

1. Bezeichnung der Arzneimittel

Quetiapin Heumann retard 50 mg Retardtabletten

Quetiapin Heumann retard 200 mg Retardtabletten

Quetiapin Heumann retard 300 mg Retardtabletten

Quetiapin Heumann retard 400 mg Retardtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Quetiapin Heumann retard 50 mg

Eine Retardtablette enthält 50 mg Quetiapin (als Quetiapinhemifumarat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose 32,6 mg pro Tablette.

Quetiapin Heumann retard 200 mg

Eine Retardtablette enthält 200 mg Quetiapin (als Quetiapinhemifumarat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose 28,4 mg pro Tablette.

Quetiapin Heumann retard 300 mg

Eine Retardtablette enthält 300 mg Quetiapin (als Quetiapinhemifumarat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose 42,6 mg pro Tablette.

Quetiapin Heumann retard 400 mg

Eine Retardtablette enthält 400 mg Quetiapin (als Quetiapinhemifumarat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose 56,8 mg pro Tablette.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Retardtablette

Quetiapin Heumann retard 50 mg

Hellrosa bis rosafarbene, kapselförmige, bikonvexe Retardtabletten.

Quetiapin Heumann retard 200 mg

Gelbe, kapselförmige, bikonvexe Retardtabletten.

Quetiapin Heumann retard 300 mg

Hellgelbe, kapselförmige, bikonvexe Retardtabletten.

Quetiapin Heumann retard 400 mg

Weiß bis cremefarbene, kapselförmige, bikonvexe Retardtabletten.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Quetiapin Heumann retard ist indiziert zur:

- Behandlung der Schizophrenie, inklusive Prävention gegen einen Rückfall bei stabilen Schizophreniepatienten, die bereits auf Quetiapin Heumann retard eingestellt sind.
- 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.

- Behandlung depressiver Erkrankungen (Episoden einer Major Depression) als Zusatztherapie bei Patienten, die unzureichend auf die Monotherapie mit einem Antidepressivum angesprochen haben (siehe Abschnitt 5.1).

Vor Beginn der Behandlung sollte der behandelnde Arzt das Sicherheitsprofil von Quetiapin Heumann retard abwägen (siehe Abschnitt 4.4).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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

Erwachsene

Zur Behandlung der Schizophrenie und mittelschweren bis schweren manischen Phasen bei bipolaren Störungen

Quetiapin Heumann retard sollte mindestens 1 Stunde vor einer Mahlzeit eingenommen werden. Zu Behandlungsbeginn beträgt die Tagesdosis 300 mg Quetiapin am 1. Tag und 600 mg Quetiapin am 2. Tag. Die empfohlene Tagesdosis beträgt 600 mg Quetiapin. In medizinisch begründeten Fällen kann die Tagesdosis jedoch auf 800 mg Quetiapin erhöht werden. Die Dosis sollte innerhalb des effektiven Dosisbereichs von 400 mg bis 800 mg Quetiapin pro Tag eingestellt werden, je nach Ansprechen des Patienten und der Verträglichkeit. Für die Erhaltungstherapie bei Schizophrenie ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Zur Behandlung depressiver Episoden bei bipolaren Störungen

Quetiapin Heumann retard sollte 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. 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 Heumann retard zur akuten Behandlung der bipolaren Störung angesprochen haben, die Behandlung mit gleicher Dosis, eingenommen vor dem Schlafengehen, fortsetzen. Die Quetiapin Heumann retard Dosis kann, je nach individuellem Ansprechen des Patienten und der Verträglichkeit, zwischen 300 und 800 mg täglich liegen. Es ist wichtig, dass die niedrigste wirksame Dosis zur Erhaltungstherapie angewendet wird.

Zur Zusatztherapie bei depressiven Erkrankungen (Episoden einer Major Depression)

Quetiapin Heumann retard sollte vor dem Schlafengehen eingenommen werden. Zu Behandlungsbeginn beträgt die Tagesdosis 50 mg am 1. und 2. Tag und 150 mg am 3. und 4. Tag.

In Kurzzeitstudien zur Zusatztherapie zeigte sich eine antidepressive Wirkung bei 150 mg und 300 mg Quetiapin täglich (mit Amitriptylin, Bupropion, Citalopram, Duloxetine, Escitalopram, Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin und Venlafaxin, siehe Abschnitt 5.1) und bei 50 mg Quetiapin täglich in Kurzzeitstudien zur Monotherapie. Bei höheren Dosen besteht ein erhöhtes Nebenwirkungsrisiko. Daher sollte der behandelnde Arzt sicherstellen, dass zur Therapie die niedrigste wirksame Dosis, beginnend mit 50 mg Quetiapin täglich, angewendet wird. Ob eine Erhöhung der Dosis von 150 mg auf 300 mg Quetiapin täglich notwendig ist, sollte für jeden Patienten individuell entschieden werden.

Umstellung von Quetiapin Heumann Filmtabletten (schnellfreisetzende Tabletten)

Für eine einfachere Dosierung können Patienten, die zurzeit mit mehrfachen Dosen der schnell-freisetzenden Quetiapin Heumann Filmtabletten behandelt werden, auf Quetiapin Heumann retard umgestellt werden. Die Tagesgesamtdosis ist äquivalent und wird 1-mal täglich eingenommen. Eine individuelle Dosisanpassung kann erforderlich sein.

Ältere Patienten

Bei der Behandlung älterer Patienten mit Quetiapin Heumann retard ist, wie bei anderen Antipsychotika und Antidepressiva, vor allem in der initialen Behandlungsphase Vorsicht geboten. Es kann erforderlich sein, die Dosisanpassung von Quetiapin Heumann retard 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. Bei älteren Patienten sollte die Anfangsdosis 50 mg Quetiapin pro Tag betragen. Je nach individuellem Ansprechen des Patienten und der Verträglichkeit kann die Dosis in Schritten von 50 mg Quetiapin pro Tag bis zum Erreichen einer wirksamen Dosis gesteigert werden.

Bei älteren Patienten mit depressiven Erkrankungen (Episoden einer Major Depression) sollte die Dosierung mit 50 mg Quetiapin täglich am 1. Tag bis 3. Tag beginnen, danach auf 100 mg Quetiapin täglich am 4. Tag und auf 150 mg Quetiapin täglich am 8. Tag erhöht werden. Es sollte die niedrigste wirksame Dosis, beginnend mit 50 mg Quetiapin täglich, angewendet werden. Falls, basierend auf der individuellen Beurteilung des einzelnen Patienten, eine Steigerung der Dosis auf 300 mg Quetiapin täglich erforderlich ist, sollte diese nicht vor dem 22. Behandlungstag erfolgen.

Wirksamkeit und Sicherheit wurden bei Patienten über 65 Jahren mit depressiven

Episoden im Rahmen von bipolaren Störungen nicht untersucht.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Eine Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist nicht erforderlich.

Eingeschränkte Leberfunktion

Quetiapin wird extensiv in der Leber metabolisiert. Daher sollte Quetiapin Heumann retard bei Patienten mit bekannten Leberfunktionsstörungen vor allem in der initialen Behandlungsphase mit Vorsicht angewendet werden. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sollte die Anfangsdosis 50 mg Quetiapin pro Tag betragen. Je nach individuellem Ansprechen des Patienten und der Verträglichkeit kann die Dosis in Schritten von 50 mg Quetiapin pro Tag bis zum Erreichen einer wirksamen Dosis gesteigert werden.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Quetiapin Heumann retard 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.

Art der Anwendung

Quetiapin Heumann retard sollte 1-mal täglich eingenommen werden, und zwar nicht zusammen mit einer Mahlzeit. Die Retardtabletten sollen im Ganzen geschluckt und nicht geteilt, zerkaut oder zerkleinert werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

Die gleichzeitige Anwendung von Cytochrom-P-450 - 3A4-Hemmern wie HIV-Proteasehemmern, Antimykotika vom Azoltyp, Erythromycin, Clarithromycin und Nefazodon ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Da Quetiapin Heumann retard zur Behandlung von Schizophrenie, bipolaren Störungen und zur Zusatztherapie bei depressiven Erkrankungen (Episoden einer Major Depression) indiziert ist, sollte beim einzelnen Patienten das Sicherheitsprofil individuell entsprechend der bei ihm gestellten Diagnose und der angewendeten Dosierung berücksichtigt werden.

Die Langzeitwirksamkeit und -sicherheit wurden bei Patienten mit depressiven Erkrankungen (Episoden einer Major Depression) nicht in der Zusatztherapie ausgewertet, allerdings wurden Langzeitwirksamkeit und -sicherheit in der Monotherapie bei erwachsenen Patienten untersucht (siehe Abschnitt 5.1).

Kinder und Jugendliche (10 bis 17 Jahre)

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 Queti-

apin 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) oder andere Folgen bei Kindern und Jugendlichen haben können (extrapyramidale Symptome und Reizbarkeit). 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 Placebo-kontrollierten Studien mit Kindern und Jugendlichen, die aufgrund einer Schizophrenie, einer bipolaren Manie oder einer bipolaren Depression behandelt wurden, kam es unter Quetiapin im Vergleich zu Placebo zu einem vermehrten Auftreten extrapyramidaler Symptome (EPS, siehe Abschnitt 4.8).

Suizid/Suizidgedanken oder klinische Verschlechterung

Depressionen 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 potentielle 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 anderer psychiatrischer 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 psychiatri-

schen 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 %). In klinischen Studien mit Patienten mit depressiven Erkrankungen (Episoden einer Major Depression) betrug die Inzidenz der bei jungen erwachsenen Patienten (jünger als 25 Jahre) beobachteten Suizid-bezogenen Ereignisse 2,1 % (3/144) für Quetiapin und 1,3 % (1/75) für Placebo.

Extrapyramidale Symptome

In Placebo-kontrollierten klinischen Prüfungen zeigte Quetiapin bei erwachsenen Patienten, die aufgrund schwerer depressiver Episoden bei bipolarer Störung und depressiver Erkrankungen (Episoden einer Major Depression) behandelt wurden, im Vergleich zur Placebo-Behandlung eine erhöhte Inzidenz von extrapyramidalen 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 und depressiven Erkrankungen (Episoden einer Major Depression) traten die Symptome normalerweise innerhalb der ersten 3 Behandlungstage auf und waren von leichter bis mittelschwerer Intensität. Patienten mit bipolarer Depression und Patienten mit depressiven Erkrankungen (Episoden einer

Major 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 Dosistitutionsphase 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. 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 in Zusammenhang gebracht worden (siehe Abschnitt 4.8). Zu den klinischen Anzeichen gehören Hyperthermie, Bewusstseinsveränderungen, Muskelrigidität, autonome Instabilität und ein Anstieg der Kreatinphosphokinase-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 gelegentlich in klinischen Prüfungen mit Quetiapin berichtet. Die meisten Fälle von schwerer Neutropenie traten innerhalb der ersten Monate nach Beginn der Behandlung mit Quetiapin auf. Es gab keine erkennbare Abhängigkeit von der Dosis. In Anwendungsbeobachtungen nach Markteinführung traten einige tödliche Fälle auf. Mögliche Risikofaktoren für Neutropenie sind eine vorbestehende niedrige Anzahl weißer Blutkörperchen (White Cell Count – WBC) sowie Arzneimittel-induzierte Neutropenien in der

Vorgeschichte. Allerdings traten einige Fälle bei Patienten ohne vorbestehende Risikofaktoren auf. Quetiapin sollte bei Patienten mit 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).

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

Wechselwirkungen

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 Triglyzeride, 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

Angeichts 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 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).

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, Placebo-kontrollierten 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-kontrollier-

ten Quetiapin-Studien in der gleichen Patientenpopulation (n = 710; mittleres Alter: 83 Jahre; Bereich: 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 Darmverschluss dar. Unter Behandlung mit Quetiapin wurde über Obstipation und Darmverschluss (siehe Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen) berichtet. Dazu zählen auch tödliche Fälle bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für Darmverschluss, einschließlich Patienten, bei denen aufgrund mehrerer gleichzeitig angewendeter Arzneimittel die Darmmotilität herabgesetzt ist, und/oder bei denen keine Information über eine Obstipation vorliegt.

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 Prüfungen und nach Markteinführung wurde über Pankreatitis berichtet. Obwohl von den nach Markteinführung berichteten Fällen nicht alle von Risikofaktoren betroffen waren, wiesen viele Patienten Faktoren auf, von denen bekannt ist, dass sie mit Pankreatitis assoziiert sind, wie z. B. erhöhte Triglyceridwerte (siehe Abschnitt 4.4), Gallensteine und Alkoholkonsum.

Zusätzliche Information

Die Daten über die Anwendung von Quetiapin in Kombination mit Divalproex oder Lithium in 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 Heumann retard Retardtabletten 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 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 gesunden 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 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 (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 mit Lithium und Quetiapin Retardtabletten bei erwachsenen Patienten mit akuter Manie wurde in der Lithium-Add-on-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Add-on-Gruppe eine erhöhte Inzidenz von extrapyramidal assoziierten Ereignissen (insbesondere Tremor), Somnolenz und Gewichtszunahme beobachtet (siehe Abschnitt 5.1).

Die Pharmakokinetik von Natriumvalproat und Quetiapin wurde bei gleichzeitiger Gabe nicht in klinisch relevantem Ausmaß verändert. 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 den Monotherapiegruppen festgestellt.

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

Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Anwendung von Quetiapin und 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

Sicherheit 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 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 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 soll-

<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	
Sehr häufig:	Abnahme des Hämoglobins ²³
Häufig:	Leukopenie ^{1, 29} , Abnahme der neutrophilen Granulozyten, Erhöhung der eosinophilen Granulozyten ²⁸
Gelegentlich:	Thrombozytopenie, Anämie, Abnahme der Blutplättchenzahl ¹⁴
Selten:	Agranulozytose ²⁷
Nicht bekannt:	Neutropenie ¹
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	
Gelegentlich:	Hypersensibilität (einschließlich allergischer Hautreaktionen)
Sehr selten:	anaphylaktische Reaktionen ⁶
<i>Endokrine Erkrankungen</i>	
Häufig:	Hyperprolaktinämie ¹⁶ , Abnahme des Gesamt-T4 ²⁵ , Abnahme des freien T4 ²⁵ , Abnahme des Gesamt-T3 ²⁵ , Zunahme des TSH ²⁵
Gelegentlich:	Abnahme des freien T3 ²⁵ , Hypothyreose ²²
Sehr selten:	unangemessene Sekretion des antidiuretischen Hormons
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	
Sehr häufig:	Erhöhung der Serumtriglyceridspiegel ^{11, 31} , Erhöhung des Gesamtcholesterins (überwiegend LDL-Cholesterin) ^{12, 31} , Abnahme des HDL-Cholesterins ^{18, 31} , Gewichtszunahme ^{9, 31}
Häufig:	gesteigerter Appetit, Erhöhung des Blutzuckerspiegels auf ein hyperglykämisches Niveau ^{7, 31}
Gelegentlich:	Hyponatriämie ²⁰ , Diabetes mellitus ^{1, 5, 6}
Selten:	Metabolisches Syndrom ³⁰
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	
Häufig:	anomale Träume und Albträume, Suizidgedanken und suizidales Verhalten ²¹
Selten:	Somnambulismus und verwandte Reaktionen wie Reden im Schlaf und Schlaf bezogene Essstörungen
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	
Sehr häufig:	Schwindel ^{4, 17} , Somnolenz ^{2, 17} , Kopfschmerzen, extrapyramidale Symptome ^{1, 22}
Häufig:	Dysarthrie
Gelegentlich:	Krampfanfälle ¹ , Syndrom der unruhigen Beine (Restless-Legs-Syndrom), Spätdyskinesie ^{1, 6} , Synkope ^{4, 17}
<i>Herzerkrankungen</i>	
Häufig:	Tachykardie ⁴ , Palpitationen ²⁴
Gelegentlich:	QT-Verlängerung ^{1, 13, 19} , Bradykardie ³³
<i>Augenerkrankungen</i>	
Häufig:	verschommenes Sehen
<i>Gefäßerkrankungen</i>	
Häufig:	orthostatische Hypotonie ^{4, 17}
Selten:	venöse Thromboembolien ¹
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>	
Häufig:	Dyspnoe ²⁴
Gelegentlich:	Rhinitis
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	
Sehr häufig:	Mundtrockenheit
Häufig:	Obstipation, Dyspepsie, Erbrechen ²⁶
Gelegentlich:	Dysphagie ⁸
Selten:	Pankreatitis ¹ , Darmverschluss/Ileus
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>	
Häufig:	Erhöhung der Serumalaninaminotransferasen (ALT) ³ , Erhöhung der Gamma-GT-Spiegel ³
Gelegentlich:	Erhöhung der Serumaspartataminotransferasen (AST) ³
Selten:	Gelbsucht ⁶ , Hepatitis
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	
Sehr selten:	Angioödem ⁶ , Stevens-Johnson-Syndrom ⁶
Nicht bekannt:	Toxische epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>	
Sehr selten:	Rhabdomyolyse
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>	
Gelegentlich:	Harnretention
<i>Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen</i>	

ten 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 Autofahren 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, Absetzsymptome (beim Beenden der Behandlung), Erhöhung der Serumtriglyceridspiegel, Erhöhung des Gesamtcholesterins (überwiegend LDL-Cholesterin), Abnahme des HDL-Cholesterins, Gewichtszunahme, verringerter Hämoglobinswert und extrapyramidale Symptome.

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen, die mit einer Quetiapin-Therapie in Verbindung gebracht werden, sind gemäß dem vom Council for International Organizations 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 ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe nebenstehende Tabelle

Es wurde über Fälle von Verlängerungen des QT-Intervalls, ventrikulären Arrhythmien, plötzlichen Todesfällen ungeklärter Ursache, Herzstillstand und Torsades 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 zusammengestellt, 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 ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis

Fortsetzung auf Seite 6

Fortsetzung Tabelle

Nicht bekannt:	Arzneimittelentzugssyndrom des Neugeborenen ³²
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) ^{1, 10}
Häufig:	milde Asthenie, periphere Ödeme, Gereiztheit, Pyrexie
Selten:	malignes neuroleptisches Syndrom ¹ , Hypothermie
Untersuchungen	
Selten:	Erhöhung der Blutkreatinphosphokinase ¹⁵

(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 (Änderung von einem normalen Ausgangswert zu einem Wert größer als das 3fache des oberen Grenzwertes des Normalbereichs [ULN] zu den verschiedenen Messzeitpunkten) der Serumtransaminasen ALT (GPT) und AST (GOT) 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 (siehe Abschnitt 4.4) häufig eine orthostatische Hypotonie auslösen, die mit Schwindel, Tachykardie und bei einigen Patienten mit Synkopen einhergeht.

(5) Über eine Verschlechterung eines bestehenden Diabetes wurde sehr selten berichtet.

(6) Berechnungsgrundlage der Häufigkeit dieser unerwünschten Ereignisse ist die „post-marketing“-Datenbank der schnellfreisetzen Formulierungen von Quetiapin.

(7) Nüchtern-Blutzuckerspiegel ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l) oder ein Nicht-nüchtern-Blutzuckerspiegel ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) in mindestens einem Fall.

(8) Eine Erhöhung der Dysphagie-Rate unter Quetiapin im Vergleich zu Placebo wurde nur in klinischen Studien zur bipolaren Depression beobachtet.

(9) Basierend auf einer $> 7\%$ igen Erhöhung des Körpergewichts bezogen auf den Ausgangswert zu Therapiebeginn. Tritt hauptsächlich bei Erwachsenen während der ersten Behandlungswochen auf.

(10) In akut Placebo-kontrollierten Monotherapiestudien mit Bewertung von Symptomen bei Therapiebeendigung, wurden die folgenden Absetzsymptome am häufigsten beobachtet: Schlaflosigkeit, Übelkeit, Kopfschmerzen, Diarrhö, Erbrechen, Schwindel und Gereiztheit. Die Inzidenz dieser Reaktionen hat 1 Woche nach Behandlungsende signifikant nachgelassen.

(11) Triglyzeride ≥ 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 einem Ereignis.

(12) Cholesterin ≥ 240 mg/dl ($\geq 6,2064$ mmol/l) (Patienten ≥ 18 Jahre) oder ≥ 200 mg/dl ($\geq 5,172$ mmol/l) (Patienten < 18 Jahre) bei mindestens einem Ereignis. 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).

(13) Siehe unten.

(14) Blutplättchen $\leq 100 \times 10^9/l$ bei wenigstens einem Ereignis.

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

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

(17) Kann zu Stürzen führen.

(18) HDL-Cholesterin: < 40 mg/dl ($1,025$ mmol/l) bei Männern; < 50 mg/dl ($1,282$ mmol/l) bei Frauen zu irgendeiner Zeit.

(19) Inzidenz von Patienten mit einer QTc-Verlängerung von < 450 ms zu ≥ 450 ms und einer Erhöhung um ≥ 30 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.

(20) Änderung von > 132 mmol/l auf ≤ 132 mmol/l bei mindestens einer Messung.

(21) Es wurde über Fälle von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten während einer Therapie mit Quetiapin oder kurz nach Beendigung der Therapie berichtet (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

(22) Siehe Abschnitt 5.1.

(23) Bei 11 % aller in klinischen Studien (einschließlich der Studien mit der Möglichkeit einer offenen Anschlussbehandlung „open label extension“) mit Quetiapin behandelten Patienten wurde zu mindestens einem Messzeitpunkt eine Abnahme des Hämoglobins auf ≤ 13 g/dl ($8,07$ mmol/l) bei Männern und auf ≤ 12 g/dl ($7,45$ mmol/l) bei Frauen beobachtet. Bei diesen Patienten betrug die zu den verschiedenen Messzeitpunkten bestimmte mittlere Abnahme des Hämoglobins maximal $1,50$ g/dl.

(24) Diese Berichte traten häufig in Zusammenhang mit Tachykardie, Schwindel, orthostatischer Hypotonie und/oder einer zugrundeliegenden Herz- oder Atemwegserkrankung auf.

(25) Basierend auf allen Änderungen von einem normalen Ausgangswert zu einem potentiell klinisch relevanten Wert, die zu den verschiedenen Messzeitpunkten nach Bestimmung des Ausgangswertes in allen Studien beobachtet wurden. Änderungen des Gesamt-T4, des

Fortsetzung auf Seite 7

$< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Endokrine Erkrankungen	
Sehr häufig:	erhöhte Prolaktinwerte ¹
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig:	Appetitzunahme
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig:	Synkope
Gefäßerkrankungen	
Sehr häufig:	erhöhter Blutdruck ²
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Häufig:	Rhinitis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig:	Erbrechen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig:	Reizbarkeit ³

(1) Prolaktinspiegel (Patienten < 18 Jahre):
 > 20 Mikrogramm/l ($> 869,56$ pmol/l) Männer;
 > 26 Mikrogramm/l ($> 1.130,428$ pmol/l) Frauen zu irgendeiner Zeit. Bei weniger als 1 % der Patienten kam es zu einem Anstieg des Prolaktinspiegels auf > 100 Mikrogramm/l.

(2) Grundlage hierfür sind Veränderungen auf Werte oberhalb einer klinisch signifikanten Schwelle (nach Kriterien des National Institute of Health) oder eine Zunahme um > 20 mmHg beim systolischen bzw. > 10 mmHg beim diastolischen Blutdruck, gemessen zu irgendeinem Zeitpunkt in zwei Placebo-kontrollierten 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.

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, 53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

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

Überdosierungen können zu Verlängerung des QT-Intervalls, Krampfanfällen, Status epilepticus, Rhabdomyolyse, Atemdepres-

Fortsetzung Tabelle

- freien T4, des Gesamt-T3 und des freien T3 sind zu jeder Zeit definiert als $< 0,8 \times \text{LLN}$ (pmol/l) und eine Änderung des TSH als $> 5 \text{ mIU/l}$.
- (26) Basierend auf einer erhöhten Anzahl von Fällen mit Erbrechen bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre).
- (27) Basierend auf Änderung der neutrophilen Granulozyten von $\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$ als Ausgangswert auf $< 0,5 \times 10^9/\text{l}$ zu den verschiedenen Messzeitpunkten während der Behandlung und basierend auf Patienten mit schwerer Neutropenie ($< 0,5 \times 10^9/\text{l}$) und Infektion während aller klinischer Studien mit Quetiapin (siehe Abschnitt 4.4).
- (28) Basierend auf allen Änderungen von einem normalen Ausgangswert zu einem potentiell klinisch relevanten Wert, die zu den verschiedenen Messzeitpunkten nach Bestimmung des Ausgangswertes in allen Studien beobachtet wurden. Änderungen der eosinophilen Granulozyten sind zu allen Zeitpunkten definiert als $> 1 \times 10^9 \text{ Zellen/l}$.
- (29) Basierend auf allen Änderungen von einem normalen Ausgangswert zu einem potentiell klinisch relevanten Wert, die zu den verschiedenen Messzeitpunkten nach Bestimmung des Ausgangswertes in allen Studien beobachtet wurden. Änderungen der Leukozyten sind zu allen Zeitpunkten definiert als $\leq 3 \times 10^9 \text{ Zellen/l}$.
- (30) Basierend auf Berichten aus allen klinischen Studien mit Quetiapin über das unerwünschte Ereignis metabolisches Syndrom.
- (31) Bei einigen Patienten wurde in klinischen Studien eine Verschlechterung von mehr als einem der metabolischen Faktoren Gewicht, Blutzucker und Lipide beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).
- (32) Siehe Abschnitt 4.6.
- (33) Kann bei Behandlungsbeginn oder kurz danach auftreten und mit Hypotonie und/oder Synkope einhergehen. Die Häufigkeitsangabe basiert auf Nebenwirkungsberichten über Bradykardie und hiermit in Zusammenhang stehenden Ereignissen aus allen klinischen Studien mit Quetiapin.

sion, Harnretention, Verwirrtheit, Delirium und/oder Agitiertheit, Koma und Tod führen.

Patienten mit vorhandenen schweren Herz-Kreislauf-Erkrankungen können ein erhöhtes Risiko für Überdosierungserscheinungen 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 überprüft 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.

Veröffentlichter Literatur zufolge können Patienten mit Delirium und Agitiertheit und einem eindeutigen anticholinergen Syndrom (unter kontinuierlichen EKG-Überwachung) mit 1–2 mg Physostigmin behandelt werden. Als Standardtherapie wird diese Behandlung aufgrund des potenziell negativen Effektes von Physostigmin auf die Erregungsleitung des Herzens nicht empfohlen. Eine Behandlung mit Physostigmin kann in Betracht gezogen werden, wenn es keine Abweichungen im EKG gibt. Physostigmin darf nicht im Falle von Herzrhythmusstörungen, Herzblock jeglichen Grades oder QRS-Erweiterung 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 und Thiazepine, ATC-Code: N05A H04.

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 (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 extrapyramidale Nebenwirkungsprofil (EPS) 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 und serotonergen 5HT_{1A}- Rezeptoren. Quetiapin hat jedoch keine nennenswerte Affinität zu Muskarin- oder Benzodiazepinrezeptoren.

Pharmakodynamische Effekte

In Tests zur Untersuchung des antipsychotischen Potentials, 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 extrapyramidale Nebenwirkungen ziehen lassen, unterscheidet sich Quetiapin von typischen Antipsychotika und weist ein atypisches Profil auf. Quetiapin führt nach chronischer Gabe nicht zu D₂-Rezeptor-überempfindlichkeit. 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

Die Wirksamkeit von Quetiapin Retardtabletten bei der Behandlung der Schizophrenie konnte in einer 6-wöchigen Placebo-kontrollierten Studie mit Patienten, welche die DSM-IV Kriterien für Schizophrenie erfüllten, gezeigt werden sowie in einer aktiv-kontrollierten „Umstellungsstudie“, bei der klinisch stabile ambulante Patienten mit Schizophrenie von Quetiapin Filmtabletten auf Quetiapin Retardtabletten umgestellt wurden.

Die primäre Ergebnisvariable der Placebo-kontrollierten Studie war die Veränderung in der Gesamtpunktzahl im PANSS-Test. Quetiapin Retardtabletten in Dosen von 400 mg/Tag, 600 mg/Tag und 800 mg/Tag war im Vergleich zu Placebo mit statistisch signifikanten Verbesserungen der psychotischen Symptomatik verbunden. Die Ausprägung dieses Effektes war bei Dosen von 600 mg und 800 mg größer als bei einer Dosis von 400 mg.

In der 6-wöchigen aktiv-kontrollierten „Umstellungsstudie“ war die primäre Ergebnisvariable der Anteil der Patienten, bei dem ein Fehlen der Wirksamkeit zu erkennen war, d. h. Patienten, die die Studienbehandlung bedingt durch fehlende Wirksamkeit abbrechen oder bei denen sich die Gesamtpunktzahl im PANSS-Test um 20 % oder mehr erhöhte, und zwar vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zu einem der Untersuchungstermine. Bei Patienten, die unter einer Dosis von 400 mg bis 800 mg Quetiapin Filmtabletten stabil waren, blieb die Wirksamkeit erhalten, wenn sie auf eine entsprechende Tagesdosis von Quetiapin Retardtabletten zur 1-mal täglichen Einnahme umgestellt wurden.

In einer Langzeitstudie mit stabilen schizophrenen Patienten, die 16 Wochen lang mit Quetiapin Retardtabletten behandelt wurden, waren Quetiapin Retardtabletten wirksamer als Placebo bei der Vermeidung eines Rückfalls. Das ermittelte Rückfallrisiko nach 6-monatiger Behandlung betrug in der mit Quetiapin Retardtabletten behandelten Gruppe 14,3 % und in der Placebo-Gruppe 68,2 %. Die durchschnittliche Dosis betrug

669 mg. Über einen Behandlungszeitraum von bis zu 9 Monaten (durchschnittlich 7 Monate) wurden keine zusätzlichen Beobachtungen bezüglich der Sicherheit der Behandlung mit Quetiapin Retardtabletten berichtet. Insbesondere ergab sich bei der Langzeitbehandlung mit Quetiapin Retardtabletten keine Erhöhung der Anzahl von Nebenwirkungsmeldungen in Bezug auf EPS und Gewichtszunahme.

Bipolare Störungen

In zwei Monotherapie-Studien zur Behandlung von mittelschweren bis schweren manischen Episoden zeigte Quetiapin nach 3 und 12 Wochen im Vergleich zu Placebo eine höhere Wirksamkeit bei der Reduktion von manischen Symptomen. Weiterhin wurde die Wirksamkeit von Quetiapin Retardtabletten im Vergleich zu Placebo mit Signifikanz in einer zusätzlichen 3-Wochen-Studie gezeigt. Quetiapin Retardtabletten wurden zwischen 400 und 800 mg/Tag dosiert, wobei die durchschnittliche Dosis ungefähr 600 mg/Tag betrug. Daten über die Anwendung von Quetiapin in Kombination mit Divalproex oder Lithium in akuten mittelschweren bis schweren manischen Episoden nach 3 und 6 Wochen sind begrenzt. Jedoch wurde die Kombinationstherapie gut toleriert. Die Daten zeigten einen additiven Effekt in Woche drei. Eine zweite Studie zeigte keinen additiven Effekt in Woche sechs.

In einer klinischen Studie bei Patienten mit depressiven Episoden im Rahmen bipolarer Störungen vom Typ I oder II zeigte eine Tagesdosis von 300 mg Quetiapin Retardtabletten eine bessere Wirkung als Placebo bei Verminderung des MADRS-Gesamtwerts.

In vier weiteren 8-wöchigen klinischen Studien mit Quetiapin 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 Retardtabletten wurden zweimal täglich in einer Tagesdosis

von 400 mg bis 800 mg in Kombination mit Lithium oder Valproat angewendet.

In einer 6-wöchigen, randomisierten Studie mit Lithium und Quetiapin Retardtabletten versus Placebo und Quetiapin Retardtabletten mit erwachsenen Patienten mit akuter Manie betrug die Differenz der mittleren Verbesserung des YMRS-Wertes zwischen der Lithium-Add-on-Gruppe und der Placebo-Add-on-Gruppe 2,8 Punkte, und die Differenz des prozentualen Anteils der Responder (definiert als 50%ige Verbesserung vom YMRS-Ausgangswert) betrug 11 % (79 % in der Lithium-Add-on-Gruppe versus 68 % in der Placebo-Add-on-Gruppe). In einer Langzeitstudie (bis zu 2 Jahre 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 vom 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 zu Lithium im Vergleich zu fortgesetzter Quetiapin-Behandlung nicht mit einer Verlängerung der Zeit bis zum Wiederauftreten eines Stimmungsereignisses verbunden zu sein scheint.

Depressive Erkrankungen (Episoden einer Major Depression)

Es wurden zwei Kurzzeitstudien (6 Wochen) mit Patienten durchgeführt, die auf mindestens ein Antidepressivum unzureichend angesprochen hatten. Quetiapin Retardtabletten zeigten, wenn sie in Tagesdosen von 150 mg und 300 mg als Zusatztherapie zu einer laufenden Therapie mit Antidepressiva (Amitriptylin, Bupropion, Citalopram, Duloxetin, Escitalopram, Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin oder Venlafaxin) gegeben wurden, im Vergleich zur Antidepressiva-Monotherapie eine Überlegenheit in der Verringerung depressiver Symptome, die als Verbesserung der MADRS-Gesamtpunktzahl gemessen wurde (mittlerer Unterschied gegenüber Placebo von 2–3,3 Punkten).

Die Langzeitwirksamkeit und -sicherheit wurden bei Patienten mit depressiven Erkrankungen (Episoden einer Major Depression) nicht in der Zusatztherapie ausgewertet, allerdings wurden Langzeitwirksamkeit und -sicherheit in der Monotherapie bei erwachsenen Patienten untersucht (siehe unten).

Die folgenden Studien wurden zur Behandlung mit Quetiapin Retardtabletten als Monotherapie durchgeführt, jedoch sind Quetiapin Retardtabletten nur für die Anwendung in der Zusatztherapie zugelassen:

In drei von vier Kurzzeitstudien (bis zu 8 Wochen) zur Monotherapie bei Patienten mit depressiven Erkrankungen (Episoden einer Major Depression) zeigten tägliche Dosen von 50 mg, 150 mg und 300 mg, dass Quetiapin Retardtabletten bei der Verringerung depressiver Symptome besser wirken als Placebo. Dies wurde als Verbesserung der

Gesamtpunktzahl auf der Montgomery-Åsberg Depression Rating Skala (MADRS) ermittelt (mittlerer Unterschied gegenüber Placebo von 2–4 Punkten).

In einer Monotherapiestudie zur Rückfallprävention erhielten Patienten mit depressiven Episoden, die in einer nicht verblindeten Therapie mit Quetiapin Retardtabletten für mindestens 12 Wochen stabil waren, über einen Zeitraum von bis zu 52 Wochen randomisiert Quetiapin Retardtabletten oder Placebo einmal täglich. Die mittlere Quetiapin Retardtabletten-Dosis während der randomisierten Phase betrug 177 mg/Tag. Die Inzidenz für einen Rückfall betrug 14,2 % bei Patienten, die mit Quetiapin Retardtabletten behandelt wurden, und 34,4 % bei Patienten, die mit Placebo behandelt wurden.

In einer Kurzzeitstudie (9 Wochen) mit nicht-dementen älteren Patienten (im Alter von 66 bis 89 Jahren) zeigten Quetiapin Retardtabletten in flexibler Dosierung mit Tagesdosen im Bereich zwischen 50 mg und 300 mg gegenüber Placebo bei der Verringerung depressiver Symptome eine bessere Wirksamkeit, die als Verbesserung der MADRS-Gesamtpunktzahl ermittelt wurde (mittlerer Unterschied gegenüber Placebo –7,54). In dieser Studie erhielten Patienten, die in die Behandlungsgruppe mit Quetiapin Retardtabletten randomisiert wurden, eine Tagesdosis von 50 mg am 1. bis 3. Tag, die Tagesdosis konnte am 4. Tag auf 100 mg/Tag erhöht werden, am 8. Tag auf 150 mg/Tag und abhängig vom klinischen Ansprechen und Verträglichkeit auf bis zu maximal 300 mg/Tag. Die mittlere Quetiapin Retardtabletten-Tagesdosis betrug 160 mg. Bis auf die Inzidenz extrapyramidaler Symptome (siehe Abschnitt 4.8 und „Klinische Sicherheit“ unten) war die Verträglichkeit einer einmal täglichen Anwendung von Quetiapin Retardtabletten bei älteren Patienten und bei Erwachsenen (im Alter von 18 bis 65 Jahren) vergleichbar. Der Anteil der randomisierten Patienten über 75 Jahre betrug 19 %.

Klinische Sicherheit

In Placebo-kontrollierten klinischen Kurzzeitstudien zur Behandlung der Schizophrenie und der bipolaren Manie war die Gesamthäufigkeit extrapyramidaler 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 extrapyramidale 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 extrapyramidaler 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 extrapyramidaler Symptome 5,4 % bei Quetiapin Retardtabletten und 3,2 % bei Placebo. In einer Placebo-kontrollierten Kurzzeit-Monotherapiestudie bei älteren Patienten mit depressiven Erkrankungen (Epi-

soden einer Major Depression) betrug die Gesamthäufigkeit extrapyramidaler Symptome 9,0 % für Quetiapin Retardtabletten 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, extrapyramidale 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.

Eine 6-wöchige, randomisierte Studie mit Lithium und Quetiapin Retardtabletten versus Placebo und Quetiapin Retardtabletten bei erwachsenen Patienten mit akuter Manie hat gezeigt, dass die Kombination von Quetiapin Retardtabletten mit Lithium zu einem vermehrten Auftreten von Nebenwirkungen führt (63 % versus 48 % bei Quetiapin Retardtabletten in Kombination mit Placebo). Die Sicherheitsergebnisse zeigten eine erhöhte Inzidenz von extrapyramidalen Symptomen, die bei 16,8 % der Patienten in der Lithium-Add-on-Gruppe und bei 6,6 % in der Placebo-Add-on-Gruppe beobachtet wurden. Dabei traten mehrheitlich Fälle von Tremor auf, die bei 15,6 % der Patienten in der Lithium-Add-on-Gruppe und bei 4,9 % in der Placebo-Add-on-Gruppe beobachtet wurden. Die Inzidenz von Somnolenz war in der Gruppe erhöht, die Quetiapin Retardtabletten zusammen mit Lithium als Add-on erhielten (12,7 %), im Vergleich zur Gruppe, die Quetiapin Retardtabletten zusammen mit Placebo als Add-on (5,5 %) erhielten. Weiterhin war der prozentuale Anteil von Patienten, bei denen am Ende der Behandlung eine Gewichtszunahme ($\geq 7\%$) festgestellt wurde, in der Lithium-Add-on-Gruppe (8,0 %) im Vergleich zu den Patienten in der Placebo-Add-on-Gruppe (4,7 %) erhöht.

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 Aus-

gangswert 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, 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, potentiell 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 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 Potentials 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 (10 bis 17 Jahre)

Klinische Wirksamkeit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Quetiapin wurde in einer 3-wöchigen Placebo-kontrollierten 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 Placebo-kontrollierte 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 Ziel-dosis (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 Respondderate (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 Dosis-schema (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. 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 Sicherheit lieferte eine 26-wöchige offene Verlängerungsphase zu den Akutstudien ($n = 380$ Patienten), während der Quetiapin (schnellfreisetzend) flexibel in Dosen von 400–800 mg/Tag eingesetzt wurde. Bei Kindern und Jugendlichen wurde über eine Erhöhung des Blutdrucks berichtet. Appetitzunahme, extrapyramidale Symptome und Erhöhungen des Serumprolaktins wurden bei Kindern und Jugendlichen mit einer größeren Häufigkeit berichtet 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 Patienten, die mindestens 26 Wochen lang mit Quetiapin behandelt wurden, erfüllten dieses Kriterium.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Anwendung wird Quetiapin gut resorbiert. Ungefähr 6 Stunden nach Einnahme von Quetiapin Retardtabletten werden die Plasmahöchstkonzentrationen von Quetiapin und N-Desalkylquetiapin erreicht (T_{max}). 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 und proportional zur Dosis für Dosen bis zu 800 mg, 1-mal täglich eingenommen. Die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (AUC) ist äquivalent, aber die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) im Steady state ist 13% niedriger, wenn man die tägliche Einmalgabe von Quetiapin Retardtabletten mit derselben Tagesgesamtdosis vom 2-mal täglich angewendetem, schnellfreisetzendem Quetiapin hemifumarat (Quetiapin Filmtabletten) vergleicht. Werden Quetiapin Retardtabletten mit Quetiapin Filmtabletten verglichen, so ist die AUC des Metaboliten N-Desalkylquetiapin 18% niedriger. In einer Studie zur Untersuchung der Effekte von Nahrung auf die Bioverfügbarkeit von Quetiapin zeigte sich für Quetiapin Retardtabletten, dass eine sehr fettthaltige Mahlzeit statistisch signifikante Erhöhungen von C_{max} und der AUC hervorrief, und zwar von ca. 50% bzw. 20%. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass der Effekt einer sehr fettthaltigen Mahlzeit auf das Arzneimittel auch größer sein kann. Im Gegensatz dazu zeigte eine leichte Mahlzeit keinen signifikanten Effekt auf C_{max} oder die AUC von Quetiapin. Es wird empfohlen, Quetiapin Retardtabletten 1-mal täglich, nicht zusammen mit einer Mahlzeit, einzunehmen.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von Quetiapin liegt bei etwa 83%.

Biotransformation

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

In-vitro-Untersuchungen haben bestätigt, dass in erster Linie das Enzym CYP3A4 für den Metabolismus von Quetiapin über das Cytochrom-P-450-System verantwortlich ist. N-Desalkylquetiapin wird primär über CYP-3A4 gebildet und abgebaut.

Es wurde festgestellt, dass Quetiapin und einige seiner Metaboliten (inkl. N-Desalkylquetiapin) eine schwache Hemmung der *In-vitro*-Aktivität der humanen Cytochrome-P-450 1A2, -2C9, -2C19, -2D6 und -3A4 bewirkten. Eine CYP-Hemmung *in vitro* ist nur in Konzentrationen aufgetreten, die ungefähr 5- bis 50-mal so hoch waren wie die, die bei einer Tagesdosis von 300 mg bis 800 mg beim Menschen beobachtet wurden. 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. Ungefähr 73% radioaktiv markierter Substanz wurden mit dem Urin ausgeschieden und 21% mit den Fäzes, weniger als 5% der Gesamtradioaktivität sind unveränderte Substanz. Die mittlere molare Dosisfraktion von freiem Quetiapin und dem aktiven menschlichen Plasmametaboliten N-Desalkylquetiapin beträgt < 5% im ausgeschiedenen Urin.

Spezielle Patientengruppen

Geschlecht

Die Pharmakokinetik von Quetiapin ist bei Männern und Frauen gleich.

Ältere Menschen

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

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 Queti-

apin 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 (schnellfreisetzend) 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).

Bei Kindern und Jugendlichen ist für Quetiapin Retardtabletten keine Information verfügbar.

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 5.1).

In einer Toxizitätsstudie an Kaninchen zur embryonalen und fetalen Entwicklung wurde ein vermehrtes Auftreten von karpalen/tarsalen Flexuren beim Fetus beobachtet. Diese Wirkung trat bei offenkundigen Effekten aufseiten der Mutter, wie erniedrigte Gewichtszunahme, auf. Diese Wirkungen traten nach Expositionen in Erscheinung, die 4-mal höher waren als die beim Menschen im Rahmen der maximalen therapeutischen Dosis. Die Relevanz dieser Ergebnisse für den Menschen ist nicht bekannt.

In einer Fertilitätsstudie an Ratten wurden eine marginal reduzierte Fruchtbarkeit beim Männchen sowie Scheinschwangerschaften, länger andauernde Diöstrusperioden, verlängertes präkoitales Intervall und reduzierte Schwangerschaftsraten beobachtet. Diese Wirkungen sind auf die erhöhten Prolaktinspiegel zurückzuführen. Sie sind aufgrund der Speziesunterschiede in Bezug auf die hormonelle Reproduktionskontrolle für den Menschen nicht direkt relevant.

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

Carrageen (Ph. Eur.)
 Leichtes Magnesiumoxid
 Povidon K 30
 Lactose-Monohydrat
 Mikrokristalline Cellulose
 Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Filmüberzug

Carrageen (Ph. Eur.)
 Titandioxid (E 171)
 Macrogol 400

Für Quetiapin Heumann retard 50 mg zusätzlich:

Eisen(III)-hydroxid-oxid \times H₂O (E 172)
 Eisen(III)-oxid (E 172)

Für Quetiapin Heumann retard 200 mg und Quetiapin Heumann retard 300 mg zusätzlich:

Eisen(III)-hydroxid-oxid \times H₂O (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Für Quetiapin Heumann retard 50 mg:
 27 Monate
 Für Quetiapin Heumann retard 200/300/
 400 mg: 3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für Quetiapin Heumann retard 50 mg:
 Nicht über 30 °C lagern.

Für Quetiapin Heumann retard 200/300/
 400 mg:

Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVdC-Aluminium-Blisterpackungen in Faltschachteln
 OPA/Al/PVC-Aluminium-Blisterpackungen in Faltschachteln
 Packungsgrößen: 10, 50 und 100 Retardtabletten.

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 Zulassungen

HEUMANN PHARMA

GmbH & Co. Generica KG
 Südwestpark 50
 90449 Nürnberg
 Telefon/Telefax: 0700 4386 2667
 E-Mail: info@heumann.de

Mitvertrieb:

Heunet Pharma GmbH
 Südwestpark 50
 90449 Nürnberg

8. Zulassungsnummern

Quetiapin Heumann retard 50 mg:
 86278.00.00
 Quetiapin Heumann retard 200 mg:
 86279.00.00
 Quetiapin Heumann retard 300 mg:
 86280.00.00
 Quetiapin Heumann retard 400 mg:
 86281.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassungen

29.02.2012

10. Stand der Information

04/2014

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt