FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Quetiapin Aurobindo 50 mg Filmtabletten
Quetiapin Aurobindo 400 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Quetiapin Aurobindo 50 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 50 mg Quetiapin (als Quetiapinfumarat (Ph.Eur.)).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Filmtablette enthält 9,81 mg Lactose (als Monohydrat).

Quetiapin Aurobindo 400 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 400 mg Quetiapin (als Quetiapinfumarat (Ph.Eur.)).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Filmtablette enthält 78,53 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Quetiapin Aurobindo 50 mg Filmtabletten
Weiße, runde, bikonvexe Filmtabletten mit dem Aufdruck „F 84“ auf der einen Seite und ohne Aufdruck auf der anderen Seite; Größe ca. 6,6 mm

Quetiapin Aurobindo 400 mg Filmtabletten
Gelbe, kapselförmige, bikonvexe Filmtabletten mit dem Aufdruck „F 85“ auf der einen Seite und ohne Aufdruck auf der anderen Seite; Größe ca. 19,1 x 9,1 mm

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Quetiapin Aurobindo 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 Rückfallprävention von manischen oder depressiven Episoden bei Patienten mit bipolaren Störungen, die zuvor auf eine Quetiapin-Behandlung angesprochen haben.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Erwachsene

Zur Behandlung der Schizophrenie
Zur Behandlung der Schizophrenie sollte Quetiapin Aurobindo zweimal täglich eingenommen werden. Die Tagesgesamtdosis für die ersten vier Behandlungstage ist 50 mg (1. Tag), 100 mg (2. Tag), 200 mg (3. Tag) und 300 mg (4. Tag). Nach dem 4. Tag sollte die Dosis bis zur üblichen wirksamen Dosis von 300 bis 450 mg Quetiapin pro Tag angepasst werden. Die Dosis kann je nach individuellem Ansprechen des Patienten und der Verträglichkeit zwischen 150 und 750 mg Quetiapin pro Tag liegen.

Zur Behandlung von mäßigen bis schweren manischen Episoden bei bipolaren Störungen
Zur Behandlung manischer Episoden im Zusammenhang mit bipolaren Störungen sollte Quetiapin Aurobindo zweimal täglich eingenommen werden. Die Tagesgesamtdosis 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 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 Dosis liegt zwischen 400 und 800 mg pro Tag.

Zur Behandlung von schweren depressiven Episoden bei bipolaren Störungen
Quetiapin Aurobindo sollte einmal täglich vor dem Schlafengehen eingenommen werden. Die Tagesgesamtdosis 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 eine Dosisverringerung auf ein Minimum von 200 mg in Betracht gezogen werden kann, wenn Bedenken zur Verträglichkeit bestehen.

Zur Rückfallprävention bei bipolaren Störungen
Zur Rückfallprävention von manischen, gemischten oder depressiven Episoden bei bipolaren Störungen sollten Patienten, die auf Quetiapin zur Akutbehandlung der bipolaren Störung angesprochen haben, die Behandlung mit gleicher Dosis fortsetzen. Die Dosis kann an das individuelle Ansprechen des Patienten und die Verträglichkeit im Bereich von 300 und 800 mg pro Tag bei zweimal täglicher Gabe angepasst werden. 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 initialen Behandlungsphase Vorsicht geboten. Je nach individuellem Ansprechen des

Patienten und der Verträglichkeit kann es erforderlich sein, die Dosisanpassung langsamer vorzunehmen und eine geringere therapeutische Tagesdosis zu wählen als bei jüngeren Patienten. Bei älteren Patienten war die mittlere Plasmaclearance von Quetiapin im Vergleich zu der von jüngeren Patienten um 30 - 50 % niedriger.

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

Kinder und Jugendliche
Die Anwendung von Quetiapin Aurobindo 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 klinischen 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 Aurobindo bei Patienten mit bekannter eingeschränkter Leberfunktion vor allem in der initialen Behandlungsphase mit Vorsicht angewendet werden. Bei Patienten mit bekannter eingeschränkter Leberfunktion sollte die Anfangsdosis 25 mg pro Tag betragen. Je nach individuellem Ansprechen des Patienten und der Verträglichkeit sollte die Dosis täglich schrittweise um 25 - 50 mg pro Tag bis zum Erreichen der wirksamen Dosis gesteigert werden.

