Quetiapin G.L. 100 mg-Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Filmtablette enthält Quetiapinfumarat entsprechend 100 mg Quetiapin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 4 mg Lactose-Monohydrat und 0,21 mg Lecithin (Soja) (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette

Quetiapin G.L. 25 mg-Filmtabletten

Pfirsichfarbene, runde, beidseitig nach außen gewölbte Filmtabletten.

Quetiapin G.L. 100 mg-Filmtabletten

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

Quetiapin G.L. 200 mg-Filmtabletten

Weiße, runde, beidseitig nach außen gewölbte Filmtabletten.

Quetiapin G.L. 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

Quetiapin G.L. wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung

- von Schizophrenie.
- der bipolaren Erkrankung, einschließlich
  - mittelgradiger bis schwerer manischer Episoden in der bipolaren Erkrankung.
  - Episoden der Major Depression innerhalb der bipolaren Erkrankung.
  - der Rückfallprävention bei bipolaren Patienten, die in der manischen, gemischten oder depressiven Episode 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 Hinweise zu der geeigneten Dosierung für ihre Erkrankung erhalten.

Erwachsene

Zur Behandlung von Schizophrenie

Quetiapin G.L. sollte zweimal täglich verabreicht werden. Die Tagesgesamtdosis während der ersten 4 Tage der Therapie beträgt 50 mg (1. Tag), 100 mg (2. Tag), 200 mg (3. Tag) und 300 mg (4. Tag).

Ab dem 4. Tag sollte die Dosis bis zur üblicherweise wirksamen Dosis von 300 auf 450 mg Quetiapin täglich titriert werden. Abhängig vom klinischen Ansprechen des jeweiligen Patienten und der Verträglichkeit, kann die Dosis innerhalb eines Dosisrahmens von 150 bis 750 mg Quetiapin täglich angepasst werden.

Zur Behandlung von manischen Episoden in Zusammenhang mit bipolarer Erkrankung

Quetiapin G.L. sollte zweimal täglich verabreicht werden. Die Tagesgesamtdosis während der ersten 4 Tage der Therapie beträgt 100 mg (1. Tag), 200 mg (2. Tag), 300 mg (3. Tag) und 400 mg (4. Tag).

Weitere Dosisanpassungen bis zu 800 mg Quetiapin täglich bis zum 6. Tag sollten in Einheiten von nicht mehr als 200 mg täglich erfolgen. Abhängig vom Ansprechen des jeweiligen Patienten und der Verträglichkeit, kann die Dosis innerhalb eines Dosisrahmens von 200 bis 800 mg Quetiapin täglich angepasst werden. Die üblicherweise wirksame Dosis beträgt 400 bis 800 mg täglich.

Zur Behandlung von depressiven Episoden in der bipolaren Erkrankung

Quetiapin G.L. sollte einmal täglich vor dem Schlafengehen verabreicht werden, da dies die Wahrscheinlichkeit für tagsüber auftretende Schläfrigkeit reduzieren dürfte. 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. Abhängig vom Ansprechen des Patienten kann Quetiapin G.L. auf bis zu 600 mg pro Tag gesteigert werden. Die antidepressive Wirkung wurde sowohl mit 300 mg als auch mit 600 mg/Tag nachgewiesen, in der Kurzzeit-Behandlung wurde jedoch kein zusätzlicher Nutzen in der Gruppe mit 600 mg im Vergleich zur Gruppe mit 300 mg/Tag beobachtet (siehe Abschnitt 5.1). Die Behandlung von depressiven Episoden in der bipolaren Erkrankung sollte von Ärzten initiiert werden, die über Erfahrung in der Behandlung der bipolaren Erkrankung verfügen.

Rückfallprävention in der bipolaren Erkrankung

Zur Rückfallprävention bei manischen, gemischten oder depressiven Episoden in der bipolaren Erkrankung 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 bis 800 mg/Tag angepasst werden, bei einer zweimal täglichen Gabe. Es ist wichtig, dass die niedrigste effektive Dosis für die Erhaltungstherapie eingesetzt wird.

Ältere Patienten

Wie auch bei anderen Antipsychotika, sollte Quetiapin G.L. mit Vorsicht bei älteren Patienten angewendet werden, vor allem während der Anfangsphase der Behandlung. Abhängig vom klinischen Ansprechen des jeweiligen Patienten und der Verträglichkeit, kann es notwendig sein, die Dosis langsamer zu titrieren als bei jüngeren Patienten und eine geringere therapeutische Dosis zu wählen. Bei älteren Patienten ist die durchschnittliche Plasmaclearance von Quetiapin um etwa 30 bis 50% niedriger als bei jüngeren Patienten.

Die Wirksamkeit und Sicherheit bei der Behandlung von depressiven Episoden im Rahmen der bipolaren Erkrankung wurde bei Patienten über 65 Jahren nicht evaluiert.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Quetiapin G.L. bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 4.4, 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

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 Quetiapin G.L. bei Patienten mit bekannter Leberfunktionsstörung besonders während der initialen Dosierungsphase mit Vorsicht eingesetzt werden. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sollte die Dosisgabe mit 25 mg/Tag begonnen werden. Die Dosis sollte in täglichen Dosierungsschritten von 25 bis 50 mg/Tag erhöht werden bis die wirksame Dosis erreicht ist, was vom klinischen Ansprechen des Patienten bzw. der Arzneimittelverträglichkeit abhängt.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Quetiapin G.L. 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-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 G.L. mehrere Indikationen hat, sollte beim einzelnen Patienten das Unbedenklichkeitsprofil individuell entsprechend der bei ihm gestellten Diagnose und der angewendeten Dosierung berücksichtigt werden.

Kinder und Jugendliche (10 bis 17 Jahre)

Die Anwendung von Quetiapin G.L. bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wird nicht empfohlen, da keine Daten zur Unterstützung der Anwendung in dieser Altersgruppe vorliegen. Klinische Studien haben gezeigt, dass zusätzlich zum bekannten, bei Erwachsenen ermittelten Sicherheitsprofil (siehe Abschnitt 4.8) bestimmte unerwünschte Ereignisse bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu Erwachsenen mit einer höheren Frequenz auftreten (Appetitzunahme, erhöhtes Serumprolaktin und extrapyramidale Symptome). 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.

Zudem sind die langfristigen 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 Placebo-kontrollierten klinischen Studien mit Kindern und Jugendlichen, die aufgrund einer Schizophrenie oder einer bipolaren Manie mit Quetiapin 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 in der bipolaren Erkrankung ist assoziiert mit einem erhöhten Risiko für Suizidgedanken, Selbstverletzung und Suizid (Suizid-bezogene Ereignisse). Dieses Risiko bleibt bis zu einer signifikanten Remission bestehen. Da es möglich ist, dass in den ersten Behandlungs-

wochen oder auch länger keine Besserung eintritt, sollten Patienten in dieser Zeit genau beobachtet werden, 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, bedingt durch die bekannten, mit der behandelten Erkrankung verbundenen Risikofaktoren, in Betracht ziehen.
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 -versuchen erhöht. Sie sollten daher während der Behandlung besonders sorgfältig überwacht werden. Eine Meta-Analyse von Placebo-kontrollierten klinischen Studien zur Anwendung von Antidepressiva bei Erwachsenen mit psychiatrischen Störungen zeigte für Patienten unter 25 Jahren, die Antidepressiva einnahmen, 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 Suizidrisiko, insbesondere zu Beginn der Behandlung und nach Dosisanpassungen 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 sollten unverzüglich ärztlichen Rat einholen, wenn derartige Symptome auftreten.
In Placebo-kontrollierten klinischen Kurzzeitstudien mit Patienten mit schweren depressiven Episoden im Zuge einer bipolaren Erkrankung wurde bei jungen erwachsenen Patienten (jünger als 25 Jahre), die mit Quetiapin behandelt wurden, ein im Vergleich zu Placebo erhöhtes Risiko für Suizid-bezogene Ereignisse beobachtet (3,0% vs. 0%).

Somnolenz und Schwindel

Die Behandlung mit Quetiapin ist mit Schläfrigkeit und ähnlichen Symptomen, wie beispielsweise Sedierung, verbunden (siehe Abschnitt 4.8). In klinischen Studien zur Behandlung von Patienten mit einer bipolaren Depression trat eine Sedierung üblicherweise innerhalb der ersten 3 Behandlungstage auf und war vorwiegend von milder bis moderater Intensität. Bipolar depressive Patienten mit schwerer Somnolenz benötigen möglicherweise mehrere Arztkonsultationen für mindestens 2 Wochen ab Beginn der Somnolenz oder bis sich die Symptome verbessern bzw. ein Behandlungsabbruch in Erwägung gezogen werden muss.
Unter Therapie mit Quetiapin trat orthostatische Hypotonie und damit zusammenhängend Schwindel auf (siehe Abschnitt 4.8). Diese Wirkung tritt, ebenso wie Schläfrigkeit, normalerweise während der anfänglichen Dosistitration auf und könnte, vor allem bei älteren Patienten, zu einem vermehrten Auftreten von unfallbedingten Verletzungen (aufgrund von Stürzen) führen. Daher sollte Patienten zur Vorsicht geraten werden, bis sie mit den möglichen Wirkungen des Arzneimittels vertraut sind.

Kardiovaskulär

Quetiapin G.L. sollte bei Patienten mit bekannten Herz-Kreislauferkrankungen, zerebrovaskulären Erkrankungen oder anderen eine Hypotonie prädisponierenden Zuständen mit Vorsicht angewendet werden. Quetiapin kann orthostatische Hypotonie auslösen, vor allem während der Anfangsphase der Dosistitration. Wenn das passiert, sollte eine Dosisreduktion oder stufenweise Titration überlegt werden. Bei Patienten mit bestehenden kardiovaskulären Erkrankungen kann eine langsamere Dosisanpassung in Betracht gezogen werden.

Krampfanfälle

In kontrollierten klinischen Studien ergab sich kein Unterschied in der Häufigkeit von Krampfanfällen zwischen mit Quetiapin oder Placebo behandelten Patienten. Es sind keine Daten bezüglich des Auftretens von Krampfanfällen bei Patienten mit Anfallsleiden in der
Vorgeschichte vorhanden. Wie auch bei anderen Antipsychotika ist bei Patienten mit Schlaganfall in der Anamnese Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.8).

Extrapyramidale Symptome

In Placebo-kontrollierten klinischen Studien zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Episoden der Major Depression innerhalb der bipolaren Erkrankung war die Häufigkeit von Extrapyramidalen Symptomen im Quetiapin-Arm im Vergleich zu Placebo höher (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 zwang-

haftem Bewegungsdrang charakterisiert ist, oft begleitet durch eine Unfähigkeit, still zu sitzen oder still zu stehen. Dies tritt höchstwahrscheinlich innerhalb der ersten Behandlungswochen auf. Treten bei Patienten diese Symptome auf, kann eine Dosiserhöhung schädlich sein.

Tardive Dyskinesie

Wenn Anzeichen und Symptome einer tardiven Dyskinesie auftreten, sollte eine Dosisreduktion oder ein Absetzen von Quetiapin G.L. überlegt werden. Die Symptome der Spätdyskinesie können sich nach Absetzen der Behandlung verschlechtern oder sogar erstmalig nach Absetzen der Behandlung auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

Malignes neuroleptisches Syndrom

Das maligne neuroleptische Syndrom wird mit einer antipsychotischen Behandlung einschließlich Quetiapin (siehe Abschnitt 4.8) in Verbindung gebracht. Klinische Manifestationen beinhalten Hyperthermie, veränderten Geisteszustand, Muskelstarre, autonome Instabilität und erhöhte Kreatin-Phosphokinase. In solchen Fällen sollte Quetiapin abgesetzt und eine geeignete medizinische Behandlung eingeleitet werden.

Schwere Neutropenie

Bei klinischen Studien mit Quetiapin wurde gelegentlich über eine schwere Neutropenie (Neutrophilenzahl < 0,5 x 10^9/l) berichtet. Die meisten Fälle von schwerer Neutropenie traten in den ersten Behandlungsmonaten mit Quetiapin auf, diese standen aber in keiner ersichtlichen Relation zur verabreichten Dosis. Übereinstimmend mit den Erfahrungen nach der Markteinführung von Quetiapin beobachtete man einen Rückgang der Leukopenie und/oder Neutropenie nach Absetzen der Therapie. Mögliche Risikofaktoren für die Entwicklung einer Neutropenie sind eine bereits bestehende niedrige Zahl an weißen Blutkörperchen oder eine vorhergehende, arzneimittelbedingte Neutropenie. Quetiapin sollte bei Patienten mit einer Neutrophilenzahl < 1,0 x 10^9/l abgesetzt werden. Patienten sollten auf Anzeichen von Infektionen und Symptomen untersucht und ihre Neutrophilenzahl (bis zur Überschreitung von 1,5 x 10^9/l) kontrolliert werden (siehe Abschnitt 5.1).

Interaktionen

Siehe auch Abschnitt 4.5.

Die gleichzeitige Anwendung von Quetiapin mit potenten Leberenzyminduktoren, wie Carbamazepin oder Phenytoin, verringert die Plasmakonzentrationen von Quetiapin maßgeblich. Das kann die Wirksamkeit der Quetiapin-Behandlung beeinträchtigen.

Patienten, die mit Leberenzyminduktoren behandelt werden, sollten nur dann mit Quetiapin G.L. behandelt werden, wenn der behandelnde Arzt entscheidet, dass der Nutzen der Behandlung mit Quetiapin G.L. gegenüber dem Risiko eines Abbruchs der Behandlung mit Leberenzyminduktoren überwiegt. Es ist wichtig, dass jede Änderung in der Behandlung mit Leberenzyminduktoren schrittweise erfolgt. Wenn nötig, kann das Arzneimittel durch einen Wirkstoff ohne leberenzyminduzierende Wirkung ersetzt werden (z.B. Natriumvalproat).

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 Abschnitt 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 Beobachtung in Übereinstimmung mit den üblichen Behandlungsrichtlinien für psychotische Erkrankungen ist ratsam. Bei Patienten, die mit antipsychotischen Arzneimitteln wie Quetiapin behandelt werden, sollte auf Zeichen und Symptome einer Hyperglykämie (zum Beispiel Polydipsie, Polyurie, Polyphagie und Schwäche) geachtet 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). 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 einzelnen Patienten (einschließlich der Patienten mit normalen Ausgangswerten) möglicherweise zu einer Verschlechterung des Stoffwechsel-Risikoprofils kommen. Diese sollten klinisch adäquat behandelt werden (siehe auch Abschnitt 4.8).

QT-Verlängerung

In klinischen Studien und bei Anwendung gemäß Fachinformation kam es in Verbindung mit Queti-

apin nicht zu einer dauerhaften Verlängerung des QT-Intervalls. Nach Markteinführung wurde über QT-Verlängerung bei therapeutischen Dosen (siehe Abschnitt 4.8) und bei Überdosierung (siehe Abschnitt 4.9) berichtet. Wie bei anderen Antipsychotika auch darf Quetiapin bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen oder bei QT-Verlängerung in der Familienanamnese nur mit Vorsicht verschrieben werden. Weiters darf Quetiapin entweder gleichzeitig mit Arzneimitteln, die bekannterweise das QTc-Intervall verlängern, oder gleichzeitig mit anderen Neuroleptika nur mit Vorsicht verschrieben werden, insbesondere bei älteren Patienten, bei Patienten mit kongenitalem langen QT-Syndrom, dekompensierter Herzinsuffizienz, Hypertrophie des Herzens, Hypokaliämie oder Hypomagnesämie (siehe Abschnitt 4.5).

Entzug

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 Placebo-kontrollierten 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 Risikofaktoren für einen Schlaganfall mit Vorsicht angewendet werden.
In einer Metaanalyse von atypischen antipsychotischen Arzneimitteln ist berichtet worden, dass ältere Patienten mit Demenz-bedingter Psychose einem erhöhten Risiko für Todesfälle im Vergleich zu Placebo ausgesetzt sind.
Dennoch war in zwei 10-wöchigen Placebo-kontrollierten 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.

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 Prüfungen 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 Studiendaten von Quetiapin G.L. in Kombination mit Divalproex oder Lithium bei akuten mäßigen bis schweren manischen Episoden sind limitiert; dennoch wurde die Kombinationstherapie gut vertragen (siehe Abschnitt 4.8 und 5.1). Die Studiendaten 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 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 Zentrale Nervensystem, sollte Quetiapin G.L. mit Vorsicht in Kombination mit anderen zentral wirkenden Arzneimitteln und Alkohol 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.
Die Pharmakokinetik von Natriumvalproat und Quetiapin wurde bei gleichzeitiger Anwendung nicht in klinisch signifikantem Ausmaß verändert. In einer retrospektiven Studie mit Kindern und Jugendlichen, die Valproat, Quetiapin oder beides erhielten, wurde einer 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.
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

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Quetiapin während der Schwangerschaft beim Menschen wurde nicht untersucht. Bisher gibt es in Tierversuchen keine Hinweise auf eine schädigende Wirkung, mögliche Wirkungen auf das fötale Auge wurden nicht untersucht. Daher sollte Quetiapin G.L. in der Schwangerschaft nur eingesetzt werden, wenn die Vorteile die potentiellen Risiken rechtfertigen.
Nach Schwangerschaften, in denen Quetiapin zum Einsatz kam, wurden neonatale Entzugssymptome beobachtet.

Stillzeit

Es gibt veröffentlichte Berichte, dass Quetiapin in die Muttermilch übertritt. Die Angaben über das Ausmaß des Übertritts sind jedoch widersprüchlich. Stillenden Frauen sollte daher geraten werden, das Stillen während der Behandlung mit Quetiapin G.L. zu vermeiden.
Neugeborene, die während des dritten Schwangerschaftstrimenons Antipsychotika (einschließlich Quetiapin G.L.) ausgesetzt waren, haben nach der Geburt ein Risiko für Nebenwirkungen wie extrapyramidale Symptome und/oder Entzugssymptome, die in Schweregrad und Dauer unterschiedlich sein können. Es wurden Fälle von Agitation, muskuläre Hypertonie, muskuläre Hypotonie,

Tremor, Somnolenz, Atemnot oder Essstörungen berichtet. Aus diesem Grund sind Neugeborene sorgfältig zu überwachen.

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

Quetiapin G.L. hat mäßigen Einfluss 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 von Quetiapin sind Somnolenz, Schwindelgefühl, Mundtrockenheit, leichte Asthenie, Obstipation, Tachykardie, orthostatische Hypotonie und Dyspepsie.

Wie auch mit anderen Antipsychotika wurden Gewichtszunahme, Synkopen, malignes neuroleptisches Syndrom, Leukopenie, Neutropenie und peripheres Ödem mit Quetiapin in Zusammenhang gebracht.

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,
Häufigkeit 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[23]

Häufig: Leukopenie[1,29], Abnahme der neutrophilen Granulozyten, Anstieg der eosinophilen Granulozyten[28]

Gelegentlich: Thrombozytopenie[14], Anämie

Selten: Agranulozytose[27]

Nicht bekannt: Neutropenie[1]

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Überempfindlichkeit (einschließlich allergischer Hautreaktionen)

Sehr selten: anaphylaktische Reaktionen[6]

Endokrine Erkrankungen

Häufig: Hyperprolaktinämie[16], Abnahme des Gesamt-T4[25], Abnahme des freien T4[25], Abnahme des Gesamt-T3[25], Zunahme des TSH[25]

Gelegentlich: Abnahme des freien T3[25], Hypothyreose (klinisch nicht relevant)[22]

Sehr selten: unangemessene antidiuretische Hormonsekretion

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr häufig: Erhöhung der Serumtriglyzeridwerte[11,31], Erhöhung des Gesamtcholesterins (überwiegend LDL-Cholesterin)[12,31], Abnahme des HDL-Cholesterins[18,31], Gewichtszunahme[9,31]

Häufig: Appetitzunahme, Erhöhung des Blutzuckerspiegels auf ein hyperglykämisches Niveau[7,31]

Gelegentlich: Hyponatriämie[20], Diabetes mellitus[1,5,6]

Selten: metabolisches Syndrom[30]

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: abnormale Träume und Alpträume, Suizidgedanken und suizidales Verhalten[21]

Selten: Somnambulismus und verwandte Reaktionen wie Reden im Schlaf und Schlafbezogene Essstörungen

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Schwindelgefühl[4,17], Somnolenz[2,17], Kopfschmerzen

Häufig: Synkope[4,17], extrapyramidale Symptome[1,13], Dysarthrie

Gelegentlich: epileptischer Anfall[1], Restless-Legs Syndrom, tardive Dyskinesie[1,6]

Augenerkrankungen

Häufig: unscharfes Sehen

Herzerkrankungen

Häufig: Tachykardie[4], Palpitationen[24]

Gelegentlich: QT-Verlängerung[1,13,19], Bradykardie

Gefäßerkrankungen

Häufig: orthostatische Hypotonie[4,17]

Selten: venöse Thromboembolien[1]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
Häufig: Rhinitis, Dyspnoe[24]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Sehr häufig: Mundtrockenheit
Häufig: Obstipation, Dyspepsie, Erbrechen[26]
Gelegentlich: Dysphagie[8]
Selten: Pankreatitis[1]
Leber- und Gallenerkrankungen
Häufig: Anstieg der Serumtransaminasen (ALT, AST)[3], Anstieg des γ-GT Spiegels[3]
Sehr selten: Gelbsucht[6], Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Sehr selten: Angioödem[6], Stevens-Johnson Syndrom[6]
Nicht bekannt: toxische epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
Sehr selten: Rhabdomyolyse
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen
Nicht bekannt: neonatales Entzugssyndrom[32]
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse
Gelegentlich: sexuelle Dysfunktion
Selten: Priapismus, Galaktorrhoe, Brustschwellung, Menstruationsstörungen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Sehr häufig: Entzugssymptome (bei abruptem Absetzen)[1,10]
Häufig: leichte Asthenie, periphere Ödeme, Reizbarkeit, Pyrexie
Selten: malignes neuroleptisches Syndrom[1], Hypothermie
Untersuchungen
Selten: Anstieg des Kreatinphosphokinase-Spiegels[15]

(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) 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 auch 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) Verschlechterung eines bereits bestehenden Diabetes mellitus wurde in sehr seltenen Fällen berichtet.
(6) Die Berechnung der Häufigkeiten dieser Nebenwirkungen basieren ausschließlich auf Daten, die nach der Markteinführung von sofort-freisetzenden Formulierungen von Quetiapin erhoben wurden.
(7) 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.
(8) Ein häufigeres Auftreten von Dysphagie bei Quetiapin im Vergleich zu Placebo wurde nur in klinischen Studien in der bipolaren Depression beobachtet.
(9) Basierend auf > 7% Gewichtszunahme vom Ausgangsgewicht. Tritt vorwiegend während der ersten Behandlungswoche auf.
(10) 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.
(11) 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.
(12) 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).
(13) siehe nachfolgenden Text
(14) Thrombozyten ≤ 100 x 10^9/l bei mindestens einer Blutuntersuchung.

(15) Basierend auf Nebenwirkungsmeldungen aus klinischen Studien hinsichtlich Erhöhung des Kreatinphosphokinase-Wertes im Blut nicht assoziiert mit dem malignen neuroleptischen Syndrom.
(16) 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.
(17) Kann zu Stürzen führen.
(18) HDL-Cholesterin: < 40 mg/dl (1,025 mmol/l) bei Männern; < 50 mg/dl (1,282 mmol/l) bei Frauen zu jeder Zeit.
(19) QTc-Änderung von < 450 ms auf ≥ 450 ms und einer Verlängerung um ≥ 30 ms. In Placebo-kontrollierten Studien mit Quetiapin war die mittlere QTc-Änderung und die Häufigkeit von Patienten mit einer klinisch relevanten Verlängerung bei Quetiapin und Placebo ähnlich.
(20) Veränderung von > 132 mmol/l auf < 132 mmol/l bei mindestens einer Blutuntersuchung.
(21) 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).
(22) Siehe Abschnitt 5.1.
(23) 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.
(24) Diese Berichte traten häufig in Zusammenhang mit Tachykardie, Schwindel, orthostatischer Hypotension und/oder einer zugrundeliegenden Herz- oder Atemwegserkrankung auf.
(25) 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.
(26) Basierend auf einer erhöhten Anzahl von Fällen mit Erbrechen bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre).
(27) 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.
(28) 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.
(29) 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.
(30) Basierend auf Berichten zur unerwünschten Nebenwirkung des metabolischen Syndroms von allen klinischen Studien mit Quetiapin.
(31) 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).
(32) Siehe Abschnitt 4.6.
(33) Kann bei oder zeitnah mit Behandlungsbeginn 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.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr häufig: Appetitzunahme

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Extrapyramidale Symptome[3]

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Reizbarkeit[4]

Untersuchungen

Sehr häufig: Erhöhter Prolaktinspiegel[1], erhöhter Blutdruck[2]

(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 mm Hg beim systolischen bzw. > 10 mm Hg beim diastolischen Blutdruck, gemessen zu jedem Zeitpunkt in zwei Placebo-kontrollierten Akutstudien (3 - 6 Wochen) mit Kindern und Jugendlichen.

(3) Siehe Abschnitt 5.1

(5) 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.

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
Inst. Pharmakovigilanz
Traisengasse 5
AT-1200 Wien
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Symptome

Im Allgemeinen war die berichtete Symptomatik auf eine Übersteigerung der bekannten pharmakologischen Wirkungen des Medikamentes, d.h. Schläfrigkeit und Sedierung, Tachykardie und Hypotonie, zurückzuführen.
Aus klinischen Prüfungen liegt ein Bericht einer akuten Überdosierung mit tödlichem Ausgang bei Einnahme von 13,6 g Quetiapin vor. Nach Markteinführung traten nach Überdosierung ab 6 g Quetiapin Todesfälle auf. Im Gegensatz hierzu überlebten Patienten Überdosierungen von bis zu 30 g Quetiapin. Nach Markteinführung wurde berichtet, dass Überdosierungen mit ausschließlich Quetiapin einen tödlichen Ausgang nahmen oder im Koma endeten. Darüber hinaus wurden die folgenden Ereignisse in Zusammenhang mit einer Überdosierung von Quetiapin in der Monotherapie berichtet: Verlängerung des QT-Intervalls, Krampfanfälle, Status Epilepticus, Rhabdomyolyse, Atemdepression, Harnretention, Verwirrtheit, Delirium und/oder Agitation.
Patienten mit vorhandenen schweren Herz-Kreislauferkrankungen können ein erhöhtes Risiko für die Überdosierungserscheinungen aufweisen (siehe Abschnitt 4.4: Kardiovaskulär).

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.
Die Verhinderung einer Resorption bei Überdosierung wurde zwar nicht untersucht, aber bei schweren Vergiftungen kann eine Magenspülung indiziert sein, wenn möglich, innerhalb einer Stunde nach der Einnahme. Die Verabreichung von Aktivkohle kann 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 sollte solange fortgesetzt werden, bis sich der Patient vollständig erholt hat.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antipsychotika; Diazepine, Oxazepine, Thiazepine, 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 zu extrapyramidalen Nebenwirkungen (EPN) 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 cholinergen, Muskarin- oder Benzodiazepin-Rezeptoren.

Pharmakodynamische Wirkungen

Quetiapin ist in Tests auf antipsychotische Aktivität, wie etwa konditionierte Vermeidung, aktiv. 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 EPN 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. Aus den Resultaten dieser Tests kann geschlossen werden, dass Quetiapin wahrscheinlich nur ein minimales Potential zur Auslösung von EPN besitzt. Darüber hinaus wird angenommen, dass Arzneistoffe mit einer minimalen Tendenz für die Auslösung von EPN ebenfalls ein nur geringes Potential zur Auslösung tardiver Dyskinesien besitzen (siehe Abschnitt 4.8).

In welchem Ausmaß Norquetiapin zur pharmakologischen Aktivität von Quetiapin im Menschen beiträgt, ist nicht bekannt.

Klinische Wirksamkeit

Schizophrenie

Drei Placebo-kontrollierte Studien an schizophrenen Patienten mit unterschiedlichen Dosen Quetiapin fanden keine Unterschiede zwischen den Quetiapin- und den Placebo-Gruppen bezüglich der Häufigkeit von EPN oder der zusätzlichen Anwendung von Anticholinergika. In einer Placebo-kontrollierten Studie mit fixen Dosen zwischen 75 mg und 750 mg Quetiapin pro Tag wurden keine Unterschiede zwischen den mit Quetiapin oder mit Placebo behandelten Gruppen bezüglich der Häufigkeit von EPN 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 Placebo-kontrollierten 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 EPN 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 mg bis 800 mg/Tag, als Kombinationstherapie mit Lithium oder Valproat verabreicht.
In einer Langzeitstudie (bis zu 2 Jahren Behandlungsdauer) zur Bewertung der Rückfallprävention 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 Placebo-Gruppe 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 Placebo-kontrollierten klinischen Kurzzeitstudien zur Behandlung der Schizophrenie und der bipolaren Manie war die Gesamthäufigkeit extrapyramidalmotorischer Symptome ähnlich wie unter Gabe von 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 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 extrapyramidalmotorischer 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 extrapyramidalmotorischer Symptome 5,4% bei retardiertem Quetiapin und 3,2% bei Placebo. In einer Placebo-kontrollierten 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 spezifischer unerwünschter Ereignisse (z.B. Akathisie, extrapyramidalmotorische Störungen, 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.
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 Placebo-kontrollierten 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 Placebo-kontrollierten 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 (Placebo-kontrollierte, 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 Seroquel (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 Seroquel (4%) nicht höher, verglichen zu Risperidon (10%).

Kinder und Jugendliche (im Alter von 10 bis 17 Jahren)

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 Placebo-kontrollierte 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 100mg/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.
Es liegen keine Daten über die Aufrechterhaltung der Wirksamkeit für diese Altersgruppe vor.
Zusätzliche Daten zur Sicherheit lieferte eine 26-wöchige nicht verblindete Verlängerungsphase 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 Serumprolak-

tins wurden bei Kindern und Jugendlichen mit einer höheren Frequenz berichtet als bei erwachsenen Patienten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Extrapyramidale Symptome

In einer Placebo-kontrollierten Kurzzeitstudie mit Monotherapie bei Jugendlichen (13 bis 17 Jahre) mit Schizophrenie betrug die Gesamtinzidenz extrapyramidaler Symptome 12,9% unter Quetiapin und 5,3% unter Placebo, wobei die Häufigkeit einzelner Nebenwirkungen (wie z.B. Akathisie, Tremor, extrapyramidale Störung, Hypokinesie, Unruhe, psychomotorische Hyperaktivität, Muskelrigidität, Dyskinesie) in keiner der Behandlungsgruppen über 4,1% lag. In einer Placebo-kontrollierten Kurzzeitstudie mit Monotherapie bei Kindern und Jugendlichen (10 bis 17 Jahre) mit bipolarer Manie betrug die Gesamtinzidenz extrapyramidaler Symptome 3,6% unter Quetiapin und 1,1% unter Placebo. In einer offenen Langzeitstudie zu Schizophrenie und bipolarer Manie betrug die Gesamtinzidenz der unter Therapie aufgetretenen EPS 10%.

Gewichtszunahme

In klinischen Kurzzeitstudien mit pädiatrischen Patienten (10 bis 17 Jahre) nahmen 17% der mit Quetiapin behandelten Patienten und 2,5% der mit Placebo behandelten Patienten ≥ 7% ihres Körpergewichts zu. Bei Adjustierung auf normales Wachstum über einen längeren Zeitraum war eine Zunahme um mindestens die Hälfte der Standardabweichung gegenüber dem Basalwert des Body Mass Index (BMI) das Maß für eine klinisch signifikante Veränderung; 18,3% der Patienten, die mindestens 26 Wochen lang mit Quetiapin behandelt wurden, erfüllten dieses Kriterium.

Suizid/Suizid-Gedanken oder klinische Verschlechterung

In Placebo-kontrollierten Kurzzeitstudien mit pädiatrischen Patienten mit Schizophrenie betrug die Häufigkeit Suizid-bezogener Ereignisse 1,4% (2/147) unter Quetiapin und 1,3% (1/75) unter Placebo bei Patienten < 18 Jahre. In Placebo-kontrollierten Kurzzeitstudien mit pädiatrischen Patienten mit bipolarer Manie betrug die Häufigkeit Suizid-bezogener Ereignisse 1,0% (2/193) unter Quetiapin und 0% (0/90) unter Placebo bei Patienten < 18 Jahre.

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 Wechselwirkungsstudie 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 Er-

wachsenen 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 (10 bis 17 Jahre)

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

Basierend auf den konventionellen Studien zur Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. 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. Diese Befunde müssen beim Aufwiegen der Vorteile und möglicher Risiken für Patienten berücksichtigt werden.

Adenokarzinome der Milchdrüsen waren bei weiblichen Ratten in allen getesteten Dosierungen signifikant erhöht, die 0,3, 0,9 und 3,0 mal so hoch waren wie die höchste empfohlene Dosierung bei Menschen bezogen auf mg/m^2. Serummessungen im Rahmen einer 1jährigen Toxizitätsstudie zeigten, dass Quetiapin die mittleren Serum-Prolaktinspiegel auf maximal das 32fache bei männlichen bzw. das 13-fache bei weiblichen Ratten erhöht. Erhöhungen im Neoplasma der Milchdrüsen wurden bei Nagetieren nach chronischer Gabe anderer antipsychotischer Arzneimittel gefunden und werden als Prolaktin-vermittelt betrachtet. Die Relevanz dieser erhöhten Häufigkeit von Prolaktin-abhängigen Milchdrüsentumoren bei Ratten für das Risiko beim Menschen ist unbekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Quetiapin G.L. 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)

Quetiapin G.L. 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)
Quetiapin G.L. 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
Quetiapin G.L. 25 mg-Filmtabletten
10, 30 und 60 Filmtabletten
Quetiapin G.L. 100 mg- und 200 mg-Filmtabletten
30, 60 und 90 Filmtabletten
Quetiapin G.L. 300 mg-Filmtabletten
10, 20, 30, 60 und 90 Filmtabletten
Quetiapin G.L. 4 Tage Startpackung-Filmtabletten
Eine Blisterpackung enthält 6 Quetiapin G.L. 25 mg-Filmtabletten und 5 Quetiapin G.L. 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
1–27859

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung
3. Dezember 2008

10. Stand der Information
Oktober 2013

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