Quetiapin Actavis 300 mg-Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Eine Tablette à 300 mg enthält 300 mg Quetiapin (als Quetiapinfumarat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat (entsprechend 63,5 mg wasserfreie Lactose).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette.

Quetiapin Actavis ***25 mg*** Filmtabletten sind runde, bikonvexe, hellorangefarbene Tabletten mit einseitiger Prägung "Q" und mit Durchmesser 5,5 mm.

Quetiapin Actavis ***100 mg*** Filmtabletten sind runde, bikonvexe, gelbe Tabletten mit einseitiger Prägung "Q" und mit Durchmesser 8,5 mm.

Quetiapin Actavis ***150 mg*** Filmtabletten sind ovale, bikonvexe, blassgelbliche Tabletten mit einseitiger Prägung "Q" und mit den Abmessungen 6,9 mm x 13,8 mm.

Quetiapin Actavis ***200 mg*** Filmtabletten sind ovale, bikonvexe, weiße Tabletten mit einseitiger Prägung "Q" und mit den Abmessungen 16 mm x 8,2 mm.

Quetiapin Actavis ***300 mg*** Filmtabletten sind ovale, bikonvexe, weiße Tabletten mit der Prägung "Q" auf einer Seite und „300" auf der anderen Seite und den Abmessungen 19 mm x 7,6 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Quetiapin Actavis ist indiziert zur

- Behandlung von 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 Prävention von Rückfällen manischer oder depressiver Episoden bei Patienten mit bipolaren Störungen, die zuvor auf Quetiapin angesprochen haben

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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:

Zur Behandlung von Schizophrenie ist Quetiapin Actavis zweimal täglich einzunehmen. Die Tagesdosen betragen an den ersten vier Behandlungstagen 50 mg (Tag 1), 100 mg (Tag 2), 200 mg (Tag 3), und 300 mg (Tag 4).

Nach dem 4. Behandlungstag empfiehlt sich die Auftitrierung der Dosis in den effektiven Dosisbereich von 300 bis 450 mg/Tag. Je nach dem klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit des Arzneimittels kann die individuelle therapeutische Dosis jedoch innerhalb eines Bereiches von 150 bis 750 mg/Tag eingestellt werden.

Zur Behandlung mittelschwerer bis schwerer manischer Episoden bei bipolaren Störungen:

Zur Behandlung manischer Episoden bei bipolaren Störungen ist Quetiapin Actavis zweimal täglich einzunehmen. Die Tagesdosen betragen an den ersten vier Behandlungstagen 100 mg (Tag 1), 200 mg (Tag 2), 300 mg (Tag 3), und 400 mg (Tag 4). Bei der weiteren Dosisanpassung bis zum Tag 6 (bis zu einer Maximaldosis von 800 mg/Tag) darf der Dosisanstieg nicht über 200 mg pro Tag liegen.

Je nach dem klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit des Arzneimittels kann die individuelle therapeutische Dosis innerhalb eines Bereiches von 200 bis 800 mg/Tag eingestellt werden.

Üblicherweise sind Dosen im Bereich von 400 bis 800 mg/Tag wirksam.

Zur Behandlung schwerer depressiver Episoden bei bipolarer Störung:

Quetiapin Actavis ist einmal täglich vor dem Zubettgehen einzunehmen. Die Tagesdosis für die ersten vier Tage der Therapie beträgt 50 mg an Tag 1, 100 mg an Tag 2, 200 mg an Tag 3 und 300 mg an Tag 4. Die empfohlene Tagesdosis liegt bei 300 mg.

Bei klinischen Studien wurde in der mit 600 mg behandelten Gruppe kein zusätzlicher Nutzen gegenüber der Therapie mit 300 mg festgestellt (siehe Abschnitt 5.1). Einzelne Patienten können jedoch von einer 600-mg-Dosierung profitieren. Dosierungen über 300 mg dürfen nur von einem Arzt eingesetzt werden, der über besondere Erfahrung mit der Therapie der bipolaren Störung verfügt. Die klinischen Studien zeigen, dass im Einzelfall bei Bedenken bezüglich der Verträglichkeit eine Dosisreduktion auf minimal 200 mg erwogen werden kann.

Rezidivprophylaxe bei bipolaren Störungen:

Zur Rezidivprophylaxe manischer, depressiver und gemischter Episoden bei bipolaren Störungen sollen Patienten, die zuvor bei der Akuttherapie auf Quetiapin angesprochen haben, die Behandlung mit unveränderter Dosis fortsetzen. Im weiteren Verlauf kann die Dosis individuell je nach dem klinischen Ansprechen und

der Verträglichkeit innerhalb eines Bereichs von 300 bis 800 mg/Tag (zweimal-tägliche Einnahme) angepasst werden. Es muss in jedem Fall die geringstmögliche wirksame Dosis für die Erhaltungstherapie verwendet werden.

Ältere Patienten

Wie andere Antipsychotika muss Quetiapin bei älteren Patienten vor allem zu Behandlungsbeginn mit Vorsicht angewendet werden. Je nach individuellem klinischem Ansprechen und Verträglichkeit kann es erforderlich sein, die Dosisanpassung langsamer vorzunehmen und eine geringere therapeutische Tagesdosis zu wählen als bei jüngeren Patienten. Bei älteren Menschen war die mittlere Plasmaclearance von Quetiapin um 30–50 % niedriger als bei jüngeren Patienten.

Wirksamkeit und Sicherheit wurden bei Patienten über 65 Jahren mit depressiven Episoden im Rahmen einer bipolaren Störung nicht untersucht.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Quetiapin Actavis bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wird nicht empfohlen, da sie nicht durch ausreichende Daten gestützt wird. Verfügbare Daten aus placebokontrollierten klinischen Studien mit Quetiapin sind in den Abschnitten 4.4, 4.8, 5.1 und 5.2 dargestellt.

Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Leberfunktionsstörungen

Quetiapin wird weitestgehend in der Leber metabolisiert. Daher muss Quetiapin bei Patienten mit bekannter Leberfunktionsstörung vor allem zu Beginn der Behandlung mit besonderer Vorsicht angewendet werden.

Bei Patienten mit bekannten Leberfunktionsstörungen sollte die Therapie mit einer Dosis von 25 mg/Tag begonnen werden. Je nach individuellem klinischem Ansprechen des Patienten und

Verträglichkeit ist die Dosis täglich in Schritten von 25–50 mg/Tag bis zur Wirkdosis zu steigern.

Art der Anwendung

Quetiapin Actavis kann zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Die gleichzeitige Anwendung von Quetiapin mit Cytochrom-P450-3A4-Inhibitoren wie z. B. HIV- Proteaseinhibitoren, Azol-Antimykotika, Erythromycin, Clarithromycin oder Nefazodon ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Da Quetiapin verschiedene Indikationen hat, sind hinsichtlich des Sicherheitsprofils die individuelle Patientendiagnose und Dosierung zu berücksichtigen.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Quetiapin Actavis bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wird nicht empfohlen, da sie nicht durch ausreichende Daten gestützt wird. Klinische Studien mit Quetiapin zeigen, dass über das bekannte, bei Erwachsenen ermittelte Sicherheitsprofil hinaus (siehe Abschnitt 4.8) bestimmte Nebenwirkungen (Appetitsteigerung, Anstieg des Serumprolaktinspiegels, Erbrechen, Rhinitis und Synkope) bei Kindern und Jugendlichen häufiger auftreten oder andere Auswirkungen (extrapyramidale Symptome und Gereiztheit) haben können als bei Erwachsenen und zudem eine Nebenwirkung (Blutdruckanstieg) identifiziert wurde, die in den Studien mit Erwachsenen noch nicht beobachtet worden war. Außerdem wurden Veränderungen der Schilddrüsenfunktionsparameter bei Kindern und Jugendlichen festgestellt.

Darüber hinaus wurden die langfristigen Folgen der Behandlung mit Quetiapin auf Wachstum und Reifung nicht über eine Dauer von 26 Wochen hinaus untersucht. Die langfristigen Folgen für die kognitive und Verhaltensentwicklung sind nicht bekannt.

In placebokontrollierten Studien mit Kindern und Jugendlichen kam es unter Quetiapin im Vergleich zur Placebo-Behandlung bei Patienten mit Schizophrenie, bipolarer Manie und bipolarer Depression zu einem vermehrten Auftreten extrapyramidaler Symptome (EPS, siehe Abschnitt 4.8).

Suizid/Suizidgedanken oder klinische Verschlechterung

Depressionen bei Patienten mit bipolaren Störungen sind mit einem erhöhten Risiko für Suizidgedanken, selbstschädigendem Verhalten und Suizid (suizidbezogene Ereignisse) verbunden. Dieses erhöhte Risiko besteht, bis es zu einer signifikanten Remission kommt. Da diese nicht unbedingt schon während der ersten Behandlungswochen auftritt, müssen die Patienten bis zum Eintritt einer Besserung engmaschig überwacht werden. Die allgemeine klinische Erfahrung zeigt, dass das Suizidrisiko im Anfangsstadium der Besserung ansteigen kann.

Daneben muss der Arzt das Risiko suizidbezogener Ereignisse nach abrupter Beendigung der Quetiapin-Therapie berücksichtigen, das aufgrund der bekannten Risikofaktoren im Rahmen der Grunderkrankung besteht. Andere psychische Störungen, bei denen Quetiapin verschrieben wird, können ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für suizidbezogene Ereignisse verknüpft sein. Des Weiteren können diese Störungen schwere depressive Episoden begleiten. Dieselben Vorsichtsmaßnahmen wie bei der Behandlung von Patienten mit schweren depressiven Episoden müssen daher bei der Behandlung von Patienten mit anderen psychischen Erkrankungen beachtet werden.

Bei Patienten mit anamestisch bekannten suizidbezogenen Ereignissen oder bei solchen, die im wesentli-

chen Maße Suizidabsichten vor Beginn der Behandlung zeigten, ist das Risiko für die Auslösung von Suizidgedanken oder suizidalem Verhalten unter der Behandlung erhöht und sie sind daher sorgfältig zu überwachen. Im Rahmen einer Metaanalyse placebokontrollierter klinischer Studien mit Antidepressiva bei erwachsenen Patienten mit psychischen Erkrankungen wurde unter Antidepressiva im Vergleich zu Placebo ein erhöhtes Risiko für selbstschädigendes Verhalten bei Patienten unter 25 Jahren beobachtet.
Patienten, insbesondere jene mit erhöhtem Risiko, müssen begleitend zur medikamentösen Therapie vornehmlich in der Anfangsphase der Therapie und bei nachfolgenden Dosisanpassungen engmaschig überwacht werden. Patienten (und deren Betreuer) sind auf die Wichtigkeit der genauen Überwachung klinischer Verschlechterungen, suizidaler Verhaltensweisen oder Gedanken und ungewöhnlicher Verhaltensveränderungen aufmerksam zu machen, und dass sie bei Auftreten derartiger Symptome unverzüglich medizinischen Rat einholen müssen.
In placebokontrollierten klinischen Studien mit kurzen Laufzeiten wurde bei jungen erwachsenen Patienten (unter 25 Jahren), die unter schweren depressiven Episoden im Rahmen einer bipolaren Störung litten, unter Quetiapin ein höheres Risiko für suizidbezogene Ereignisse beobachtet als unter Placebo (3,0 % vs. 0 %).

Metabolisches Risiko

Angesichts des in klinischen Studien beobachteten Risikos für die Verschlechterung des Stoffwechselprofils, einschließlich Änderungen beim Körpergewicht, Blutzucker (siehe unter Hyperglykämie) und den Lipiden, müssen Patienten bei Behandlungsbeginn hinsichtlich dieser Parameter untersucht und auf Änderungen dieser Parameter während der Behandlung regelmäßig kontrolliert werden. Bei Verschlechterungen dieser Parameter sind die Patienten klinisch entsprechend zu behandeln (siehe auch Abschnitt 4.8).

Extrapyramidale Symptome

In placebokontrollierten klinischen Prüfungen mit erwachsenen Patienten, die unter schweren depressiven Episoden im Rahmen einer bipolaren Störung litten, zeigte Quetiapin im Vergleich zur Placebo-Behandlung ein höheres Vorkommen extrapyramidaler Symptome (EPS, siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).
Die Anwendung von Quetiapin wurde mit der Entwicklung einer Akathisie in Verbindung gebracht, die subjektiv als eine unangenehme oder quälende Ruhelosigkeit und einen zwanghaften Bewegungsdrang empfunden wird, oft begleitet durch die Unfähigkeit, still zu sitzen oder still zu stehen. Die größte Wahrscheinlichkeit für diese Wirkung besteht in den ersten Wochen der Behandlung. Bei Patienten, die solche Symptome entwickeln, kann sich eine Dosiserhöhung schädlich auswirken.

Tardive Dyskinesie

Bei Zeichen oder Symptomen einer Spätdyskinesie ist eine Dosisreduktion oder ein Abbruch der Quetiapintherapie in Erwägung zu ziehen. Auch nach der Beendigung der Behandlung können die Symptome einer Spätdyskinesie noch zunehmen oder sogar erst beginnen (siehe Abschnitt 4.8).

Somnolenz und Schwindel

Unter Therapie mit Quetiapin traten Somnolenz und ähnliche Symptomen (z. B. Sedierung) auf (siehe Abschnitt 4.8). In den klinischen Studien zur Behandlung von Patienten mit bipolarer Depression begannen diese Symptome in der Regel innerhalb der ersten 3 Behandlungstage und waren überwiegend von leichtem bis mittlerem Schweregrad. Wenn bei Patienten höhergradige Somnolenz auftritt, sind mindestens zwei Wochen ab dem Auftreten der Somnolenz bzw. bis zur Besserung der Symptome häufigere Verlaufskontrollen erforderlich; ein Abbruch der Behandlung muss möglicherweise in Betracht gezogen.

Orthostatische Hypotonie

Unter Therapie mit Quetiapin trat orthostatische Hypotonie und damit zusammenhängend Schwindel auf (siehe Abschnitt 4.8) die, ebenso wie Schläfrigkeit, vor allem zu Behandlungsbeginn auftritt.
Dies könnte, vor allem bei älteren Patienten, zu einem vermehrten Auftreten von unfallbedingten Verletzungen (Stürze) führen. Daher muss Patienten zur Vorsicht geraten werden, bis sie mit den möglichen Wirkungen ihrer Medikation vertraut sind.
Quetiapin muss bei Patienten mit kardiovaskulären, zerebrovaskulären oder sonstigen Erkrankungen, die für Hypotonie anfällig machen, mit besonderer Vorsicht angewendet werden. Beim Auftreten von orthostatischer Hypotonie empfiehlt sich insbesondere bei Patienten mit kardiovaskulären Grunderkrankungen eine Dosisreduktion oder eine Auftitrierung in kleineren Schritten.

Krampfanfälle

Bei kontrollierten klinischen Prüfungen gab es im Auftreten von Krampfanfällen zwischen Patienten, die mit Quetiapin oder Placebo behandelt wurden, keinen Unterschied. Es sind keine Daten zur Inzidenz von Krampfanfällen bei Patienten mit Epilepsie in der Vorgeschichte verfügbar. 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

Maligne neuroleptische Syndrome wurden im Zusammenhang mit der Behandlung mit Neuroleptika einschließlich Quetiapin beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Das Syndrom manifestiert sich mit Hyperthermie, Bewusstseinsstörungen, Muskelstarre, autonomer Instabilität und einem Anstieg des Kreatinphosphokinase-Spiegels. Sollte ein malignes neuroleptisches Syndrom auftreten, muss Quetiapin sofort abgesetzt und eine entsprechende medizinische Behandlung eingeleitet werden.

Schwere Neutropenie und Agranulozytose

In klinischen Studien zu Quetiapin wurde das Auftreten schwerer Neutropenie (Neutrophilenzahl < $0,5x10^9$/l) beschrieben. In den meisten Fällen traten diese schweren Neutropenien innerhalb weniger Monate nach dem Beginn der Behandlung mit Quetiapin auf.
Eine offensichtliche Beziehung zur angewendeten Dosis bestand dabei nicht. Im Rahmen der Nachzulassungsbeobachtung gab es einige tödliche Fälle.
Mögliche Risikofaktoren für eine Neutropenie sind vorbestehend niedrige Leukozytenzahlen und arzneimittelinduzierte Neutropenien in der Anamnese. ***Jedoch traten einige Fälle bei Patienten ohne vorbestehende Risikofaktoren auf.*** Die Anwendung von Quetiapin muss beendet werden, wenn die Neutrophilenzahl unter $1,0x10^9$/l liegt. Bei den betroffenen Patienten ist auf mögliche Infektionszeichen zu achten und die Neutrophilenzahlen sind wiederholt zu kontrollieren, bis ein Wert von > $1,5x10^9$/l erreicht ist (siehe auch Abschnitt 5.1).
Eine Neutropenie muss bei Patienten mit einer Infektion oder Fieber, insbesondere wenn keine offensichtlichen prädisponierenden Faktoren vorliegen, in Betracht gezogen und entsprechend der Klinik behandelt werden.
Patienten ist daher anzuraten, 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 Quetiapin umgehend zu melden. Bei diesen Patienten muss die Anzahl weißer Blutkörperchen und neutrophiler Granulozyten unverzüglich untersucht werden, insbesondere bei Fehlen prädisponierender Faktoren.

Wechselwirkungen

Siehe auch Abschnitt 4.5.
Bei gleichzeitiger Anwendung von Quetiapin und einem starken Leberenzyminduktor wie Carbamazepin oder Phenytoin ist die Quetiapin-Plasmakonzentration deutlich erniedrigt, sodass die Wirksamkeit der Behandlung beeinträchtigt sein kann. Bei Patienten, die mit einem Leberenzyminduktor behandelt werden, darf die Behandlung mit Quetiapin nur dann eingeleitet werden, wenn nach der Einschätzung des behandelnden Arztes der mögliche Nutzen einer Behandlung mit Quetiapin die Nachteile einer Beendigung der Therapie mit dem Leberenzyminduktor überwiegt. Es ist wichtig, dass jede Veränderung beim Leberenzyminduktor allmählich erfolgt und dieser, falls erforderlich, durch einen nicht leberenzyminduzierenden Wirkstoff (z. B. Natriumvalproat) ersetzt wird.

Gewicht

Bei mit Quetiapin behandelten Patienten wurde eine Gewichtszunahme beschrieben, die den klinischen Erfordernissen und den gültigen Leitlinien zur Behandlung mit Antipsychotika entsprechend behandelt werden muss (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

Hyperglykämien

Selten wurden Hyperglykämien bzw. die Entwicklung oder Verschlechterung eines Diabetes mellitus (manchmal mit Ketoazidose oder Koma, einschließlich letaler Verläufe) berichtet (siehe Abschnitt 4.8). In einigen Fällen wurde eine vorangehende Körpergewichtszunahme beobachtet, die möglicherweise prädisponierend gewirkt haben könnte. Eine angemessene klinische Beobachtung entsprechend den gültigen Leitlinien für die Behandlung mit Antipsychotika ist ratsam. Alle Patienten, die mit Antipsychotika (wie z. B. Quetiapin) behandelt werden, müssen auf Zeichen der Hyperglykämie (wie Polydipsie, Polyurie, Polyphagie und Schwäche) hin beobachtet werden. Bei Patienten mit Diabetes oder Risikofaktoren eines Diabetes mellitus sind regelmäßig Untersuchungen zum Ausschluss einer Verschlechterung der Blutzuckerregulation durchzuführen. Das Körpergewicht ist regelmäßig zu kontrollieren.

Lipide

In klinischen Studien zu Quetiapin wurde ein Anstieg der Triglyzeridspiegel, LDL- und Gesamtcholesterinspiegel sowie ein Abfall der HDL-Cholesterinspiegel beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei einer Veränderung der Blutfettwerte ist die Vorgehensweise nach klinischen Gesichtspunkten festzulegen.

Verlängerung der QT-Zeit

In klinischen Prüfungen und bei Anwendung gemäß Fachinformation kam es unter Quetiapin zu keiner anhaltenden Verlängerung der absoluten QT-Zeit. Nach der Markteinführung wurden QT- Verlängerungen bei therapeutischer Dosierung (siehe Abschnitt 4.8) und bei Überdosierungen von Quetiapin (siehe Abschnitt 4.9) beobachtet. Wie bei anderen Antipsychotika ist Vorsicht bei der Verschreibung von Quetiapin an Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen oder mit einer familiären Vorgeschichte von QT-Verlängerung geboten. Vorsicht ist auch bei gleichzeitiger Gabe von Quetiapin mit QT-verlängernden Arzneimitteln oder mit anderen Neuroleptika, insbesondere bei älteren Patienten und Patienten mit kongenitalem Long-QT-Syndrom, kardialer Stauungsinsuffizienz, kardialer Hypertrophie, Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie geboten (siehe Abschnitt 4.5).

Kardiomyopathie und Myokarditis

Aus klinischen Studien und nach Markteinführung liegen Berichte über Kardiomyopathie und Myokarditis vor, jedoch gibt es keinen Beleg für einen kausalen Zusammenhang mit Quetiapin. Die Behandlung mit Quetiapin ist bei Patienten mit Verdacht auf eine Kardiomyopathie oder Myokarditis neu zu überdenken.

Absetzsymptome

Nach plötzlichem Absetzen von Quetiapin wurden akute Absetzerscheinungen wie Schlafstörungen, Übel-

keit, Kopfschmerzen, Diarrhö, Erbrechen, Schwindel und Reizbarkeit beschrieben. Daher empfiehlt sich ein schrittweises Absetzen über einen Zeitraum von mindestens 1–2 Wochen (siehe Abschnitt 4.8).

Ältere Patienten mit demenzbedingter Psychose

Quetiapin ist nicht zugelassen zur Behandlung demenzbezogener Psychosen.

In randomisierten, placebokontrollierten Studien an einer Population von Demenz-Patienten wurde ein dreifacher Anstieg der Häufigkeit unerwünschter, zerebrovaskulärer Ereignisse unter Behandlung mit einigen atypischen Antipsychotika beobachtet. Der Mechanismus, der zu dieser Risikoerhöhung führt, ist nicht bekannt. Ein erhöhtes Risiko kann daher für andere Antipsychotika oder für andere Patientenpopulationen nicht ausgeschlossen werden. Quetiapin muss bei Patienten mit Risikofaktoren für einen Schlaganfall mit Vorsicht angewendet werden.

Eine Metaanalyse zu atypische Antipsychotika ergab, dass ältere Patienten mit demenzbedingter Psychose unter diesen Arzneimitteln ein höheres Sterberisiko haben als entsprechende Patienten unter Placebo. Die Ergebnisse zweier zehnwöchigen placebokontrollierten Studien mit Quetiapin an der gleichen Patientenpopulation (n = 710, Durchschnittsalter 83 Jahre; Altersbereich: 56–99 Jahre) zeigten indessen eine Mortalität von 5,5 % in der Quetiapingruppe gegenüber 3,2 % in der Placebogruppe. Für die Todesfälle in diesen Prüfungen waren ganz unterschiedliche Ursachen verantwortlich und entsprachen den Erwartungswerten für diese Population. Diese Daten liefern somit keinen Beleg für einen kausalen Zusammenhang zwischen Quetiapin-Therapie und Tod bei älteren Patienten mit Demenz.

Dysphagie

Unter Behandlung mit Quetiapin wurde über Dysphagie berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Quetiapin sollte bei Patienten mit erhöhten Risikofaktoren für eine Aspirationspneumonie mit Vorsicht angewendet werden.

Obstipation und Darmverschluss

Obstipation stellt einen Risikofaktor für Darmverschluss dar. Unter Behandlung mit Quetiapin wurde über Obstipation und Darmverschluss berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Dazu zählten auch 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 Darmverschluss bzw. Ileus müssen unter engmaschiger Kontrolle notfallmäßig versorgt werden.

Venöse Thromboembolien (VTE)

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Antipsychotika sind Fälle von venösen Thromboembolien (VTE) berichtet worden. Da mit Antipsychotika behandelte Patienten häufig erworbene Risikofaktoren für VTE aufweisen, müssen alle möglichen Risikofaktoren für VTE vor und während der Behandlung mit Quietapin identifiziert und Präventivmaßnahmen ergriffen werden.

Pankreatitis

Über Fälle von Pankreatitis wurde in klinischen Studien und nach Markteinführung berichtet. Nicht alle, aber viele der Patienten in den Berichten nach Markteinführung hatten Risikofaktoren, die mit dem Auftreten einer Pankreatitis verknüpft sind, wie z. B. erhöhte Triglyzeridwerte (siehe Abschnitt 4.4), Gallensteine und Alkoholkonsum.

Weitere Informationen

Über die kombinierte Anwendung von Quetiapin mit Divalproex oder Lithium zur Behandlung akuter mittelschwerer oder schwerer manischer Episoden liegen zwar nur begrenzte Daten vor, aber die Kombinationsbehandlung zeigte eine gute Verträglichkeit (siehe Abschnitt 4.8 und 5.1). Die vorliegenden Daten zeigen eine additive Wirkung in der dritten Behandlungswoche.

Lactose

Quetiapin Actavis enthält Lactose-Monohydrat. Patienten mit den seltenen hereditären Erkrankungen Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption dürfen dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Als primär zentralnervös wirksame Substanz darf Quetiapin nur mit besonderer Vorsicht gemeinsam mit anderen zentral wirksamen Arzneimitteln und Alkohol angewendet werden.

Für den Cytochrom-P450-vermittelten Abbau von Quetiapin ist hauptsächlich das Enzym CYP3A4 verantwortlich. In einer Wechselwirkungsstudie an gesunden Probanden bewirkte die gleichzeitige Anwendung von Quetiapin (Dosierung 25 mg) eine 5–8fache Zunahme der AUC von Quetiapin.

Aufgrund dieser Ergebnisse ist die gleichzeitige Anwendung von Quetiapin und CYP3A4-Inhibitoren kontraindiziert. Außerdem wird empfohlen, während der Therapie mit Quetiapin keinen Grapefruitsaft zu trinken.

In einer Mehrfachdosisstudie zur Pharmakokinetik wurde Quetiapin den Patienten vor und während einer Behandlung mit dem Leberenzyminduktor Carbamazepin verabreicht. Bei gleichzeitiger Anwendung von Carbamazepin stieg die Clearance von Quetiapin signifikant an. Dadurch verminderte sich die systemische Quetiapin-Exposition (gemessen anhand der AUC) auf durchschnittlich 13 % des Wertes, der unter alleiniger Quetiapin-Gabe gefunden wurde. Bei einigen Patienten war der beobachtete Effekt sogar noch ausgeprägter.

Infolge dieser Interaktion kann es zu erniedrigten Plasmakonzentrationen kommen, was die Wirksamkeit der Behandlung mit Quetiapin beeinflussen kann.

Die gleichzeitige Anwendung von Quetiapin und Phenytoin (eine weitere Substanz, die mikrosomale Enzyme induziert) führte zu einem Anstieg der Quetiapinclearance um ca. 450 %. Bei Patienten, die mit einem Induktor von Leberenzymen behandelt werden, sollte die Behandlung mit Quetiapin nur dann eingeleitet werden, wenn nach der Einschätzung des behandelnden Arztes der mögliche Nutzen einer Behandlung mit Quetiapin die Nachteile einer Beendigung der Therapie mit dem Leberenzyminduktor überwiegt. Es ist wichtig, dass jede Veränderung beim Induktor allmählich erfolgt und dieses Arzneimittel, falls erforderlich, durch einen nicht induzierenden Wirkstoff (z. B. Natriumvalproat) ersetzt wird.
Nach gleichzeitiger Gabe der Antidepressiva Imipramin (das als CYP2D6-Hemmer bekannt ist) oder Fluoxetin (das als CYP3A4- und CYP2D6-Hemmer bekannt ist) war die Pharmakokinetik von Quetiapin nicht signifikant verändert.
Die Pharmakokinetik von Quetiapin war nach der gleichzeitigen Gabe der Antipsychotika Risperidon oder Haloperidol nicht signifikant verändert. Die gleichzeitige Anwendung von Quetiapin und Thioridazin führte zu einem Anstieg der Quetiapinclearance um ca. 70 %.
Die gleichzeitige Anwendung von Cimetidin beeinflusste die Quetiapin-Pharmakokinetik nicht.
Die Pharmakokinetik von Lithium wurde durch gleichzeitige Anwendung von Quetiapin nicht beeinflusst.
In einer 6-wöchigen, randomisierten Studie mit Lithium und Quetiapin Retardtabletten versus Placebo und Quetiapin Retardtabletten 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 Gabe nicht in klinisch relevantem Ausmaß verändert. Eine retrospektive Studie von Kindern und Jugendlichen, die mit Valproat, Quetiapin, oder beidem behandelt wurden, ergab für die Kombinationsgruppe eine höhere Inzidenz von Leukopenie und Neutropenie als in den Monotherapie-Gruppen.
Formale Wechselwirkungsstudien mit gebräuchlichen Herzkreislaufmitteln wurden bisher nicht durchgeführt.
Vorsicht ist ebenfalls geboten, wenn Quetiapin gemeinsam mit anderen Arzneimitteln verabreicht wird, die bekanntlich den Elektrolythaushalt beeinflussen oder den QT-Intervall verlängern.
Falsch-positive Ergebnisse der enzymatischen Immunassays zum Nachweis von Methadon und trizyklischen Antidepressiva wurden bei Patienten beobachtet, die Quetiapin einnahmen. Die Bestätigung solcher fraglicher Screeningergebnisse der Immunassays durch eine geeignete chromatographische Methode wird empfohlen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Erstes Trimenon

Die relativ geringe Anzahl von Daten, einschließlich Einzelfallberichten und einiger Beobachtungsstudien, die zu exponierten Schwangerschaften (d. h. 300 - 1.000 Schwangerschaftsverläufe) vorliegen, sprechen nicht für ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko durch die Behandlung. Allerdings kann auf Grundlage der verfügbaren Daten keine definitive Schlussfolgerung gezogen werden. Tierexperimentelle Untersuchungen haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Quetiapin darf daher während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn die möglichen Risiken durch den Vorteil der Behandlung gerechtfertigt werden.

Drittes Trimenon

Bei Neugeborenen, die während des dritten Schwangerschaftstrimenons Antipsychotika (einschließlich Quetiapin) ausgesetzt werden, besteht nach der Geburt ein Risiko für das Auftreten unerwünschter Ereignisse wie extrapyramidale Symptome und/oder Entzugssymptome, die in Schweregrad und Dauer unterschiedlich sein können. Es wurde über Unruhe, hoher und niedriger Muskeltonus, Tremor, Schläfrigkeit, Atemnot oder Fütterstörungen berichtet. Neugeborene sind daher sorgfältig zu überwachen.

Stillzeit

Auf der Grundlage sehr begrenzter veröffentlichter Berichte zum Übertritt von Quetiapin in die Muttermilch beim Menschen scheinen die Angaben bei der Exkretion von Quetiapin in therapeutischen Dosen widersprüchlich zu sein. Da keine robusten Daten vorliegen, ist eine Entscheidung zu fällen, ob abgestillt oder die Behandlung mit Quetiapin abgebrochen werden soll; dabei sind der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der Therapie für die Mutter zu berücksichtigen.

Fertilität

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

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

Als primär zentralnervös wirksame Substanz kann Quetiapin die Durchführung von Tätigkeiten beeinträchtigen, für die Aufmerksamkeit und Reaktionsfähigkeit erforderlich sind. Den Patienten ist daher zu empfehlen, dass sie nicht autofahren und keine Maschinen bedienen sollen, bis sie ihre individuelle Reaktion auf das Arzneimittel kennen.

4.8 Nebenwirkungen

Die häufigsten (≥ 10 %) unter Quetiapin berichteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) sind Somnolenz, Schwindel, Kopfschmerzen, Mundtrockenheit, Absetzsymptome (beim Beenden der Behandlung), Erhöhung der Serumtriglyceridspiegel, Erhöhung des Gesamtcholesterins (überwiegend LDL-Cholesterin), Abnahme des HDL-Cholesterins, Gewichtszunahme, Abnahme der Hämoglobinwerte und extrapyramidale Symptome.
Die unter Quetiapin-Behandlung beobachteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen sind entsprechend der Format-Empfehlung des Rates für Internationale Organisationen der medizinischen Wissenschaft (CIOMS) in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt.

Tabelle 1 Nebenwirkungen in Zusammenhang mit einer Quetiapin-Therapie

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

sehr häufig	(≥ 1/10),
häufig	(≥ 1/100 bis < 1/10);
gelegentlich	(≥ 1/1.000 bis < 1/100);
selten	(≥ 1/10.000 bis < 1/1.000);
sehr selten	(< 1/10.000);
nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

System organklassen	***Sehr häufig***	***Häufig***	***Gelegentlich***	***Selten***	***Sehr selten***	***Nicht bekannt***
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Reduzierte Hämoglobinwerte[22]	Leukopenie[1,28], Neutrophilenzahl vermindert, Eosinophile erhöht[27]	Thrombozytopenie, Anämie, Blutplättchenzahl vermindert [13]	Agranulozytose [26]		Neutropenie[1]
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit (einschließlich allergischer Hautreaktionen)		Anaphylaktische Reaktion[5]	
Endokrine Erkrankungen		Hyperprolaktinämie[15], Abnahme des Gesamt-T4[24], Abnahme des freien T4[24], Abnahme des Gesamt-T3[24], Anstieg von TSH[24]	Abnahme des freien T3[24], Hypothyreose[21]		Inadäquate Sekretion des antidiuretischen Hormons	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Anstieg der Serumtriglyceridspiegel[10, 30], Anstieg des Gesamtcholesterins (überwiegend LDL-Cholesterin)[11, 30], Abnahme des HDL- Cholesterins[17,30], Gewichtszunahme [8, 30]	Gesteigerter Appetit, Blutzucker auf hyperglykämische Werte erhöht [6, 30]	Hyponatriämie[19] Diabetes mellitus[1, 5]	Metabolisches Syndrom[29]	Verschlimmerung eines vorbestehenden Diabetes	
Psychiatrische Erkrankungen		Ungewöhnliche Träume, Albträume, Suizidgedanken und		Schlafwandeln und verbundene Reaktionen wie Sprechen		

		Suizid-verhalten[20]		im Schlaf und schlafbezo-gene Essstörungen		
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindelge-fühl[4, 16], Somnolenz[2,16], Kopfschmer-zen, extrapyramida-le Symptome[1,21]	Dysarthrie	Krampfanfälle[1], Restless-Legs-Syndrom, Spät-dyskinesie[1,5], Synkope[4, 16]			
Herz-erkrankungen		Tachykardie[4], Palpitationen [23]	QT-Verlänge-rung[1,12, 18] Bradykardie[32]			
Augen-erkrankungen		Verschwom-mes Sehen				
Gefäß-erkrankungen		Orthostatische Hypotonie[4, 16]		Venöse Thrombo-embolien[1]		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe[23]	Rhinitis			
Erkrankungen des Gastrointestinal-trakts	Mund-trockenheit	Obstipation, Dyspepsie, Erbrechen[25]	Dysphagie[7]	Pankreatitis[1], Darmver-schluss/Ileus		
Leber- und Gallenerkran-kungen		Erhöhung der Serum-Alaninaminotra nsferase (ALT)[3], Erhöhung der Gamma-GT-Spiegel[3]	Erhöhung der Serum-Aspartataminot-ransferase (AST)[3]	Ikterus[5], Hepatitis		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell-gewebes					Angioödeme[5], Stevens-Johnson-Syndrom[5]	Toxische epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme
Skelettmuskula-tur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen					Rhabdomyo-lyse	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Harnretention			
Schwanger-						Arzneimit-

schaft, Wochenbett und perinatale Störungen						telentzugs-syndrom des Neugeborenen[31]
Erkrankungen der Geschlechts-organe und der Brustdrüse			Sexuelle Funktionsstörungen	Priapismus, Galaktorrhö, Brustschwellung, Menstruationsstörungen		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs-ort	Absetz-symptome (bei Beendigung der Behandlung)[1,9]	Leichte Asthenie, periphere Ödeme, Reizbarkeit, Fieber		Malignes neuroleptisches Syndrom[1], Hypothermie		
Untersuchungen				Anstieg der Kreatinphosphokinase im Blut[14]		