Art der Anwendung
Quetiapin Aurobindo ist zum Einnehmen.
Die Tabletten können 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 Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Da Quetiapin Aurobindo mehrere Indikationen hat, sollte beim Patienten das Sicherheitsprofil entsprechend der bei ihm individuell gestellten Diagnose und der angewendeten Dosierung berücksichtigt werden.

Kinder und Jugendliche
Die Anwendung von Quetiapin bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wird nicht empfohlen, da keine Daten vorhanden sind, die die Anwendung in dieser Altersgruppe unterstützen. Klinische Studien mit Quetiapin haben gezeigt, dass zusätzlich zu dem bei Erwachsenen ermittelten Sicherheitsprofil (siehe Abschnitt 4.8) bestimmte unerwünschte Ereignisse bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu Erwachsenen mit einer größeren Häufigkeit auftreten (Appetitzunahme, erhöhtes Serumprolaktin, Erbrechen, Rhinitis und Synkope)

oder andere Auswirkungen bei Kindern und Jugendlichen haben können (extrapyramidale Symptome und Reizbarkeit). Ferner wurde eine Nebenwirkung festgestellt, die sich in vorhergehenden Studien mit Erwachsenen nicht gezeigt hat (Erhöhung des Blutdrucks). Bei Kindern und Jugendlichen wurden außerdem Veränderungen bei Schilddrüsenfunktionstests beobachtet.

Außerdem sind die langfristigen sicherheitsrelevanten Auswirkungen der Behandlung mit Quetiapin auf das Wachstum und den Reifeprozess nicht über 26 Wochen hinaus untersucht worden. Die langfristigen Auswirkungen auf die kognitive Entwicklung sowie auf die Entwicklung des Verhaltens sind nicht bekannt.

In placebokontrollierten Studien mit Kindern und Jugendlichen, die aufgrund einer Schizophrenie, einer bipolaren Manie oder einer bipolaren Depression behandelt wurden, kam es unter Quetiapin zu einem vermehrten Auftreten extrapyramidaler Symptome (EPS) im Vergleich zu Placebo (siehe Abschnitt 4.8).

Suizid/Suizidgedanken oder klinische Verschlechterung
Depression bei bipolaren Störungen ist mit einem erhöhten Risiko für die Auslösung von Suizidgedanken, selbstschädigendem Verhalten und Suizid (Suizid-bezogenen Ereignissen) verbunden. Dieses erhöhte Risiko besteht, bis eine signifikante Remission eintritt. Da eine Besserung nicht unbedingt schon während der ersten Behandlungswochen auftritt, sollten die Patienten bis zum Eintritt einer Besserung engmaschig überwacht werden. Die bisherige klinische Erfahrung zeigt, dass das Suizidrisiko zu Beginn der Genesung ansteigen kann.

Außerdem 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 berücksichtigen.

Andere psychiatrische Erkrankungen, für die Quetiapin verordnet 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 Vorgeschichte oder solchen, die vor der Therapie ausgeprägte Suizidabsichten hatten, ist das Risiko für die Auslösung von Suizidgedanken oder für Suizidversuche erhöht. Sie sollten während der Behandlung besonders sorgfältig überwacht werden. Eine Metaanalyse von placebokontrollierten klinischen Studien zur Anwendung von Antidepressiva bei Erwachsenen mit psychiatrischen Störungen zeigte für Patienten unter 25 Jahren, die mit Antidepressiva behandelt worden sind, 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 Risiko, 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 sind zudem auf die Notwendigkeit hinzuweisen, unverzüglich ärztlichen Rat einzuholen, wenn derartige Symptome auftreten.

In placebokontrollierten 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 erhöhtes Risiko für Suizid-bezogene Ereignisse im Vergleich zu denen beobachtet, die mit Placebo behandelt worden sind (3,0 % vs. 0 %). Eine

bevölkerungsbasierte retroperspektive Studie zur Behandlung von Patienten mit depressiven Erkrankungen (Episoden einer Major Depression) mit Quetiapin zeigte ein erhöhtes Risiko für selbstschädigendes Verhalten und Suizid während der Anwendung von Quetiapin zusammen mit anderen Antidepressiva bei 25- bis 64-jährigen Patienten ohne bekannte Vorgeschichte von Selbstverletzungen.

