens von aussagekräftigen Daten muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen oder die Behandlung mit Quetiapin +pharma zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Die Auswirkungen von Quetiapin auf die menschliche Fertilität wurden nicht untersucht. Es wurden Effekte in Bezug auf erhöhte Prolaktinspiegel bei Ratten beobachtet, die jedoch nicht unmittelbar für den Menschen relevant sind (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

In Anbetracht der primären zentralnervösen Wirkungen von Quetiapin können Aktivitäten, die Wachsamkeit erfordern, beeinträchtigt werden. Aus diesem Grund sollten die Patienten darauf hingewiesen werden, sich nicht an das Steuer eines Fahrzeugs zu setzen und keine Maschinen zu bedienen, bis ihr individuelles Ansprechen auf Quetiapin bekannt ist.

4.8 Nebenwirkungen

Tabelle 1: Nebenwirkungen in Zusammenhang mit einer Quetiapin-Therapie

Die häufigsten unter Quetiapin berichteten Nebenwirkungen sind Schläfrigkeit, Schwindelgefühl, Mundtrockenheit, Kopfschmerzen, Entzugserscheinungen, Anstieg der Serumtriglyceridwerte, Anstieg des gesamten Cholesterols (überwiegend LDL-Cholesterol), Senkung des HDL-Cholesterols, Gewichtszunahme, verminderte Hämoglobinwerte und extrapyramidale Symptome.

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen wurde wie folgt eingeteilt:

- Sehr häufig (≥1/10)
- Häufig (≥1/100, <1/10)
- Gelegentlich (≥1/1 000, <1/100)
- Selten (≥1/10.000, <1/1.000)
- Sehr selten (<1/10.000)
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr häufig:	Reduzierte Hämoglobinwerte[22]
Häufig:	Leukopenie[1, 28] , Abnahme der neutrophilen Granulozyten, Anstieg der eosinophilen Granulozyten[27]
Gelegentlich:	Thrombozytopenie, Anämie, Abnahme der Thrombozytenzahl[13]
Selten:	Agranulozytose[26]
Nicht bekannt:	Neutropenie[1]
Erkrankungen des Immunsystems	
Gelegentlich:	Überempfindlichkeit (einschließlich allergischer Hautreaktionen)
Sehr selten:	Anaphylaktische Reaktionen[5]
Endokrine Erkrankungen	
Häufig:	Hyperprolaktinämie[15], Abnahme des Gesamt-T_4[24], Abnahme des freien, T_4[24], Abnahme des Gesamt-T_3 [24], Zunahme des TSH[24]
Gelegentlich:	Abnahme des freien T_3[24], Hypothyreose[21]
Sehr selten:	Unangemessene antidiuretische Hormonsekretion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig:	Erhöhung der Serumtriglyzeridwerte[10, 30], Erhöhung des Gesamtcholesterins (überwiegend LDL- Cholesterin)[11, 30], Abnahme des HDL-Cholesterins[17, 30], Gewichtszunahme[8, 30]
Häufig:	Appetitzunahme, Erhöhung des Blutzuckerspiegels auf ein hyperglykämisches Niveau[6, 30]
Gelegentlich:	Hyponatriämie[19], Diabetes mellitus[1]
Selten:	Metabolisches Syndrom[29]
Sehr selten	Verschlechterung eines bestehenden Diabetes
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig:	Abnormale Träume und Alpträume, Suizidgedanken und suizidales Verhalten[20]
Selten:	Somnambulismus und verwandte Reaktionen wie Reden im Schlaf und Schlafbezogene Essstörungen
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig:	Schwindelgefühl[4, 16], Schläfrigkeit[2, 16], Kopfschmerzen, extrapyramidale Symptome[1, 21]
Häufig:	Dysarthrie
Gelegentlich:	Epileptischer Anfall[1], Syndrom der unruhigen Beine (Restless legs Syndrom), Tardive Dyskinesie[1, 5], Synkope[4, 16]
Herzerkrankungen	
Häufig:	Tachykardie[4], Palpitationen[23]
Gelegentlich:	QT-Verlängerung[1, 12, 18], Bradykardie[32]
Augenerkrankungen	
Häufig:	Verschwommene Sicht
Gefäßerkrankungen	
Häufig:	Orthostatische Hypotonie[4, 16]
Selten:	Venöse Thromboembolie[1]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Häufig:	Dyspnoe[23]
Gelegentlich:	Rhinitis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	

Sehr häufig:	Mundtrockenheit
Häufig:	Verstopfung, Dyspepsie, Erbrechen[25]
Gelegentlich:	Dysphagie[7]
Selten:	Pankreatitis[1], Darmverschluss/Ileus
Leber- und Gallenerkrankungen	
Häufig:	Anstieg der Serumalaninaminotransferase (ALT)[3], Anstieg des γ-GT Spiegels[3]
Gelegentlich:	Anstieg in Serumaspartattransaminase (AST)[3]
Selten:	Gelbsucht[5], Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Sehr selten:	Angioödeme[5], Stevens-Johnson Syndrom[5]
Nicht bekannt:	Toxische epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Sehr selten:	Rhabdomyolyse
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Gelegentlich:	Harnretention
Schwangerschaft,Wochenbett und perinatale Erkrankungen	
Nicht bekannt:	Neonatales Entzugssyndrom[31]
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Gelegentlich	Sexuelle Dysfunktion
Selten:	Priapismus, Galaktorrhoe, Anschwellen der Brust, Menstruationsstörungen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig:	Entzugssymptome (bei abruptem Absetzen)[1, 9]
Häufig:	Leichte Asthenie, peripheres Ödem, Reizbarkeit, Pyrexie
Selten:	Malignes neuroleptisches Syndrom[1], Hypothermie
Untersuchungen	
Selten:	Anstieg des Kreatinphosphokinase-Spiegels[14]

(1) Siehe Abschnitt 4.4

(2) Schläfrigkeit kann auftreten, üblicherweise während der ersten zwei Wochen der Behandlung und verschwindet gewöhnlich mit der fortgesetzten Einnahme von Quetiapin.

(3) Asymptomatische Anstiege (Verschiebung vom Normalwert bis >3x ULN zu irgendeinem Zeitpunkt) der Serumtransaminasen (ALT, AST) oder γ-GT Spiegel wurden bei einigen Patienten, denen Quetiapin verabreicht wurde, beobachtet. Diese Anstiege waren im Laufe der Quetiapin-Behandlung gewöhnlich reversibel.

(4) Wie andere Antipsychotika mit einer alpha1-adrenerg blockierenden Aktivität kann Quetiapin eine orthostatische Hypotonie auslösen, verbunden mit Schwindel, Tachykardie und bei einigen Patienten Synkopen, insbesondere während der initialen Dosistitrationsphase. (siehe Abschnitt 4.4)

(5) Die Berechnung der Häufigkeit dieser Nebenwirkungen erfolgte ausschließlich auf Grundlage der seit der Markteinführung gesammelten Daten.

(6) Im nüchternen Zustand gemessener Blutzuckerspiegel ≥126 mg/dl (≥7,0 mmol/l) oder im nicht nüchternen Zustand gemessener Blutzuckerspiegel ≥200 mg/dl (≥11,1 mmol/l) bei mindestens einer Blutuntersuchung.

(7) Eine Erhöhung der Dysphagie-Rate unter Quetiapin im Vergleich zu Placebo wurde nur in klinischen Studien zur bipolaren Depression beobachtet.

(8) Basierend auf >7% Gewichtszunahme vom Ausgangsgewicht. Tritt vorwiegend während der ersten Behandlungswochenauf.

(9) In Placebo-kontrollierten Monotherapie Akut-Studien zur Evaluierung von Symptomen beim Absetzen der Therapie wurden folgende Entzugssymptome am häufigsten beobachtet: Schlaflosigkeit, Übelkeit, Kopfschmerzen, Durchfall, Erbrechen, Schwindel und Reizbarkeit. Das Auftreten dieser Reaktionen nahm eine Woche nach Absetzen der Behandlung signifikant ab.

(10) Triglyzeride ≥200 mg/dl (≥2,258 mmol/l) (Patienten ≥ 18 Jahre) oder ≥ 150 mg/dl (≥ 1,694 mmol/l) (Patienten < 18 Jahre) bei mindestens einer Blutuntersuchung.

(11) Cholesterin ≥240 mg/dl (≥6,2064 mmol/l) (Patienten ≥ 18 Jahre) oder ≥ 200 mg /dl (≥ 5,172 mmol/l) (Patienten < 18 Jahre) bei mindestens einer Blutuntersuchung. Ein Anstieg des LDL-Cholesterins um ≥30 mg/dl (≥0,769 mmol/l) wurde sehr häufig beobachtet. Der durchschnittliche Anstieg bei den Patienten mit einer Erhöhung des LDL-Cholesterins lag bei 41,7 mg/dl (≥1,07 mmol/l).

(12) siehe nachfolgenden Text

(13) Thrombozyten ≤100 x 10^9/l bei mindestens einer Blutuntersuchung.

(14) Basierend auf Nebenwirkungsmeldungen aus klinischen Studien hinsichtlich Erhöhung des Kreatinphosphokinase-Wertes im Blut nicht assoziiert mit dem malignen neuroleptischen Syndrom

(15) Prolaktinspiegel (Patienten >18 Jahre): >20 µg/l (>869,56 pmol/l) bei Männern; >30 µg/l

(>1304,34 pmol/l) bei Frauen zu irgendeinem Zeitpunkt.

(16) Kann zu Stürzen führen.

(17) HDL-Cholesterin: <40 mg/dl (1,025 mmol/l) bei Männern; <50 mg/dl (1,282 mmol/l) bei Frauen zu irgendeinem Zeitpunkt.

(18) QTc-Änderung von < 450 ms auf ≥450 ms und einer Verlängerung um ≥30 ms. In Placebo-kontrollierten Studien mit Quetiapin waren die mittlere QTc-Änderung und die Häufigkeit von Patienten mit einer klinisch relevanten Verlängerung bei Quetiapin und Placebo ähnlich.

(19) Eine Änderung von >132 mmol/l auf ≤132 mmol/l bei mindestens einer Blutuntersuchung.

(20) Es wurde über Fälle von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten während einer Therapie mit Quetiapin oder kurz nach Beendigung der Therapie berichtet (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

(21) Siehe Abschnitt 5.1.

(22) Bei 11 % aller in klinischen Studien (einschließlich der Studien mit der Möglichkeit einer offenen Anschlussbehandlung „open label extension“) mit Quetiapin behandelten Patienten wurde bei mindestens einem Messzeitpunkt eine Abnahme des Hämoglobins auf ≤13 g/dl (8,07 mmol/l) bei Männern und auf ≤12 g/dl (7,45 mmol/l) bei Frauen beobachtet. Bei diesen Patienten betrug die zu den verschiedenen Messzeitpunkten bestimmte mittlere Abnahme des Hämoglobins maximal - 1,50 g/dl.

(23) Diese Berichte traten häufig in Zusammenhang mit Tachykardie, Schwindel, orthostatischer Hypotonie und/oder einer zugrundeliegenden Herz- oder Atemwegserkrankung auf.

(24) Basierend auf allen Änderungen von einem normalen Ausgangswert zu einem potenziell klinisch relevanten Wert, die zu den verschiedenen Messzeitpunkten nach Bestimmung des Ausgangswertes in allen Studien beobachtet wurden. Änderungen des Gesamt-T_4, des freien T_4, des Gesamt-T_3 und des freien T_3 zu irgendeinem Zeitpunkt sind definiert als < 0,8 x LLN (pmol/l) und eine Änderung des TSH als >5 mIU/l.

(25) Basierend auf einer erhöhten Anzahl von Fällen mit Erbrechen bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre).

(26) Änderung der Neutrophilen von >=1,5 x 10^9/l als Ausgangswert auf < 0,5 x 10^9/l zu den verschiedenen Messzeitpunkten während der Behandlung.

(27) Basierend auf allen Änderungen von einem normalen Ausgangswert zu einem potenziell klinisch relevanten Wert, die in allen Studien nach Bestimmung des Ausgangswertes zu verschiedenen Messzeitpunkten beobachtet wurden. Änderungen der eosinophilen Granulozyten zu irgendeinem Zeitpunkt sind definiert als >1x 10^9 Zellen/l.

(28) Basierend auf allen Änderungen von einem normalen Ausgangswert zu einem potenziell klinisch relevanten Wert, die zu den verschiedenen Messzeitpunkten nach Bestimmung des Ausgangswertes in allen Studien beobachtet wurden. Änderungen der Leukozyten zu irgendeinem Zeitpunkt sind definiert als ≤3x 10^9 Zellen/l.

(29) Basierend auf Nebenwirkungsmeldungen zum metabolischen Syndrom aus allen klinischen Studien mit Quetiapin.

(30) Bei manchen Patienten wurde in klinischen Studien eine Verschlechterung von mehr als einem der metabolischen Faktoren Gewicht, Blutzucker und Lipide beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

(31) Siehe Abschnitt 4.6.

(32) Kann zu oder kurz nach Beginn der Behandlung auftreten und mit Hypotonie und/oder Synkope verbunden sein. Die Häufigkeit basiert auf Nebenwirkungsmeldungen von Bradykardie und ähnlichen Ereignissen in allen klinischen Studien mit Quetiapin.

Es wurde über Fälle von Verlängerungen des QT-Intervalls, ventrikulären Arrhythmien, plötzlichen Todesfällen ungeklärter Ursache, Herzstillstand und Torsade de pointes unter der Einnahme von Neuroleptika berichtet. Sie gelten als Klasseneffekt.

Die Behandlung mit Quetiapin war mit einer geringen dosisabhängigen Reduktion der Schilddrüsenhormon-Spiegel und zwar insbesondere des Gesamt-T_4 und freien T_4 verbunden. Diese Reduktion der Spiegel an Gesamt-T_4 und freiem T_4 waren in den ersten zwei bis vier Wochen der Quetiapin-Therapie maximal und unter einer Langzeit-Therapie kam es zu keiner weiteren Reduktion. In fast allen Fällen ging die Beendigung der Quetiapin-Therapie mit einer Umkehr der Wirkungen auf das Gesamt- T_4 und freie T_4 einher, und zwar unabhängig von der Behandlungsdauer. Geringere Reduktionen von Gesamt- T_3 und reversem T_3 wurden nur unter höheren Dosen beobachtet. Die TBG-Spiegel blieben unverändert und im Allgemeinen wurde kein reziproker TSH-Anstieg beobachtet und es gab keine Hinweise darauf, dass Quetiapin eine klinisch relevante Hypothyreose induziert.

Es wurde über Fälle von Verlängerungen des QT-Intervalls, ventrikulären Arrhythmien, plötzlichen Todesfällen ungeklärter Ursache, Herzstillstand und Torsade de Pointes unter der Einnahme von Neuroleptika berichtet. Sie gelten als Klasseneffekt.

In Placebo-kontrollierten Kurzzeitstudien zur Behandlung der Schizophrenie und der bipolaren Manie war die Gesamtinzidenz von extrapyramidalen Symptomen ähnlich wie bei Placebo (Schizophrenie: 7,8% für Quetiapin und 8,0% für Placebo; bipolare Manie: 11,2% für Quetiapin und 11,4% für Placebo). In Placebo-kontrollierten Kurzzeitstudien zur Behandlung der bipolaren Depression war die Gesamtinzidenz von extrapyramidalen Symptomen 8,9% für Quetiapin verglichen zu 3,8% für Placebo, die Inzidenz der individuellen Nebenwirkungen (z.B.: Akathisie, Extrapyramidalsymptomatik, Tremor, Dyskinesie, Dystonie, Unruhe, un-

willkürlichen Muskelbewegungen, psychomotorische Hyperaktivität und Muskelversteifung) war im Allgemeinen niedrig und lag in keinem Behandlungsarm höher als 4%.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern und Jugendlichen sollte mit den gleichen Nebenwirkungen, wie oben für Erwachsene beschrieben, gerechnet werden. Im Folgenden sind die Nebenwirkungen zusammengestellt, die bei Kindern und Jugendlichen (10-17 Jahre) in einer höheren Häufigkeitskategorie auftreten als bei Erwachsenen bzw. die bei Erwachsenen nicht festgestellt wurden.

Tabelle 2: Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen in Zusammenhang mit einer Quetiapin-Therapie, die in einer höheren Häufigkeitskategorie auftreten als bei Erwachsenen bzw. die bei Erwachsenen nicht festgestellt wurden

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen wurde wie folgt eingeteilt: Sehr häufig (>1/10), häufig (>1/100, <1/10), gelegentlich (>1/1.000, <1/100), selten (>1/10.000, <1/1.000) und sehr selten (<1/10.000).

Endokrine Erkrankungen	
Sehr häufig:	Erhöhtes Prolaktin[1]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig:	Appetitzunahme
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	Extrapyramidale Symptome[3, 4]
Häufig	Synkope
Gefäßerkrankungen	
Sehr häufig	Erhöhter Blutdruck[2]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Häufig:	Rhinitis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig:	Erbrechen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig:	Reizbarkeit[3]

(1) Prolaktinspiegel (Patienten < 18 Jahre): >20 µg/l (>869,56 pmol/l) bei Männern;>26 µg/l (>1130,428 pmol/l) bei Frauen zu irgendeiner Zeit. Bei weniger als 1% der Patienten kam es zu einem Anstieg des Prolaktinspiegels auf > 100 µg/l.

(2) Grundlage hierfür sind Veränderungen auf Werte oberhalb einer klinisch signifikanten Schwelle (nach Kriterien des National Institute of Health) oder eine Zunahme um >20 mm Hg beim systolischen bzw. >10 mm Hg beim diastolischen Blutdruck, gemessen zu irgendeinem Zeitpunkt in zwei Placebo- kontrollierten Akutstudien (3-6 Wochen) mit Kindern und Jugendlichen.

(3) Anmerkung: Die Häufigkeit stimmt mit der bei Erwachsenen beobachteten überein, aber Reizbarkeit kann bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu Erwachsenen mit unterschiedlichen klinischen Folgen einhergehen.

(4) Siehe Abschnitt 5.1.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Symptome

Die berichteten Anzeichen und Symptome resultierten im Allgemeinen aus einer Verstärkung der bekannten pharmakologischen Wirkungen des Wirkstoffs, wie Benommenheit und Sedierung, Tachykardie und Hypotonie.

Eine Überdosierung könnte zu Verlängerung des QT-Intervalls, Krampfanfällen, Status epilepticus, Rhabdomyolyse, Atemdepression, Harnretention, Verwirrtheit, Delirium und/oder Agitiertheit, Koma und Tod führen. Patienten mit einer vorbestehenden schweren Herz-Kreislauf-Erkrankung können ein erhöhtes Risiko für Überdosierungserscheinungen aufweisen (siehe Abschnitt 4.4, Orthostatische Hypotonie).

Behandlung einer Überdosierung

Es gibt kein spezifisches Antidot gegen Quetiapin. Bei schwerwiegenden Anzeichen sollte die Möglichkeit der Beteiligung mehrerer Arzneimittel in Betracht gezogen werden. Intensivmedizinische Maßnahmen, zu denen das Öffnen und Freihalten der Atemwege, die Sicherstellung einer adäquatenSauerstoffversorgung

und Ventilation sowie Überwachung und Unterstützung des kardiovaskulären Systems gehören, werden empfohlen.
Veröffentlichter Literatur zufolge können Patienten mit Delirium und Agitiertheit und einem eindeutigen anticholinergen Syndrom mit 1-2 mg Physostigmin (unter kontinuierlicher EKG- Überwachung) behandelt werden. Als Standardtherapie wird diese Behandlung aufgrund des potenziell negativen Effektes von Physostigmin auf die Erregungsleitung des Herzens nicht empfohlen.
Physostigmin kann angewendet werden, wenn es keine Abweichungen im EKG gibt. Physostigmin darf nicht im Falle von Herzrhythmusstörungen, Herzblock jeglichen Grades oder QRS-Erweiterung angewendet werden.
Obwohl die Verhinderung der Resorption bei Überdosierung nicht untersucht worden ist, kann eine Magenspülung in Fällen einer schweren Vergiftung angezeigt sein und sollte, wenn möglich, innerhalb einer Stunde nach Einnahme erfolgen. Die Gabe von Aktivkohle sollte ebenfalls erwogen werden.
In Fällen einer Überdosierung mit Quetiapin ist eine refraktäre Hypotonie mit geeigneten Methoden zu behandeln, wie z. B. intravenöse Gabe von Flüssigkeiten und/oder sympathomimetischen Wirkstoffen. Die Gabe von Epinephrin und Dopamin ist zu vermeiden werden, da eine Stimulation des beta- sympathischen Systems eine Hypotonie aufgrund der von Quetiapin induzierten Blockade des alpha- sympathischen Systems verstärken könnte.
Eine enge medizinische Überwachung und Kontrolle muss solange fortgesetzt werden, bis sich der Patient erholt hat.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antipsychotika, Diazepine, Oxazepine, Thiazepine und Oxepine ATC-Code: N05A H04

Wirkmechanismus:

Quetiapin ist eine atypische antipsychotisch wirksame Substanz. Quetiapin und der aktive menschliche Plasmametabolit N-Desalkylquetiapin interagieren mit einem breiten Spektrum von Neurotransmitterrezeptoren. Quetiapin und N-Desalkylquetiapin besitzen Affinität zu zerebralen serotonergen ($5HT_2$)- und dopaminergen D_1- und D_2-Rezeptoren. Es wird angenommen, dass diese Kombination eines Rezeptorantagonismus mit höherer Selektivität für $5HT_2$- verglichen mit D_2-Rezeptoren für die klinischen antipsychotischen Eigenschaften und das gering ausgeprägte extrapyramidale Nebenwirkungsprofil (EPS) von Quetiapin im Vergleich zu typischen Antipsychotika mitverantwortlich ist. Quetiapin und N-Desalkylquetiapin haben keine nennenswerte Affinität zu Benzodiazepin-Rezeptoren, aber eine hohe Affinität zu histaminergen und alpha-1-adrenergen Rezeptoren, eine mäßige Affinität zu alpha-2-adrenergen Rezeptoren und eine mäßige bis hohe Affinität zu mehreren Muskarin-Rezeptoren. Die Inhibition des Norepinephrin-Transporters (NET) und die partielle agonistische Wirkung an den $5HT_{1A}$-Rezeptoren durch N-Desalkylquetiapin könnten zur therapeutischen Wirkung von Quetiapin als Antidepressivum beitragen.

Pharmakodynamische Wirkungen:

In Tests zur Untersuchung des antipsychotischen Potenzials, wie z. B. im konditionierten Vermeidungstest, ist Quetiapin wirksam. Es blockiert auch die Wirkung von Dopaminagonisten, durch Verhaltensbeobachtung oder elektrophysiologisch gemessen, und erhöht die Konzentration von Dopaminmetaboliten, ein neurochemischer Index für eine D_2-Rezeptorblockade.
In präklinischen Prüfungen, die Schlüsse auf EPS ziehen lassen, unterscheidet sich Quetiapin von typischen Antipsychotika und weist ein atypisches Profil auf. Quetiapin führt nach chronischer Anwendung nicht zu D_2-Rezeptorüberempfindlichkeit. Bei Dosen, die eine effektive D_2-Rezeptorblockade bewirken, ruft Quetiapin nur eine schwach ausgeprägte Katalepsie hervor. Nach chronischer Anwendung zeigt Quetiapin Selektivität für das limbische System, indem es eine Depolarisationsblockade der mesolimbischen, nicht aber der nigrostriatalen dopaminhaltigen Neuronen hervorruft. Bei Cebusaffen, die entweder gegen Haloperidol sensibilisiert oder medikamentennaiv sind, wirkt Quetiapin nach akuter und chronischer Anwendung nur minimal dystonieauslösend (siehe Abschnitt 4.8).

Klinische Wirksamkeit:

Schizophrenie

In drei Placebo-kontrollierten klinischen Studien mit schizophrenen Patienten gab es bei Anwendung von unterschiedlichen Quetiapin-Dosen in Bezug auf die Inzidenz von EPS oder die gleichzeitige Anwendung von Anticholinergika keine Unterschiede zwischen den Quetiapin- und Placebogruppen. In einer Placebo-kontrollierten Studie, in der fixe Dosen zwischen 75 und 750 mg Quetiapin pro Tag bewertet wurden, zeigte sich kein Hinweis auf ein vermehrtes Auftreten von EPS oder gleichzeitig angewendete Anticholinergika. Die Wirksamkeit der Langzeitbehandlung von Quetiapin Filmtabletten zur Rückfallprävention bei Schizophrenie wurde nicht in klinischen Blindstudien überprüft. In offenen Studien mit schizophrenen Patienten blieb die Wirksamkeit von Quetiapin bei Patienten, die anfänglich auf die Therapie angesprochen hatten, bei der Fortsetzung der Therapie erhalten, was auf eine Wirksamkeit der Langzeitbehandlung hindeutet.

Bipolare Störungen

In vier Placebo-kontrollierten klinischen Studien, je zwei in der Monotherapie und in der Kombinationsthera-

pie mit Lithium oder Natriumvalproat, in denen die Anwendung von Quetiapin in Tagesdosen bis zu 800 mg für die Behandlung von mäßigen bis schweren manischen Episoden ausgewertet wurde, traten keine Unterschiede zwischen der mit Quetiapin und der mit Placebo behandelten Gruppe bezüglich der Inzidenz von EPS oder der gleichzeitigen Anwendung von Anticholinergika auf.
Bei der Behandlung mäßiger bis schwerer manischer Episoden hat Quetiapin in zwei Monotherapie-Studien gegenüber Placebo überlegene Wirksamkeit bei der Verbesserung manischer Symptome nach 3 und nach 12 Wochen gezeigt. Bisher liegen keine Ergebnisse aus Langzeitstudien mit Quetiapin vor, die bei der Prävention nachfolgender manischer oder depressiver Episoden eine Wirksamkeit zeigen. Die Studiendaten zu Quetiapin in Kombination mit Natriumvalproat oder Lithium bei akuten mäßigen bis schweren manischen Episoden nach 3 und nach 6 Wochen sind begrenzt; jedoch wurde die Kombinationstherapie gut vertragen. Die Studiendaten zeigten eine additive Wirkung in der dritten Behandlungswoche. In einer zweiten Studie zeigte sich in der sechsten Behandlungswoche keine additive Wirkung.
Die durchschnittliche Quetiapin-Dosis bei Respondern in der letzten Behandlungswoche betrug annähernd 600 mg pro Tag; bei annähernd 85 % der Responder lag der Dosisbereich zwischen 400 mg und 800 mg täglich.
In 4 klinischen Studien von 8 Wochen Dauer bei Patienten mit mäßigen bis schweren depressiven Episoden im Rahmen bipolarer Störungen des Typs I oder II war eine Behandlung mit Quetiapin Filmtabletten in einer Dosierung von 300 mg und 600 mg der Behandlung mit Placebo signifikant überlegen in Bezug auf die relevanten Ergebnisgrößen: mittlere Verbesserungen der Werte auf der MADRS-Skala und der Ansprechrate, definiert als mindestens 50 % Verbesserung im MADRS-Gesamtwert bezogen auf den Ausgangswert. Zwischen Patienten, die mit 300 mg und Patienten, die mit 600 mg Quetiapin Filmtabletten behandelt wurden, zeigte sich kein Unterschied in Bezug auf das Ausmaß des Effekts.
In der Fortsetzungsphase zweier dieser Studien wurde gezeigt, dass eine Langzeitbehandlung von Patienten, die auf 300 mg oder 600 mg Quetiapin-Filmtabletten ansprachen, im Vergleich zu Placebo hinsichtlich depressiver Symptome wirksam war, aber nicht hinsichtlich manischer Symptome.
In zwei Rückfallpräventions-Studien zur Bewertung der Kombination von Quetiapin mit Stimmungsaufhellern bei Patienten mit manischen, depressiven oder stimmungsgemischten Episoden war die Kombination mit Quetiapin der alleinigen Gabe von Stimmungsaufhellern überlegen, in dem es die Zeit bis zum Wiederauftreten einer Stimmungsepisode (manisch, gemischt oder depressiv) verlängerte. Quetiapin wurde 2-mal täglich in einer Tagesgesamtdosis von 400 mg bis 800 mg in Kombination mit Lithium oder Valproat angewendet.
In einer 6-wöchigen, randomisierten Studie mit Lithium und Quetiapin Retardtabletten versus Placebo und Quetiapin Retardtabletten mit erwachsenen Patienten mit akuter Manie betrug die Differenz der mittleren Verbesserung des YMRS-Wertes (Young Mania Rating Scale) zwischen der Lithium-Add-on-Gruppe und der Placebo-Add-on-Gruppe 2,8 Punkte. Die Differenz des prozentualen Anteils der Responder (definiert als 50%ige Verbesserung in Bezug auf den YMRS-Ausgangswert) betrug 11 % (79 % in der Lithium-Add-on-Gruppe versus 68 % in der Placebo-Add-on-Gruppe).
In einer Langzeitstudie (bis zu 2 Jahren Behandlung) zur Bewertung der Rückfallprävention bei Patienten mit manischen, depressiven oder stimmungsgemischten Episoden war Quetiapin der Placebo-Behandlung überlegen in Bezug auf die Zeit, die sich bis zum Wiederauftreten einer Stimmungsepisode (manisch, gemischt oder depressiv) bei Patienten mit bipolaren Störungen des Typ I verlängerte. Die Zahl der Patienten mit einer Stimmungsepisode betrug 91 (22,5 %) in der Quetiapin-Gruppe, 208 (51,5 %) in der Placebo-Gruppe bzw. 95 (26,1 %) in der Gruppe mit Lithium- Behandlung. Bei Patienten, die auf Quetiapin ansprachen, zeigten die Ergebnisse, dass ein Wechsel der Behandlung auf Lithium im Vergleich zu fortgesetzter Quetiapin-Behandlung nicht mit einer Verlängerung der Zeit bis zum Wiederauftreten eines Stimmungsereignis verbunden zu sein scheint.
Klinische Studien haben gezeigt, dass Quetiapin bei 2-mal täglicher Gabe bei Schizophrenie und Manie wirksam ist, obwohl Quetiapin eine Halbwertszeit von ca. 7 Stunden hat. Dies wird auch durch Daten einer Positron-Emissions-Tomographie-(PET)-Untersuchung bestätigt, in der nachgewiesen wurde, dass Quetiapin an $5HT_2$- und D_2-Rezeptoren bis zu 12 Stunden bindet. Sicherheit und Wirksamkeit von Dosen über 800 mg pro Tag sind nicht untersucht worden.

Klinische Sicherheit

In Placebo-kontrollierten klinischen Kurzzeitstudien zur Behandlung der Schizophrenie und der bipolaren Manie war die Gesamthäufigkeit extrapyramidaler Symptome ähnlich wie bei Placebo (Schizophrenie: 7,8 % für Quetiapin und 8,0 % für Placebo; bipolare Manie: 11,2 % für Quetiapin und 11,4 % für Placebo). Höhere Raten extrapyramidaler Symptome waren unter Quetiapin im Vergleich zu Placebo bei Patienten in Placebo-kontrollierten Kurzzeitstudien zur Behandlung von depressiven Erkrankungen (Episoden einer *Major Depression*) und bipolarer Depression zu beobachten. In Placebo-kontrollierten Kurzzeitstudien zur Behandlung der bipolaren Depression betrug die Gesamthäufigkeit extrapyramidaler Symptome 8,9 % für Quetiapin verglichen mit 3,8 % für Placebo. In Placebo- kontrollierten Monotherapie-Kurzzeitstudien zu depressiven Erkrankungen (Episoden einer Major Depression) betrug die Gesamthäufigkeit extrapyramidaler Symptome 5,4 % bei Quetiapin Retardtabletten und 3,2 % bei Placebo. In einer Placebo-kontrollierten Kurzzeit-Monotherapiestudie bei älteren Patienten mit depressiven Erkrankungen (Episoden einer Major Depression) betrug die Gesamthäufigkeit extrapyramidaler Symptome 9,0 % für Quetiapin Retardtabletten und 2,3 % für

Placebo. Bei bipolarer Depression und bei depressiven Erkrankungen (Episoden einer Major Depression) betrug die Inzidenz individueller unerwünschter Ereignisse (z. B. Akathisie, extrapyramidale Störung, Tremor, Dyskinesie, Dystonie, Ruhelosigkeit, unfreiwillige Muskelkontraktionen, psychomotorische Hyperaktivität und Muskelsteifheit) in keiner Behandlungsgruppe mehr als 4 %.
In Placebo-kontrollierten Kurzzeitstudien (über 3 bis 8 Wochen) mit fixer Dosierung (50 mg bis 800 mg täglich) schwankte die mittlere Gewichtszunahme bei Patienten, die mit Quetiapin behandelt wurden, zwischen 0,8 kg bei einer Tagesdosis von 50 mg und 1,4 kg bei einer Tagesdosis von 600 mg (mit geringerer Zunahme bei einer Tagesdosis von 800 mg), verglichen zu 0,2 kg bei Patienten unter Placebo-Behandlung. Der prozentuale Anteil der mit Quetiapin behandelten Patienten, bei denen das Körpergewicht um ≥ 7 % zugenommen hatte, schwankte zwischen 5,3 % bei einer Tagesdosis von 50 mg bis 15,5 % bei einer Tagesdosis von 400 mg (mit geringerer Zunahme bei Tagesdosen von 600 und 800 mg), verglichen mit 3,7 % bei Patienten unter Placebo-Behandlung.
Eine 6-wöchige, randomisierte Studie mit Lithium und Quetiapin Retardtabletten versus Placebo und Quetiapin Retardtabletten bei erwachsenen Patienten mit akuter Manie hat gezeigt, dass die Kombination von Quetiapin Retardtabletten mit Lithium zu einem vermehrten Auftreten von Nebenwirkungen führt (63 % versus 48 % bei Quetiapin Retardtabletten in Kombination mit Placebo). Die Sicherheitsergebnisse zeigten eine erhöhte Inzidenz von extrapyramidalen Symptomen, die bei 16,8 % der Patienten in der Lithium-Add-on-Gruppe und bei 6,6 % in der Placebo-Add-on-Gruppe beobachtet wurden. Dabei traten mehrheitlich Fälle von Tremor auf, die bei 15,6 % der Patienten in der Lithium-Add-on-Gruppe und bei 4,9 % in der Placebo-Add-on-Gruppe beobachtet wurden. Die Inzidenz von Somnolenz war in der Gruppe erhöht, die Quetiapin Retardtabletten zusammen mit Lithium als Add-on erhielten (12,7 %), im Vergleich zur Gruppe, die Quetiapin Retardtabletten zusammen mit Placebo als Add-on (5,5 %) erhielten. Weiterhin war der prozentuale Anteil von Patienten, bei denen am Ende der Behandlung eine Gewichtszunahme (≥ 7 %) festgestellt wurde, in der Lithium-Add-on-Gruppe (8,0 %) im Vergleich zu den Patienten in der Placebo-Add-on-Gruppe (4,7 %) erhöht.
Langzeitstudien zur Rückfallprävention hatten eine unverblindete Phase (über 4 bis 36 Wochen), in der die Patienten mit Quetiapin behandelt wurden, gefolgt von einer randomisierten Absetz-Phase, in der die Patienten Quetiapin oder Placebo randomisiert erhielten. Bei Patienten, die mit Quetiapin behandelt wurden, betrug die mittlere Gewichtszunahme während der unverblindeten Phase 2,56 kg, und bis zu Woche 48 der randomisierten Phase betrug die mittlere Gewichtszunahme 3,22 kg, verglichen mit dem Ausgangswert der unverblindeten Phase. Bei Patienten, die Placebo erhielten, betrug die mittlere Gewichtszunahme während der unverblindeten Phase 2,39 kg, und bis Woche 48 der randomisierten Phase betrug die mittlere Gewichtszunahme 0,89 kg im Vergleich zum Ausgangswert der unverblindeten Phase.
In Placebo-kontrollierten Studien bei älteren Patienten mit Demenz-assoziierter Psychose war die Inzidenz für unerwünschte zerebrovaskuläre Ereignisse pro 100 Patientenjahre bei Patienten unter Quetiapin-Behandlung nicht höher als bei Patienten unter Placebo-Behandlung.
In allen Placebo-kontrollierten Monotherapie-Kurzzeitstudien mit Patienten mit einem Ausgangswert für neutrophile Granulozyten ≥ 1,5 x 10^9/l lag die Inzidenz für das Auftreten von wenigstens einem Ereignis mit eine Abnahme der neutrophilen Granulozyten auf einen Wert < 1,5 x 10^9/l bei 1,9 % der Patienten, die mit Quetiapin behandelt wurden, im Vergleich zu 1,5 % bei Patienten unter Placebo. Die Inzidenz für einer Abnahme auf einen Wert von > 0,5 bis < 1,0 x 10^9/l war bei Patienten, die mit Quetiapin behandelt wurden und bei Patienten unter Placebo gleich (0,2 %). In allen klinischen Studien (Placebo-kontrolliert, unverblindet, mit aktiver Vergleichssubstanz) bei Patienten mit einem Ausgangswert für neutrophile Granulozyten ≥ 1,5 x 10^9/l lag die Inzidenz für das Auftreten von wenigstens einem Ereignis mit einer Abnahme der neutrophilen Granulozyten auf einen Wert < 1,5 x 10^9/l bei 2,9 % und auf einen Wert < 0,5 x 10^9/l bei 0,21 % bei Patienten unter Quetiapin- Behandlung.
Die Behandlung mit Quetiapin war von einer dosisabhängigen Abnahme der Schilddrüsenhormonspiegel begleitet. Die Inzidenz für das Auftreten einer Änderung des TSH betrug 3,2 % für Quetiapin im Vergleich zu 2,7 % für Placebo. In diesen Studien war die Inzidenz für das Auftreten von reziproken, potenziell klinisch signifikanten Änderungen des T_3 oder T_4 und des TSH selten. Die beobachteten Änderungen der Schilddrüsenhormonspiegel waren nicht assoziiert mit einer klinisch symptomatischen Hypothyreose.
Die Verringerung des Gesamt- und freien T_4 erreichte in den ersten sechs Wochen der Behandlung mit Quetiapin ihr Maximum, ohne eine weitere Abnahme während der Langzeitbehandlung. In ungefähr 2/3 aller Fälle waren die Wirkungen auf Gesamt- und freies T_4 nach Beendigung der Behandlung mit Quetiapin unabhängig von der Behandlungsdauer reversibel.

Katarakte/Linsentrübungen

In einer klinischen Studie zur Evaluierung des kataraktogenen Potenzials von Quetiapin (200-800 mg/Tag) im Vergleich zu Risperidon (2-8 mg/Tag) bei Patienten mit Schizophrenie oder schizoaffektiven Störungen, war bei Patienten mit einer Exposition von mindestens 21 Monaten der prozentuale Anteil der Patienten mit verstärkter Linsentrübung unter Behandlung mit Quetiapin (4 %) verglichen mit der Inzidenz unter Behandlung mit Risperidon (10 %) nicht erhöht.

Kinder und Jugendliche

Klinische Wirksamkeit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Quetiapin wurde in einer 3-wöchigen Placebo-kontrollierten Studie zur Behandlung der Manie untersucht (n=284 Patienten aus den USA, Alter 10-17 Jahre). Bei ungefähr 45 % der Patienten lag zusätzlich die Diagnose ADHS vor. Zusätzlich wurde eine 6-wöchige Placebo- kontrollierte Studie zur Behandlung der Schizophrenie durchgeführt (n=222 Patienten, Alter 13-17 Jahre). In beiden Studien waren Patienten ausgeschlossen, die bekanntermaßen nicht auf Quetiapin ansprachen. Die Behandlung wurde mit 50 mg Quetiapin/Tag begonnen und ab dem 2. Tag auf 100 mg/Tag erhöht; danach erfolgte Titration auf die Zieldosis (Manie 400-600 mg/Tag; Schizophrenie 400-800 mg/Tag), jeweils in Schritten von 100 mg/Tag bei 2- oder 3-mal täglicher Anwendung.
In der Maniestudie betrug die Differenz der mittleren Veränderung gegenüber den Ausgangswerten im YMRS-Gesamtscore (Wirkstoff minus Placebo) -5,21 für Quetiapin 400 mg/Tag und -6,56 für Quetiapin 600 mg/Tag. Die jeweilige Responderrate (YMRS-Verbesserung ≥ 50 %) betrug 64 % bei Quetiapin 400 mg/Tag, 58 % bei 600 mg/Tag und 37 % im Placeboarm.
In der Schizophreniestudie betrug die Differenz der mittleren Veränderung gegenüber den Ausgangswerten im PANSS-Gesamtscore (Wirkstoff minus Placebo) -8,16 für Quetiapin 400 mg/Tag und -9,29 für Quetiapin 800 mg/Tag. Hinsichtlich des Anteils der Patienten, bei denen ein Ansprechen auf die Therapie erreicht wurde, war bei Behandlung mit Quetiapin weder die niedrige Dosis (400 mg/Tag) noch das hohe Dosisschema (800 mg/Tag) gegenüber Placebo überlegen. Ein Ansprechen auf die Therapie wurde als Verringerung des PANSS-Gesamtscore um ≥ 30 % gegenüber dem Ausgangswert definiert. Sowohl bei der Manie als auch bei der Schizophrenie führten höhere Dosen zu zahlenmäßig geringeren Ansprechraten.
In einer dritten Placebo-kontrollierten Kurzzeitstudie mit Quetiapin Retardtabletten als Monotherapie bei Kindern und Jugendlichen (10-17 Jahre) mit bipolarer Depression wurde die Wirksamkeit nicht belegt.
Es sind in dieser Altersgruppe keine Daten über die Aufrechterhaltung der Wirksamkeit oder zur Rückfallprävention verfügbar.

Klinische Sicherheit

In den oben beschriebenen pädiatrischen Kurzzeitstudien mit Quetiapin betrug die Rate für EPS im aktiven Arm versus Placebo 12,9 % versus 5,3 % in der Studie zu Schizophrenie, 3,6 % versus 1,1 % in der Studie zu bipolarer Manie und 1,1 % versus 0 % in der Studie zu bipolarer Depression. Die Rate für die Gewichtszunahme von ≥ 7 % gegenüber dem Ausgangswert des Körpergewichtes im aktiven Arm versus Placebo betrug 17 % versus 2,5 % in den Studien zu Schizophrenie und bipolarer Manie und 12,5 % versus 6 % in der Studie zu bipolarer Depression. Die Rate für Suizid-bezogene Ereignisse betrug im aktiven Arm 1,4 % versus Placebo 1,3 % in der Studie zu Schizophrenie, 1,0 % versus 0 % in der Studie zu bipolarer Manie und 1,1 % versus 0 % in der Studie zu bipolarer Depression. Während der verlängerten Nachbeobachtungsphase der Studie zu bipolarer Depression traten zwei weitere Suizid- bezogene Ereignisse bei zwei Patienten auf, wobei einer der Patienten zur Zeit des Ereignisses mit Quetiapin behandelt worden ist.

Langzeitsicherheit

Zusätzliche Daten zur Sicherheit lieferte eine 26-wöchige offene Verlängerungsphase zu den Akutstudien (n=380 Patienten), während der Quetiapin flexibel in Dosen von 400-800 mg/Tag eingesetzt wurde. Bei Kindern und Jugendlichen wurde über eine Erhöhung des Blutdrucks berichtet. Appetitzunahme, extrapyramidale Symptome und Erhöhungen des Serumprolaktinwerts wurden bei Kindern und Jugendlichen mit einer größeren Häufigkeit berichtet als bei erwachsenen Patienten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). In Bezug auf die Gewichtszunahme war eine Zunahme um mindestens die Hälfte der Standardabweichung gegenüber dem Ausgangswert des *Body Mass Index* (BMI) das Maß für eine klinisch signifikante Veränderung, wobei die Gewichtszunahme auf normales Wachstum über einen längeren Zeitraum adjustiert wurde; 18,3 % der Patienten, die mindestens 26 Wochen lang mit Quetiapin behandelt wurden, erfüllten dieses Kriterium.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Anwendung wird Quetiapin gut resorbiert und extensiv metabolisiert. Die Bioverfügbarkeit von Quetiapin wird durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme nicht signifikant beeinträchtigt. Steady-state-Maximalwerte molarer Konzentrationen des aktiven Metaboliten N-Desalkylquetiapin betragen 35 % der für Quetiapin beobachteten Werte. Die Pharmakokinetik von Quetiapin und N-Desalkylquetiapin ist linear über den zugelassenen Dosierungsbereich.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von Quetiapin liegt bei etwa 83 %.

Biotransformation

Quetiapin wird extensiv in der Leber metabolisiert; nach der Gabe von radioaktiv markiertem Quetiapin werden weniger als 5 % der ursprünglichen Substanz unverändert mit dem Urin oder den Fäzes ausgeschieden. In-vitro-Untersuchungen haben bestätigt, dass in erster Linie das Enzym CYP3A4 für den Metabolismus von Quetiapin über das Cytochrom-P-450-System verantwortlich ist. N-Desalkylquetiapin wird primär über CYP3A4 gebildet und abgebaut.
Ungefähr 73 % der Radioaktivität wird mit dem Urin ausgeschieden, 21 % mit den Fäzes.
Es wurde festgestellt, dass Quetiapin und einige seiner Metaboliten (inkl. N-Desalkylquetiapin) eine schwache Hemmung der In-vitro-Aktivität der humanen Cytochrome-P-450-1A2, -2C9, -2C19, -2D6 und -3A4 bewirkten. Eine CYP-Hemmung in-vitro ist nur in Konzentrationen beobachtet worden, die ungefähr 5- bis 50-

mal so hoch waren wie die, die bei einer Tagesdosis von 300 mg bis 800 mg beim Menschen beobachtet worden. Aufgrund dieser In-vitro-Ergebnisse ist es unwahrscheinlich, dass die gleichzeitige Anwendung von Quetiapin mit anderen Arzneimitteln eine klinisch signifikante Hemmung des Cytochrom-P-450-abhängigen Metabolismus des anderen Arzneimittels zur Folge hat.
Tierexperimentellen Untersuchungen zufolge scheint Quetiapin Cytochrom-P-450-Enzyme induzieren zu können. In einer speziellen Interaktionsstudie mit Psychose-Patienten ist jedoch nach der Anwendung von Quetiapin kein Anstieg der Cytochrom-P-450-Aktivität festgestellt worden.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeiten betragen für Quetiapin bzw. für N-Desalkylquetiapin ca. 7 bzw. 12 Stunden. Die mittlere molare Dosisfraktion von freiem Quetiapin und dem aktiven menschlichen Plasmametaboliten N-Desalkylquetiapin beträgt < 5 % im ausgeschiedenen Urin.

Spezielle Patientengruppen Geschlecht

Die Pharmakokinetik von Quetiapin ist bei Männern und Frauen nicht unterschiedlich.

Ältere Patienten

Die durchschnittliche Quetiapin-Clearance liegt bei älteren Patienten um ca. 30 bis 50 % unter der von Erwachsenen im Alter von 18 bis 65 Jahren.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Personen mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min/1,73 m^2) war die mittlere Plasma-Clearance von Quetiapin um etwa 25 % reduziert, die individuellen Clearance- Werte liegen jedoch innerhalb des Bereichs gesunder Personen.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Personen mit bekannter eingeschränkter Leberfunktion (stabile alkoholbedingte Zirrhose) ist die mittlere Plasma-Clearance von Quetiapin um ca. 25 % reduziert. Da Quetiapin extensiv in der Leber metabolisiert wird, wird bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ein erhöhter Plasmaspiegel erwartet. Bei diesen Patienten kann eine Dosisanpassung erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2).

Kinder und Jugendliche

Bei 9 Kindern im Alter von 10-12 Jahren und 12 Jugendlichen unter Steady-state-Behandlung mit 400 mg Quetiapin 2-mal täglich wurden pharmakokinetische Daten erhoben. Im Steady State waren die Dosis-normalisierten Plasmaspiegel der Ausgangsverbindung Quetiapin bei Kindern und Jugendlichen (10-17 Jahre) im Allgemeinen ähnlich wie die bei Erwachsenen erreichten Werte, wobei C_{max} bei Kindern jedoch im oberen Bereich der bei Erwachsenen beobachteten Werte lag. Die AUC und C_{max} für den aktiven Metaboliten, N-Desalkylquetiapin, waren im Vergleich zu Erwachsenen ungefähr 62 % bzw. 49 % bei Kindern (10-12 Jahre) und 28 % bzw. 14 % bei Jugendlichen (13 – 17 Jahre) höher.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In einer Reihe von In-vitro- und In-vivo-Genotoxizitätsstudien ergab sich kein Hinweis auf eine Genotoxizität. Im Tierversuch sind nach klinisch relevanter Exposition folgende Veränderungen festgestellt worden, die jedoch bisher nicht in klinischen Langzeituntersuchungen bestätigt worden sind: In der Schilddrüse von Ratten wurden Pigmentablagerungen nachgewiesen; bei Cynomolgus-Affen wurden eine Hypertrophie follikulärer Schilddrüsenzellen, erniedrigte T_3-Plasmaspiegel und eine Verminderung der Hämoglobinkonzentration sowie der Erythrozyten- und Leukozyten-Werte beobachtet; und bei Hunden traten Linsentrübung und Katarakte auf (zu Katarakten/Linsentrübungen siehe Abschnitt 5.1).
In einer Toxizitätsstudie mit Kaninchen zur embryonalen und fetalen Entwicklung wurde ein vermehrtes Auftreten von karpalen/tarsalen Flexuren beim Fetus beobachtet. Diese Wirkung trat bei offenkundigen Effekten aufseiten der Mutter, wie erniedrigte Gewichtszunahme, auf. Diese Wirkungen traten nach Expositionen in Erscheinung, die gleich oder leicht höher waren als die beim Menschen unter maximaler therapeutischer Dosis. Die Relevanz dieser Ergebnisse für den Menschen ist nicht bekannt.
In einer Fertilitätsstudie an Ratten wurden eine marginal reduzierte Fruchtbarkeit beim Männchen sowie Scheinschwangerschaften, länger andauernde Diöstrusperioden, verlängertes präkoitales Intervall und reduzierte Schwangerschaftsrate beobachtet. Diese Wirkungen sind auf die erhöhten Prolaktinspiegel zurückzuführen. Sie sind aufgrund der Speziesunterschiede in Bezug auf die hormonelle Reproduktionskontrolle für den Menschen nicht direkt relevant.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Wasserfreies Calciumhydrogenphosphat, Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A), Povidon, Magnesiumstearat

Tablettenhülle:

Hypromellose, Titandioxid (E 171), Macrogol 400.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PE/PVDC/Alu-Blisterpackung
Kunststoffflasche (HDPE) mit kindersicherem Verschluss (Polypropylen)

Packungsgrößen:

Quetiapin +pharma 200 mg Filmtabletten sind in Blisterpackungen mit 10, 20, 30, 60 und 90 Stück und in Flaschen mit 100 Stück erhältlich.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. Inhaber der Zulassung

+pharma arzneimittel gmbh, Hafnerstraße 211, A-8054 Graz
E-Mail: pluspharma@pluspharma.at

8. Zulassungsnummer

1–27743

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

15. Oktober 2008 / 18. Februar 2014

10. Stand der Information

Februar 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.