1. Siehe Abschnitt 4.4.
2. Somnolenz kann insbesondere während der ersten zwei Behandlungswochen auftreten und bildet sich im Allgemeinen bei fortgesetzter Quetiapin-Einnahme zurück.
3. Unter Quetiapin-Therapie wurde bei einigen Patienten eine asymptomatische Erhöhung der Serumtransaminasen (ALT, AST) oder des Gamma-GT beobachtet. Diese Erhöhungen waren trotz Fortsetzung der Therapie in der Regel reversibel.
4. Wie bei anderen Antipsychotika, die als alpha1-Rezeptor-Blocker wirken, kann Quetiapin eine orthostatische Hypotonie mit Schwindel und Tachykardie bis hin zu Synkopen in einigen Fällen auslösen, insbesondere während der Phase der initialen Dosistitration (siehe Abschnitt 4.4).
5. Die Häufigkeitsberechnung für diese Nebenwirkungen beruht ausschließlich auf Nachzulassungsbeobachtungen.
6. Nüchternblutzucker ≥ 126 mg/dl (≥7,0 mmol/l) oder Nichtnüchternblutzucker ≥ 200 mg/dl bei mindestens einer Messung.
7. Eine erhöhte Dysphagiehäufigkeit unter Quetiapin (im Vergleich zu Placebo) wurde nur in den klinischen Studien zur bipolaren Depression beobachtet.
8. Kriterium war eine Zunahme von > 7 % des Körpergewichts gegenüber Therapiebeginn. Die Gewichtszunahme tritt vorwiegend in den ersten Behandlungswochen bei Erwachsenen auf.
9. Die folgenden Entzugssymptome wurden in den placebokontrollierten Monotherapiestudien zur Akuttherapie mit Bewertung der Absetzsymptome am häufigsten beobachtet: Schlaflosigkeit, Übelkeit, Kopfschmerzen, Diarrhö, Erbrechen, Schwindelgefühl und Reizbarkeit. Eine Woche nach Behandlungsende hatte die Häufigkeit dieser Reaktionen bereits signifikant nachgelassen.
10. Triglyzeride ≥ 200 mg/dl (≥ 2,258 mmol/l) (Patienten ≥ 18 Jahre) oder ≥ 150 mg/dl (≥ 1,694 mol/l) (Patienten < 18 Jahre) bei mindestens einer Gelegenheit.
11. Cholesterin ≥ 240 mg/dl (≥ 6,2064 mmol/l) bei Patienten ≥ 18 Jahren oder ≥ 200 mg/dl (≥ 5,172 mmol/l) bei Patienten < 18 Jahren, bei mindestens einer Gelegenheit. Ein Anstieg des LDL-Cholesterins um ≥ 30 mg/dl (≥ 0,769 mmol/l) wurde sehr häufig beobachtet; der mittlere Anstieg betrug in diesen Fällen 41,7 mg/dl (≥ 1,07 mmol/l).
12. Siehe unten.
13. Thrombozytenzahl ≤ 100×109/l bei mindestens einer Gelegenheit.
14. Basierend auf den Nebenwirkungsmeldungen aus klinischen Studien zum Anstieg des Kreatinphosphokinase-Blutspiegels ohne Zusammenhang mit einem malignen neuroleptischen Syndrom.
15. Prolaktinspiegel zu irgendeinem Zeitpunkt > 20 µg/l (869,56 pmol/l) bei Männern bzw. 30 µg/l (1304,34 pmol/l) bei Frauen (Patienten > 18 Jahre).
16. Kann zu Stürzen führen.
17. HDL-Cholesterin zu irgendeinem Zeitpunkt < 40 mg/dl (1,025 mmol/l) bei Männern bzw. < 50 mg/dl (1,282 mmol/l) bei Frauen.
18. Inzidenz des Anstiegs der QTc-Dauer von < 450 ms auf ≥ 450 ms mit Erhöhung um ≥ 30 ms: In placebokontrollierten Studien mit Quetiapin waren die mittlere Änderung der QTc-Zeit und der Anteil von Patienten mit einer klinisch relevanten Verlängerung unter Quetiapin und Placebo vergleichbar.
19. Mindestens einmal auftretende Veränderung von > 132 mmol/l auf ≤ 132 mmol/l.

20. Fälle von Suizidgedanken und Suizidverhalten wurden unter Quetiapin-Therapie oder anfänglich nach Beendigung der Behandlung 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 mittlere Abnahme des Hämoglobins zu jederzeit maximal −1,50 g/dl.
23. Diese Beobachtungen traten häufig in Zusammenhang mit Tachykardie, Schwindel, orthostatischer Hypotonie und/oder zugrundliegender Herz- bzw. Atemwegserkrankung auf.
24. Basierend auf zu jederzeit nach Therapiebeginn gemessenen Verschiebungen der normalen Ausgangswerte hin zu klinisch relevanten Werten in allen Prüfungen. Veränderungen zu jeder Zeit des Gesamt-T4, freies T4, Gesamt-T3 und freies T3 werden definiert als < 0,8×LLN (unterer Normgrenzwert) (pmol/l) und des TSH als > 5 mIU/L.
25. Basierend auf die Zunahme der Erbrechensrate bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre).
26. Basierend auf Änderungen der neutrophilen Granulozyten von ≥ 1,5×109/l als Ausgangswert auf < 0,5×109/l zu irgendeinem Zeitpunkt der Behandlung, und basierend auf Patienten mit schwerer Neutropenie (< 0,5×109/l) und Infektion in allen klinischen Studien mit Quetiapin (siehe Abschnitt 4.4).
27. Basierend auf zu jederzeit nach Therapiebeginn gemessenen Verschiebungen der normalen Ausgangswerte hin zu klinisch relevanten Werten in allen Prüfungen. Veränderungen der Eosinophilenzahlen zu jeder Zeit werden definiert als > 1×109 Zellen/l
28. Basierend auf zu jederzeit nach Therapiebeginn gemessenen Verschiebungen der normalen Ausgangswerte hin zu klinisch relevanten Werten in allen Prüfungen. Veränderungen der weißen Blutzellzahlen zu jeder Zeit werden definiert als ≤ 3×109 Zellen/l
29. Basierend auf Berichten aus allen klinischen Prüfungen zu Quetiapin, in denen das metabolische Syndrom als unerwünschtes Ereignis aufgetreten ist.
30. In klinischen Studien wurde bei einigen Patienten eine Verschlechterung von mehr als einem der metabolischen Faktoren wie Gewicht, Blutzucker und Lipide beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).
31. Siehe Abschnitt 4.6.
32. Kann zu Beginn der Behandlung oder kurz danach auftreten und mit Hypotonie oder Synkope einhergehen. Die Häufigkeitsangabe beruht auf Berichten über die Nebenwirkungen „Bradykardie und damit zusammenhängende Ereignisse“ in allen klinischen Studien mit Quetiapin.

Bei Anwendung von Neuroleptika wurden Fälle von QT-Zeit-Verlängerung, ventrikulären Arrhythmien, plötzlichem unerklärten Tod, Herzstillstand und Torsade-de-Pointes-Tachykardie beobachtet.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern und Jugendlichen ist mit den gleichen Nebenwirkungen wie oben für Erwachsene beschrieben zu rechnen. In der folgenden Tabelle sind die Nebenwirkungen zusammengestellt, die bei Kindern und Jugendlichen (10 – 17 Jahre alt) in eine höhere Häufigkeitskategorie fallen als bei Erwachsenen oder bei Erwachsenen bisher gar nicht festgestellt wurden.

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

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

sehr häufig	(≥ 1/10)
häufig	(≥ 1/100 bis < 1/10)
gelegentlich	(≥ 1/1.000 bis < 1/100)
selten	(≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
sehr selten	(< 1/10.000)
nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

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

1. Prolaktinspiegel zu irgendeinem Zeitpunkt > 20 µg/l (869,56 pmol/l) bei Jungen bzw.> 26 µg/l (1130,428 pmol/l) bei Mädchen (Patienten < 18 Jahre). Bei weniger als 1 % der Patienten kam es zu einem Anstieg des Prolaktinspiegels auf > 100 µg/l.

2. Anstieg auf Werte oberhalb einer klinisch relevanten Schwelle (nach den Kriterien des National Institute of Health) oder Zunahme des systolischen Blutdrucks um > 20 mmHg bzw. des diastolischen Blutdrucks um > 10 mmHg zu irgendeinem Zeitpunkt in zwei placebokontrollierten Akutstudien (3–6 Wochen) mit Kindern und Jugendlichen.
3. Anmerkung: Die Häufigkeit stimmt mit der bei Erwachsenen beobachteten überein, aber die klinischen Folgen können bei Kindern und Jugendlichen anders sein als bei Erwachsenen.
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 Agitiertheit, Koma und Tod führen. Patienten mit einer vorbestehenden schweren Herz-Kreislauf-Erkrankung können ein erhöhtes Risiko für die Wirkungen einer Überdosierung aufweisen (siehe Abschnitt 4.4 unter ‚Orthostatische Hypotonie').

Behandlung bei Überdosierung

Ein spezifisches Antidot für Quetiapin gibt es nicht. Bei schwerwiegenden Symptomen muss an die Möglichkeit der Einnahme weiterer Arzneimittel gedacht werden und die Einleitung intensivmedizinischer Maßnahmen (Freimachen und Freihalten der Atemwege, Sicherstellung einer adäquaten Sauerstoffversorgung und Ventilation, Überwachung und Unterstützung der kardiovaskulären Funktionen) wird empfohlen.
Veröffentlichter Literatur zufolge können Patienten mit Delirium und Agitiertheit und einem eindeutigen anticholinergen Syndrom mit 1–2 mg Physostigmin (unter kontinuierlicher EKG- Überwachung) behandelt werden. Als Standardtherapie wird diese Behandlung aufgrund des potenziell negativen Effektes von Physostigmin auf die Erregungsleitung des Herzens nicht empfohlen. Physostigmin kann angewendet werden, wenn es keine Abweichungen im EKG gibt. Physostigmin darf nicht im Falle von Herzrhythmusstörungen, Herzblock jeglichen Grades oder verbreitertem QRS-Komplex angewendet werden.
Untersuchungen zur Absorptionsverminderung nach Überdosierung mit Quetiapin liegen nicht vor; jedoch kann eine Magenspülung bei schweren Vergiftungen angezeigt sein und sollte, wenn möglich, innerhalb einer Stunde nach der Ingestion erfolgen. Die Verabreichung von Aktivkohle sollte erwogen werden.
Bei Fällen von Überdosierungen mit Quetiapin sind bei refraktärer Hypotonie geeignete Maßnahmen zu ergreifen wie z. B. intravenöse Flüssigkeitsversorgung und/oder Sympathomimetika einzusetzen. Die Gabe von Adrenalin und Dopamin sollte dabei vermieden werden, da durch die Stimulation der Betarezeptoren sich eine Hypotonie bedingt durch die Quetiapin-Blockade der Alpharezeptoren verschlimmern kann.
Bis zur Erholung muss der Patient unter genauer klinischer Beobachtung und Überwachung verbleiben.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antipsychotika;
ATC-Code: N05AH04

Wirkungsmechanismus

Quetiapin ist ein atypisches Antipsychotikum. Quetiapin und der im Humanplasma aktive Metabolit Norquetiapin interagieren mit einem breiten Spektrum von Neurotransmitter-Rezeptoren. Quetiapin und Norquetiapin zeigen eine Affinität zu zerebralen Serotonin- (5HT2) sowie Dopamin-D1 und D2- Rezeptoren. Man nimmt an, dass gerade diese Kombination des Rezeptorantagonismus mit einer höheren 5HT2-Selektivität im Vergleich zu D2-Rezeptoren zu den klinischen antipsychotischen Eigenschaften und der im Vergleich zu den typischen Antipsychotika geringen Neigung von Quetiapin zu extrapyramidalen Nebenwirkungen beiträgt. Quetiapin und Norquetiapin haben keine nennenswerte Affinität zu Benzodiazepin-Rezeptoren, jedoch eine hohe Affinität zu histaminergen und adrenergen alpha1-Rezeptoren, eine mäßige Affinität zu adrenergen alpha2-Rezeptoren und eine mäßige bis hohe Affinität zu verschiedenen Muskarin-Rezeptoren. Möglicherweise tragen die Inhibition des Norepinephrin-Transporters (NET) und die partielle agonistische Wirkung an den 5HT1A-Rezeptoren durch N-Desalkylquetiapin zur therapeutischen Wirkung

von Quetiapin als Antidepressivum bei.

Pharmakodynamische Zusammenhänge

In Tests zur Untersuchung des antipsychotischen Potenzials, wie z. B. im konditionierten Vermeidungstest, ist Quetiapin wirksam. Es blockiert auch die Wirkung von Dopaminagonisten, elektrophysiologisch oder durch Verhaltensbeobachtung gemessen, und erhöht die Konzentrationen der Metaboliten von Dopamin, ein neurochemischer Index für die D2-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 Überempfindlichkeit gegenüber Dopamin-D2-Rezeptoren. Quetiapin bewirkt in Dosen, die wirksam den Dopamin-D2-Rezeptor blockieren, nur eine schwache Katalepsie. Quetiapin zeigt eine Selektivität hinsichtlich des limbischen Systems, da es nach chronischer Verabreichung eine Depolarisierungsblockade der mesolimbischen, nicht aber der nigrostriatalen dopaminhaltigen Neurone auslöst. Mit Haloperidol sensibilisierte bzw. behandlungsnaive Cebusaffen zeigten nach akuter und chronischer Verabreichung von Quetiapin eine minimale Neigung zu Dystonie (siehe Abschnitt 4.8).

Klinische Wirksamkeit

Schizophrenie

Drei placebokontrollierte klinische Prüfungen von Quetiapin in variablen Dosen bei Patienten mit Schizophrenie ergaben keine Unterschiede zwischen der Quetiapin- und der Placebo- Behandlungsgruppe hinsichtlich der Häufigkeit extrapyramidaler Symptome bzw. der gleichzeitigen Anwendung von Anticholinergika. Eine placebokontrollierte Prüfung von Quetiapin in fixen Dosierungen über einen Bereich von 75 bis 750 mg/Tag ergab keinen Hinweis auf eine Zunahme von EPN oder der gleichzeitigen Anwendung von Anticholinergika. Die Wirksamkeit der Langzeitbehandlung von Quetiapin zur Prävention von Rückfällen bei Schizophrenie wurde nicht in klinischen Blindstudien überprüft. In offenen Prüfungen an schizophrenen Patienten blieb die klinische Besserung bei Patienten, die anfänglich auf die Therapie angesprochen hatten, bei der Fortsetzung der Therapie erhalten, sodass von einer gewissen Langzeitwirksamkeit ausgegangen werden kann.

Bipolare Störung

In vier placebokontrollierten klinischen Prüfungen von Quetiapin in Dosen bis zu 800 mg/Tag zur Behandlung mittelgradiger bis schwerer manischer Episoden, jeweils zwei als Monotherapie bzw. als Kombinationstherapie mit Lithium oder Divalproex, gab es keine Unterschiede zwischen der Quetiapin- und der Placebogruppe hinsichtlich der Inzidenz von EPN oder gleichzeitiger Anwendung von Anticholinergika.

Bei der Behandlung von mittelgradigen bis schweren manischen Episoden in zwei Monotherapiestudien war Quetiapin in der 3. und 12. Woche gegenüber Placebo in der Reduktion manischer Symptome überlegen. Es liegen keine Daten aus Langzeitstudien vor, die die Wirksamkeit von Quetiapin in der Vorbeugung nachfolgender manischer oder depressiver Episoden belegen. Es sind nur begrenzt Daten über die Anwendung von Quetiapin in Kombination mit Divalproex oder Lithium bei akuten, mittelgradigen bis schweren manischen Episoden nach 3 und 6 Wochen verfügbar. Die vorliegenden Daten zeigen eine additive Wirkung in der dritten Behandlungswoche. Eine zweite Studie zeigte keinen additiven Effekt in der 6. Woche.

Bei Patienten, die auf die Therapie ansprachen, lag die mittlere Mediandosis im Verlauf der letzten Studienwoche bei ca. 600 mg/Tag; etwa 85 % der Responder erhielten Tagesdosen zwischen 400 und 800 mg.

In vier 8-wöchigen Studien war Quetiapin (Formulierung mit sofortiger Wirkstofffreisetzung) in einer Dosis von 300 mg und 600 mg bei Patienten mit mäßigen bis schweren depressiven Episoden im Rahmen einer bipolaren Störung des Typs I oder II gegenüber Placebo signifikant überlegen bezüglich der relevanten Ergebnisparameter, d.h. der mittleren Verbesserung der MADRS-Werte sowie der Ansprechrate (definiert als mindestens 50 % Verbesserung des MADRS-Gesamtscore im Vergleich zum Ausgangswert). Zwischen den Dosierungen 300 mg und 600 mg Quetiapin mit sofortiger Wirkstofffreisetzung zeigten sich keine Unterschiede bezüglich der Effektstärke.

In der Fortsetzungsphase zweier dieser Studien wurde gezeigt, dass eine Langzeitbehandlung bei Patienten, die auf 300 mg oder 600 mg Quetiapin mit sofortiger Wirkstofffreisetzung angesprochen hatten, bezüglich der Depressionssymptome, nicht aber der Maniesymptome wirksamer ist als Placebo.

In zwei Studien zur Rezidivprophylaxe, in denen die Kombination von Quetiapin mit Stimmungsaufhellern bei Patienten mit manischen, depressiven oder gemischten Episoden untersucht wurde, war die Kombination mit Quetiapin der Monotherapie mit Stimmungsaufhellern überlegen und verlängerte die Zeitdauer bis zum erneuten Auftreten irgendeines Stimmungsereignisses (manisch, gemischt oder depressiv). Quetiapin wurde zweimal täglich in einer Tagesdosis von 400–800 mg in Kombination mit Lithium oder Valproat angewendet.

In einer 6-wöchigen randomisierten Studie mit Lithium und Quetiapin Retardtabletten versus Placebo und Quetiapin Retardtabletten bei erwachsenen Patienten mit akuter Manie betrug die Differenz der mittleren Verbesserung des YMRS-Wertes (Young Mania Rating Scale) zwischen der Lithium-Add- on-Gruppe und der Placebo-Add-on-Gruppe 2,8 Punkte. Die Differenz des prozentualen Anteils der Responder (definiert als 50%ige Verbesserung in Bezug auf den YMRS-Ausgangswert) betrug 11 % (79 % in der Lithium-Add-on-Gruppe vs. 68 % in der Placebo-Add-on-Gruppe).

In einer Langzeitstudie (Behandlungsdauer bis 2 Jahre) zur Rezidivprophylaxe bei Patienten mit manischen, depressiven oder gemischten Episoden zeigte sich Quetiapin gegenüber Placebo überlegen und verlängerte

die Zeitdauer bis zum erneuten Auftreten irgendeines Stimmungsereignisses (manisch, gemischt oder depressiv) bei Patienten mit bipolaren Störungen vom Typ I. Stimmungsereignisse traten bei 91 Patienten (22,5 %) in der Quetiapin-Gruppe, 208 Patienten (51,5 %) in der Placebo- Gruppe und 95 Patienten (26,1 %) in der Lithium-Gruppe auf. Bei den Patienten, die auf Quetiapin angesprochen hatten, wurde die Umstellung der Behandlung auf Lithium mit der Fortsetzung der Quetiapin-Behandlung verglichen. Die Daten zeigten, dass die Umstellung auf Lithium offenbar nicht zu einer Verlängerung der Zeitdauer bis zum erneuten Auftreten eines Stimmungsereignisses führt.
In klinischen Studien erwies sich Quetiapin bei Schizophrenie und Marie bei zweimal-täglicher Einnahme als wirksam, obwohl die pharmakokinetische Halbwertszeit nur etwa 7 Stunden beträgt. Die zweimal-tägliche Anwendung wird auch durch Positronenemissionstomographie (PET)-Daten aus einer Studie gestützt, die zeigte, dass die $5HT_2$- und D_2-Rezeptor-Belegung über bis zu 12 Stunden erhalten blieb. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dosierungen über 800 mg/Tag wurden nicht untersucht.

Klinische Sicherheit

In placebokontrollierten klinischen Kurzzeitstudien zur Behandlung der Schizophrenie und der bipolaren Manie war die Gesamthäufigkeit extrapyramidaler Symptome ähnlich wie unter Placebo (Schizophrenie: 7,8 % unter Quetiapin und 8,0 % unter Placebo; bipolare Manie: 11,2 % unter Quetiapin und 11,4 % unter Placebo; bipolare Manie: Bei Patienten mit schweren depressiven Episoden und bipolarer Depression wurden in placebokontrollierten klinischen Kurzzeitstudien unter Quetiapin-Behandlung im Vergleich zu Placebo höhere Inzidenzraten extrapyramidaler Symptome beobachtet. In placebokontrollierten Kurzzeitstudien zur bipolaren Depression betrug die Gesamthäufigkeit extrapyramidaler Symptome 8,9 % unter Quetiapin verglichen mit 3,8 % unter Placebo. In placebokontrollierten klinischen Kurzzeitstudien zur Prüfung von retardiertem Quetiapin in Monotherapie bei der Major-Depression betrug die Gesamthäufigkeit extrapyramidaler Symptome 5,4 % verglichen mit 3,2 % unter Placebo. In placebokontrollierten Kurzzeitstudien zur Prüfung von retardiertem Quetiapin in Monotherapie bei älteren Patienten mit Major-Depression betrug die Gesamthäufigkeit extrapyramidaler Symptome 9,0 % unter retardiertem Quetiapin verglichen mit 2,3 % unter Placebo. Sowohl bei den Patienten mit bipolaren Störungen als auch bei jenen mit schweren depressiven Episoden überstieg die Inzidenz der einzelnen unerwünschten Ereignisse (z. B. Akathisie, extrapyramidale Symptome, Tremor, Dyskinesie, Dystonie, Ruhelosigkeit, unwillkürliche Muskelkontraktionen, psychomotorische Hyperaktivität und Muskelsteifigkeit) in keiner der Behandlungsgruppen 4 %.
In placebokontrollierten Kurzzeitstudien (Dauer 3 bis 8 Wochen) in denen fixe Dosierungen von Quetiapin (50 mg/d bis 800 mg/d) geprüft wurden, betrug die mittlere Gewichtszunahme der mit Quetiapin behandelten Patienten zwischen 0,8 kg bei täglich 50 mg bis zu 1,4 kg bei täglich 600 mg (mit geringeren Zunahmen bei 800 mg) gegenüber 0,2 kg bei Placebo. Der Anteil der mit Quetiapin behandelten Patienten, deren Körpergewicht um ≥ 7 % zunahm, betrug zwischen 5,3 % bei der Tagesdosis 50 mg bis 15,5 % bei der Tagesdosis 400 mg (mit geringeren Zunahmen bei 600 mg und 800 mg) gegenüber einem Anteil von 3,7 % der mit Placebo behandelten Patienten.
Eine 6-wöchige, randomisierte Studie mit Lithium und Quetiapin Retardtabletten versus Placebo und Quetiapin Retardtabletten bei erwachsenen Patienten mit akuter Manie zeigte, dass die Kombination von Quetiapin Retardtabletten mit Lithium zu einem vermehrten Auftreten von Nebenwirkungen führt (63 % vs. 48 % bei Quetiapin Retardtabletten in Kombination mit Placebo). Die Sicherheitsergebnisse zeigten eine erhöhte Inzidenz von extrapyramidalen Symptomen, die bei 16,8 % der Patienten in der Lithium-Add-on-Gruppe und bei 6,6 % in der Placebo-Add-on-Gruppe beobachtet wurden. Dabei traten mehrheitlich Fälle von Tremor auf, die bei 15,6 % der Patienten in der Lithium-Add-on-Gruppe und bei 4,9 % in der Placebo-Add-on-Gruppe beobachtet wurden. Die Inzidenz von Somnolenz war in der Gruppe erhöht, die Quetiapin Retardtabletten zusammen mit Lithium als Add-on erhielten (12,7 %), im Vergleich zur Gruppe, die Quetiapin Retardtabletten zusammen mit Placebo als Add-on (5,5 %) erhielten. Weiterhin war der prozentuale Anteil von Patienten, bei denen am Ende der Behandlung eine Gewichtszunahme (≥ 7 %) festgestellt wurde, in der Lithium-Add-on-Gruppe (8,0 %) im Vergleich zu den Patienten in der Placebo-Add-on-Gruppe (4,7 %) erhöht.
Die Langzeitstudien zur Rezidivprophylaxe umfassten eine offene Phase (zwischen 4 und 36 Wochen), in der alle Patienten Quetiapin erhielten, gefolgt von einer randomisierten Absetzphase, in der Patienten entweder zu Quetiapin oder Placebo zugeteilt wurden. Patienten, die zu Quetiapin randomisiert wurden, nahmen während der offenen Phase im Mittel 2,56 kg an Gewicht zu und in Woche 48 der Randomisierungsphase betrug die mittlere Gewichtszunahme 3,22 kg im Vergleich zu den Ausgangsgewichten der offenen Phase. Patienten, die zu Placebo randomisiert wurden, nahmen während der offenen Phase im Mittel 2,39 kg an Gewicht zu und in Woche 48 der Randomisierungsphase betrug die mittlere Gewichtszunahme 0,89 kg im Vergleich zu den Ausgangsgewichten der offenen Phase.
In placebokontrollierten Studien zur demenzbedingten Psychose bei älteren Patienten war die Inzidenz unerwünschter zerebrovaskulärer Ereignisse pro 100 Patientenjahre unter Quetiapin nicht höher als unter Placebo.
In allen placebokontrollierten Kurzzeitstudien zusammengenommen, in denen Quetiapin in Monotherapie bei Patienten mit Ausgangsneutrophilenzahlen von ≥ $1{,}5 \times 10_9$/l geprüft wurde, ist bei 1,9 % der mit Quetiapin behandelten Patienten mindestens zu einem Messzeitpunkt eine Abnahme der Neutrophilenzahl auf

< 1,5×10_9/l beobachtet worden; unter Placebo war dies bei 1,5 % der Fall. Die Häufigkeit der Veränderungen (0,2 %) zwischen > 0,5 und < 1,0×10_9/l war bei Quetiapin- und Placebo-Behandelten vergleichbar. In allen klinischen Prüfungen zusammengenommen (placebokontrollierte, offene, wirkstoffvergleichende) an Patienten mit Ausgangsneutrophilenzahlen von ≥ 1,5×10_9/l wurde eine Abnahme der Neutrophilenzahl zu mindestens einem Messzeitpunkt auf < 1,5×10_9/l bei 2,9 % und auf < 0,5×10_9/l bei 0,21 % der Quetiapin-Behandelten beobachtet.
Unter Quetiapin-Behandlung wurden dosisabhängige Abnahmen der Schilddrüsenhormonspiegel beobachtet. TSH-Veränderungen traten bei 3,2 % der Patienten unter Quetiapin auf verglichen mit 2,7 % unter Placebo. Reziproke, potentiell klinisch relevante Abweichungen sowohl bei T_3 als auch T_4 und TSH traten im Rahmen dieser Prüfungen selten auf und die beobachteten Änderungen der Schilddrüsenhormonspiegel waren nicht begleitet von der Symptomatik einer klinisch relevanten Hypothyreose.
Die Abnahme des Gesamt-T4 und des freien T_4 war in den ersten sechs Wochen der Therapie am höchsten und setzte sich im weiteren Verlauf unter Langzeittherapie mit Quetiapin nicht fort. In zwei Drittel der Fälle bildeten sich die Änderungen der Gesamt- und freien T4-Spiegel nach dem Ende der Quetiapin-Behandlung zurück, und zwar unabhängig von der Therapiedauer.

Katarakt/Linsentrübung

In einer klinischen Studie zum Vergleich der Kataraktbildung unter Quetiapin (200 – 800 mg/Tag) und unter Risperidon (2–8 mg/Tag) bei Patienten mit Schizophrenie oder schizoaffektiven Störungen war nach einer Exposition von mindestens 21 Monaten der prozentuale Anteil der Patienten mit verminderter Durchsichtigkeit der Linse unter Quetiapin (4 %) nicht höher als unter Risperidon (10 %).

Kinder und Jugendliche

Klinische Wirksamkeit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Quetiapin wurde in einer 3-wöchigen placebokontrollierten Studie zur Behandlung der Manie untersucht (n = 284 Patienten aus den USA, Alter 10–17 Jahre). Bei ungefähr 45 % der Patienten lag zusätzlich die Diagnose ADHS vor. Außerdem wurde eine 6-wöchige placebokontrollierte Studie zur Behandlung der Schizophrenie mit n = 222 Patienten im Alter von 13– 17 Jahren durchgeführt. In beiden Studien waren Patienten ausgeschlossen, die bekanntermaßen nicht auf Quetiapin ansprachen. Die Behandlung wurde mit 50 mg Quetiapin/Tag begonnen, an Tag 2 auf 100 mg/Tag gesteigert; anschließend wurde die Dosis in Schritten von 100 mg/Tag bei 2- bis 3-mal täglicher Gabe auf die jeweilige Zieldosis (Manie 400–600 mg/Tag; Schizophrenie 400–800 mg/Tag) titriert.
In der Maniestudie betrug die Differenz (Wirkstoff minus Placebo) der Änderung der Kleinstquadratmittelwerte gegenüber den Ausgangswerten des YMRS-Gesamtscores –5,21 für Quetiapin 400 mg/Tag und –6,56 für Quetiapin 600 mg/Tag. Die Responderrate (YMRS- Verbesserung ≥ 50 %) betrug 64 % bei Quetiapin 400 mg/Tag, 58 % bei 600 mg/Tag und 37 % im Placebo-Arm.
In der Schizophreniestudie betrug die Differenz (Wirkstoff minus Placebo) der Änderung der Kleinstquadratmittelwerte gegenüber den Ausgangswerten des PANSS-Gesamtscores –8,16 für Quetiapin 400 mg/Tag und –9,29 für Quetiapin 800 mg/Tag. Bezüglich des Prozentanteils der Responder unter den Patienten (≥ 30 % Abnahme des PANSS-Scores im Vergleich zum Ausgangswert) war weder die niedrige (400 mg/Tag) noch die hohe Quetiapin-Dosis (800 mg/Tag) gegenüber Placebo überlegen. Sowohl bei der Manie als auch bei der Schizophrenie waren die Ansprechraten unter der höheren Dosierung zahlenmäßig geringer.
In einer dritten Placebo-kontrollierten Kurzzeitstudie mit Quetiapin Retardtabletten als Monotherapie bei Kindern und Jugendlichen (10–17 Jahre) mit bipolarer Depression konnte eine Wirksamkeit nicht nachgewiesen werden.
Zur Erhaltung der therapeutischen oder prophylaktischen Wirkung liegen in dieser Altersgruppe keine Daten vor.

Klinische Sicherheit

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

Langzeitsicherheit

Zusätzliche Daten zur Arzneimittelsicherheit lieferte eine 26-wöchige, nicht verblindete Verlängerungsphase zu den Akutstudien (n = 380 Patienten), in der Quetiapin flexibel in Dosen von 400 - 800 mg/Tag eingesetzt wurde. Bei Kindern und Jugendlichen wurde ein Anstieg des Blutdrucks beschrieben; Appetitsteigerung, ext-

rapyramidale Symptome und Anstieg des Serumprolaktinspiegels wurden bei Kindern und Jugendlichen häufiger angegeben als bei erwachsenen Patienten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Das Maß für eine klinisch signifikante Veränderung bei Gewichtszunahme war eine Zunahme um mindestens 0,5 Standardabweichung gegenüber dem Ausgangswert des Body- Mass-Index (BMI), bereinigt für die Gewichtszunahme bei normalem Wachstum über einen längeren Zeitraum; 18,3 % der Patienten, die mindestens 26 Wochen lang mit Quetiapin behandelt wurden, erfüllten dieses Kriterium.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Quetiapin wird nach oraler Einnahme gut resorbiert und weitestgehend metabolisiert. Die Bioverfügbarkeit von Quetiapin wird durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme nicht wesentlich beeinflusst. Im Steady-State liegt die molare Spitzenkonzentration des aktiven Metaboliten Norquetiapin bei 35 % des Quetiapin-Spiegels.
Die Pharmakokinetik von Quetiapin und Norquetiapin ist innerhalb des empfohlenen Dosisbereichs linear.

Verteilung

Quetiapin wird beim Menschen zu etwa 83 % an Plasmaproteine gebunden.

Biotransformation

Quetiapin unterliegt einem intensiven hepatischen Metabolismus, sodass nach Gabe von radioaktiv markiertem Quetiapin weniger als 5 % der Muttersubstanz unverändert in Urin und Fäzes ausgeschieden werden. in-vitro-Untersuchungen zeigten, dass das Enzym CYP3A4 hauptverantwortlich für die Cytochrom-P450-vermittelte Verstoffwechselung von Quetiapin ist. Auch Norquetiapin wird in erster Linie über CYP3A4 gebildet und abgebaut.
Etwa 73 % der radioaktiven Dosis werden in unveränderter Form im Urin und 21 % in den Fäzes ausgeschieden.
Quetiapin und einige seiner Metabolite (einschließlich Norquetiapin) zeigten sich in vitro als schwache Inhibitoren der Enzyme 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 und 3A4 des menschlichen Cytochrom-P450- Systems. Diese in-vitro-Hemmung lässt sich jedoch erst bei Plasmakonzentrationen beobachten, die etwa 5- bis 50-fach über jene mit Dosierungen zwischen 300–800 mg/Tag erzielten beim Menschen liegen. Eine klinisch relevante Hemmung des Cytochrom-P450-abhängigen Stoffwechsels anderer Wirkstoffe durch die gleichzeitige Anwendung von Quetiapin erscheint aufgrund dieser in-vitro-Daten unwahrscheinlich.
Ergebnisse aus tierexperimentellen Studien scheinen darauf hinzudeuten, dass Quetiapin eine Induktion der Cytochrom-P450-Enzyme bewirken kann. In einer Studie, die gezielt den Wechselwirkungen bei psychotischen Patienten untersuchte, wurde jedoch kein Anstieg der Cytochrom-P450-Aktivität nach Anwendung von Quetiapin beobachtet.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeiten von Quetiapin und Norquetiapin betragen etwa 7 bzw. 12 Stunden. Die über den Urin ausgeschiedene molare Dosisfraktion liegt für Quetiapin und den aktiven Metaboliten Norquetiapin bei < 5 %.

Spezielle Patientengruppen

Geschlecht

Zwischen Männern und Frauen bestehen bezüglich der Quetiapin-Kinetik keine Unterschiede.

Ältere Patienten

Die durchschnittliche Plasma-Clearance von Quetiapin ist bei älteren Patienten um 30 % bis 50 % geringer als bei Erwachsenen zwischen 18 und 65 Jahren.

Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz war die mittlere Plasma-Clearance von Quetiapin um etwa 25 % verringert (Kreatinin-Clearance > 30 ml/min/1.73m^2), die individuellen Clearancewerte waren jedoch im Normbereich gesunder Probanden.

Leberinsuffizienz

Die Quetiapin-Plasmaclearance nimmt bei Patienten mit vorbestehender Leberfunktionsstörung (stabile alkoholische Leberzirrhose) im Mittel um etwa 25 % ab. Da Quetiapin weitgehend in der Leber abgebaut wird, sind bei Patienten mit Leberinsuffizienz erhöhte Plasmaspiegel zu erwarten. Möglicherweise ist bei den betroffenen Patienten eine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

Kinder und Jugendliche

Bei 9 Kindern im Alter von 10–12 Jahren und 12 Jugendlichen unter konstanter Behandlung mit 400 mg Quetiapin wurden zweimal täglich pharmakokinetische Daten erhoben. Im Steady State waren die dosiskorrigierten Plasmaspiegel der Ausgangssubstanz Quetiapin bei Kindern und Jugendlichen (10–17 Jahre) generell denen bei Erwachsenen vergleichbar; C_{max} lag allerdings bei Kindern im obersten Bereich der bei Erwachsenen beobachteten Werte. AUC und C_{max} des aktiven Metaboliten, Norquetiapin waren bei Kindern (10–12 Jahre) etwa 62 % bzw. 49 % und bei Jugendlichen (13–17 Jahre) etwa 28 % bzw. 14 % höher als bei Erwachsenen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In verschiedenen in-vitro- und in-vivo-Studien zur Genotoxizität ergaben sich keine Hinweise auf genotoxische Wirkungen. Bei Labortieren zeigten sich unter Anwendung klinisch relevanter Mengen von Quetiapin

die folgenden Veränderungen, die jedoch bisher nicht in klinischen Langzeitstudien bestätigt wurden:
Bei Ratten wurden Pigmentablagerungen in der Schilddrüse beobachtet, bei Makaken kam es zur Hypertrophie der Schilddrüsenfollikelepithelzellen und Abnahme des T_3-Spiegels im Plasma, zur Abnahme des Hämoglobinspiegels und zur Abnahme der Erythrozyten- und Leukozytenzahl, und bei Hunden traten Linsentrübungen und Katarakte auf (Katarakt/Linsentrübung siehe Abschnitt 5.1).
In einer Toxizitätsstudie an Kaninchen zur embryonalen und fetalen Entwicklung wurde ein vermehrtes Auftreten von karpalen/tarsalen Beugefehlhaltungen beim Fetus beobachtet. Diese Wirkung trat bei offenkundigen Effekten aufseiten der Mutter, wie verringerte Gewichtszunahme, auf. Diese Wirkungen traten nach Expositionen der Muttertiere in Erscheinung, die vergleichbar oder leicht höher waren als 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 Scheinträchtigkeit, länger andauernde Diöstrusphasen, verlängertes präkoitales Intervall und eine reduzierte Trächtigkeitsrate beobachtet. Diese Wirkungen sind auf die erhöhten Prolaktinspiegel zurückzuführen; sie sind aufgrund der Speziesunterschiede bei der hormonellen Steuerung der Reproduktion für den Menschen nicht direkt relevant.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:
Cellulose, mikrokristallin
Povidon K29-32
Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)
Lactose-Monohydrat,
Magnesiumstearat
Tablettenüberzug:
Hypromellose 6cP (E464)
Titandioxid (E171)
Lactose-Monohydrat
Macrogol 3350
Triacetin
Titandioxid (E171)
Eisenoxid gelb (E172; in 25-mg-, 100-mg- und 150-mg-Tabletten)
Eisenoxid rot (E172; nur in 25-mg-Tabletten)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen (PVC/PVDC/Al-Blisterpackungen, PVC/Al-Blisterpackungen).
Tablettenbehältnisse (HDPE).
Packungsgrößen:
Blisterpackungen:
Quetiapin Actavis 25 mg Filmtabletten: 6, 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 Tabletten
Quetiapin Actavis 100 mg Filmtabletten: 6, 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 Tabletten
Quetiapin Actavis 150 mg Filmtabletten: 6, 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 Tabletten
Quetiapin Actavis 200 mg Filmtabletten: 6, 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 Tabletten
Quetiapin Actavis 300 mg Filmtabletten: 6, 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 Tabletten
[Tablettenbehältnisse:]
Quetiapin Actavis 25 mg Filmtabletten: 100, 250 Tabletten
Quetiapin Actavis 100 mg Filmtabletten:100, 250 Tabletten
Quetiapin Actavis 150 mg Filmtabletten: 100, 250 Tabletten
Quetiapin Actavis 200 mg Filmtabletten: 100, 250 Tabletten
Quetiapin Actavis 300 mg Filmtabletten: 60, 100 mg, 250 Tabletten
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavikurvegur 76 - 78

220 Hafnarfjördur
Island

8. Zulassungsnummer

1–28560

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

14. September 2009 / 18. Dezember 2013

10. Stand der Information

März 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.