Risiko für den Stoffwechsel
Angesichts des in klinischen Studien beobachteten Risikos für die Verschlechterung des Stoffwechselprofils, einschließlich Änderungen des Gewichts, des Blutzuckerspiegels (siehe Hyperglykämie) und der Lipide, sollten die Stoffwechselparameter der Patienten zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns bewertet und Änderungen dieser Parameter während der Behandlung regelmäßig kontrolliert werden. Verschlechterungen dieser Parameter sollten klinisch entsprechend behandelt werden (siehe auch Abschnitt 4.8).

Extrapyramidale Symptome
In placebokontrollierten klinischen Studien zeigte Quetiapin bei erwachsenen Patienten, die aufgrund schwerer depressiver Episoden bei bipolarer Störung behandelt wurden, eine erhöhte Inzidenz von extrapyramidalen Symptomen (EPS) im Vergleich zur Placebo-Behandlung (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 zwanghaften Bewegungsdrang charakterisiert ist, oft begleitet durch eine Unfähigkeit, still zu sitzen oder still zu stehen. Dies tritt am wahrscheinlichsten innerhalb der ersten Behandlungswochen auf. Bei Patienten, bei denen diese Symptome auftreten, kann eine Dosiserhöhung schädlich sein.

Spätdyskinesie
Falls Anzeichen und Symptome einer Spätdyskinesie auftreten, sollte eine Dosisreduktion oder die Beendigung der Quetiapin-Behandlung erwogen werden. 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 wurde mit Somnolenz und verwandten Symptomen wie Sedierung (siehe Abschnitt 4.8) in Verbindung gebracht. In klinischen Studien 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, die unter Somnolenz mit hoher Intensität leiden, sollten engmaschiger kontrolliert werden, mindestens für die ersten 2 Wochen nach Auftreten der Somnolenz oder bis sich die Symptome bessern bzw. bis ein Abbruch der Behandlung in Betracht gezogen wird.

Orthostatische Hypotonie
Die Behandlung mit Quetiapin wurde mit orthostatischer Hypotonie und damit zusammenhängendem Schwindel in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.8). Diese traten, ebenso wie Somnolenz, normalerweise während der anfänglichen Dosistitration auf und könnten, vor allem bei älteren Patienten, zu einem vermehrten Auftreten von unfallbedingten Verletzungen (aufgrund von Stürzen) führen. Daher sollte Patienten zur Vorsicht geraten werden, bis sie mit den möglichen Wirkungen des Arzneimittels vertraut sind.

Quetiapin sollte mit Vorsicht bei Patienten mit bekannter kardiovaskulärer oder zerebrovaskulärer Erkrankung oder anderen Erkrankungen, die für Hypotonie anfällig machen, angewendet werden. Eine Dosisreduktion oder eine langsamere Dosisanpassung sollte in Erwägung gezogen werden, wenn eine orthostatische Hypotonie auftritt, insbesondere bei Patienten mit kardiovaskulärer Grunderkrankung.

Schlafapnoe-Syndrom
Bei Patienten, die Quetiapin einnehmen, wurde über das Schlafapnoe-Syndrom berichtet. Quetiapin sollte mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die das zentrale Nervensystem dämpfen und die bereits eine Schlafapnoe in der Vorgeschichte hatten oder bei Patienten mit einem Risiko für eine Schlafapnoe, wie z. B. bei übergewichtigen/fettleibigen oder männlichen Patienten.

Krampfanfälle
In kontrollierten klinischen Studien gab es keinen Unterschied in der Inzidenz von Krampfanfällen zwischen mit Quetiapin oder mit Placebo behandelten Patienten. Es sind keine Daten bezüglich der Inzidenz 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 wurde mit der antipsychotischen Therapie einschließlich Quetiapin in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.8). Zu den klinischen Anzeichen gehören Hyperthermie, veränderter mentaler Zustand, Muskelrigidität, autonome Instabilität und ein Anstieg der Kreatinphosphokinase-Werte. In einem derartigen Fall sollte Quetiapin abgesetzt und eine entsprechende medizinische Behandlung eingeleitet werden.

Schwere Neutropenie und Agranulozytose
Über schwere Neutropenie (Wert für neutrophile Granulozyten < 0,5 x 10^9/l) wurde in klinischen Studien mit Quetiapin berichtet. Die meisten Fälle von schwerer Neutropenie traten innerhalb der ersten Behandlungsmonate nach Beginn der Behandlung mit Quetiapin auf. Es gab keine erkennbare Abhängigkeit von der Dosis. Im Rahmen von Erfahrungen seit Markteinführung traten einige tödliche Fälle auf. Mögliche Risikofaktoren für Neutropenie sind eine vorbestehende niedrige Anzahl weißer Blutzellen (*white Blood 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 einer Anzahl neutrophiler Granulozyten von < 1,0 x 10^9/l nicht weiter angewendet werden. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Infektion hin beobachtet werden und die absolute Anzahl neutrophiler Granulozyten sollte überwacht werden (bis die Anzahl 1,5 x 10^9/l übersteigt) (siehe Abschnitt 5.1).

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

Patienten sollte geraten werden, das Auftreten von Anzeichen/Symptomen, die auf eine Agranulozytose oder eine Infektion hinweisen (z. B. Fieber, Schwächegefühl, Lethargie oder Halsschmerzen), zu jeglichem Zeitpunkt während der Behandlung mit Quetiapin Aurobindo umgehend zu melden. Die Anzahl weißer Blutzellen und neutrophiler Granulozyten (*Absolute Neutrophil Count* – ANC) sollte bei diesen Patienten unverzüglich untersucht werden, insbesondere wenn keine prädisponierenden Faktoren vorliegen.

Anticholinerge (muskarinische) Wirkungen
Norquetiapin, ein aktiver Metabolit von Quetiapin, hat eine mäßige bis hohe Affinität zu mehreren Muskarin-Rezeptor-Subtypen. Dies führt zu Nebenwirkungen, die auf anticholinergen Wirkungen beruhen, wenn Quetiapin in empfohlenen Dosen, wenn es gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln mit anticholinergen Wirkungen und wenn es in Überdosierung angewendet wird. Quetiapin sollte mit Vorsicht bei Patienten, die Arzneimittel mit anticholinergen (muskarinischen) Wirkungen erhalten, angewendet werden. Quetiapin sollte mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, bei denen ein Harnverhalt, eine klinisch signifikante Prostatahypertrophie, ein Darmverschluss oder ähnliche Erkrankungen, ein erhöhter Augeninnendruck oder ein Engwinkelglaukom aktuell diagnostiziert wurde oder in der Vorgeschichte vorlag. (siehe Abschnitte 4.5, 4.8, 4.9 und 5.1).

Wechselwirkungen
Siehe Abschnitt 4.5.

Bei gleichzeitiger Einnahme von Quetiapin mit einer stark Leberenzym-induzierenden Substanz wie Carbamazepin oder Phenytoin wird die Plasmakonzentration von Quetiapin erheblich verringert, was die Wirksamkeit der Quetiapin-Therapie beeinflussen kann. Bei Patienten, die Arzneimittel erhalten, die Leberenzyme induzieren, sollte die Behandlung mit Quetiapin nur begonnen werden, wenn der behandelnde Arzt den möglichen Nutzen einer Behandlung mit Quetiapin als größer ansieht als das Risiko des Absetzens des Leberenzym-induzierenden Arzneimittels. Es ist wichtig, dass jede Veränderung der Leberenzym-induzierenden Arzneimittel ausschleichend erfolgt und dieses Arzneimittel, falls erforderlich, durch eine nicht Leberenzym-induzierende Substanz (z. B. Natriumvalproat) ersetzt wird.

Gewicht
Bei Patienten, die mit Quetiapin behandelt wurden, wurde über Gewichtszunahme berichtet, die entsprechend der üblichen Behandlungsrichtlinien für psychotische Erkrankungen klinisch überwacht 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. Darunter waren einige tödliche Fälle (siehe Abschnitt 4.8). In einigen Fällen wurde eine vorangegangene Zunahme des Körpergewichts berichtet, die möglicherweise ein prädisponierender Faktor ist. Eine entsprechende klinische Überwachung in Übereinstimmung mit den üblichen Behandlungsrichtlinien für psychotische Erkrankungen ist ratsam.
Patienten, die mit einem antipsychotischen Arzneimittel, einschließlich Quetiapin, behandelt werden, sollten auf Anzeichen und Symptome einer Hyperglykämie (wie Polydipsie, Polyurie, Polyphagie und Schwäche) hin beobachtet 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 klinisch entsprechend behandelt werden.

