

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Quetiapin-Hormosan 25 mg Filmtabletten
 Quetiapin-Hormosan 100 mg Filmtabletten
 Quetiapin-Hormosan 200 mg Filmtabletten
 Quetiapin-Hormosan 300 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung**Quetiapin-Hormosan 25 mg**

Jede Filmtablette enthält 25 mg Quetiapin (als 28,78 mg Quetiapinhemifumarat). Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
 Jede Filmtablette enthält 27,22 mg Lactose-Monohydrat.

Quetiapin-Hormosan 100 mg

Jede Filmtablette enthält 100 mg Quetiapin (als 115,12 mg Quetiapinhemifumarat). Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
 Jede Filmtablette enthält 76,88 mg Lactose-Monohydrat.

Quetiapin-Hormosan 200 mg

Jede Filmtablette enthält 200 mg Quetiapin (als 230,24 mg Quetiapinhemifumarat). Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
 Jede Filmtablette enthält 153,76 mg Lactose-Monohydrat.

Quetiapin-Hormosan 300 mg

Jede Filmtablette enthält 300 mg Quetiapin (als 345,36 mg Quetiapinhemifumarat). Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
 Jede Filmtablette enthält 230,64 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette

Quetiapin-Hormosan 25 mg

Rosafarbene, runde, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „25“ auf der einen und ohne Prägung auf der anderen Seite.

Quetiapin-Hormosan 100 mg

Gelbe, runde, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „100“ auf der einen und ohne Prägung auf der anderen Seite.

Quetiapin-Hormosan 200 mg

Weiß, runde, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „200“ auf der einen und ohne Prägung auf der anderen Seite.

Quetiapin-Hormosan 300 mg

Weiß, kapselförmige, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „300“ auf der einen und ohne Prägung auf der anderen Seite.

4. Klinische Angaben**4.1 Anwendungsgebiete**

Quetiapin-Hormosan ist indiziert zur

- Behandlung der Schizophrenie.
- Behandlung von bipolaren Störungen:
 - zur Behandlung von mäßigen bis schweren manischen Episoden bei bipolaren Störungen
 - zur Behandlung von schweren depressiven Episoden bei bipolaren Störungen

- zur Prävention von Rückfällen manischer oder depressiver Episoden bei Patienten mit bipolaren Störungen, die früher 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.

Quetiapin kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Erwachsene**Zur Behandlung der Schizophrenie**

Zur Behandlung der Schizophrenie sollte Quetiapin-Hormosan zweimal täglich eingenommen werden. Die Tagesdosis für die ersten vier Behandlungstage ist: 50 mg (1. Tag), 100 mg (2. Tag), 200 mg (3. Tag) und 300 mg (4. Tag).

Nach dem 4. Tag sollte die Dosis bis zur üblichen wirksamen Dosis von 300 bis 450 mg Quetiapin pro Tag angepasst werden.

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

Zur Behandlung von mäßigen bis schweren manischen Episoden bei bipolaren Störungen

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

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

Zur Behandlung depressiver Episoden bei bipolaren Störungen

Quetiapin-Hormosan sollte einmal täglich vor dem Schlafengehen eingenommen werden. Die Tagesdosis für die ersten vier Behandlungstage ist: 50 mg (1. Tag), 100 mg (2. Tag), 200 mg (3. Tag) und 300 mg (4. Tag). Die empfohlene Tagesdosis ist 300 mg Quetiapin pro Tag. In klinischen Studien wurde in der 600-mg-Gruppe im Vergleich zur 300-mg-Gruppe kein zusätzlicher Nutzen beobachtet (siehe Abschnitt 5.1). Einzelne Patienten können von einer 600-mg-Dosis profitieren. Dosierungen von mehr als 300 mg sollten durch Ärzte verordnet werden, die Erfahrung in der Behandlung von bipolaren Störungen haben. Klinische Studien haben gezeigt, dass bei einzelnen Patienten bei Bedenken zur Verträglichkeit eine Verminderung der Dosis auf ein Minimum von 200 mg in Betracht gezogen werden könnte.

Zur Prävention von Rückfällen bei bipolaren Störungen

Zur Prävention von Rückfällen von manischen, gemischten oder depressiven Episoden bei bipolaren Störungen sollten Patienten, die auf Quetiapin zur akuten Behandlung der bipolaren Störung angesprochen haben, die Behandlung mit gleicher Dosis fortsetzen. Die Dosis kann je nach individuellem Ansprechen des Patienten und der Verträglichkeit bei zweimal täglicher Gabe zwischen 300 und 800 mg Quetiapin täglich liegen. Es ist wichtig, dass die niedrigste wirksame Dosis zur Erhaltungstherapie angewendet wird.

Ältere Patienten

Bei der Behandlung älterer Patienten mit Quetiapin-Hormosan ist, wie bei anderen Antipsychotika, vor allem in der initialen Behandlungsphase Vorsicht geboten. Je nach individuellem Ansprechen des Patienten und der Verträglichkeit kann es erforderlich sein, die Dosisanpassung langsamer vorzunehmen und eine geringere therapeutische Tagesdosis zu wählen als bei jüngeren Patienten. Bei älteren Patienten war die mittlere Plasmaclearance von Quetiapin im Vergleich zu der von jüngeren Patienten um 30–50 % niedriger.

Wirksamkeit und Unbedenklichkeit wurden bei Patienten über 65 Jahren mit depressiven Episoden im Rahmen von bipolaren Störungen nicht untersucht.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Quetiapin-Hormosan bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wird nicht empfohlen, da keine Daten vorhanden sind, die die Anwendung in dieser Altersgruppe unterstützen. Die vorhandenen Ergebnisse aus Placebo-kontrollierten Studien werden in den Abschnitten 4.4, 4.8, 5.1 und 5.2 dargestellt.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Eine Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist nicht erforderlich.

Eingeschränkte Leberfunktion

Quetiapin wird extensiv in der Leber metabolisiert. Daher sollte Quetiapin-Hormosan bei Patienten mit bekannten Leberfunktionsstörungen vor allem in der initialen Behandlungsphase mit Vorsicht angewendet werden. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sollte die Anfangsdosis 25 mg Quetiapin pro Tag betragen. Je nach individuellem Ansprechen des Patienten und der Verträglichkeit sollte die Dosis täglich schrittweise um 25–50 mg Quetiapin pro Tag bis zum Erreichen der wirksamen Dosis gesteigert werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels.
- Die gleichzeitige Anwendung von Cytochrom-P-450-3A4-Hemmern wie HIV-Proteasehemmern, Antimykotika vom Azoltyp, Erythromycin, Clarithromycin und Nefazodon ist kontraindiziert (siehe auch Abschnitt 4.5).

Quetiapin-Hormosan Filmtabletten



4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Da Quetiapin-Hormosan 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

Die Anwendung von Quetiapin bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wird nicht empfohlen, da keine Daten vorhanden sind, die die Anwendung in dieser Altersgruppe unterstützen. Klinische Studien mit Quetiapin haben gezeigt, dass zusätzlich zu dem bei Erwachsenen ermittelten Sicherheitsprofil (siehe Abschnitt 4.8) bestimmte unerwünschte Ereignisse bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu Erwachsenen mit einer größeren Häufigkeit auftreten (Appetitzunahme, erhöhtes Serumprolaktin, Erbrechen, Rhinitis und Synkope). Es wurde zudem eine Nebenwirkung festgestellt, 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 placebokontrollierten Studien mit Kindern und Jugendlichen, die aufgrund einer Schizophrenie oder einer bipolaren Manie oder bipolarer Depression behandelt wurden, kam es unter Quetiapin im Vergleich zu Placebo zu einem vermehrten Auftreten extrapyramidalmotorischer Symptome (EPS, siehe Abschnitt 4.8).

Suizid/Suizidgedanken oder klinische Verschlechterung:

Depressionen bei bipolaren Störungen sind mit einem erhöhten Risiko für die Auslösung von Suizidgedanken, selbstschädigendem Verhalten und Suizid (Suizid-bezogene Ereignisse) verbunden. Dieses erhöhte Risiko besteht, bis es zu einer signifikanten Linderung der Symptome kommt. Da diese nicht unbedingt schon während der ersten Behandlungswochen auftritt, sollten die Patienten daher bis zum Eintritt einer Besserung engmaschig überwacht werden. Die bisherige klinische Erfahrung zeigt, dass das Suizidrisiko zu Beginn der Genesung ansteigen kann.

Zugleich müssen Ärzte das durch die bekannten, mit der behandelten Erkrankung verbundenen Risikofaktoren bedingte potenzielle Risiko für das Auftreten Suizid-bezogener Ereignisse nach abrupter Beendigung der Behandlung mit Quetiapin 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. Da-

her 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 bei bipolaren Störungen 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 %).

Risiko für den Stoffwechsel

Angeichts des beobachteten Risikos einer Verschlechterung des Stoffwechselprofils, einschließlich Änderungen des Gewichts, des Blutzuckerspiegels (siehe Hyperglykämie) und der Lipide, wie in klinischen Studien festgestellt, sollten die Stoffwechselparameter der Patienten zu Beginn der Behandlung beurteilt und während der Behandlung regelmäßig auf Veränderungen überprüft werden. Verschlechterungen dieser Parameter sollten in angemessener Weise klinisch behandelt werden (siehe auch Abschnitt 4.8).

Extrapyramidalmotorische Symptome

In Placebo-kontrollierten klinischen Prüfungen zeigte Quetiapin bei erwachsenen Patienten, die aufgrund schwerer depressiver Episoden bei bipolarer Störung behandelt wurden, im Vergleich zur Placebo-Behandlung eine erhöhte Inzidenz von extrapyramidalmotorischen Symptomen (EPS, siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

Die Anwendung von Quetiapin wurde mit der Entwicklung einer Akathisie in Verbindung gebracht, die durch subjektiv als unangenehm oder quälend empfundene Ruhelosigkeit und zwanghaftem Bewegungsdrang charakterisiert ist, oft begleitet durch eine Unfähigkeit, still zu sitzen oder still zu stehen. Dies tritt höchstwahrscheinlich innerhalb der ersten Behandlungswochen auf.

Treten bei Patienten diese Symptome auf, kann eine Dosiserhöhung schädlich sein.

Spätdyskinesie

Falls Anzeichen und Symptome einer Spätdyskinesie auftreten, sollte erwogen werden, die Dosis zu reduzieren oder Quetiapin abzusetzen. Nach dem Ende der Behandlung können die Symptome einer Spätdyskinesie schlimmer werden oder sogar erstmalig auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

Somnolenz und Schwindel

Die Behandlung mit Quetiapin war mit Somnolenz und verwandten Symptomen wie Sedierung (siehe Abschnitt 4.8) assoziiert. In klinischen Prüfungen zur Behandlung von Patienten mit bipolaren Depressionen traten die Symptome normalerweise innerhalb der ersten 3 Behandlungstage auf und waren von leichter bis mittelschwerer Intensität. Patienten mit bipolarer Depression, die unter Somnolenz mit schwerer Intensität litten, sollten häufiger kontrolliert werden, mindestens für die ersten zwei Wochen nach Auftreten der Somnolenz oder bis sich die Symptome bessern bzw. bis ein Abbruch der Behandlung in Betracht gezogen wird.

Orthostatische Hypotonie

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.

Quetiapin sollte mit Vorsicht bei Patienten mit bekannten kardiovaskulären oder zerebrovaskulären Erkrankungen oder anderen Störungen, die für Hypotonie anfällig machen, angewendet werden. Bei Auftreten einer orthostatischen Hypotonie sollte eine Reduzierung der Dosis oder eine langsamere Dosisanpassung in Erwägung gezogen werden, vor allem bei Patienten mit bestehenden kardiovaskulären Erkrankungen.

Krampfanfälle

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

Malignes neuroleptisches Syndrom

Das maligne neuroleptische Syndrom ist mit der antipsychotischen Therapie einschließlich Quetiapin (siehe Abschnitt 4.8) in Zusammenhang gebracht worden. Zu den klinischen Anzeichen gehören Hyperthermie, Bewusstseinsveränderungen, Muskelrigidität, autonome Instabilität und ein Anstieg der CPK-Werte. In derartigen Fällen sollte Quetiapin abgesetzt und eine angemessene

medizinische Behandlung eingeleitet werden.

Schwere Neutropenie und Agranulozytose

Über schwere Neutropenie (Wert für neutrophile Granulozyten $< 0,5 \times 10^9/l$) wurde in klinischen Prüfungen mit Quetiapin berichtet. Die meisten Fälle von schwerer Neutropenie traten innerhalb der ersten Behandlungsmonate nach Beginn der Behandlung mit Quetiapin auf. Es gab keine erkennbare Abhängigkeit von der Dosis. In Anwendungsbeobachtungen nach Markteinführung verliefen einige Fälle tödlich. Mögliche Risikofaktoren für Neutropenie sind eine vorbestehende niedrige Anzahl weißer Blutzellen (White Blood Cell Count – WBC) sowie Arzneimittel-induzierte Neutropenien in der Vorgeschichte. Quetiapin sollte bei Patienten mit einem Wert für neutrophile Granulozyten von $< 1,0 \times 10^9/l$ nicht weiter angewendet werden. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Infektion hin beobachtet werden und der Wert für neutrophile Granulozyten sollte überwacht werden (bis der Wert $1,5 \times 10^9/l$ übersteigt, siehe Abschnitt 5.1).

Bei Patienten mit Infektion oder Fieber, insbesondere bei Fehlen offensichtlicher prädisponierender Faktoren, sollte eine Neutropenie in Betracht gezogen und angemessen klinisch behandelt werden.

Den Patienten sollte geraten werden, Anzeichen/Symptome, die auf eine Agranulozytose oder Infektion hindeuten (z. B. Fieber, Schwäche, Lethargie oder Halsschmerzen), während der Quetiapin-Behandlung umgehend zu melden. Bei solchen Patienten sollte sofort die Anzahl der Leukozyten und die absolute Neutrophilenzahl (ANC) bestimmt werden, insbesondere bei Fehlen offensichtlicher prädisponierender Faktoren.

Interaktionen

Siehe auch Abschnitt 4.5.

Bei gleichzeitiger Einnahme von Quetiapin und stark leberenzyminduzierenden Substanzen wie Carbamazepin oder Phenytoin wird die Plasmakonzentration von Quetiapin erheblich verringert, was die Wirksamkeit der Behandlung mit Quetiapin beeinflussen kann. Bei Patienten, die mit Arzneimitteln behandelt werden, die Leberenzyme induzieren, sollte die Behandlung mit Quetiapin nur begonnen werden, wenn der behandelnde Arzt entscheidet, dass der mögliche Nutzen einer Behandlung mit Quetiapin größer ist als das Risiko des Absetzens des leberenzyminduzierenden Arzneimittels. Es ist wichtig, dass jede Veränderung einer Behandlung mit einem leberenzyminduzierenden Arzneimittel ausschleichend erfolgt und dieses Arzneimittel, falls erforderlich, durch eine nicht leberenzyminduzierende Substanz (z. B. Natriumvalproat) ersetzt wird.

Gewicht

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

Hyperglykämie

Über eine Hyperglykämie und/oder eine Entwicklung oder Verschlechterung eines Diabetes, gelegentlich zusammen mit Ketoazidose oder Koma, wurde selten berichtet. Dabei gab es einige tödliche Fälle (siehe Abschnitt 4.8). In einigen Fällen wurde eine vorangehende Zunahme des Körpergewichts berichtet, 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 wurden Zunahmen der Triglyceride, des LDL- und Gesamtcholesterins und Abnahmen des HDL-Cholesterins beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Änderungen der Lipide sollten in angemessener Weise klinisch behandelt werden.

QT-Verlängerung

Weder in klinischen Studien noch bei Anwendung gemäß der Fachinformation war Quetiapin mit einer anhaltenden Verlängerung des absoluten QT-Intervalls verbunden. Nach Markteinführung wurden QT-Verlängerungen bei therapeutischen Quetiapindosen (siehe Abschnitt 4.8) und bei Überdosierung (siehe Abschnitt 4.9) berichtet.

Wie bei anderen Antipsychotika ist Vorsicht geboten, wenn Quetiapin bei Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder mit einer QT-Verlängerung in der Familienanamnese verordnet wird. Vorsicht ist auch geboten, wenn Quetiapin entweder mit Arzneimitteln verordnet wird, die bekanntermaßen zu einer Verlängerung des QT-Intervalls führen oder zusammen mit Neuroleptika, insbesondere bei älteren Patienten, Patienten mit kongenitalem QT-Syndrom, schwerer Herzinsuffizienz, Hypertrophie des Herzens, Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie (siehe Abschnitt 4.5).

Kardiomyopathie und Myokarditis

In klinischen Studien und im Rahmen der Anwendungsbeobachtung nach Markteinführung wurde über Kardiomyopathie und Myokarditis berichtet, ein ursächlicher Zusammenhang mit Quetiapin konnte jedoch nicht festgestellt werden. Bei Patienten mit Verdacht auf Kardiomyopathie oder Myokarditis sollte die Behandlung mit Quetiapin neu beurteilt werden.

Absetzen

Akute Absetzsymptome, wie Schlaflosigkeit, Übelkeit, Kopfschmerzen, Diarrhö, Erbrechen, Schwindel und Gereiztheit wurden nach einem abrupten Absetzen von Quetiapin beschrieben. Eine ausschleichende Behandlung über einen Zeitraum von mindestens 1 bis 2 Wochen wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.8).

Ältere Patienten mit Demenz-assoziiert Psychose

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

In randomisierten, placebokontrollierten klinischen Studien mit an Demenz erkrankten Patienten, die mit einigen atypischen Antipsychotika behandelt wurden, wurde ein etwa um das Dreifache erhöhtes Risiko für unerwünschte zerebrovaskuläre Ereignisse beobachtet. Der Mechanismus, der zu dieser Risikoerhöhung führt, ist unbekannt. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass diese Wirkung auch bei der Anwendung anderer Antipsychotika oder bei anderen Patientengruppen auftritt. Quetiapin sollte daher bei Patienten, die ein erhöhtes Schlaganfallrisiko haben, mit Vorsicht angewendet werden.

Eine Metaanalyse von atypischen Antipsychotika zeigte bei älteren Patienten mit einer Demenz-assoziierten Psychose ein erhöhtes Risiko von Todesfällen im Vergleich zur Placebogruppe. Bei zwei Placebo-kontrollierten Quetiapin-Studien in der gleichen Patientenpopulation ($n = 710$; mittleres Alter: 83 Jahre; Range: 56–99 Jahre) mit einer Studiendauer von 10 Wochen betrug die Anzahl der Todesfälle bei den mit Quetiapin behandelten Patienten 5,5% im Vergleich zu 3,2% bei der Placebogruppe. Die Patienten in diesen Studien starben an einer Vielzahl von Ursachen, die den Erwartungen für diese Population entsprechen. Diese Daten konnten keinen kausalen Zusammenhang zwischen einer Behandlung mit Quetiapin und den Todesfällen bei älteren dementen Patienten belegen.

Dysphagie

Unter Behandlung mit Quetiapin wurde über Dysphagie (siehe Abschnitt 4.8) berichtet. Quetiapin sollte bei Patienten, bei denen ein Risiko für eine Aspirationspneumonie besteht, mit Vorsicht angewendet werden.

Obstipation und Darmverschluss

Obstipation stellt einen Risikofaktor für Darmblockaden dar. In Zusammenhang mit Quetiapin wurde über Obstipation und Darmblockaden berichtet (siehe Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen). Dies beinhaltet Berichte über tödliche Verläufe bei Patienten mit höherem Risiko für Darmblockaden, einschließlich solcher, die mehrere Begleitmedikationen erhalten, welche die Darmmotilität herabsetzen, und/oder die Obstipations-symptome möglicherweise nicht melden. Patienten mit Darmblockade/Ileus sollten engmaschig überwacht und dringend medizinisch versorgt werden.

Thromboembolie-Risiko

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

Pankreatitis

In klinischen Studien und im Rahmen der Anwendungsbeobachtung nach Markteinführung

Quetiapin-Hormosan Filmtabletten



führung wurde über Pankreatitis berichtet. In den Berichten aus der Anwendungsbeobachtung lagen zwar nicht bei allen Fällen einflussnehmende Risikofaktoren vor, aber bei vielen Patienten waren Faktoren festzustellen, die bekanntermaßen mit Pankreatitis assoziiert sind, z. B. erhöhte Triglyceride (siehe Abschnitt 4.4), Gallensteine und Alkoholkonsum.

Zusätzliche Information

Die Daten über die Anwendung von Quetiapin in Kombination mit Divalproex oder Lithium bei akuten mäßigen bis schweren manischen Episoden sind begrenzt. Jedoch wurde die Kombinationstherapie gut vertragen (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1). Die Daten zeigten einen additiven Effekt in der dritten Woche.

Lactose

Quetiapin-Hormosan enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galaktose-Intoleranz, Laktasemangel oder Glukose-Galaktose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Da Quetiapin primär auf das Zentralnervensystem wirkt, sollte Quetiapin mit Vorsicht in Kombination mit anderen zentralwirksamen Arzneimitteln und Alkohol angewendet werden.

Der Metabolismus von Quetiapin erfolgt über das Cytochrom-P-450(CYP)-System, das vorrangig beteiligte Enzym ist CYP3A4. In einer Interaktionsstudie mit Ketoconazol, einem CYP3A4-Inhibitor, die an Probanden durchgeführt wurde, bewirkte die gleichzeitige Anwendung von Quetiapin (Dosierung: 25 mg) eine 5–8fache Zunahme der AUC des Quetiapins. Aufgrund dieser Ergebnisse ist die gleichzeitige Anwendung von Quetiapin und CYP3A4-Inhibitoren kontraindiziert. Außerdem wird empfohlen, während der Therapie mit Quetiapin keinen Grapefruitsaft zu konsumieren.

In einer Pharmakokinetikstudie, in der die Patienten mehrfach vor und während der Behandlung mit Carbamazepin (das als leberenzyminduzierend bekannt ist) Quetiapin erhielten, führte die gleichzeitige Gabe von Carbamazepin zu einem signifikanten Anstieg der Quetiapin clearance. Dieser Anstieg der Clearance reduzierte die systemische Exposition gegenüber Quetiapin (gemessen anhand der AUC) auf durchschnittlich 13 % im Vergleich zur Exposition bei der Anwendung von Quetiapin allein; bei einigen Patienten wurde sogar ein noch stärkerer Effekt beobachtet. 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 Quetiapin clearance um ca. 450 %. Bei Patienten, die mit Arzneimitteln behandelt werden, die Leberenzyme induzieren, sollte die Behandlung mit Quetiapin nur begonnen werden, wenn der behandelnde Arzt entscheidet, dass der mög-

liche Nutzen einer Behandlung mit Quetiapin größer ist als das Risiko des Absetzens des leberenzyminduzierenden Arzneimittels. Es ist wichtig, dass jede Veränderung einer Behandlung mit einem leberenzyminduzierenden Arzneimittel ausschleichend erfolgt und dieses Arzneimittel, falls erforderlich, durch eine nicht leberenzyminduzierende Substanz (z. B. Natriumvalproat) ersetzt wird (siehe Abschnitt 4.4).

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 Quetiapin clearance um ca. 70 %.

Nach gleichzeitiger Gabe von Cimetidin war die Pharmakokinetik von Quetiapin nicht verändert.

Die Pharmakokinetik von Lithium wurde bei gleichzeitiger Gabe von Quetiapin nicht verändert.

In einer 6-wöchigen randomisierten Studie über Lithium und Quetiapin retard im Vergleich zu Placebo und Quetiapin retard bei erwachsenen Patienten mit akuter Manie wurde in der zusätzlich mit Lithium behandelten Gruppe im Vergleich zu der Gruppe mit Placebogabe eine höhere Inzidenz extrapyramidal bezogener Ereignisse (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. In einer retrospektiven Studie mit Kindern und Jugendlichen, die Valproat, Quetiapin oder beides erhielten, wurde eine höhere Inzidenz von Leukopenie und Neutropenie in der Kombinationsgruppe im Vergleich zu der Monotherapiegruppe festgestellt.

Studien zu Wechselwirkungen mit allgemein verwendeten Arzneimitteln zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen wurden nicht durchgeführt.

Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln die bekanntermaßen zu Störungen des Elektrolythaushalts oder zu einer Verlängerung des QT-Intervalls führen.

Es gibt Berichte über falsch positive Ergebnisse beim Nachweis von Methadon und trizyklischen Antidepressiva mittels enzymatischer Immunoassays bei Patienten, die Quetiapin eingenommen haben. Eine Bestätigung der fraglichen Ergebnisse aus den Screenings mit Immunoassays durch eine angemessene chromatographische Methode wird empfohlen.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Erstes Trimenon

Die veröffentlichten Daten begrenzten Umfangs über die Anwendung von Quetiapin

während einer Schwangerschaft (d. h. 300 bis 1000 Schwangerschaften und deren Ausgang), darunter einzelne Meldungen und einige Beobachtungsstudien, lassen nicht auf ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen aufgrund der Behandlung schließen. Auf der Grundlage aller verfügbaren Daten kann jedoch keine endgültige Schlussfolgerung gezogen werden. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Quetiapin sollte daher in der Schwangerschaft nur dann angewendet werden, wenn der Nutzen die möglichen Risiken rechtfertigt.

Drittes Trimenon

Neugeborene, die während des dritten Trimenons der Schwangerschaft gegenüber Antipsychotika (einschließlich Quetiapin) exponiert sind, sind durch Nebenwirkungen einschließlich extrapyramidalen Symptome und/oder Entzugserscheinungen gefährdet, deren Schwere und Dauer nach der Entbindung variieren können. Es gab Berichte über Agitiertheit, erhöhten oder erniedrigten Muskeltonus, Tremor, Somnolenz, Atemnot oder Störungen bei der Nahrungsaufnahme. Dementsprechend sollten Neugeborene sorgfältig überwacht werden.

Stillzeit

Ausgehend von den sehr begrenzten Daten aus veröffentlichten Berichten scheint die Ausscheidung von Quetiapin in die Muttermilch bei therapeutischen Dosen uneinheitlich zu sein. Aufgrund fehlender aussagekräftiger Daten muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Quetiapin-Hormosan verzichtet werden soll. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Die Auswirkungen von Quetiapin auf die Fertilität beim Menschen wurden nicht untersucht. Bei Ratten ergaben sich Auswirkungen in Zusammenhang mit erhöhten Prolactinkonzentrationen, wenngleich diese für den Menschen nicht direkt relevant sind (siehe Abschnitt 5.3 Präklinische Daten).

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten berichteten unerwünschten Wirkungen mit Quetiapin ($\geq 10\%$) sind Somnolenz, Schwindel, Kopfschmerzen, Mundtrockenheit, Entzugssymptome (beim Beenden der Behandlung), Erhöhung des Triglyceridspiegels im Serum, Erhöhung des Gesamtcholesterins (vorwiegend des LDL-Cholesterins), Abnahme des HDL-Cholesterins, Gewichtszunahme, Abnahme

der Hämoglobinkonzentration und extrapyramidale Symptome.

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen, die mit einer Quetiapin-Therapie in Verbindung gebracht werden, sind nachstehend (Tabelle 1) gemäß dem vom Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS III Arbeitsgruppe; 1995) empfohlenen Schema tabellarisch aufgelistet.

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 bei Erwachsenen gerechnet werden. Im Folgenden sind die Nebenwirkungen zusammengestellt, die bei Kindern und Jugendlichen (10–17 Jahre) in einer höheren Häufigkeitskategorie auftreten als bei Erwachsenen bzw. die bei Erwachsenen nicht festgestellt wurden.

Siehe Tabelle 2 auf Seite 7

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

Tabelle 1 Nebenwirkungen, die mit einer Quetiapin-Therapie in Verbindung gebracht werden

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	Abnahme des Hämoglobins ²²	Leukopenie ^{1,28} , Abnahme der Neutrophilenzahl, Zunahme der Eosinophilenzahl ²⁷	Thrombozytopenie, Anämie, Abnahme der Thrombozytenzahl ¹³	Agranulozytose ²⁶		Neutropenie ¹
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>			Hypersensitivität (einschließlich allergischer Hautreaktionen)		Anaphylaktische Reaktion ⁵	
<i>Endokrine Erkrankungen</i>		Hyperprolaktinämie ¹⁵ , Abnahme des Gesamt-T4 ²⁴ , Abnahme des freien T4 ²⁴ , Abnahme des Gesamt-T3 ²⁴ , Zunahme des TSH ²⁴	Abnahme des freien T3 ²⁴ , Hypothyreose ²¹		Unangemessene Sekretion des antidiuretischen Hormons	
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	Anstieg der Serumtriglyceridspiegel ^{10,30} , Anstieg des Gesamtcholesterins (vorwiegend des LDL-Cholesterins) ^{11,30} , Abnahme des HDL-Cholesterins ^{17,30} , Gewichtszunahme ^{8,30}	Gesteigerter Appetit, Erhöhung des Blutzuckers auf hyperglykämische Werte ^{6,30}	Hyponatriämie ¹⁹ , Diabetes mellitus ^{1,5}	Metabolisches Syndrom ²⁹	Verschlechterung eines vorhandenen Diabetes	
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>		Anormale Träume und Albträume, Suizidgedanken und suizidales Verhalten ²⁰		Somnambulismus und verwandte Reaktionen wie Reden im Schlaf und schlafbezogene Essstörungen		
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Schwindel ^{4,16} , Somnolenz ^{2,16} , Kopfschmerzen, extrapyramidale Symptome ^{1,21}	Dysarthrie	Krampfanfälle ¹ , Syndrom der unruhigen Beine (Restless Legs Syndrome), Spätdyskinesie ^{1,5} , Synkope ^{4,16}			
<i>Herzerkrankungen</i>		Tachykardie ⁴ , Palpitationen ²³	QT-Verlängerung ^{1,12,18} , Bradykardie ³²			
<i>Augenerkrankungen</i>		Verschwommenes Sehen				
<i>Gefäßerkrankungen</i>		Orthostatische Hypotonie ^{4,16}		Venöse Thromboembolie ¹		

Fortsetzung Tabelle 1 auf Seite 6

Quetiapin-Hormosan Filmtabletten

Fortsetzung Tabelle 1

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnö ²³	Rhinitis			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Mundtrockenheit	Obstipation, Dyspepsie, Erbrechen ²⁵	Dysphagie ⁷	Pankreatitis ¹ , Darmverschluss/Ileus		
Leber- und Gallenerkrankungen		Erhöhungen der Serum-Alanin-aminotransferase (ALT) ³ , Erhöhungen des gamma-GT-Spiegels ³	Erhöhungen der Serum-Aspartat-aminotransferase (AST) ³	Gelbsucht ⁵ , Hepatitis		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes					Angioödem ⁵ , Stevens-Johnson-Syndrom ⁵	Toxische epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen					Rhabdomyolyse	
Erkrankungen der Nieren und Harnwegen			Harnretention			
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen						Arzneimittelentzugssyndrom des Neugeborenen ³¹
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Sexuelle Dysfunktion	Priapismus, Galaktorrhö, Schwellung der Brust, Menstruationsstörungen		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Absetzsymptome (beim Beenden der Behandlung) ^{1,9}	Leichte Asthenie, periphere Ödeme, Gereiztheit, Pyrexie		Malignes neuroleptisches Syndrom ¹ , Hypothermie		
Untersuchungen				Erhöhung der Blutkreatinphosphokinase ¹⁴		

1. Siehe Abschnitt 4.4.
2. Es kann Somnolenz auftreten, gewöhnlich während der ersten zwei Behandlungswochen, die aber im Allgemeinen bei fortgesetzter Einnahme von Quetiapin vorübergeht.
3. Bei einigen Patienten wurde während der Therapie mit Quetiapin ein asymptomatischer Anstieg (Anstieg von normal auf $> 3 \times$ oberer Normgrenzwert (ULN) zu einem beliebigen Zeitpunkt) der Serumtransaminasen (ALT, AST) oder des Gamma-GT-Spiegels beobachtet. Dieser Anstieg war gewöhnlich bei fortgesetzter Behandlung mit Quetiapin reversibel.
4. Wie andere Antipsychotika, die die alpha-1-adrenerge Rezeptoren blockieren, kann Quetiapin besonders während der initialen Dosisanpassung häufig eine orthostatische Hypotonie auslösen, die mit Schwindel, Tachykardie und bei einigen Patienten mit Synkopen einhergeht (siehe Abschnitt 4.4).
5. Berechnungsgrundlage der Häufigkeit dieser unerwünschten Ereignisse sind nur „post-marketing“-Daten.
6. Nüchtern-Blutzuckerspiegel ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l) oder nicht-nüchtern Blutzuckerspiegel ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) bei mindestens einer Messung.
7. Eine Erhöhung der Dysphagie-Rate unter Quetiapin im Vergleich zu Placebo wurde nur in klinischen Studien zur bipolaren Depression beobachtet.
8. Basierend auf einer $> 7\%$ igen Erhöhung des Körpergewichts bezogen auf den Ausgangswert zu Therapiebeginn. Tritt vorwiegend in den ersten Behandlungswochen bei Erwachsenen auf.
9. In akut placebokontrollierten Monotherapie-Studien mit Bewertung von Symptomen bei Therapiebeendigung, wurden die folgenden Entzugssymptome am häufigsten beobachtet: Schlaflosigkeit, Übelkeit, Kopfschmerzen, Diarrhö, Erbrechen, Schwindel und Gereiztheit. Die Inzidenz dieser Reaktionen hat sich 1 Woche nach Behandlungsende signifikant verringert.
10. Triglyceride ≥ 200 mg/dl ($\geq 2,258$ mmol/l) (Patienten ≥ 18 Jahre) oder ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,694$ mmol/l) (Patienten < 18 Jahre) bei mindestens einer Messung.
11. Cholesterin ≥ 240 mg/dl ($\geq 6,264$ mmol/l) (Patienten ≥ 18 Jahre) oder ≥ 200 mg/dl ($\geq 5,172$ mmol/l) (Patienten < 18 Jahre) bei mindestens einer Messung. Eine Erhöhung des LDL-Cholesterins um ≥ 30 mg/dl ($\geq 0,769$ mmol/l) wurde sehr häufig beobachtet. Bei Patienten mit dieser Erhöhung betrug die Änderung im Mittel $41,7$ mg/dl ($\geq 1,07$ mmol/l).
12. Siehe unten.
13. Blutplättchen $\leq 100 \times 10^9/l$ bei mindestens einer Messung.
14. Basierend auf Nebenwirkungsberichten aus klinischen Studien über eine Erhöhung der Blutkreatinphosphokinase, die nicht mit einem malignen neuroleptischen Syndrom in Verbindung gebracht wurde.
15. Prolaktinspiegel (Patienten > 18 Jahre): > 20 Mikrogramm/l ($> 869,56$ pmol/l) bei Männern; > 30 Mikrogramm/l ($> 1304,34$ pmol/l) bei Frauen zu einem beliebigen Zeitpunkt.

Fortsetzung Tabelle 1 auf Seite 7

Fortsetzung Tabelle 1

16. Kann zu Stürzen führen.
17. HDL-Cholesterin: < 40 mg/dl (1,025 mmol/l) bei Männern; < 50 mg/dl (1,282 mmol/l) bei Frauen zu einem beliebigen Zeitpunkt.
18. Inzidenz von Patienten mit einer QTc-Verlängerung von < 450 ms zu \geq 450 ms und einer Erhöhung um \geq 30 ms. In placebokontrollierten Studien mit Quetiapin waren die mittlere Änderung der QTc-Zeit und die Inzidenz von Patienten mit einer Verlängerung auf einen klinisch relevanten Wert unter Quetiapin und Placebo ähnlich.
19. Änderung von > 132 mmol/l auf \leq 132 mmol/l bei mindestens einer Messung.
20. Es wurde über Fälle von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten während einer Therapie mit Quetiapin oder kurz nach Beendigung der Therapie berichtet (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).
21. Siehe Abschnitt 5.1
22. Bei 11 % aller in klinischen Studien (einschließlich der Studien mit der Möglichkeit einer offenen Anschlussbehandlung „open label extension“) mit Quetiapin behandelten Patienten wurde zu mindestens einem Messzeitpunkt eine Abnahme des Hämoglobins auf \leq 13 g/dl (8,07 mmol/l) bei Männern und auf \leq 12 g/dl (7,45 mmol/l) bei Frauen beobachtet. Bei diesen Patienten betrug die zu den verschiedenen Messzeitpunkten bestimmte mittlere Abnahme des Hämoglobins maximal 1,50 g/dl.
23. Diese Berichte traten häufig in Zusammenhang mit Tachykardie, Schwindel, orthostatischer Hypotonie und/oder einer zugrundeliegenden Herz- oder Atemwegserkrankung auf.
24. Basierend auf allen Änderungen von einem normalen Ausgangswert zu einem potenziell klinisch relevanten Wert, die zu den verschiedenen Messzeitpunkten nach Bestimmung des Ausgangswertes in allen Studien beobachtet wurden. Änderungen des Gesamt-T₄, des freien T₄, des Gesamt-T₃ und des freien T₃ sind zu jeder Zeit definiert als < 0,8 \times unterer Grenzwert (LLN) (pmol/l) und eine Änderung des TSH als > 5 mIU/l.
25. Basierend auf einer erhöhten Anzahl von Fällen mit Erbrechen bei älteren Patienten (\geq 65 Jahre).
26. Basierend auf einer Änderung der neutrophilen Granulozyten von \geq $1,5 \times 10^9/l$ als Ausgangswert auf < $0,5 \times 10^9/l$ zu den verschiedenen Messzeitpunkten während der Behandlung und basierend auf Patienten mit schwerer Neutropenie (< $0,5 \times 10^9/l$) und Infektion in allen klinischen Studien mit Quetiapin (siehe Abschnitt 4.4).
27. Basierend auf Veränderungen von einem normalen Ausgangswert zu einem potenziell klinisch bedeutsamen Wert zu einem beliebigen Zeitpunkt nach Baseline in allen Studien. Veränderungen der Eosinophilen sind definiert als > 1×10^9 Zellen/l bei einer beliebigen Messung.
28. Basierend auf Veränderungen von einem normalen Ausgangswert zu einem potenziell klinisch bedeutsamen Wert zu einem beliebigen Zeitpunkt nach Baseline in allen Studien. Veränderungen der LEU sind definiert als \leq 3×10^9 Zellen/l bei einer beliebigen Messung.
29. Basierend auf Meldungen über Nebenwirkungen bei metabolischem Syndrom aus allen klinischen Studien mit Quetiapin.
30. Bei manchen Patienten wurde in klinischen Studien eine Verschlechterung von mehr als einem der Stoffwechselfaktoren Gewicht, Blutzucker und Lipide festgestellt (siehe Abschnitt 4.4).
31. Siehe Abschnitt 4.6.
32. Kann bei oder kurz nach Behandlungsbeginn auftreten und mit Hypotonie und/oder Synkope assoziiert sein. Häufigkeit beruht auf Meldungen über Bradykardie und verwandte Ereignisse als Nebenwirkungen in allen klinischen Studien mit Quetiapin.

4.9 Überdosierung

Symptome

Im Allgemeinen besteht die Symptomatik in einer Verstärkung der bekannten pharmakologischen Wirkungen der Substanz, d. h. Benommenheit und Sedierung, Tachykardie und Hypotonie. Eine Überdosierung kann zu QT-Verlängerung, Krampfanfällen, Status epilepticus, Rhabdomyolyse, Atemdepression, Harnretention, Verwirrtheit, Delirium und/oder Agitiertheit, Koma und Tod führen. Bei Patienten mit vorbestehender schwerer kardiovaskulärer Krankheit besteht unter Umständen ein erhöhtes Risiko für die Auswirkungen einer Überdosierung (siehe Abschnitt 4.4. Orthostatische Hypotonie).

Behandlung

Es gibt kein spezifisches Antidot gegen Quetiapin. In schwerwiegenden Fällen sollte die Möglichkeit der Beteiligung mehrerer Arzneimittel in Betracht gezogen werden. Intensivmedizinische Maßnahmen werden empfohlen, dazu gehören das Öffnen und Freihalten der Atemwege, die Sicherstellung adäquater Sauerstoffversorgung und Ventilation sowie Überwachung und Unterstützung des kardiovaskulären Systems.

Der veröffentlichten Literatur zufolge können Patienten mit Delirium und Agitiertheit und eindeutigem anticholinergem Syndrom mit 1–2 mg Physostigmin behandelt werden (unter kontinuierlicher EKG-Überwachung). Wegen der möglicherweise negativen Auswirkung von Physostigmin auf die kardiale Reizweiterleitung wird dies nicht als Standardbehandlung empfohlen. Physostigmin kann angewendet werden, wenn keine EKG-Auffälligkeiten vorliegen. Bei Rhythmusstörungen, Herzblock jeden Grades oder

Tabelle 2 Nebenwirkungen, die mit einer Quetiapin-Therapie in Verbindung gebracht werden und die bei Kindern und Jugendlichen häufiger auftreten als bei Erwachsenen oder bei Erwachsenen nicht festgestellt worden sind

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig (\geq 1/10), häufig (\geq 1/100, < 1/10), gelegentlich (\geq 1/1.000, < 1/100), selten (\geq 1/10.000, < 1/1.000) und sehr selten (< 1/10.000).

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig
Endokrine Erkrankungen	Erhöhtes Prolactin ¹	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Appetitzunahme	
Erkrankungen des Nervensystems	Extrapyramidale Symptome ^{3,4}	Synkope
Gefäßerkrankungen	Erhöhung des Blutdrucks ²	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Rhinitis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Reizbarkeit ³

1. Prolaktinspiegel (Patienten < 18 Jahre): > 20 μ g/l (> 869,56 pmol/l) Männer; > 26 μ g/l (> 1130,428 pmol/l) Frauen zu irgendeiner Zeit. Bei weniger als 1 % der Patienten kam es zu einem Anstieg des Prolaktinspiegels auf > 100 μ g/l.
2. Grundlage hierfür sind Veränderungen auf Werte oberhalb einer klinisch signifikanten Schwelle (nach Kriterien des National Institutes of Health) oder eine Zunahme um > 20 mmHg beim systolischen bzw. > 10 mmHg beim diastolischen Blutdruck, gemessen 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 Reizbarkeit kann bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu Erwachsenen mit unterschiedlichen klinischen Folgen einhergehen.
4. Siehe Abschnitt 5.1.

Quetiapin-Hormosan Filmtabletten



QRS-Verbreiterung darf Physostigmin nicht angewendet werden.

Obwohl es keine Untersuchungen zur Verhinderung der Resorption der Überdosis gibt, kann eine Magenspülung in Fällen einer schweren Vergiftung angezeigt sein und sollte, wenn möglich, innerhalb einer Stunde nach Einnahme erfolgen. Die Gabe von Aktivkohle sollte erwogen 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 induzierten Blockade des alpha-sympathischen Systems verstärken könnte.

Eine enge medizinische Überwachung sollte bis zur Erholung des Patienten fortgesetzt werden.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antipsychotika; Diazepine, Oxazepine, Thiazepine und Oxepine

ATC-Code: N05A H04

Wirkmechanismus

Quetiapin ist eine atypische antipsychotisch wirksame Substanz. Quetiapin und der aktive menschliche Plasmametabolit N-Desalkylquetiapin (Norquetiapin) interagieren mit einem breiten Spektrum von Neurotransmitterrezeptoren. Quetiapin und N-Desalkylquetiapin (Norquetiapin) besitzen Affinität zu zerebralen serotonergen (5HT₂)- und dopaminergen D₁- und D₂-Rezeptoren. Es wird angenommen, dass diese Kombination eines Rezeptorantagonismus mit höherer Selektivität für 5HT₂- verglichen mit D₂-Rezeptoren für die klinischen antipsychotischen Eigenschaften und das gering ausgeprägte extrapyramidalmotorische Nebenwirkungsprofil von Quetiapin im Vergleich zu typischen Antipsychotika mitverantwortlich ist. Quetiapin und Norquetiapin haben keine nennenswerte Affinität zu Benzodiazepinrezeptoren, aber hohe Affinität zu histaminergen oder adrenergen alpha-1-Rezeptoren, moderate Affinität zu adrenergen alpha-2-Rezeptoren und moderate bis hohe Affinität zu mehreren Muskarinrezeptoren. Die Hemmung von NET und eine partielle agonistische Wirkung an 5HT_{1A}-Bindungsstellen durch Norquetiapin tragen möglicherweise zur therapeutischen Wirkung von Quetiapin als Antidepressivum bei.

Pharmakodynamische Effekte

In Tests zur Untersuchung des antipsychotischen Potenzials, wie z. B. im konditionierten Vermeidungstest, ist Quetiapin wirksam. Es blockiert auch die Wirkung von Dopaminagonisten, gemessen durch Verhaltensbeobachtung oder elektrophysiologisch, und erhöht die Konzentration von Dopaminmetaboliten, ein neurochemischer Index für eine D₂-Rezeptorblockade.

In präklinischen Prüfungen, die Schlüsse auf extrapyramidalmotorische Nebenwirkun-

gen ziehen lassen, unterscheidet sich Quetiapin von typischen Antipsychotika und weist ein atypisches Profil auf. Quetiapin führt nach chronischer Gabe nicht zu D₂-Rezeptorüberempfindlichkeit. Bei Dosen, die eine effektive D₂-Rezeptorblockade bewirken, ruft Quetiapin nur eine schwach ausgeprägte Katalapsie hervor. Nach chronischer Anwendung zeigt Quetiapin Selektivität für das limbische System, indem es eine Depolarisationsblockade der mesolimbischen, nicht aber der nigrostriatalen dopaminhaltigen Neuronen hervorruft. Bei Cebusaffen, mit oder ohne Haloperidol-Sensibilisierung, wirkt Quetiapin nach akuter und chronischer Gabe nur minimal dystonieauslösend (siehe Abschnitt 4.8).

Klinische Wirksamkeit Schizophrenie

In drei Placebo-kontrollierten Studien mit schizophrenen Patienten gab es bei unterschiedlichen Quetiapindosen in Bezug auf die Inzidenz von extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen oder die zusätzliche Anwendung von Anticholinergika keine Unterschiede zwischen den Quetiapin- und Placebogruppen. In einer Placebo-kontrollierten Studie, in der fixe Dosen zwischen 75 und 750 mg Quetiapin pro Tag angewendet wurden, gab es keine Hinweise auf ein vermehrtes Auftreten extrapyramidalmotorischer Nebenwirkungen oder eine Zunahme an gleichzeitig angewendeten Anticholinergika. 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, je zwei in der Monotherapie und in der Kombinationstherapie mit Lithium oder Natriumvalproat, wurde die Anwendung von Quetiapin in Tagesdosen bis zu 800 mg für die Behandlung von mäßigen bis schweren manischen Episoden ausgewertet. Dabei traten keine Unterschiede zwischen der mit Quetiapin und der mit Placebo behandelten Gruppe bezüglich der Häufigkeit von extrapyramidalmotorischen Symptomen oder dem zusätzlichen Gebrauch von Anticholinergika auf.

Bei der Behandlung mäßiger bis schwerer manischer Episoden hat Quetiapin als Monotherapie in zwei Studien gegenüber Placebo überlegene Wirksamkeit bei der Verbesserung manischer Symptome nach 3 und nach 12 Wochen gezeigt. Bisher liegen keine Ergebnisse aus Langzeitstudien zur Wirksamkeit von Quetiapin bei der Prävention nachfolgender manischer oder depressiver Episoden vor. Die Studiendaten zu Quetiapin in Kombination mit Natriumvalproat oder Lithium bei akuten mäßigen bis schweren manischen Episoden nach 3 und nach 6 Wochen sind begrenzt; jedoch wurde die Kombinationstherapie gut vertragen. Die Studiendaten zeigten eine additive Wirkung in der dritten Behandlungswoche.

In einer zweiten Studie zeigte sich in der sechsten Behandlungswoche keine additive Wirkung. Die durchschnittliche Quetiapindosis bei Respondern in der letzten Behandlungswoche betrug annähernd 600 mg pro Tag; annähernd 85 % der Responder lagen zwischen 400 mg und 800 mg täglich.

In vier weiteren 8-wöchigen klinischen Studien bei Patienten mit mäßigen bis schweren depressiven Episoden im Rahmen bipolarer Störungen des Typs I oder II war eine Behandlung mit Quetiapin in einer Dosierung von 300 mg und 600 mg der Behandlung mit Placebo signifikant überlegen. Bei den relevanten Ergebnisgrößen zeigten sich im Mittel Verbesserungen der Werte auf der MADRS Skala und der Ansprechrates (definiert als mindestens 50 % Verbesserung im MADRS Gesamtwert bezogen auf den Ausgangswert). Zwischen Patienten, die mit 300 mg und Patienten, die mit 600 mg Quetiapin Filmtabletten behandelt wurden, zeigte sich kein Unterschied in der Höhe des Effekts.

In der Fortsetzungsphase zweier dieser Studien wurde gezeigt, dass eine Langzeitbehandlung von Patienten, die auf 300 mg oder 600 mg Quetiapin ansprachen, im Vergleich zu Placebo wirksam war hinsichtlich depressiver Symptome aber nicht hinsichtlich manischer Symptome.

In zwei Rückfallpräventions-Studien zur Bewertung der Kombination von Quetiapin mit Stimmungsaufhellern bei Patienten mit manischen, depressiven oder Stimmungsgemischten Episoden war die Kombination mit Quetiapin der alleinigen Gabe von Stimmungsaufhellern überlegen, in dem es die Zeit bis zum Wiederauftreten einer akuten Episode (manisch, gemischt oder depressiv) verlängerte. Quetiapin wurde zweimal täglich in einer Tagesdosis von 400 mg bis 800 mg in Kombination mit Lithium oder Valproat angewendet.

In einer 6-wöchigen randomisierten Studie über Lithium plus Quetiapin im Vergleich zu Placebo plus Quetiapin retard bei erwachsenen Patienten mit akuter Manie betrug der Unterschied der mittleren YMRS-Verbesserung zwischen der zusätzlich mit Lithium behandelten Gruppe und der Gruppe mit Placebogabe 2,8 Punkte und der Unterschied der % Responder (definiert als Verbesserung auf der YMRS gegenüber dem Ausgangswert) betrug 11 % (79 % in der zusätzlich mit Lithium behandelten Gruppe vs. 68 % in der Gruppe mit Placebogabe).

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 Stimmungsereignis verbunden zu sein scheint.

Klinische Studien haben gezeigt, dass Quetiapin bei zweimal täglicher Gabe bei Schizophrenie und Manie wirksam ist, obwohl Quetiapin eine Halbwertszeit von ca. 7 Stunden hat. Dies wird auch durch eine Untersuchung mittels Positron-Emissions-Tomographie (PET) bestätigt, in der nachgewiesen wurde, dass Quetiapin an 5HT₂- und D₂-Rezeptoren bis zu 12 Stunden bindet. Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Dosen über 800 mg pro Tag sind nicht untersucht worden.

Klinische Unbedenklichkeit

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 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 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 $\geq 7\%$ 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.

In einer 6-wöchigen randomisierten Studie über Lithium plus Quetiapin retard im Vergleich zu Placebo plus Quetiapin retard bei erwachsenen Patienten mit akuter Manie ergab sich, dass die Kombination aus Quetiapin und Lithium zu mehr Nebenwirkungen führte (63 % gegenüber 48 % in der Gruppe, die Placebo plus Quetiapin erhielt). Die Ergebnisse zur Sicherheit (62) zeigten eine höhere Inzidenz extrapyramidalen Symptome bei 16,8 % der Patienten in der zusätzlich mit Lithium behandelten Gruppe und von 6,6 % in der Gruppe, die zusätzlich ein Placebo erhielt. Dabei handelte es sich meistens um Tremor, der bei 15,6 % der Patienten in der zusätzlich mit Lithium behandelten Gruppe gemeldet wurde und bei 4,9 % der Patienten in der Gruppe, die zusätzlich ein Placebo erhielt. Die Inzidenz von Somnolenz war in der Gruppe, die Quetiapin plus Lithium erhielt, höher (12,7 %) als in der Gruppe, in der Quetiapin mit einem Placebo kombiniert wurde (5,5 %). Darüber hinaus hatte von den Patienten unter Zusatztherapie mit Lithium ein höherer Anteil (8,0 %) am Ende der Behandlung an Gewicht zugenommen ($\geq 7\%$ Gewichtszunahme) als in der Gruppe mit zusätzlicher Placebogabe (4,7 %).

Langzeitstudien zur Rückfallprävention hatten eine unverblindete Phase (über 4 bis 36 Wochen), in der die Patienten mit Quetiapin behandelt wurden, gefolgt von einer verblindeten Phase, in der die Patienten Quetiapin oder Placebo randomisiert erhielten. Bei Patienten, die mit Quetiapin behandelt wurden, betrug die mittlere Gewichtszunahme während der unverblindeten Phase 2,56 kg, und bis zu Woche 48 der verblindeten Phase betrug die mittlere Gewichtszunahme 3,22 kg, verglichen mit dem Ausgangswert der unverblindeten Phase. Bei Patienten, die Placebo erhielten, betrug die mittlere Gewichtszunahme während der unverblindeten Phase 2,39 kg, und bis Woche 48 der verblindeten Phase betrug die mittlere Gewichtszunahme 0,89 kg im Vergleich zum Ausgangswert der unverblindeten Phase.

In Placebo-kontrollierten klinischen Studien bei älteren Patienten mit Demenz-assoziierten Psychose war die Inzidenz für unerwünschte zerebrovaskuläre Ereignisse pro 100 Patientenjahre bei Patienten unter Quetiapin-Behandlung nicht höher als bei Patienten unter Placebo-Behandlung.

In allen Placebo-kontrollierten Monotherapie-Kurzzeitstudien mit Patienten mit einem Ausgangswert von $\geq 1,5 \times 10^9/l$ 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 $1,5 \times 10^9/l$ für neutrophile Granulozyten auf, im Vergleich zu 1,5 % bei Patienten unter Placebo. Die Inzidenz für das Auftreten einer Abnahme auf einen Wert von $>0,5$ bis $<1,0 \times 10^9/l$ war bei Patienten, die mit Quetiapin behandelt wurden und bei Patienten unter Placebo gleich (0,2 %). In allen klinischen Studien (Placebo-kontrolliert, un-

verblindet, mit aktiver Vergleichssubstanz) mit Patienten mit einem Ausgangswert für neutrophile Granulozyten $\geq 1,5 \times 10^9/l$ lag die Inzidenz für das Auftreten von wenigstens einem Ereignis mit einer Abnahme der neutrophilen Granulozyten auf einen Wert kleiner $1,5 \times 10^9/l$ bei 2,9 % und auf einen Wert kleiner $0,5 \times 10^9/l$ 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. In diesen Studien war die Inzidenz für das Auftreten von reziproken, potenziell klinisch signifikanten Änderungen des T₃ oder T₄ und des Thyreotropins TSH 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 $\frac{2}{3}$ aller Fälle waren die Veränderungen des Gesamt- und freien T₄ nach Beendigung der Behandlung mit Quetiapin unabhängig von der Behandlungsdauer reversibel.

Katarakte/Linsentrübungen

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

Kinder und Jugendliche

Klinische Wirksamkeit

Die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit 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. Zusätzlich wurde eine 6-wöchige placebokontrollierte Studie zur Behandlung der Schizophrenie durchgeführt (n = 222 Patienten im Alter von 13–17 Jahren). In beiden Studien waren Patienten ausgeschlossen, die bekanntermaßen nicht auf Quetiapin ansprachen. Die Behandlung wurde mit 50 mg Quetiapin/Tag begonnen und ab dem 2. Tag auf 100 mg/Tag erhöht; danach erfolgte Titration auf die jeweilige Zieldosis (Manie 400–600 mg/Tag; Schizophrenie 400–800 mg/Tag), jeweils in Schritten von 100 mg/Tag bei 2- oder 3-mal täglicher Anwendung.

In der Maniestudie betrug die Differenz der mittleren Veränderung gegenüber den Ausgangswerten im YMRS Gesamtscore (Wirkstoff minus Placebo) –5,21 für Quetiapin 400 mg/Tag und –6,56 für Quetiapin 600 mg/Tag. Die jeweilige Responderrate (YMRS Verbesserung $\geq 50\%$) betrug 64 % bei Quetiapin 400 mg/Tag, 58 % bei 600 mg/Tag und 37 % im Placeboarm.

In der Schizophreniestudie betrug die Differenz der mittleren Veränderung gegenüber den Ausgangswerten im PANSS Gesamtscore (Wirkstoff minus Placebo) –8,16 für Quetiapin 400 mg/Tag und –9,29 für Quetiapin 800 mg/Tag. Hinsichtlich des Anteils der Patienten, bei denen ein Ansprechen auf die Therapie erreicht wurde, war bei Behandlung mit Quetiapin weder die niedrige Dosis (400 mg/Tag) noch das hohe Dosisschema (800 mg/Tag) gegenüber Placebo überlegen. Ein Ansprechen auf die Therapie wurde als Verringerung des PANSS Gesamtscore um $\geq 30\%$ gegenüber dem Ausgangswert definiert. Sowohl bei der Manie als auch bei der Schizophrenie führten höhere Dosen zu zahlenmäßig geringeren Ansprechern.

In einer dritten Placebo-kontrollierten Kurzzeitstudie mit Quetiapin Retardtabletten als Monotherapie bei Kindern und Jugendlichen (10–17 Jahre) mit bipolarer Depression wurde die Wirksamkeit nicht belegt.

Es liegen in dieser Altersgruppe keine Daten über die Aufrechterhaltung der Wirksamkeit oder zur Rezidivprophylaxe vor.

Klinische Sicherheit

In den oben beschriebenen pädiatrischen Kurzzeitstudien mit Quetiapin betrug die Häufigkeit von 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 Häufigkeit der Gewichtszunahme von $\geq 7\%$ gegenüber dem Basalwert 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 Häufigkeit Suizid-bezogener Ereignisse betrug im aktiven Arm 1,4 % versus Placebo 1,3 % in der Studie zu Schizophrenie, 1,0 % versus 0 % in der Studie zu bipolarer Manie und 1,1 % versus 0 % in der Studie zu bipolarer Depression. Während der verlängerten Nachbeobachtungsphase der Studie zu bipolarer Depression traten zwei weitere Suizid-bezogene Ereignisse bei zwei Patienten auf, wobei einer der Patienten zur Zeit des Ereignisses mit Quetiapin behandelt worden ist.

Langzeitsicherheit

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

tienten, die mindestens 26 Wochen lang mit Quetiapin behandelt wurden, erfüllten dieses Kriterium.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Anwendung wird Quetiapin gut resorbiert und umfassend metabolisiert. Die Bioverfügbarkeit von Quetiapin wird durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme nicht signifikant beeinträchtigt. Steady-state Maximalwerte molarer Konzentrationen des aktiven Metaboliten N-Desalkylquetiapin liegen bei 35 % der für Quetiapin beobachteten Werte. Die Pharmakokinetik von Quetiapin und N-Desalkylquetiapin (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 (Norquetiapin) wird primär über CYP3A4 gebildet und abgebaut.

Ungefähr 73 % der Radioaktivität werden mit dem Urin ausgeschieden, 21 % mit den Fäzes.

Es wurde festgestellt, dass Quetiapin und einige seiner Metaboliten (inkl. N-Desalkylquetiapin [Norquetiapin]) beim Menschen eine schwache Hemmung der *In-vitro*-Aktivität der Cytochrome-P-450-1A2, -2C9, -2C19, -2D6 und -3A4 bewirkten. Eine CYP-Hemmung *in-vitro* ist nur in Konzentrationen, die ungefähr 5- bis 50-mal so hoch waren wie die üblicherweise wirksamen Tagesdosen von 300 bis 800 mg aufgetreten. Aufgrund dieser *In-vitro*-Ergebnisse ist es unwahrscheinlich, dass die gleichzeitige Anwendung von Quetiapin und anderen Arzneimitteln eine klinisch signifikante Hemmung des Cytochrom-P-450-abhängigen Metabolismus des anderen Arzneimittels zur Folge hat. Tierexperimentelle Untersuchungen deuten darauf hin, dass Quetiapin Cytochrom-P-450-Enzyme induzieren kann. In einer speziellen Interaktionsstudie bei Psychose-Patienten ist jedoch nach der Anwendung von Quetiapin kein Anstieg der Cytochrom-P-450-Aktivität festgestellt worden.

Elimination

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

Spezielle Patientengruppen

Geschlecht

Die Pharmakokinetik von Quetiapin ist bei Männern und Frauen gleich.

Ältere Menschen

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

Nierenfunktionsstörungen

Bei Personen mit schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min/1,73 m²) war die mittlere Plasmaclearance von Quetiapin um etwa 25 % reduziert, die individuellen Clearance-Werte liegen jedoch innerhalb des Bereichs gesunder Personen.

Leberfunktionsstörungen

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

Kinder und Jugendliche

Bei 9 Kindern im Alter von 10–12 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 (10–17 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, N-Desalkylquetiapin (Norquetiapin), waren im Vergleich zu Erwachsenen höher, und lagen bei ungefähr 62 % bzw. 49 % bei Kindern (10–12 Jahre) und 28 % bzw. 14 % bei Jugendlichen (13–17 Jahre).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In einer Reihe von *In-vitro*- und *In-vivo*-Genotoxizitätsstudien ergaben sich keine Hinweise auf eine Genotoxizität. Im Tierversuch sind nach klinisch relevanter Exposition folgende Veränderungen festgestellt worden, die jedoch bisher nicht in klinischen Langzeituntersuchungen bestätigt worden sind: In der Schilddrüse von Ratten wurden Pigmentablagerungen nachgewiesen, bei Cynomolgus-Affen wurden eine Hypertrophie follikulärer Schilddrüsenzellen, erniedrigte T₃-Plasmaspiegel und eine Verminderung der Hämoglobinkonzentration sowie der Erythrozyten- und Leukozyten-Werte beobachtet. Bei Hunden traten Linsentrübung und Katarakte auf (zu Katarakten/Linsentrübungen siehe Abschnitt 5.3).

In einer Studie zur embryofetalen Toxizität bei Kaninchen war die fetale Inzidenz karpalertarsaler Flexion erhöht. Diese Wirkung trat bei Vorhandensein deutlicher maternaler Effekte auf, beispielsweise bei reduzierter Gewichtszunahme, und zeigte sich bei maternalen Expositionsmengen, die ähnlich oder etwas höher waren als die Expositionsmengen beim Menschen bei maximaler therapeutischer Dosis. Die Bedeutung dieser Beobachtung für den Menschen ist nicht bekannt.

In einer Fertilitätsstudie bei Ratten kam es zu einer marginalen Verringerung der männlichen Fertilität und zu Pseudoträchtigkeit, verlängerten Diöstrusphasen, einer Verlängerung des präkoitalen Intervalls und zu einer verringerten Trächtigkeitsrate. Diese Auswirkungen stehen in Zusammenhang mit einem erhöhten Prolactinspiegel und sind für den Menschen aufgrund artspezifischer Unterschiede bei der hormonellen Steuerung der Reproduktion nicht direkt relevant.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Lactose-Monohydrat
mikrokristalline Cellulose
Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)
(Ph. Eur.)
Povidon K30
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Filmüberzug:

Quetiapin-Hormosan 25 mg

Hypromellose
Titandioxid (E171)
Macrogol 400
Eisen(III)-oxid (E172)
Eisen(II,III)-oxid (E172)

Quetiapin-Hormosan 100 mg

Hypromellose
Titandioxid (E171)
Macrogol 400
Eisen(III)-hydroxid-oxid \times H₂O (E172)

Quetiapin-Hormosan 200 mg/300 mg

Hypromellose
Titandioxid (E171)
Macrogol 400

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC-PVDC/Aluminium-Blisterpackungen in Faltschachteln

Packungen zu 20, 50 und 100 Filmtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

7. Inhaber der Zulassung

Hormosan Pharma GmbH
Wilhelmshöher Straße 106
60389 Frankfurt/Main
Telefon: 0 69/47 87 3-0
Telefax: 0 69/47 87 3-16
info@hormosan.de
www.hormosan.de

8. Zulassungsnummern

84344.00.00
84345.00.00
84347.00.00
84348.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
22. Februar 2012

10. Stand der Information

März 2015

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt