

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Quetiapin Hennig® 200 mg Filmtabletten  
Quetiapin Hennig® 300 mg Filmtabletten

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG****Quetiapin Hennig® 200 mg:**

Jede Filmtablette enthält 200 mg Quetiapin (als Quetiapinhemifumarat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält 56,00 mg Lactose-Monohydrat.

**Quetiapin Hennig® 300 mg:**

Jede Filmtablette enthält 300 mg Quetiapin (als Quetiapinhemifumarat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält 84,00 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Filmtablette

**Quetiapin Hennig® 200 mg:**

Weiß, runde, bikonvexe Filmtabletten mit Bruchkerbe auf einer Seite und einem Durchmesser von etwa 12,1 mm.

Die Filmtabletten können in gleiche Dosen geteilt werden.

**Quetiapin Hennig® 300 mg:**

Weiß, längliche, bikonvexe Filmtabletten mit Bruchkerbe auf einer Seite. Die Filmtablette ist etwa 7 mm dick, 19 mm lang und 9 mm breit.

Die Filmtabletten können in gleiche Dosen geteilt werden.

**4. KLINISCHE ANGABEN****4.1 Anwendungsgebiete**

Quetiapin Hennig® 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 bei Patienten mit bipolaren Störungen, deren manische oder depressive Episode auf Quetiapin angesprochen hat.

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

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

**Dosierung****Erwachsene****Zur Behandlung der Schizophrenie**

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

**Zur Behandlung depressiver Episoden bei bipolaren Störungen**

Quetiapin Hennig® sollte einmal täglich vor dem Schlafengehen eingenommen werden. Die Tagesdosis für die ersten vier Behandlungstage ist: 50 mg Quetiapin (1. Tag), 100 mg Quetiapin (2. Tag), 200 mg Quetiapin (3. Tag) und 300 mg Quetiapin (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 Quetiapin 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 Quetiapin 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 ist, wie bei anderen Antipsychotika, vor allem in der Anfangsphase 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 jüngerer Patienten um 30–50 % niedriger.

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

**Kinder und Jugendliche**

Die Anwendung von Quetiapin Hennig® bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wird nicht empfohlen, da keine Daten vorhanden sind, die die Anwendung in dieser Altersgruppe unterstützen. Die vorhandenen Ergebnisse aus placebokontrollierten 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 Hennig® 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.

**Art der Anwendung**

Quetiapin Hennig® kann 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 Cytochrom-P450-3A4-Hemmern wie HIV-Proteasehemmern, Antimykotika vom Azoltyp, Erythromycin, Clarithromycin und Nefazodon ist kontraindiziert (siehe auch Abschnitt 4.5).

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

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

**Kinder und Jugendliche (10 bis 17 Jahre)**

Die Anwendung von Quetiapin Hennig® bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wird nicht empfohlen, da keine Daten vorhanden sind, die die Anwendung in dieser Altersgruppe unterstützen. Klinische Studien 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 und extrapyramidal-motorische Symptome).



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 Hennig® 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 mit Quetiapin behandelt wurden, kam es unter Quetiapin im Vergleich zu Placebo zu einem vermehrten Auftreten extrapyramidal-motorischer 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 einer Behandlung 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. Daher sollten bei Behandlung von depressiven Erkrankungen (Episoden einer Major Depression) die gleichen Vorsichtsmaßnahmen eingehalten werden wie bei der Behandlung von anderen psychiatrischen Erkrankungen.

Bei Patienten mit suizidalem Verhalten in der Anamnese oder solchen, die vor der Therapie ausgeprägte Suizidabsichten hatten, ist das Risiko für die Auslösung von Suizidgedanken oder -versuchen erhöht. Sie sollten daher während der Behandlung besonders sorgfältig überwacht werden. Eine Meta-Analyse von Placebo-kontrollierten klinischen Studien zur Anwendung von Antidepressiva bei Erwachsenen mit psychiatrischen Störungen zeigte für Patienten unter 25 Jahren, die Antidepressiva einnahmen, ein erhöhtes Risiko für suizidales Verhalten im Vergleich zu Placebo.

Die Arzneimitteltherapie sollte mit einer engmaschigen Überwachung der Patienten,

vor allem der Patienten mit hohem Suizidrisiko, insbesondere zu Beginn der Behandlung und nach Dosisanpassungen einhergehen. Patienten (und deren Betreuer) sind auf die Notwendigkeit einer Überwachung hinsichtlich jeder klinischen Verschlechterung, des Auftretens von suizidalem Verhalten oder Suizidgedanken und ungewöhnlicher Verhaltensänderungen hinzuweisen. Sie sollten unverzüglich ärztlichen Rat einholen, wenn derartige Symptome auftreten.

In Placebo-kontrollierten klinischen Kurzzeitstudien mit Patienten mit schweren depressiven Episoden 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%).

#### Extrapyramidal-motorische Symptome

In Placebo-kontrollierten klinischen Prüfungen zeigte Quetiapin bei erwachsenen Patienten mit bipolarer Störung, die aufgrund schwerer depressiver Episoden behandelt wurden, im Vergleich zur Placebo-Behandlung eine erhöhte Inzidenz von extrapyramidal-motorischen 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 Hennig® abzusetzen. Nach dem Beenden 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 überwiegend von leichter bis mittelschwerer Intensität. Patienten mit bipolarer Depression, die unter Somnolenz mit schwerer Intensität leiden, 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.

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.

#### Herz-Kreislauf-System

Quetiapin sollte mit Vorsicht bei Patienten mit bekannten kardiovaskulären oder zerebrovaskulären Erkrankungen oder anderen Störungen, die für Hypotonie anfällig machen, angewendet werden. Quetiapin kann vor allem während der initialen Dosistitriationsphase eine orthostatische Hypotonie auslösen, daher sollte in solchen Fällen eine Reduzierung der Dosis oder eine langsamere Dosisanpassung in Erwägung gezogen werden. Bei Patienten mit bestehenden kardiovaskulären Erkrankungen kann eine langsamere Dosisanpassung in Betracht gezogen werden.

#### Krampfanfälle

In kontrollierten klinischen Prüfungen gab es keinen Unterschied in der Inzidenz von Krampfanfällen zwischen mit Quetiapin oder mit Placebo behandelten Patienten. 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 geeignete medizinische Behandlung eingeleitet werden.

#### Schwere Neutropenie

Über schwere Neutropenie (Wert für neutrophile Granulozyten  $< 0,5 \times 10^9/l$ ) wurde gelegentlich im Rahmen von klinischen Studien mit Quetiapin berichtet. Die meisten Fälle von schwerer Neutropenie traten innerhalb der ersten Behandlungsmonate mit Quetiapin auf. Es gab keine ersichtliche Abhängigkeit von der Dosis.

In Anwendungsbeobachtungen nach Markteinführung gingen Leukopenie und/oder Neutropenie nach Beendigung der Therapie mit Quetiapin zurück. Mögliche Risikofaktoren für Neutropenie sind eine vorbestehende niedrige Anzahl weißer Blutzellen (White 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).

#### Interaktionen

Siehe auch Abschnitt 4.5.

Bei gleichzeitiger Einnahme von Quetiapin und stark leberenzyminduzierenden Sub-



stanzen wie Carbamazepin oder Phenytoin wird die Plasmakonzentration von Quetiapin erheblich verringert, was die Wirksamkeit der Behandlung mit Quetiapin Hennig® 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.

#### Risiko für den Stoffwechsel

Angesichts der in klinischen Studien beobachteten Änderungen des Gewichts, des Blutzuckerspiegels (siehe Hyperglykämie) und der Lipide, kann es bei Patienten (einschließlich der Patienten mit normalen Ausgangswerten) möglicherweise zu Verschlechterungen ihres Stoffwechsel-Risikoprofils kommen, die in angemessener Weise klinisch behandelt werden sollten (siehe auch Abschnitt 4.8).

#### 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 allen Antipsychotika ist Vorsicht geboten, wenn Quetiapin Hennig® bei Patienten mit Herz-Kreislauf Erkrankungen oder mit einer QT-Verlängerung in der Familienanamnese verordnet wird. Vorsicht ist auch geboten, wenn Quetiapin Hennig® 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).

#### 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-assoziierten Psychose

Quetiapin ist nicht für die Behandlung von Demenz-assoziierten 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 Hennig® 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 Placebokontrollierten Quetiapin-Studien in der gleichen Patientenpopulation (n = 710; mittleres Alter: 83; 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 Aspirationspneu-

monie besteht, mit Vorsicht angewendet 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 Hennig® identifiziert und Präventivmaßnahmen ergriffen werden.

#### Zusätzliche Information

Die Daten zu 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 Hennig® Filmtabletten enthalten 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 Hennig® nur 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 Hennig® 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 Arznei-





mitteln behandelt werden, die Leberenzyme induzieren, sollte die Behandlung mit Quetiapin Hennig® nur begonnen werden, wenn der behandelnde Arzt entscheidet, dass der mögliche Nutzen einer Behandlung mit Quetiapin Hennig® größer ist als das Risiko des Absetzens des leberenzym-induzierenden 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 Anwendung 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 und Haloperidol nicht signifikant verändert. Die gleichzeitige Anwendung von Quetiapin und Thioridazin führte zu einem Anstieg der Quetiapin-clearance um ca. 70 %.

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

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

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 beide Präparate 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 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Quetiapin in der Schwangerschaft beim Menschen sind nicht belegt. Tierexperimentelle Untersuchungen ergaben bisher keine Hinweise auf schädigende Wirkungen, wobei mögliche Wirkungen auf das fetale Auge

nicht untersucht wurden. Quetiapin Hennig® sollte daher in der Schwangerschaft nur dann angewendet werden, wenn der Nutzen die möglichen Risiken rechtfertigt. Neonatale Entzugssymptome wurden nach Schwangerschaften, in denen Quetiapin angewendet wurde, beobachtet.

Neugeborene, die während des dritten Trimenons der Schwangerschaft gegenüber Antipsychotika (einschließlich Quetiapin) exponiert sind, sind durch Nebenwirkungen einschließlich extrapyramidalen Symptomen 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

Es wurden Fallberichte publiziert, nach denen Quetiapin in die Muttermilch übertritt. Das Ausmaß des Übergangs in die Muttermilch war jedoch nicht konsistent. Stillenden Müttern sollte daher geraten werden, während der Behandlung mit Quetiapin nicht zu stillen.

#### 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 Arzneimittel bekannt ist.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten berichteten unerwünschten Wirkungen mit Quetiapin sind Somnolenz, Schwindel, Mundtrockenheit, milde Asthenie, Obstipation, Tachykardie, orthostatische Hypotonie und Dyspepsie.

Wie bei anderen Antipsychotika wurden Gewichtszunahme, Synkope, malignes neuroleptisches Syndrom, Leukopenie, Neutropenie und periphere Ödeme mit Quetiapin in Verbindung gebracht.

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

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1000$  bis  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10000$  bis  $< 1/1000$ ), sehr selten ( $< 1/10000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

#### Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Häufig: Leukopenie<sup>1</sup>

Gelegentlich: Eosinophilie, Thrombozytopenie, Anämie

Selten: Agranulozytose<sup>29</sup>

Unbekannt: Neutropenie<sup>1</sup>

#### Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Hypersensibilität

Sehr selten: Anaphylaktische Reaktionen<sup>6</sup>

#### Endokrine Erkrankungen

Häufig: Hyperprolaktinämie<sup>16</sup>; Abnahme des Gesamt-T4<sup>25</sup>, Abnahme des freien T4<sup>25</sup>, Abnahme des Gesamt-T3<sup>25</sup>; Zunahme des TSH<sup>25</sup>

Gelegentlich: Abnahme des freien T3<sup>25</sup>, Hypothyreose<sup>22</sup>

Sehr selten: Unangemessene Sekretion des antidiuretischen Hormons

#### Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Gesteigerter Appetit

Gelegentlich: Hyponatriämie<sup>20</sup>

Sehr selten: Diabetes mellitus<sup>1, 5, 6</sup>

#### Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Anormale Träume und Alpträume, Suizidgedanken und suizidales Verhalten<sup>21</sup>

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

#### Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Schwindel<sup>4, 17</sup>, Somnolenz<sup>2, 17</sup>, Kopfschmerzen

Häufig: Synkope<sup>4, 17</sup>, Extrapyramidal-motorische Symptome<sup>1, 22</sup>, Dysarthrie

Gelegentlich: Krampfanfälle<sup>1</sup>, Syndrom der unruhigen Beine (Restless Legs Syndrom), Spätdyskinesie<sup>1, 6</sup>

#### Augenerkrankungen

Häufig: Verschwommenes Sehen

#### Herzerkrankungen

Häufig: Tachykardie<sup>4</sup>, Palpitationen<sup>24</sup>

#### Gefäßerkrankungen

Häufig: Orthostatische Hypotonie<sup>4, 17</sup>

Selten: Thromboembolien (einschließlich Lungenembolie und tiefer Venenthrombose)<sup>1</sup>

#### Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Rhinitis, Dyspnoe<sup>24</sup>

#### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Mundtrockenheit

Häufig: Obstipation, Dyspepsie, Erbrechen<sup>26</sup>

Gelegentlich: Dysphagie<sup>8</sup>

#### Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: Gelbsucht<sup>6</sup>, Hepatitis<sup>6</sup>

#### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr selten: Angioödem<sup>6</sup>, Stevens-Johnson-Syndrom<sup>6</sup>

#### Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Sehr selten: Rhabdomyolyse

**Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen**

Nicht bekannt: Arzneimittelentzugssyndrom des Neugeborenen (siehe 4.6)

**Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse**

Gelegentlich: Sexuelle Dysfunktion

Selten: Priapismus, Galaktorrhö, Schwellung der Brust, Menstruationsstörungen

**Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort**

Sehr häufig: Absetzsymptome (beim Beenden der Behandlung)<sup>1, 10</sup>

Häufig: leichte Asthenie, periphere Ödeme, Gereiztheit, Pyrexie

Selten: Malignes neuroleptisches Syndrom<sup>1</sup>, Hypothermie

**Untersuchungen**

Sehr häufig Erhöhung der Serumtriglyceridspiegel<sup>11</sup>, Erhöhung des Gesamtcholesterins (überwiegend LDL-Cholesterin)<sup>12</sup>, Abnahme des HDL-Cholesterins<sup>18</sup>, Gewichtszunahme<sup>9</sup>, Abnahme des Hämoglobins<sup>23</sup>

Häufig: Erhöhung der Serumtransaminasen (ALT, AST)<sup>3</sup>, Verringerung der neutrophilen Granulozyten, Erhöhung der Blutzuckerspiegel auf ein hyperglykämisches Niveau<sup>7</sup>

Gelegentlich: Erhöhung der gamma-GT-Spiegel<sup>3</sup>, Verringerung der Blutplättchenzahl<sup>14</sup>, QT-Verlängerung<sup>1, 13, 19</sup>

Selten: Erhöhung der Blutkreatinphosphokinase<sup>15</sup>

<sup>1</sup> Siehe Abschnitt 4.4

<sup>2</sup> Es kann Schläfrigkeit auftreten, gewöhnlich während der ersten zwei Behandlungswochen, die aber im Allgemeinen bei fortgesetzter Einnahme von Quetiapin vorübergeht.

<sup>3</sup> Bei einigen Patienten wurde während der Therapie mit Quetiapin ein asymptomatischer Anstieg der Serumtransaminasen ALT (GPT) und AST (GOT) oder des Gamma-GT-Spiegels (von Normalwerten auf  $> 3 \times \text{ULN}$  zu einem beliebigen Zeitpunkt) beobachtet. Dieser Anstieg war gewöhnlich bei fortgesetzter Behandlung mit Quetiapin reversibel.

<sup>4</sup> Wie andere Antipsychotika, die die alpha-1-adrenerge Rezeptoren blockieren, kann Quetiapin besonders während der initialen Dosisanpassung (siehe Abschnitt 4.4) häufig eine orthostatische Hypotonie auslösen, die mit Schwindelgefühl, Tachykardie und bei einigen Patienten mit Synkopen einhergeht (siehe Abschnitt 4.4).

<sup>5</sup> Verschlechterung eines bestehenden Diabetes wurde sehr selten berichtet.

<sup>6</sup> Berechnungsgrundlage der Häufigkeit dieser unerwünschten Ereignisse sind nur „post-marketing“-Daten.

<sup>7</sup> Nüchtern-Blutzuckerspiegel  $\geq 126 \text{ mg/dl}$  ( $\geq 7 \text{ mmol/l}$ ) oder ein nicht-nüchtern Blutzuckerspiegel  $\geq 200 \text{ mg/dl}$  ( $\geq 11,1 \text{ mmol/l}$ ) bei mindestens einem Fall.

<sup>8</sup> Eine Erhöhung der Dysphagie-Rate unter Quetiapin im Vergleich zu Placebo wurde nur in klinischen Studien zur bipolaren Depression beobachtet.

<sup>9</sup> Basierend auf einer  $> 7\%$ igen Erhöhung des Körpergewichts bezogen auf den Ausgangswert zu Therapiebeginn. Tritt vorwiegend in den ersten Behandlungswochen bei Erwachsenen auf.

<sup>10</sup> In akut Placebo-kontrollierten 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.

<sup>11</sup> Triglyceride  $\geq 200 \text{ mg/dl}$  ( $\geq 2,258 \text{ mmol/l}$ ) (Patienten  $\geq 18$  Jahre) oder  $\geq 150 \text{ mg/dl}$  ( $\geq 1,694 \text{ mmol/l}$ ) (Patienten  $< 18$  Jahre) bei mindestens einem Ereignis.

<sup>12</sup> Cholesterin  $\geq 240 \text{ mg/dl}$  ( $\geq 6,2064 \text{ mmol/l}$ ) (Patienten  $\geq 18$  Jahre) oder  $\geq 200 \text{ mg/dl}$  ( $\geq 5,172 \text{ mmol/l}$ ) (Patienten  $< 18$  Jahre) bei mindestens einem Ereignis. Eine Erhöhung des LDL-Cholesterins um  $\geq 30 \text{ mg/dl}$  ( $\geq 0,769 \text{ mmol/l}$ ) wurde sehr häufig beobachtet. Bei Patienten mit dieser Erhöhung betrug die Änderung im Mittel  $41,7 \text{ mg/dl}$  ( $\geq 1,07 \text{ mmol/l}$ ).

<sup>13</sup> Siehe unten.

<sup>14</sup> Blutplättchen  $\leq 100 \times 10^9/l$  bei wenigstens einem Ereignis.

<sup>15</sup> Basierend auf Nebenwirkungsberichten aus klinischen Studien über eine Erhöhung der Blutkreatinphosphokinase, die nicht mit einem malignen neuroleptischen Syndrom in Verbindung gebracht wurde.

<sup>16</sup> Prolaktinspiegel (Patienten  $> 18$  Jahre):  $> 20 \text{ Mikrogramm/l}$  ( $> 869,56 \text{ pmol/l}$ ) bei Männern;  $> 30 \text{ Mikrogramm/l}$  ( $> 1304,34 \text{ pmol/l}$ ) bei Frauen zu irgendeiner Zeit.

<sup>17</sup> Kann zu Stürzen führen.

<sup>18</sup> HDL-Cholesterin:  $< 40 \text{ mg/dl}$  ( $1,025 \text{ mmol/l}$ ) bei Männern;  $< 50 \text{ mg/dl}$  ( $1,282 \text{ mmol/l}$ ) bei Frauen bei mindestens einer Messung.

<sup>19</sup> Inzidenz von Patienten mit einer QTc-Veränderung von  $< 450 \text{ ms}$  zu  $\geq 450 \text{ ms}$  und einer Erhöhung um  $\geq 30 \text{ ms}$ . In Placebo-kontrollierten 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.

<sup>20</sup> Änderung von  $> 132 \text{ mmol/l}$  zu  $\leq 132 \text{ mmol/l}$  bei mindestens einer Messung.

<sup>21</sup> 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).

<sup>22</sup> Siehe Abschnitt 5.1

<sup>23</sup> 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  $\leq 13 \text{ g/dl}$  ( $8,07 \text{ mmol/l}$ ) bei Männern und auf

$\leq 12 \text{ g/dl}$  ( $7,45 \text{ mmol/l}$ ) bei Frauen beobachtet. Bei diesen Patienten betrug die zu den verschiedenen Messzeitpunkten bestimmte mittlere Abnahme des Hämoglobins maximal  $1,50 \text{ g/dl}$ .

<sup>24</sup> Diese Berichte traten häufig im Zusammenhang mit Tachykardie, Schwindel, orthostatischer Hypotonie und/oder einer zugrundeliegenden Herz- oder Atemwegserkrankung auf.

<sup>25</sup> 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 definiert als  $< 0,8 \times \text{LLN}$  (pmol/l) und eine Änderung des TSH als  $> 5 \text{ mIU/l}$ .

<sup>26</sup> Basierend auf der erhöhten Anzahl von Fällen mit Erbrechen bei älteren Patienten ( $\geq 65$  Jahre).

<sup>27</sup> Änderung der neutrophilen Granulozyten von  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  bei Baseline auf  $< 0,5 \times 10^9/l$  zu den verschiedenen Messzeitpunkten während der Behandlung.

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 (10 bis 17 Jahre)**

Bei Kindern und Jugendlichen sollte mit den gleichen Nebenwirkungen wie bei Erwachsenen gerechnet werden. Im Folgenden sind die Nebenwirkungen zusammengefasst, die bei Kindern und Jugendlichen (10–17 Jahre) 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 ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1000$  bis  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10000$  bis  $< 1/1000$ ), sehr selten ( $< 1/10000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

**Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen**

Sehr häufig: Appetitzunahme

**Untersuchungen**

Sehr häufig: Erhöhtes Prolaktin<sup>1</sup>, erhöhter Blutdruck<sup>2</sup>

**Erkrankungen des Nervensystems**

Sehr häufig: Extrapiramidalmotorische Symptome<sup>3</sup>

**Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort**

Häufig: Reizbarkeit<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Prolaktinspiegel (Patienten  $< 18$  Jahre):  $> 20 \text{ Mikrogramm/l}$  ( $> 869,56 \text{ pmol/l}$ ) Männer;  $> 26 \text{ Mikrogramm/l}$  ( $> 1130,428 \text{ pmol/l}$ ) Frauen zu irgendeiner Zeit. Bei weniger als 1 % der Patienten kam es zu einem Anstieg des Prolaktinspiegels auf  $> 100 \text{ Mikrogramm/l}$ .

<sup>2</sup> Grundlage hierfür sind Veränderungen auf Werte oberhalb einer klinisch signifi-



kanten Schwelle (nach Kriterien des National Institute of Health) oder eine Zunahme um > 20 mm Hg beim systolischen bzw. > 10 mm Hg beim diastolischen Blutdruck, gemessen zu irgendeinem Zeitpunkt in zwei placebokontrollierten Akutstudien (3–6 Wochen) mit Kindern und Jugendlichen.

<sup>3</sup> Siehe 5.1.

<sup>4</sup> Anmerkung: Die Häufigkeit stimmt mit der bei Erwachsenen beobachteten überein, aber Reizbarkeit kann bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu Erwachsenen mit unterschiedlichen klinischen Folgen einhergehen.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

#### 4.5 Überdosierung

Im Allgemeinen bestand die Symptomatik in einer Verstärkung der bekannten pharmakologischen Wirkungen der Substanz, d. h. Benommenheit und Sedierung, Tachykardie und Hypotonie.

Aus klinischen Prüfungen liegt ein Bericht einer akuten Überdosierung mit tödlichem Ausgang bei Einnahme von 13,6 g Quetiapin vor. Nach Markteinführung traten nach Überdosierung bis zu 6 g Quetiapin Todesfälle auf. Im Gegensatz hierzu überlebten Patienten Überdosierungen von bis zu 30 g Quetiapin.

Nach Markteinführung wurde berichtet, dass Überdosierungen mit ausschließlich Quetiapin einen tödlichen Ausgang nahmen oder im Koma endeten. Darüber hinaus wurden die folgenden Ereignisse in Zusammenhang mit einer Überdosierung von Quetiapin in der Monotherapie berichtet: Verlängerung des QT-Intervalls, Krampfanfälle, Status Epilepticus, Rhabdomyolyse, Atemdepression, Harnretention, Verwirrtheit, Delirium und/oder Agitiertheit.

Patienten mit vorhandenen schweren Herz-Kreislauf-Erkrankungen können ein erhöhtes Risiko für die Auswirkungen einer Überdosierung aufweisen (siehe Abschnitt 4.4, Herz-Kreislauf-System).

#### Behandlung einer Überdosierung

Es gibt kein spezifisches Antidot gegen Quetiapin. In schwerwiegenden Fällen sollte die Möglichkeit der Beteiligung mehrerer Arzneimittel berücksichtigt werden. Intensivmedizinische Maßnahmen werden empfohlen, dazu gehören das Öffnen und Freihalten der Atemwege, die Sicherstellung adäquater Sauerstoffversorgung und Ventilation sowie die Überwachung und Unterstützung des kardiovaskulären Systems. 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; Antipsychotika; Diazepine, Oxazepine, Thiazepine und Oxepine  
ATC-Code: N05AH04

##### Wirkmechanismus

Quetiapin ist eine atypische antipsychotisch wirksame Substanz. Quetiapin und der aktive menschliche Plasmametabolit N-Desalkylquetiapin interagieren mit einem breiten Spektrum von Neurotransmitterrezeptoren. Quetiapin und N-Desalkylquetiapin besitzen Affinität zu zerebralen serotonergen (5HT<sub>2</sub>)- und dopaminergen D<sub>1</sub>- und D<sub>2</sub>-Rezeptoren. Es wird angenommen, dass diese Kombination eines Rezeptorantagonismus mit höherer Selektivität für 5HT<sub>2</sub>- verglichen mit D<sub>2</sub>-Rezeptoren für die klinischen antipsychotischen Eigenschaften und das gering ausgeprägte extrapyramidalmotorische Nebenwirkungsprofil von Quetiapin im Vergleich zu typischen Antipsychotika mitverantwortlich ist. Zusätzlich besitzt N-Desalkylquetiapin eine hohe Affinität zu dem Norepinephrin-Transporter (NET). Quetiapin und N-Desalkylquetiapin haben auch eine hohe Affinität zu histaminergen und alpha-1-adrenergen Rezeptoren und eine weniger ausgeprägte Affinität zu alpha-2-adrenergen-serotonergen 5HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren. Quetiapin hat jedoch keine nennenswerte Affinität zu Muskarin- oder Benzodiazepinrezeptoren.

##### 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 D<sub>2</sub>-Rezeptorblockade.

In präklinischen Prüfungen, die Schlüsse auf extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen ziehen lassen, unterscheidet sich Quetiapin von typischen Antipsychotika und weist ein atypisches Profil auf. Quetiapin führt nach chronischer Gabe nicht zu D<sub>2</sub>-Rezeptorüberempfindlichkeit. Bei Dosen, die eine effektive D<sub>2</sub>-Rezeptorblockade bewirken, ruft Quetiapin nur eine schwach

ausgeprägte Katalepsie hervor. Nach chronischer Anwendung zeigt Quetiapin Selektivität für das limbische System, indem es eine Depolarisationsblockade der mesolimbischen, nicht aber der nigrostriatalen dopaminhaltigen Neuronen hervorruft. Bei Cebusaffen, 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 Filmtabletten 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 Filmtabletten 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 Ansprechrate (definiert als mindestens 50 % Verbesserung im MADRS Gesamtwert bezogen auf den Ausgangswert). Zwischen Patienten, die mit 300 mg und Patienten, die mit 600 mg Quetiapin Filmtabletten behandelt wurden, zeigte sich kein Unterschied in 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 Filmtabletten 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 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 5HT<sub>2</sub>- und D<sub>2</sub>-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 extrapyramidal-motorischer 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 extrapyramidal-motorische 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 extrapyramidal-motorischer 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 extrapyramidal-motorischer 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 extrapyramidal-motorischer 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, extrapyramidal-motorische 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. 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 erhiel-

ten, 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-assoziiert Psychose war die Inzidenz für unerwünschte zerebrovaskuläre Ereignisse pro 100 Patientenjahren bei Patienten unter Quetiapin-Behandlung nicht höher als bei Patienten unter Placebo-Behandlung.

In allen Placebo-kontrollierten Monotherapie-Kurzzeitstudien 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 1,3 % 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, unverblindet, 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 T<sub>3</sub> oder T<sub>4</sub> und des Thyreotropins TSH selten. Die beobachteten Änderungen der Schilddrüsenhormonspiegel waren nicht assoziiert mit einer klinisch symptomatischen Hypothyreose. Die Verringerung des Gesamt- und freien T<sub>4</sub> 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 T<sub>4</sub> 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 schizoaffectiven 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 (10 bis 17 Jahre)**

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 Responderate (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 Ansprechraten.

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

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, extrapyramidalmotorische 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).

**Extrapyramidalmotorische Symptome**

In einer placebokontrollierten Kurzzeitstudie mit Monotherapie bei Jugendlichen (13–17 Jahre) mit Schizophrenie betrug die Gesamthäufigkeit extrapyramidalmotorischer Symptome 12,9 % unter Quetiapin und 5,3 % unter Placebo, wobei die Häufigkeit einzelner Nebenwirkungen (wie z. B. Akathisie, Tremor, extrapyramidalmotorische

Störung, Hypokinesie, Unruhe, psychomotorische Hyperaktivität, Muskelrigidität, Dyskinesie) in keiner der Behandlungsgruppen über 4,1 % lag. In einer placebokontrollierten Kurzzeitstudie mit Monotherapie bei Kindern und Jugendlichen (10–17 Jahre) mit bipolarer Manie betrug die Gesamthäufigkeit extrapyramidalmotorischer Symptome 3,6 % unter Quetiapin und 1,1 % unter Placebo. In einer offenen Langzeitstudie zu Schizophrenie und bipolarer Manie betrug die Gesamthäufigkeit der unter Therapie aufgetretenen EPS 10 %.

**Gewichtszunahme**

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

**Suizid/Suizidgedanken oder klinische Verschlechterung**

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

**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 ist linear über den zugelassenen Dosierungsbereich.

**Verteilung**

Die Plasmaproteinbindung von Quetiapin liegt bei etwa 83 %.

**Metabolismus**

Quetiapin wird extensiv in der Leber metabolisiert; nach der Gabe von radioaktiv markiertem Quetiapin werden weniger als 5 % der ursprünglichen Substanz unverändert mit dem Urin oder den Fäzes ausgeschieden.

*In-vitro*-Untersuchungen haben bestätigt, dass in erster Linie das Enzym CYP3A4 für den Metabolismus von Quetiapin über das Cytochrom-P-450-System verantwortlich ist. N-Desalkylquetiapin wird primär über CYP3A4 gebildet und abgebaut.

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

Es wurde festgestellt, dass Quetiapin und einige seiner Metaboliten (inkl. N-Desalkylquetiapin) 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 ca. 12 Stunden. Die mittlere molare Dosisfraktion von freiem Quetiapin und dem aktiven menschlichen Plasmametaboliten N-Desalkylquetiapin beträgt  $< 5\%$  im ausgeschiedenen Urin.

**Spezielle Patientengruppen****Geschlecht:**

Die Pharmakokinetik von Quetiapin ist bei Männern und Frauen gleich.

**Ältere Patienten:**

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 m<sup>2</sup>) 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 (10 bis 17 Jahre):**

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, 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).

Unter Berücksichtigung dieser Befunde muss für den Patienten der Nutzen der Behandlung mit Quetiapin gegen die Risiken abgewogen werden.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:  
 Hypromellose  
 Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat  
 Lactose-Monohydrat  
 Maisstärke  
 Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.)  
 Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]  
 Mikrokristalline Cellulose  
 Talkum  
 Hochdisperses Siliciumdioxid

Filmüberzug:  
 Hypromellose  
 Hypromellose  
 Talkum  
 Titandioxid (E 171)

### 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

Undurchsichtige PVC/Aluminium-Blisterpackungen

Packungsgrößen: 10, 20, 50, 100 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

### HENNIG ARZNEIMITTEL

GmbH & Co. KG  
 Liebigstr. 1-2  
 65439 Flörsheim am Main  
 Deutschland  
 Telefon: 06145/508-0  
 Telefax: 06145/508-140  
 E-Mail: [info@hennig-am.de](mailto:info@hennig-am.de)  
<http://www.hennig-am.de>

## 8. ZULASSUNGSNUMMERN

Quetiapin Hennig® 200 mg:  
 88236.00.00

Quetiapin Hennig® 300 mg:  
 88237.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:  
 14.01.2013

## 10. STAND DER INFORMATION

08/2014

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt