Quetialan 25 mg-Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Filmtablette enthält Quetiapinfumarat entsprechend 25 mg Quetiapin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

1 mg Lactose-Monohydrat und 0,07 mg Lecithin (Soja) siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette

Quetialan 25 mg-Filmtabletten

Pfirsichfarbene, runde, beidseitig nach außen gewölbte Filmtabletten.

Quetialan 100 mg-Filmtabletten

Gelbe, runde, beidseitig nach außen gewölbte Filmtabletten mit einer Bruchrille auf einer Seite. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Quetialan 200 mg-Filmtabletten

Weiße, runde, beidseitig nach außen gewölbte Filmtabletten.

Quetialan 300 mg-Filmtabletten

Weiße, kapselförmige Filmtabletten mit einer Bruchrille auf einer Seite. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Quetialan wird angewendet zur

– Behandlung der Schizophrenie.
– Behandlung von bipolaren Störungen:

- zur Behandlung von mäßigen 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 die Quetiapin-Behandlung angesprochen haben.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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

Erwachsene

Zur Behandlung der Schizophrenie

Zur Behandlung der Schizophrenie sollte Quetialan zweimal täglich eingenommen werden. Die Tagesgesamtdosis für die ersten 4 Behandlungstage ist 50 mg (1. Tag), 100 mg (2. Tag), 200 mg (3. Tag) und 300 mg (4. Tag). Nach dem 4. Tag sollte die Dosis bis zur üblicherweise wirksamen Dosis von 300 auf 450 mg pro Tag angepasst werden.

Die Dosis kann, je nach individuellem Ansprechen des Patienten und der Verträglichkeit, zwischen 150 bis 750 mg Quetiapin pro Tag liegen.

Zur Behandlung mäßigen bis schweren manischen Episoden bei bipolaren Störungen

Zur Behandlung manischer Episoden im Zusammenhang mit bipolaren Störungen sollte Quetialan zweimal täglich eingenommen werden. Die Tagesgesamtdosis für die ersten 4 Behandlungstage ist 100 mg (1.Tag), 200 mg (2. Tag), 300 mg (3. Tag) und 400 mg (4. Tag). Weitere Dosisanpassungen bis zur Tagesdosis von 800 mg Quetiapin am 6. Tag sollten in Schritten nicht größer als 200 mg pro Tag erfolgen.

Die Dosis kann je nach individuellem Ansprechen des Patienten und der Verträglichkeit zwischen 200 bis 800 mg Quetiapin pro Tag liegen. Die üblich wirksame Dosis liegt zwischen 400 bis 800 mg pro Tag.

Zur Behandlung von schweren depressiven Episoden bei bipolaren Störungen

Quetialan sollte einmal täglich vor dem Schlafengehen eingenommen werden. Die Tagesgesamttagesdosis für die ersten vier Behandlungstage 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 in der 600-mg-Gruppe im Vergleich zur 300-mg-Gruppe kein zusätzlicher Nutzen beobachtet (siehe Abschnitt 5.1). Einzelne Patienten können von einer 600-mg-Dosis profitieren. Dosierungen von mehr als 300 mg sollten durch Ärzte initiiert werden, die Erfahrung in der Behandlung der bipolaren Störungen haben. Klinische Studien haben gezeigt, dass bei einzelnen Patienten eine Dosisverringerung auf ein Minimum von 200 mg in Betracht gezogen werden kann, wenn Bedenken zur Verträglichkeit bestehen.

Zur Rückfallprävention bei bipolaren Störungen

Zur Rückfallprävention von manischen, gemischten oder depressiven Episoden bei bipolaren Störungen sollte Patienten, die auf Quetiapin zur Akutbehandlung der bipolaren Störung angesprochen haben, die Behandlung mit gleicher Dosis fortsetzen. Die Dosis kann an das individuelle Ansprechen des Patienten und die Verträglichkeit im Bereich von 300 bis 800 mg pro Tag bei zweimal täglicher Gabe angepasst werden. Es ist wichtig, dass die niedrigste wirksame Dosis zur Erhaltungstherapie angewendet wird.

Ältere Patienten
Bei der Behandlung älterer Patienten mit Quetialan ist, wie auch bei anderen Antipsychotika, vor allem in der initialen Behandlungsphase Vorsicht geboten. Je nach individuellem Ansprechen des Patienten und der Verträglichkeit, kann es erforderlich sein, die Dosisanpassung langsamer vorzunehmen und eine geringere therapeutische Tagesdosis zu wählen als bei jüngeren Patienten. Bei älteren Patienten war die mittlere Plasmaclearance von Quetiapin im Vergleich zu der von jüngeren Patienten um 30 bis 50% niedriger.
Wirksamkeit und Sicherheit wurden bei Patienten über 65 Jahren mit depressiven Episoden im Rahmen von bipolaren Störungen nicht untersucht.
Kinder und Jugendliche
Die Anwendung von Quetialan bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wird nicht empfohlen, da keine Daten vorhanden sind, die die Anwendung in dieser Altersgruppe unterstützen. Die vorhandenen Ergebnisse aus placebokontrollierten klinischen Studien werden in den Abschnitten 4.4, 4.8, 5.1 und 5.2 dargestellt.
Patienten mit Nierenfunktionsstörungen
Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist eine Dosisanpassung nicht notwendig.
Patienten mit Leberfunktionsstörungen
Quetiapin wird extensiv in der Leber metabolisiert. Daher sollte Quetialan bei Patienten mit bekannter eingeschränkter Leberfunktion vor allem in der initialen Behandlungsphase mit Vorsicht angewendet werden. Bei Patienten mit bekannter eingeschränkter Leberfunktion sollte die Anfangsdosis 25 mg pro Tag betragen. Je nach individuellem Ansprechen des Patienten und der Verträglichkeit sollte die Dosis täglich schrittweise um 25 bis 50 mg pro Tag bis zum Erreichen der wirksamen Dosis gesteigert werden.
Art der Anwendung
Zum Einnehmen.
Quetialan kann mit oder ohne Essen eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung
Da Quetiapin mehrere Indikationen hat, sollte beim einzelnen Patienten das Sicherheitsprofil entsprechend der bei ihm gestellten Diagnose und der angewendeten Dosierung berücksichtigt werden.
Kinder und Jugendliche
Die Anwendung von Quetialan bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wird nicht empfohlen, da keine Daten vorhanden sind, die die Anwendung in dieser Altersgruppe unterstützen. Klinische Studien mit Quetiapin haben gezeigt, dass zusätzlich zu dem bei Erwachsenen ermittelten Sicherheitsprofil (siehe Abschnitt 4.8) bestimmte Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen mit einer größeren Häufigkeit im Vergleich zu Erwachsenen auftreten (Appetitzunahme, erhöhtes Serumprolaktin, Erbrechen, Rhinitis und Synkope) oder andere Auswirkungen bei Kindern und Jugendlichen haben können (extrapyramidale Symptome und Reizbarkeit). Ferner wurde eine Nebenwirkung festgestellt, die sich in vorgehenden Studien mit Erwachsenen nicht gezeigt hat (Erhöhung des Blutdrucks). Bei Kindern und Jugendlichen wurden außerdem Veränderungen in Schilddrüsenfunktionstests beobachtet.
Außerdem sind die langfristigen sicherheitsrelevanten Auswirkungen der Behandlung mit Quetiapin auf das Wachstum und den Reifeprozess nicht über 26 Wochen hinaus untersucht worden. Die langfristigen Auswirkungen auf die kognitive Entwicklung sowie auf die Entwicklung des Verhaltens sind nicht bekannt.
In placebokontrollierten Studien mit Kindern und Jugendlichen, die aufgrund einer Schizophrenie, einer bipolaren Manie oder einer bipolaren Depression behandelt wurden, kam es unter Quetiapin zu einem vermehrten Auftreten extrapyramidaler Symptome (EPS) im Vergleich zu Placebo (siehe Abschnitt 4.8).
Suizid/Suizid-Gedanken oder klinische Verschlechterung
Depression bei bipolaren Störungen ist mit einem erhöhten Risiko von Suizidgedanken, selbstschädigendem Verhalten und Suizid (Suizid-bezogene Ereignisse) verbunden. Dieses erhöhte Risiko besteht, bis eine signifikante Remission eintritt. Da eine Besserung nicht unbedingt schon während der ersten Behandlungswochen auftritt, sollten die Patienten bis zum Eintritt einer Besserung engmaschig überwacht werden. Die bisherige klinische Erfahrung zeigt, dass das Suizidrisiko zu Beginn der Genesung ansteigen kann.
Außerdem müssen Ärzte das durch die bekannten, mit der behandelten Erkrankung verbundenen Risikofaktoren potenzielle Risiko für das Auftreten Suizid-bezogene Ereignisse nach abrupter Beendigung der Behandlung mit Quetiapin berücksichtigen.
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 depressiven Erkrankungen (Episoden einer Major Depression) auftreten. Daher sollten bei Behandlung

von depressiven Erkrankungen (Episoden einer Major Depression) die gleichen Vorsichtsmaßnahmen eingehalten werden wie bei der Behandlung von anderen psychiatrischen Erkrankungen.
Bei Patienten mit suizidalem Verhalten in der Anamnese oder solchen, die vor der Therapie ausgeprägte Suizidabsichten hatten, ist das Risiko für die Auslösung von Suizidgedanken oder für Suizidversuche erhöht. Sie sollten während der Behandlung besonders sorgfältig überwacht werden. Eine Meta-Analyse von placebokontrollierten klinischen Studien zur Anwendung von Antidepressiva bei Erwachsenen mit psychiatrischen Störungen zeigte für Patienten unter 25 Jahren, die mit Antidepressiva behandelt worden sind, ein erhöhtes Risiko für suizidales Verhalten im Vergleich zu Placebo.
Die Arzneimitteltherapie sollte mit einer engmaschigen Überwachung der Patienten, vor allem der Patienten mit hohem Risiko, insbesondere zu Beginn der Behandlung und nach Dosisanpassung, einhergehen. Patienten (und deren Betreuer) sind auf die Notwendigkeit einer Überwachung hinsichtlich jeder klinischen Verschlechterung, des Auftretens von suizidalem Verhalten oder Suizidgedanken und ungewöhnlicher Verhaltensänderungen hinzuweisen. Sie sind zudem auf die Notwendigkeit hinzuweisen, unverzüglich ärztlichen Rat einzuholen, wenn derartige Symptome auftreten.
In placebokontrollierten 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 erhöhtes Risiko für Suizid-bezogene Ereignisse im Vergleich zu denen beobachtet, die mit Placebo behandelt worden sind (3,0% vs. 0%).

Risiko für den Stoffwechsel

Angesichts des in klinischer Studien beobachteten Risikos für die Verschlechterung des Stoffwechselprofils, einschließlich Änderungen des Gewicht, des Blutzuckerspiegels (siehe Hyperglykämie) und der Lipide, sollten die Stoffwechselparameter der Patienten zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns bewertet und Änderungen dieser Parameter während der Behandlung regelmäßig kontrolliert werden. Verschlechterungen dieser Parameter sollten klinisch entsprechend behandelt werden (siehe auch Abschnitt 4.8).

Extrapyramidale Symptome

In placebokontrollierten klinischen Studien zeigte Quetiapin bei erwachsenen Patienten, die aufgrund schwerer depressiver Episoden bei bipolarer Störung behandelt wurden, eine erhöhte Inzidenz von extrapyramidalen Symptomen (EPS) im Vergleich zur Placebo- Behandlung (siehe Abschnitt 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 zwanghaften Bewegungsdrang charakterisiert ist, oft begleitet durch eine Unfähigkeit still zu sitzen oder still zu stehen. Dies tritt am wahrscheinlichsten innerhalb der ersten Behandlungswochen auf. Bei Patienten, bei denen diese Symptome auftreten, kann eine Dosiserhöhung schädlich sein.

Tardive Dyskinesie

Wenn Anzeichen und Symptome einer tardiven Dyskinesie auftreten, sollte eine Dosisreduktion oder ein Absetzen von Quetiapin erwogen werden. Nach dem Ende der Behandlung können die Symptome einer Spätdyskinesie schlimmer werden oder sogar erstmalig auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

Somnolenz und Schwindel

Die Behandlung mit Quetiapin wurde mit Schläfrigkeit und verwandten Symptomen, wie beispielsweise Sedierung, in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.8). In klinischen Studien zur Behandlung von Patienten mit bipolaren Depressionen traten die Symptome üblicherweise innerhalb der ersten 3 Behandlungstage auf und waren vorwiegend von leichter bis mittelschwerer Intensität. Patienten, die unter Somnolenz mit hoher Intensität leiden, sollten engmaschiger kontrolliert werden, mindestens für die ersten zwei Wochen nach Auftreten der Somnolenz oder bis sich die Symptome bessern bzw. bis ein Abbruch der Behandlung in Erwägung gezogen wird.

Orthostatische Hypotonie

Die Therapie mit Quetiapin wurde mit orthostatischer Hypotonie und damit zusammen- hängendem Schwindel in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.8). Diese traten, ebenso wie Schläfrigkeit, normalerweise während der anfänglichen Dosistitration auf und könnten, vor allem bei älteren Patienten, zu einem vermehrten Auftreten von unfallbedingten Verletzungen (aufgrund von Stürzen) führen. Daher sollten Patienten zur Vorsicht geraten werden, bis sie mit den möglichen Wirkungen des Arzneimittels vertraut sind.
Quetiapin sollte mit Vorsicht bei Patienten mit bekannter kardiovaskulärer oder zerebro- vaskulärer Erkrankung, oder anderen Erkrankungen, die für Hypotonie anfällig machen, angewendet werden. Eine Dosisreduktion oder eine langsamere Dosisanpassung sollte in Erwägung gezogen werden, wenn eine orthostatische Hypotonie auftritt, insbesondere bei Patienten mit kardiovaskulärer Grunderkrankung.

Krampfanfälle

In kontrollierten klinischen Studien gab es keinen Unterschied in der Inzidenz von Krampfanfällen zwischen mit Quetiapin oder mit Placebo behandelten Patienten. Es sind keine Daten bezüglich der Inzidenz von Krampfanfällen bei Patienten mit Anfallsleiden in der Vorgeschichte vorhanden. Bei der Behandlung von Patienten mit Krampfanfällen in der Vorgeschichte wird, wie bei anderen Antipsychotika auch, Vorsicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.8).

Malignes neuroleptisches Syndrom

Das maligne neuroleptische Syndrom wurde mit der antipsychotischen Therapie einschließlich Quetiapin (siehe Abschnitt 4.8) in Verbindung gebracht. Zu den klinische Anzeichen gehören Hyperthermie, veränderten mentaler Zustand, Muskelrigidität, autonome Instabilität und ein Anstieg der Kreatinphosphokinase-Werte. In einem derartigen Fall sollte Quetiapin abgesetzt und eine entsprechende medizinische Behandlung eingeleitet werden.

Schwere Neutropenie und Agranulozytose

Über schwere Neutropenie (Wert für neutrophile Granulozyten < 0,5 x 10^9/l) wurde in klinischen Studien mit Quetiapin berichtet. Die meisten Fälle von schwerer Neutropenie traten innerhalb der ersten Behandlungsmonaten nach Beginn der Behandlung mit Quetiapin auf. Es gab keine erkennbare Abhängigkeit von der Dosis. Im Rahmen der Erfahrungen seit 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 sollte bei Patienten mit einer Anzahl neutrophiler Granulozyten von < 1,0 x 10^9/l nicht weiter angewendet werden. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptomen einer Infektion hin beobachtet werden, und die absolute Anzahl neutrophiler Granulozyten sollte überwacht werden (bis die Anzahl 1,5 x 10^9/l übersteigt) (siehe Abschnitt 5.1).

Eine Neutropenie sollte bei Patienten mit einer Infektion oder Fieber, insbesondere wenn keine offensichtlichen prädisponierenden Faktoren vorliegen, in Betracht gezogen und entsprechend klinisch behandelt werden.

Patienten sollte geraten werden, das Auftreten von Anzeichen/Symptomen, die auf eine Agranulozytose oder eine Infektion hinweisen (z.B. Fieber, Schwächegefühl, Lethargie oder Halsschmerzen), zu jeglichem Zeitpunkt während der Behandlung mit Quetialan umgehend zu melden. Die Anzahl weißer Blutzellen und neutrophiler Granulozyten sollte bei diesen Patienten unverzüglich untersucht werden, insbesondere wenn keine prädisponierenden Faktoren vorliegen.

Interaktionen

Siehe auch Abschnitt 4.5.

Die gleichzeitige Einnahme von Quetiapin mit starken Leberenzyminduktoren, wie Carbamazepin oder Phenytoin, verringert die Plasmakonzentrationen von Quetiapin erheblich, was die Wirksamkeit der Quetiapin-Behandlung beeinträchtigen kann.

Bei Patienten, die Arzneimittel erhalten, die Leberenzyme induzieren, sollte die Behandlung mit Quetiapin nur begonnen werden, wenn der behandelnde Arzt den möglichen Nutzen einer Behandlung mit Quetiapin als größer ansieht als das Risiko des Absetzens des Leberenzym- induzierenden Arzneimittels. Es ist wichtig, dass jede Veränderung der Leberenzym- induzierenden Arzneimittel ausschleichend erfolgt und dieses Arzneimittel, falls erforderlich, durch eine nicht Leberenzym-induzierende Substanz (z.B. Natriumvalproat) ersetzt wird.

Gewicht

Bei Patienten, die mit Quetiapin behandelt wurden, wurde über Gewichtszunahme berichtet die den üblichen Behandlungsrichtlinien für psychotische Erkrankungen entsprechend 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 vorangehende Zunahme des Körpergewichts berichtete, die möglicherweise als prädisponierender Faktor wirkt. Eine angemessene klinische Überwachung in Übereinstimmung mit den üblichen Behandlungsrichtlinien für psychotische Erkrankungen ist ratsam. Patienten, die mit antipsychotischen Arzneimitteln, einschließlich Quetiapin, behandelt werden, sollten auf Anzeichen und Symptome einer Hyperglykämie (zum Beispiel Polydipsie, Polyurie, Polyphagie und Schwäche) hin beobachtet werden. Patienten mit Diabetes mellitus oder Risikofaktoren für Diabetes mellitus sollten regelmäßig auf eine Verschlechterung der glykämischen Regulation untersucht werden. Das Körpergewicht sollte regelmäßig kontrolliert werden.

Lipide

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

QT-Verlängerung

Weder in klinischen Studien noch bei Anwendung gemäß der Fachinformation war Quetiapin mit einer anhaltenden Verlängerung des absoluten QT-Intervalls verbunden. Nach Marktein- führung wurden QT-Verlängerungen bei therapeutischen Dosen (sieh Abschnitt 4.8) und bei Überdosierung (siehe Abschnitt 4.9) berichtet. Wie bei anderen Antipsychotika ist Vorsicht geboten, wenn Quetiapin bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen oder mit einer QT- Verlängerung in der Familienanamnese verordnet wird. Vorsicht ist auch geboten, wenn Quetiapin entweder mit Arzneimitteln verordnet wird, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, oder zusammen mit Neuroleptika, insbesondere bei älteren Patienten, bei Patienten mit kongenitalem QT-Syndrom, dekompensierter Herzinsuffizienz, Hypertrophie des Herzens,

Hypokaliämie oder Hypomagnesämie (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 sollte bei Patienten mit Verdacht auf eine Kardiomyopathie oder Myokarditis überdacht werden.

Absetzen

Akute Entzugssymptome wie Schlaflosigkeit, Übelkeit, Kopfschmerzen, Durchfall, Erbrechen, Schwindel und Reizbarkeit wurden nach dem abrupten Absetzen von Quetiapin berichtet. 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.

Ein etwa 3-fach erhöhtes Risiko für zerebrovaskuläre Nebenwirkungen wurde während placebokontrollierten Studien bei der Demenz-Gruppe mit einigen atypischen Antipsychotika beobachtet. Der Mechanismus dieses erhöhten Risikos ist nicht bekannt. Ein erhöhtes Risiko kann für andere Antipsychotika und andere Patientengruppen nicht ausgeschlossen werden. Quetiapin sollte bei Patienten mit Schlaganfallrisiko mit Vorsicht angewendet werden.

Im Rahmen einer Metaanalyse von atypischen antipsychotischen Antipsychotika wurde berichtet, dass ältere Patienten mit einer Demenz-bedingter Psychose ein erhöhtes Risiko von Todesfällen im Vergleich zu Placebo haben.

Dennoch war in zwei 10-wöchigen placebokontrollierten Quetiapin-Studien in derselben Patientenpopulation (n = 710; Durchschnittsalter: 83 Jahre; Bereich: 56 bis 99 Jahre) die Häufigkeit von Mortalität bei mit Quetiapin behandelten Patienten 5,5% gegenüber 3,2% in der Placebogruppe. Die Patienten in diesen Studien starben aufgrund einer Vielfalt an Gründen, die mit den Erwartungen für diese Gruppe übereinstimmten. Diese Daten können keinen ursächlichen Zusammenhang zwischen einer Quetiapin-Behandlung und Todesfällen bei älteren Patienten mit Demenz nachweisen.

Dysphagie

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

Obstipation und Darmverschluss

Obstipation stellt einen Risikofaktor für Darmverschluss dar. Unter Behandlung mit Quetiapin wurde über Obstipation und Darmverschluss (siehe Abschnitt 4.8) 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 ist, und/oder Patienten, die Anzeichen einer Obstipation nicht mitteilen können. Patienten mit einem Darmverschluss/Ileus müssen unter engmaschiger Kontrolle notfallmäßig behandelt werden.

Venöse Thromboembolie (VTE)

Fälle venöser Thromboembolien (VTE) wurden im Zusammenhang mit der Anwendung einiger Antipsychotika berichtet.

Patienten, die mit Antipsychotika behandelt werden, haben häufig erworbene Risikofaktoren für eine VTE und sind daher vor und während der Behandlung mit Quetiapin auf das Vorliegen etwaiger Risikofaktoren für VTE zu untersuchen. Entsprechende Maßnahmen zur Vorbeugung sollten gesetzt werden.

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

Es sind nur begrenzte Daten über Quetiapin in Kombination mit Divalproex oder Lithium bei akuten, mäßigen bis schweren manischen Episoden vorhanden. Jedoch wurde die Kombinationstherapie gut vertragen (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1). Die Daten zeigten in der
3. Woche einen additiven Effekt.

Lactose

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose- Intoleranz, mit Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Lecithin

Lecithin, welches aus Soja gewonnen wird, kann Sojaprotein enthalten. Infolgedessen kann Lecithin (Soja) bei Patienten, die überempfindlich auf Soja reagieren, allergische Reaktionen auslösen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Angesichts der primären Wirkung von Quetiapin auf das Zentralnervensystem, sollte Quetiapin in Kombination mit anderen zentral wirkenden Arzneimitteln und Alkohol mit Vorsicht eingesetzt werden.

Cytochrom P450 (CYP) 3A4 ist das Enzym, das vordergründig für den Cytochrom P450- vermittelten

Metabolismus von Quetiapin verantwortlich ist. In einer Wechselwirkungsstudie an gesunden Freiwilligen bewirkte die gleichzeitige Anwendung von Quetiapin (in einer Dosierung von 25 mg) mit Ketoconazol, einem CYP 3A4-Inhibitor, einen 5- bis 8-fachen Anstieg der AUC von Quetiapin. Auf Basis dieser Ergebnisse ist die gemeinsame Anwendung von Quetiapin mit CYP 3A4-Inhibitoren kontraindiziert.
Es ist ebenfalls nicht empfohlen, während der Therapie mit Quetiapin Grapefruitsaft zu konsumieren.
In einer Studie mit wiederholter Gabe an Patienten zur Bestimmung der Pharmakokinetik von Quetiapin vor und während der Behandlung mit Carbamazepin (ein bekannter Leberenzyminduktor) erhöhte die gleichzeitige Gabe von Carbamazepin signifikant die Clearance von Quetiapin. Diese Erhöhung der Clearance reduzierte die systemische Quetiapin-Exposition (bestimmt durch die AUC) bis auf einen Durchschnittswert von 13% der Exposition während der Behandlung mit Quetiapin alleine; bei einigen Patienten ist auch ein größerer Effekt beobachtet worden. Als Konsequenz dieser Interaktion können niedrigere Plasmakonzentrationen auftreten, was die Wirksamkeit der Quetiapin-Therapie beeinflussen könnte. Die gleichzeitige Verabreichung von Quetiapin und Phenytoin (ein anderer Mikrosomenenzyminduktor) führte zu einem starken Anstieg der Quetiapin-Clearance um ca. 450%. Bei Patienten, denen ein Leberenzyminduktor verabreicht wird, sollte eine Quetiapin- Behandlung nur dann begonnen werden, wenn der Arzt annimmt, dass der Nutzen von Quetiapin die Risiken eines Absetzens des Leberenzyminduktors überwiegt. Es ist wichtig, jede Änderung des Induktors stufenweise und bei Bedarf unter Ersatz durch ein nicht- induzierendes Mittel (wie Natriumvalproat) durchzuführen (siehe Abschnitt 4.4).
Die Pharmakokinetik von Quetiapin wurde nach gleichzeitiger Anwendung mit den Antidepressiva Imipramin (ein bekannter CYP 2D6-Inhibitor) oder Fluoxetin (ein bekannter CYP 3A4- und CYP 2D6-Inhibitor) nicht signifikant verändert.
Die Pharmakokinetik von Quetiapin wurde nach gleichzeitiger Anwendung mit den Antipsychotika Risperidon oder Haloperidol nicht signifikant verändert. Die gleichzeitige Anwendung von Quetiapin und Thioridazin verursachte einen Anstieg der Quetiapin- Clearance von etwa 70%.
Die Pharmakokinetik von Quetiapin wurde nach gleichzeitiger Anwendung mit Cimetidin nicht verändert.
Die Pharmakokinetik von Lithium wurde bei gleichzeitiger Anwendung von Quetiapin nicht verändert.
In einer 6-wöchigen, randomisierten Studie mit Lithium und retardiertem Quetiapin versus Placebo und retardiertem Quetiapin bei erwachsenen Patienten mit akuter Manie wurde in der Lithium-Add-on-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Add-on-Gruppe eine erhöhte Inzidenz von extrapyramidal assoziierten Ereignissen (insbesondere Tremor), Somnolenz und Gewichtszunahme beobachtet (siehe Abschnitt 5.1).
Die Pharmakokinetik von Natriumvalproat und Quetiapin wurde bei gleichzeitiger Anwendung nicht in klinisch relevantem Ausmaß verändert. 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 Monotherapie- gruppe festgestellt.
Formale Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit allgemein verwendeten Arzneimitteln zur Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen wurden nicht durchgeführt.
Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die bekanntermaßen zu Störungen des Elektrolythaushalts oder zu einer Verlängerung des QT-Intervalls führen.
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 bis 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 sollte 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 sollten Neugeborene sorgfältig überwacht 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 Quetialan zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das

Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

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

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

In Anbetracht seiner Wirkungen auf das zentrale Nervensystem kann Quetiapin Tätigkeiten, die geistige Wachsamkeit erfordern, beeinträchtigen. Daher sollte Patienten vom Autofahren oder dem Bedienen von Maschinen abgeraten werden, bis ihr individuelles Ansprechen auf das Präparat bekannt ist.

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen mit Quetiapin (≥ 10%) sind Somnolenz, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Mundtrockenheit, Absetzsymptome (beim Beenden der Behandlung), Erhöhung der Serumtriglyceridspiegel, Erhöhung des Gesamtcholesterins (überwiegend LDL-Cholesterin), Abnahme des HDL-Cholesterins, Gewichtszunahme, verringerter Hämoglobinwert und extrapyramidale Symptome.

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen, die mit einer Quetiapin-Therapie in Verbindung gebracht werden, sind gemäß dem vom Council for International Organisations of Medical Sciences (CIOMS III Arbeitsgruppe; 1995) empfohlenen Schema nachfolgend aufgelistet.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

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 Grundlageder verfügbarenDaten nicht abschätzbar

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 Blutplättchenzahl[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-T4[24], Abnahme des freien T4[24], Abnahme des Gesamt-T3[24], Zunahme des TSH[24]
Gelegentlich: Abnahme des freien T3[24], Hypothyreose [21]
Sehr selten: unangemessene antidiuretische Hormonsekretion

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr häufig: Erhöhung der Serumtriglyceridspiegel[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], Somnolenz[2,16], Kopfschmerzen, extrapyra- midale Symptome[1,21]
Häufig: Dysarthrie
Gelegentlich: Krampfanfälle[1], Restless-Legs-Syndrom, tardive Dyskinesie[1,5], Synkopen[4,16]

Augenerkrankungen

Häufig: unscharfes Sehen

Herzerkrankungen

Häufig: Tachykardie[4], Palpitationen[23]
Gelegentlich: QT-Verlängerung[1,12,18], Bradykardie[32]

Gefäßerkrankungen

Häufig: orthostatische Hypotonie[4,16]
Selten: venöse Thromboembolien[1]

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums

Häufig: Dyspnoe[23]
Gelegentlich: Rhinitis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Sehr häufig: Mundtrockenheit
Häufig: Obstipation, Dyspepsie, Erbrechen[25]
Gelegentlich: Dysphagie[7]
Selten: Pankreatitis[1], Darmverschluss/Ileus
Leber- und Gallenerkrankungen
Häufig: Erhöhung der ALT (Alanin-Aminotransferase)[3], Erhöhung des GGT (γ-Glutamyltransferase)-Spiegels[3]
Gelegentlich: Erhöhung der AST (Aspartat-Aminotransferase)[3]
Selten: Gelbsucht[5], Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Sehr selten: Angioödem[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, Brustschwellung, Menstruations- störungen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Sehr häufig: Entzugssymptome (beim Beenden der Behandlung)[1,9]
Häufig: leichte Asthenie, periphere Ödeme, Reizbarkeit, Pyrexie
Selten: Malignes neuroleptisches Syndrom[1], Hypothermie
Untersuchungen
Selten: Anstieg des CK-Wertes (Kreatinphosphokinase)[14]

(1) siehe Abschnitt 4.4.
(2) Somnolenz kann auftreten, üblicherweise während der ersten zwei Wochen der Behandlung, und verschwindet normalerweise im Laufe der Behandlung mit Quetiapin.
(3) Bei einigen Patienten wurde während der Therapie mit Quetiapin ein asymptomatischer Anstieg (Änderung von einem normalem Ausgangswert zu einem Wert größer als das 3-Fache des oberen Grenzwertes des Normalbereichs [ULN] zu den verschiedenen Messzeitpunkten) der Serumtransaminasen ALAT (GPT) und ASAT (GOT) oder des Gamma-GT-Spiegels beobachtet. Diese Anstiege waren im Allgemeinen bei fortgesetzter Quetiapin-Behandlung reversibel.
(4) Wie bei anderen Antipsychotika mit α_1-adrenerg-hemmender Aktivität kann Quetiapin häufig orthostatische Hypotonie, begleitet von Schwindelgefühl, Tachykardie und, bei einigen Patienten, Synkopen auslösen, vor allem während der initialen Dosistitration (siehe Abschnitt 4.4).
(5) Die Berechnung der Häufigkeiten dieser Nebenwirkungen basieren ausschließlich auf Daten, die nach der Markteinführung erhobenen wurden.
(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) Ein häufigeres Auftreten von Dysphagie bei Quetiapin im Vergleich zu Placebo wurde nur in klinischen Studien in der bipolaren Depression beobachtet.
(8) Basierend auf einer > 7%igen Gewichtszunahme vom Ausgangsgewicht. Tritt vorwiegend während der ersten Behandlungswoche bei Erwachsenen auf.
(9) In placebokontrollierten 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. Die Inzidenz 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 ≥ 30mg/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 CK- Wer-

tes der nicht mit einem malignen neuroleptischen Syndrom in Verbindung gebracht wurde.

(15) Prolaktinspiegel (Patienten > 18 Jahre): > 20 µg/l (> 869,56 pmol/l) bei Männern; > 30 µg/l (> 1304,34 pmol/l) bei Frauen zu jeder Zeit.

(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 jeder Zeit.

(18) Inzidenz von Patienten mit einer QTc-Verlängerung von < 450 ms zu ≥ 450 ms mit einer Erhöhung um ≥ 30 ms: In placebokontrollierten Studien mit Quetiapin waren die mittlere Änderung und die Inzidenz von Patienten mit einer Verlängerung auf einen klinisch relevanten Wert unter Quetiapin und Placebo ähnlich.

(19) Veränderung 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 Hypotension 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-T4, des freien T4, des Gesamt-T3 und des freien T3 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 und basierend auf Patienten mit schwerer Neutropenie (< 0,5 x 10^9/l) und Infektion während aller klinischer Studien mit Quetiapin (siehe Abschnitt 4.4).

(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 > 1 x 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 ≤ 3 x 10^9 Zellen/l.

(29) Basierend auf Berichten zur unerwünschten Nebenwirkung des metabolischen Syndroms von 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 bei Behandlungsbeginn oder kurz danach auftreten und von Hypotonie und/oder Synkope begleitet sein. Die Häufigkeit wurde anhand der Berichte über Bradykardie und damit verbundenen Symptomen in allen klinischen Studien mit Quetiapin ermittelt.

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.

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 bis 17 Jahre) in einer höheren Häufigkeitskategorie auftreten als bei Erwachsenen bzw. die bei Erwachsenen nicht festgestellt wurden.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

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

Endokrine Erkrankungen

Sehr häufig: erhöhte Prolaktinwerte[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 Brustraumes 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 jeder 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 mmHg beim systolischen bzw. > 10 mmHg beim diastolischen Blutdruck, gemessen zu jedem Zeitpunkt in zwei placebokontrollierten Akutstudien (3 bis 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 unterschied- lichen 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
Österreich
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, d.h. Benommenheit und Sedierung, Tachykardie und Hypotonie.
Eine Überdosierung könnte zu Verlängerung des QT-Intervalls, Krampfanfällen, Status epilepticus, Rhabdomyolyse, Atemdepression, Harnretention, Verwirrtheit, Delirium und/oder Agitation, Koma und Tod führen. Patienten mit einer vorbestehenden schweren Herz- Kreislauf-Erkrankung können ein erhöhtes Risiko für die Überdosierungserscheinungen aufweisen (siehe Abschnitt 4.4, Orthostatische Hypotonie).

Therapie
Es gibt kein spezifisches Antidot zu Quetiapin. In Fällen von schwerer Intoxikation sollte die Möglichkeit einer mehrfachen Arzneimittelbeteiligung in Betracht gezogen werden. Intensivmedizinische Maßnahmen werden empfohlen, einschließlich des Freihaltens der Atemwege, das eine ausreichende Sauerstoffversorgung und Ventilation gewährleistet, und der Überwachung und Unterstützung des Kreislaufsystems.
Veröffentlichter Literatur zufolge können Patienten mit Delirium und Agitiertheit und einem eindeutigen anticholinergen Syndrom mit 1 bis 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.
Die Verhinderung einer Resorption bei Überdosierung wurde zwar nicht untersucht, es sollte jedoch bei schweren Vergiftungen eine Magenspülung, wenn möglich, innerhalb einer Stunde nach Einnahme, erfolgen, sowie die Verabreichung von Aktivkohle in Erwägung gezogen werden.
In Fällen einer Überdosierung von Quetiapin sollte eine refraktäre Hypotonie mit angemessenen Methoden behandelt werden, wie z.B. intravenöse Gabe von Flüssigkeiten und/oder sympathomimetischen Wirkstoffen. Die Gabe von Epinephrin und Dopamin sollte vermieden werden, da eine Stimulation des beta-sympathischen Systems eine Hypotonie aufgrund der von Quetiapin indizierten Blockade des alpha-

sympathischen Systems verstärken könnte.
Eine sorgfältige medizinische Überwachung und Beobachtung ist aufrechtzuerhalten, bis sich der Patient vollständig erholt hat.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antipsychotika; Diazepine, Oxazepine, Thiazepine und Oxepine
ATC-Code: N05AH04

Wirkmechanismus

Quetiapin ist ein atypisches Antipsychotikum.
Quetiapin und der aktive Metabolit im menschlichen Plasma, Norquetiapin, zeigen mit einem breiten Spektrum von Neurotransmitter-Rezeptoren Wechselwirkungen. Quetiapin und Norquetiapin zeigen eine Affinität zu Serotonin- ($5HT_2$) sowie Dopamin-D_1- und D_2-Rezeptoren des Gehirns. Man nimmt an, dass gerade diese Kombination des Rezeptorantagonismus mit einer höheren $5HT_2$-Selektivität im Vergleich zu D_2-Rezeptoren zu den klinischen antipsychotischen Eigenschaften und der geringen Neigung von Quetiapin im Vergleich zu typischen Antipsychotika zu extrapyramidalen Nebenwirkungen (EPS) beiträgt. Zusätzlich hat Norquetiapin eine hohe Affinität zu dem Norepinephrin-Transporter (NET). Quetiapin und Norquetiapin haben auch eine hohe Affinität zu histaminergen und adrenergen α_1-Rezeptoren und eine geringere Affinität zu adrenergen α_2- und serotonergen $5HT_1A$-Rezeptoren. Quetiapin hat 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 Norquetiapin könnten zur therapeutischen Wirkung von Quetialan als Antidepressivum beitragen.

Pharmakodynamische Wirkungen

Quetiapin ist in Tests auf antipsychotische Aktivität, wie etwa konditionierte Vermeidung, wirksam. Es blockiert auch die Wirkung von Dopaminagonisten, die entweder am Verhalten oder elektrophysiologisch gemessen wird, und erhöht die Konzentrationen der Metaboliten von Dopamin, ein neurochemischer Index für die D_2-Rezeptorblockade.
In präklinischen Tests, die eine Vorhersagefunktion für EPS haben, unterscheidet sich Quetiapin von typischen Antipsychotika und zeigt ein atypisches Profil. Quetiapin verursacht nach chronischer Verabreichung keine Dopamin-D_2-Rezeptor-Überempfindlichkeit. Es bewirkt in wirksamen Dopamin-D_2-Rezeptor-blockierenden Dosen nur eine schwache Katalepsie. Quetiapin zeigt eine Selektivität hinsichtlich des limbischen Systems, indem es nach chronischer Verabreichung eine Depolarisierungsblockade der mesolimbischen, nicht aber der nigrostriatalen dopaminhältigen Neurone auslöst. Quetiapin zeigt bei Haloperidol- sensibilisierten bzw. bisher unbehandelten Cebusaffen nach akuter und chronischer Verabreichung eine minimale Neigung zu Dystonie (siehe Abschnitt 4.8).

Klinische Wirksamkeit

Schizophrenie

Drei placebokontrollierte Studien an schizophrenen Patienten mit unterschiedlichen Dosen Quetiapin fanden keine Unterschiede zwischen den Quetiapin- und den Placebogruppen bezüglich der Häufigkeit von EPS oder der zusätzlichen Anwendung von Anticholinergika. In einer placebokontrollierten Studie mit fixen Dosen zwischen 75 und 750 mg Quetiapin pro Tag wurden keine Unterschiede zwischen den mit Quetiapin oder mit Placebo behandelten Gruppen bezüglich der Häufigkeit von EPS oder der zusätzlichen Anwendung von Anticholinergika gefunden. Die Wirksamkeit der Langzeitbehandlung von Quetiapin zur Prävention von Rückfällen 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 placebokontrollierten Studien, zwei mit Quetiapin als Monotherapie und zwei mit Quetiapin in Kombination mit Lithium oder Divalproex, wurde die Anwendung täglicher Dosen von bis zu 800 mg Quetiapin zur Behandlung von mäßigen bis schweren manischen Episoden untersucht. Es gab keinen Unterschied zwischen der mit Quetiapin und der mit Placebo behandelten Gruppe, was die Häufigkeit von EPS oder die zusätzliche Anwendung von Anticholinergika betraf.
Zwei Studien an Patienten mit mäßigen bis schweren manischen Episoden fanden heraus, dass Quetiapin als Monotherapie bei der Verbesserung manischer Symptome nach 3 und 12 Wochen wirksamer war als Placebo. Derzeit gibt es keine Ergebnisse aus Langzeitstudien zur Wirksamkeit von Quetiapin in der Vorbeugung von manischen oder depressiven Episoden. Es gibt begrenzte Daten aus 3- und 6-wöchigen Studien zur Anwendung von Quetiapin in Kombination mit Divalproex oder Lithium zur Behandlung von mäßigen bis schweren manischen Episoden. Dennoch wurde die Kombinationstherapie gut vertragen. Die Studiendaten wiesen auf einen Zusatzeffekt in der dritten Behandlungswoche hin. Eine zweite Studie fand keinen Zusatzeffekt in der sechsten Behandlungswoche.

Die durchschnittliche Quetiapindosis bei Patienten, die in den letzten Wochen auf die Therapie ansprachen, betrug etwa 600 mg pro Tag. Die tägliche Dosis bei ca. 85% der Patienten, die auf die Therapie ansprachen, betrug zwischen 400 mg und 800 mg pro Tag.
In vier klinischen Studien mit einer Dauer von jeweils 8 Wochen zur Behandlung von Patienten mit mittelgradigen bis schweren depressiven Episoden in der Bipolar I und II Erkrankung konnte für Quetiapin IR 300 mg und 600 mg eine signifikante Überlegenheit gegenüber Placebo-behandelten Patienten hinsichtlich folgender Endpunkt-Kriterien gezeigt werden: mittlere Verbesserung der MADRS und der Response-Rate, definiert als eine mindestens 50%ige Reduktion des MADRS-Wertes verglichen mit dem Ausgangswert. Es gab keinen Unterschied in der Wirksamkeit zwischen Patienten die 300 mg Quetiapin IR erhielten und solchen die 600 mg erhielten.
In der weiterführenden Phase zweier dieser Studien konnte demonstriert werden, dass die Langzeit-Behandlung von Patienten, die auf Quetiapin IR 300 mg oder 600 mg ansprachen, verglichen mit Placebo, hinsichtlich der depressiven Symptome wirksam war, jedoch nicht hinsichtlich der manischen Symptome.
In zwei Rückfallpräventions-Studien zur Evaluierung von Quetiapin in Kombination mit Stimmungsstabilisatoren bei Patienten mit manischen, depressiven oder gemischten Episoden konnte gezeigt werden, dass die Kombination mit Quetiapin im Vergleich zu Stimmungsstabilisatoren als Monotherapie hinsichtlich Verlängerung der Zeitperiode bis zum Rückfall in eine Krankheitsphase (manisch, gemischt oder depressiv) überlegener war. Quetiapin wurde hierbei zweimal täglich, mit einer Gesamttagesdosis von 400 bis 800 mg/Tag, als Kombinationstherapie mit Lithium oder Valproat verabreicht.
In einer 6-wöchigen, randomisierten Studie mit Lithium und Quetiapin XR versus Placebo und Quetiapin XR bei erwachsenen Patienten mit akuter Manie waren die Unterschiede der mittleren Verbesserung auf der YMRS zwischen der Gruppe von Patienten, die zusätzlich Lithium erhielten und der Gruppe von Patienten, die zusätzlich Placebo erhielten, 2,8 Punkte und der prozentuale Unterschied bezüglich Respondern (definiert als 50% Verbesserung des Wertes der YMRS gegenüber Baseline) betrug 11% (79% in der Gruppe von Patienten, die zusätzlich Lithium erhielten versus 68% in der Gruppe von Patienten, die zusätzlich Placebo erhielten).
In einer Langzeitstudie (bis zu 2 Jahren Behandlungsdauer) zur Bewertung der Rückfall- prävention bei Patienten mit manischen, depressiven oder gemischten Episoden war die Behandlung mit Quetiapin der Placebo-Behandlung überlegen, da sich unter Quetiapin die Zeit bis zum Wiederauftreten einer akuten Episode (manisch, gemischt oder depressiv) bei Patienten mit bipolaren Störungen des Typ I verlängerte. Die Zahl der Patienten mit erneuten Episoden betrug 91 (22,5%) in der Gruppe mit Quetiapin-Behandlung, 208 Patienten (51,5%) in der Placebogruppe und 95 Patienten (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 Stimmungsereignisses verbunden zu sein scheint.
Klinische Studien haben gezeigt, dass Quetiapin in der Schizophrenie und Manie bei zweimal täglicher Verabreichung wirksam ist, obwohl die Halbwertszeit von Quetiapin etwa 7 Stunden beträgt. Das wurde in einer Untersuchung mittels Positronen-Emissions-Topographie (PET) bestätigt, die gezeigt hat, dass Quetiapin bis zu 12 Stunden an $5HT_2$- und D_2-Rezeptoren bindet. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dosen über 800 mg ist nicht untersucht worden.

Klinische Sicherheit

In placebokontrollierten 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). Höhere Raten für extrapyramidalmotorische Symptome waren unter Quetiapin im Vergleich zu Placebo bei Patienten in placebokontrollierten Kurzzeitstudien zur Behandlung von depressiven Erkrankungen (Episoden einer Major Depression) und bipolarer Depression zu beobachten. In placebokontrollierten Kurzzeitstudien zur Behandlung der bipolaren Depression war die Gesamtinzidenz von extrapyramidalen Symptomen 8,9% für Quetiapin verglichen zu 3,8% für Placebo. In placebokontrollierten Monotherapie-Kurzzeitstudien zu depressiven Erkrankungen (Episoden einer Major Depression) betrug die Gesamthäufigkeit extrapyramidalmotorischer Symptome 5,4% bei retardiertem Quetiapin und 3,2% bei Placebo. In einer placebokontrollierten Kurzzeit- Monotherapiestudie bei älteren Patienten mit depressiven Erkrankungen (Episoden einer Major Depression) betrug die Gesamthäufigkeit extrapyramidalmotorischer Symptome 9,0% für retardiertes Quetiapin und 2,3% für Placebo. Bei bipolarer Depression und bei depressiven Erkrankungen (Episoden einer Major Depression) betrug die Inzidenz der individuellen Nebenwirkungen (z.B. Akathisie, Extrapyramidalsymptomatik, Tremor, Dyskinesie, Dystonie, Unruhe, unwillkürliche Muskelbewegungen, psychomotorische Hyperaktivität und Muskelver- steifung) war im Allgemeinen niedrig und lag in keinem Behandlungsarm höher als 4%.
In placebokontrollierten 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 XR versus Placebo und Quetiapin XR bei erwachsenen Patienten mit akuter Manie zeigte, dass die Kombination von Quetiapin XR mit Lithium zu mehr Nebenwirkungen (63% versus 48% bei Quetiapin XR in Kombination mit Placebo) führte. Die Ergebnisse zur Sicherheit zeigten eine höhere Häufigkeit extrapyramidaler Symptome, berichtet bei 16,8% der Patienten in der Gruppe, die zusätzlich Lithium erhielt und 6,6% in der Gruppe mit zusätzlicher Placebo-Gabe. Diese extrapyramidale Symptomatik trat mehrheitlich als Tremor auf, berichtet bei 15,6% der Patienten, die zusätzlich Lithium erhielten und 4,9% der Patienten, die zusätzlich Placebo verabreicht bekamen. Die Häufigkeit an Schläfrigkeit war höher in der Gruppe von Patienten, die Quetiapin XR und zusätzlich Lithium erhielten (12,7%) im Vergleich zur Gruppe, die Quetiapin XR und zusätzlich Placebo erhielt (5,5%). Weiters wiesen Patienten, die zusätzlich mit Lithium behandelt wurden (8,0%), am Ende der Behandlung zu einem höheren Prozentsatz Gewichtszunahme (> 7%) auf im Vergleich zu Patienten, die zusätzlich Placebo erhielten (4,7%).
Langzeitstudien zur Rückfallprävention hatten eine unverblindete Phase (über 4 bis 36 Wochen), in der die Patienten mit Quetiapin behandelt wurden, gefolgt von einer verblindeten 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 verblindeten 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 verblindeten Phase betrug die mittlere Gewichtszunahme 0,89 kg im Vergleich zum Ausgangswert der unverblindeten Phase.
In placebokontrollierten klinischen Studien bei älteren Patienten mit Demenz-assoziierter Psychose war die Inzidenz für unerwünschte zerebrovaskuläre Ereignisse pro 100 Patientenjahren bei Patienten unter Quetiapin-Behandlung nicht höher als bei Patienten unter Placebo-Behandlung.
In allen placebokontrollierten Monotherapie-Kurzzeitstudien und Patienten mit einem Ausgangswert von 1,5 x 10^9/l für neutrophile Granulozyten trat bei 1,9% der Patienten, die mit Quetiapin behandelt wurden, wenigstens ein Ereignis mit einer Abnahme auf einen Wert kleiner als 1,5 x 10^9/l für neutrophile Granulozyten auf, im Vergleich zu 1,3% bei Patienten unter Placebo. Die Inzidenz für das Auftreten 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 (placebokontrollierte, unverblindet, mit aktiver Vergleichssubstanz) 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 einer Abnahme der neutrophilen Granulozyten auf einen Wert kleiner 1,5 x 10^9/l bei 2,9% und auf einen Wert kleiner 0,5 x 10^9/l bei 0,21% bei Patienten unter Quetiapin-Behandlung.
Die Behandlung mit Quetiapin war von einer dosisabhängigen Senkung der Schilddrüsenhormonspiegel begleitet. Die Inzidenz für das Auftreten einer Abnahme des Thyreotropins TSH betrug 3,2% für Quetiapin im Vergleich zu 2,7% für Placebo. Die Inzidenz für das Auftreten von reziproken, potenziell klinisch signifikanten Änderungen des T3 oder T4 und des Thyreotropins TSH war in diesen Studien selten. Die beobachteten Änderungen der Schilddrüsenhormonspiegel waren nicht assoziiert mit einer klinisch symptomatischen Hypothyreose. Die Verringerung des Gesamt- und freien T4 erreichte in den ersten sechs Wochen der Behandlung mit Quetiapin ihr Maximum, ohne dass es während der Langzeitbehandlung zu einer weiteren Abnahme kam. In ungefähr 2/3 aller Fälle waren die Veränderungen des Gesamt- und freien T4 nach Beendigung der Behandlung mit Quetiapin unabhängig von der Behandlungsdauer reversibel.

Katarakt/Trübung der Augenlinse

In einer klinischen Studie zur Bewertung des Potentials der Kataraktogenese von Quetiapin (200 bis 800 mg/Tag) gegenüber Risperidon (2 bis 8 mg/Tag) bei Patienten mit Schizophrenie oder schizoaffektiver Störung war der prozentuelle Anteil von Patienten, bei einer Einnahme von mindestens 21 Monaten, mit einer Steigerung der Linsentrübung bei Quetiapin (4%) nicht höher, verglichen zu Risperidon (10%).

Kinder und Jugendliche

Klinische Wirksamkeit

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Quetiapin wurde in einer 3-wöchigen placebo- kontrollierten Studie zur Behandlung der Manie untersucht (n = 284 Patienten aus den USA, Alter 10 bis 17 Jahre). Bei ungefähr 45% der Patienten lag zusätzlich die Diagnose ADHS vor. Zusätzlich wurde eine 6-wöchige placebokontrollierte Studie zur Behandlung der Schizophrenie durchgeführt (n = 222 Patienten im Alter von 13 bis 17 Jahren). In beiden Studien waren Patienten ausgeschlossen, die bekanntermaßen nicht auf Quetiapin ansprachen. Die Behandlung mit Quetiapin wurde mit 50 mg/Tag begonnen und am zweiten Tag auf 100 mg/Tag erhöht. Danach erfolgte eine Titration auf die jeweilige Zieldosis (Manie 400 bis 600 mg/Tag; Schizophrenie 400 bis 800 mg/Tag), jeweils in Schritten von 100 mg/Tag, verabreicht in zwei oder 3-mal

täglichen Gaben.
In der Manie-Studie 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 Placebo-Arm.
In der Schizophrenie-Studie 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 placebokontrollierten Monotherapie-Kurzzeitstudie mit Quetiapin XR bei Kindern und jugendlichen Patienten (10 bis 17 Jahre alt) mit bipolarer Depression wurde keine Wirksamkeit gezeigt.
Es sind keine Daten über die Aufrechterhaltung der Wirksamkeit oder zur Rückfallprävention für diese Altersgruppe verfügbar.

Klinische Sicherheit

In den mit Quetiapin durchgeführten, oben beschriebenen Kurzzeitstudien an Kindern und Jugendlichen, betrugen die EPS-Raten im aktiven Arm versus Placebo 12,9% vs. 5,3% in der Studie zur Schizophrenie, 3,6% vs. 1,1% in der Studie zur bipolaren Manie und 1,1% vs. 0% in der Studie zur bipolaren Depression. Die Raten an Gewichtszunahme ≥ 7% vom Ausgangswert im aktiven Arm vs. Placebo betrugen 17% vs. 2,5% in der Studie zur Schizophrenie und in der Studie zur bipolaren Manie, und 12,5% vs. 6% in der Studie zur bipolaren Depression. Der Anteil an suizidbezogenen Ereignissen im aktiven Arm vs. Placebo war 1,4% vs. 1,3% in der Studie zur Schizophrenie, 1,0% vs. 0% in der Studie zur bipolaren Manie und 1,1% vs. 0% in der Studie zu bipolaren Depression. Während einer ausgedehnten Posttreatment-Follow-up-Phase der Studie zur bipolaren Depression traten bei zwei Patienten zwei zusätzliche suizidbezogene Ereignisse auf; einer dieser Patienten erhielt zum Zeitpunkt des Ereignisses Quetiapin.

Langzeitsicherheit

Zusätzliche Daten zur Sicherheit lieferte eine 26-wöchige nicht verblindete Verlängerungs- phase zu den Akutstudien (n = 380 Patienten), während der Quetiapin in flexiblen Dosen von
400 bis 800 mg/Tag eingesetzt wurde. Bei Kindern und Jugendlichen wurde über eine Erhöhung des Blutdrucks berichtet. Appetitzunahme, extrapyramidale Symptome und Erhöhungen des Serumprolaktins wurden bei Kindern und Jugendlichen mit einer größeren Häufigkeit angegeben als bei erwachsenen Patienten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Bezüglich der Gewichtszunahme wurde nach Anpassung an ein normales Wachstum über einen längeren Zeitraum eine Erhöhung um mindestens 0,5 Standardabweichungen vom Ausgangswert des Body Mass Index (BMI) als Maß für eine klinisch signifikante Änderung angewendet. 18,3% der Patienten, die für mindestens 26 Wochen mit Quetiapin behandelt wurden, erfüllten dieses Kriterium.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Quetiapin wird nach oraler Gabe gut resorbiert und weitgehend metabolisiert. Die Bioverfügbarkeit von Quetiapin wird durch die Einnahme während der Mahlzeiten nicht signifikant beeinflusst. Die molaren Spitzenkonzentrationen des aktiven Metaboliten Norquetiapin im Steady-state betragen 35% der Konzentrationen, die für Quetiapin beobachtet wurden.
Die Pharmakokinetik von Quetiapin und Norquetiapin 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.
Etwa 73% radioaktiv markierter Substanz wird im Harn und 21% im Stuhl ausgeschieden.
Es hat sich herausgestellt, dass Quetiapin und mehrere seiner Metaboliten (einschließlich Norquetiapin) schwache Inhibitoren der humanen Cytochrom P450 1A2-, 2C9-, 2C19-, 2D6- und 3A4-in vitro Aktivitäten sind. In vitro CYP Hemmung wird nur in Konzentrationen beobachtet, die ungefähr 5- bis 50-mal höher sind als jene, die bei einem Dosisbereich von 300 bis 800 mg/Tag am Menschen beobachtet werden. Basierend auf diesen in vitro- Ergebnissen ist es unwahrscheinlich, dass die gleichzeitige Gabe von Quetiapin mit anderen Medikamenten zu einer klinisch signifikanten Hemmung des Cytochrom P450-vermittelten Stoffwechsels des anderen Arzneimittels führen wird. Ausgehend von Tierstudien hat es den Anschein, dass Quetiapin Cytochrom P450-Enzyme induzieren kann. In einer spezifischen Wech-

selwirkungsstudie an psychotischen Patienten wurde jedoch keine Zunahme der Cytochrom P450-Aktivität nach der Gabe von Quetiapin beobachtet.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeiten betragen für Quetiapin ca. 7 Stunden und für N- Desalkylquetiapin ca. 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 gleich.

Ältere Menschen

Die durchschnittliche Quetiapinclearance liegt bei Älteren um ca. 30 bis 50% unter der von Erwachsenen im Alter von 18 bis 65 Jahren.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

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

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

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

Kinder und Jugendliche

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In einer Reihe von In-vitro- und In-vivo-Genotoxizitätsstudien ergab sich kein Hinweis auf eine Genotoxizität. Tierstudien zeigten die folgenden Veränderungen nach klinisch signifikanter Exposition, wenngleich diese Veränderungen in Langzeitstudien nicht bestätigt wurden: Pigmenteinlagerungen wurden in den Schilddrüsen von Ratten gefunden. Bei Cynomolgusaffen wurde eine Hypertrophie von follikulären Schilddrüsenzellen beobachtet, zusammen mit Abnahmen der T3-Plasmakonzentration, der Hämoglobinkonzentration sowie der Erythrocyten- und Leukozytenzahl. Linsentrübung und Katarakt wurden bei Hunden festgestellt (zu Katarakten/Linsentrübungen siehe Abschnitt 5.1).

In einer Toxizitätsstudie an 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

Quetialan 25 mg-Filmtabletten

Tablettenkern:

Calciumhydrogenphosphat, wasserfrei
Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)
Povidon
Magnesiumstearat

Tablettenüberzug:

Polyvinylalkohol
Lecithin
Titandioxid (E 171)

Macrogol 3350
Talkum
Eisenoxid gelb (E 172)
Eisenoxid rot (E 172)
Quetialan 100 mg-Filmtabletten
Tablettenkern:
Calciumhydrogenphosphat, wasserfrei
Lactose-Monohydrat
mikrokristalline Cellulose
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)
Povidon
Magnesiumstearat
Tablettenüberzug:
Polyvinylalkohol
Lecithin
Titandioxid (E 171)
Macrogol 3350
Talkum
Eisenoxid gelb (E 172)
Quetialan 200 mg- und 300 mg-Filmtabletten
Tablettenkern:
Calciumhydrogenphosphat, wasserfrei
Lactose-Monohydrat
mikrokristalline Cellulose
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)
Povidon
Magnesiumstearat
Tablettenüberzug:
Polyvinylalkohol
Lecithin
Titandioxid (E 171)
Macrogol 3350
Talkum

6.2 Inkompatibilitäten
Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit
4 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/Aluminium-Blisterpackungen
Quetialan 25 mg-Filmtabletten
10, 30 und 60 Filmtabletten
Quetialan 100 mg- und 200 mg-Filmtabletten
30, 60 und 90 Filmtabletten
Quetialan 300 mg-Filmtabletten
10, 20, 30, 60 und 90 Filmtabletten
Quetialan 4 Tage Startpackung-Filmtabletten
Eine Blisterpackung enthält 6 Quetialan 25 mg-Filmtabletten und 5 Quetialan 100 mg- Filmtabletten.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung
Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung
G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach

8. Zulassungsnummer
1–27147

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung
28. August 2007 / 05. Dezember 2012.

10. Stand der Information
März 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht
Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.