QT-Verlängerung
Weder in klinischen Studien noch bei Anwendung gemäß der Fachinformation war Quetiapin mit einer anhaltenden Verlängerung des absoluten QT-Intervalls verbunden. Nach Markteinführung wurden QT-Verlängerungen bei therapeutischen Quetiapin-Dosen (siehe Abschnitt 4.8) und bei Überdosierung (siehe Abschnitt 4.9) berichtet. Wie bei anderen Antipsychotika ist Vorsicht geboten, wenn Quetiapin bei Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung oder mit einer QT-Verlängerung in der Familienvorgeschichte verordnet wird. Vorsicht ist auch geboten, wenn Quetiapin entweder mit Arzneimitteln verordnet wird, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern oder zusammen mit Neuroleptika, insbesondere bei älteren Patienten, Patienten mit kongenitalem QT-Syndrom, dekompensierter Herzinsuffizienz, Hypertrophie des Herzens, Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie (siehe Abschnitt 4.5).

Kardiomyopathie und Myokarditis
In klinischen Studien und im Rahmen von Erfahrungen nach Markteinführung wurde über Kardiomyopathie und Myokarditis berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit Verdacht auf eine Kardiomyopathie oder Myokarditis sollte ein Abbruch der Behandlung mit Quetiapin in Betracht gezogen werden.

Schwere kutane Nebenwirkungen
Während der Anwendung von Quetiapin wurde sehr selten über schwere kutane Nebenwirkungen (*severe cutaneous adverse reactions*, SCARs), einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxisch epidermale Nekrolyse (TEN), akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP), Erythema multiforme (EM) und Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), berichtet, die lebensbedrohlich oder tödlich sein können.

SCARs zeigen sich häufig mit einem oder mehreren der folgenden Symptome: starker kutaner Ausschlag, der mit Juckreiz oder mit Pusteln einhergehen kann, exfoliative Dermatitis, Fieber, Lymphadenopathie und möglicherweise Eosinophilie oder Neutrophilie. Die meisten dieser Reaktionen traten innerhalb von 4 Wochen nach Beginn der Quetiapin-Therapie auf, einige DRESS-Reaktionen traten innerhalb von 6 Wochen nach Beginn der Quetiapin-Therapie auf. Wenn Anzeichen und Symptome auftreten, die auf diese schweren Hautreaktionen hinweisen, sollte Quetiapin sofort abgesetzt und eine alternative Behandlung in Betracht gezogen werden.

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

Ältere Patienten mit Demenz-assoziierter Psychose
Quetiapin ist nicht für die Behandlung von Patienten mit Demenz-assoziierter 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 nicht bekannt. Ein erhöhtes Risiko kann auch bei der Anwendung anderer Antipsychotika oder bei anderen Patientengruppen nicht ausgeschlossen werden. Quetiapin sollte bei Patienten mit Schlaganfallrisiko mit Vorsicht angewendet werden.

Im Rahmen einer Metaanalyse von atypischen Antipsychotika wurde berichtet, dass ältere Patienten mit einer Demenz-assoziierten Psychose ein erhöhtes Risiko von Todesfällen im Vergleich zur Placebogruppe haben. Bei zwei 10-wöchigen placebokontrollierten Quetiapin-Studien bei der gleichen Patientenpopulation (n = 710; mittleres Alter: 83 Jahre; Range: 56 - 99 Jahre) 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 aufgrund einer Vielzahl von Ursachen, die den Erwartungen für diese Population entsprachen.

Ältere Patienten mit Morbus Parkinson oder Parkinsonismus
Eine populationsbasierte retroperspektive Studie zur Anwendung von Quetiapin bei der Behandlung von Patienten mit depressiven Erkrankungen (Episoden einer Major Depression) zeigte ein erhöhtes Sterberisiko für Patienten über 65 Jahren unter der Behandlung mit Quetiapin. Der Zusammenhang war nicht vorhanden, wenn Patienten mit Parkinson´scher Krankheit nicht in die Datenanalyse mit einbezogen wurden. Bei der Verordnung von Quetiapin an ältere Patienten mit Morbus Parkinson ist daher besondere Vorsicht geboten.

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) berichtet. Dazu zählen tödliche Fälle bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für Darmverschluss, einschließlich Patienten, bei denen aufgrund mehrerer gleichzeitig angewendeter Arzneimittel, die Darmmotilität herabgesetzt ist, und/oder Patienten, die Anzeichen einer Obstipation nicht mitteilen können. Patienten mit einem Darmverschluss/Ileus müssen unter engmaschiger Kontrolle notfallmäßig behandelt werden.

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

Pankreatitis
In klinischen Studien und im Rahmen von Erfahrungen 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 erhöhte Triglyceridwerte (siehe Abschnitt 4.4), Gallensteine und Alkoholkonsum.

Zusätzliche Information
Daten über die Anwendung von Quetiapin in Kombination mit Natriumvalproat 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.

Fehlanwendung und Missbrauch
Es wurde über Fälle von Fehlanwendung und Missbrauch berichtet. Vorsicht ist geboten bei der Verordnung von Quetiapin für Patienten mit Alkohol- oder Drogenmissbrauch in der Vorgeschichte.

Quetiapin Aurobindo enthält Natrium
Quetiapin Aurobindo enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Filmtablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Quetiapin Aurobindo enthält Lactose
Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Quetiapin Aurobindo nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In Anbetracht seiner primären Wirkungen auf das Zentralnervensystem sollte Quetiapin mit Vorsicht in Kombination mit anderen zentralwirksamen Arzneimitteln und Alkohol angewendet werden.

Vorsicht ist bei Patienten geboten, die andere Arzneimittel mit anticholinergen (muskarinischen) Wirkungen erhalten (siehe Abschnitt 4.4).

Cytochrom-P-450 3A4 (CYP3A4) ist das Enzym, das hauptsächlich für den Metabolismus von Quetiapin über das Cytochrom-P-450(CYP)-System verantwortlich ist. In einer Studie zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Ketoconazol, einem CYP3A4-Inhibitor, die an gesunden

Probanden durchgeführt wurde, bewirkte die gleichzeitige Anwendung von Quetiapin (Dosierung: 25 mg) eine 5- bis 8-Fache Zunahme der AUC des Quetiapins. Aufgrund dieser Ergebnisse ist die gleichzeitige Anwendung von Quetiapin und CYP3A4-Inhibitoren kontraindiziert. Während der Quetiapin-Therapie Grapefruitsaft zu trinken, wird ebenfalls nicht empfohlen.

In einer Studie mit Mehrfachdosierungen zur Bewertung der Pharmakokinetik von Quetiapin, in der die Patienten vor und während der Behandlung mit Carbamazepin (das als Leberenzym-induzierend bekannt ist) Quetiapin erhielten, führte die gleichzeitige Gabe von Carbamazepin zu einem signifikanten Anstieg der Quetiapin-*Clearance*. Dieser Anstieg der *Clearance* reduzierte die systemische Quetiapin-Exposition (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 deutlichen 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 den möglichen Nutzen einer Behandlung mit Quetiapin als größer ansieht als das Risiko des Absetzens des Leberenzym-induzierenden Arzneimittels. Es ist wichtig, dass jede Veränderung der Leberenzym-induzierenden Arzneimittel ausschleichend erfolgt und dieses Arzneimittel, falls erforderlich, durch eine nicht Leberenzym-induzierende Substanz (z. B. Natriumvalproat) ersetzt wird (siehe Abschnitt 4.4).

Die Pharmakokinetik von Quetiapin war nach gleichzeitiger Gabe der Antidepressiva Imipramin (das als CYP2D6-Hemmer bekannt ist) oder Fluoxetin (das als CYP3A4- und CYP2D6-Hemmer bekannt ist) 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 %.

Die Pharmakokinetik von Quetiapin war nach gleichzeitiger Gabe von Cimetidin nicht verändert.

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

In einer 6-wöchigen, randomisierten Studie mit Lithium und retardiertem Quetiapin versus Placebo und retardiertem Quetiapin 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 war bei gleichzeitiger Gabe nicht in klinisch relevantem Ausmaß verändert. In einer retrospektiven Studie mit Kindern und Jugendlichen, die Valproat, Quetiapin oder beides erhielten, wurde eine höhere Inzidenz von Leukopenie und Neutropenie in der Kombinationsgruppe im Vergleich zu der Monotherapiegruppe festgestellt.

Formale Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit allgemein verwendeten Arzneimitteln zur Behandlung von kardiovaskulären 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

Erstes Trimenon
Die mäßige Anzahl von veröffentlichten Daten zu exponierten Schwangerschaften (d. h. 300 - 1000 Schwangerschaftsausgänge), einschließlich Einzelfallberichten und einiger Beobachtungsstudien, sprechen nicht für ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen aufgrund der Behandlung. Allerdings kann auf Grundlage der verfügbaren Daten keine definitive Schlussfolgerung gezogen werden. Tierexperimentelle Untersuchungen haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Daher sollte Quetiapin während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der Nutzen die möglichen Risiken rechtfertigt.

Drittes Trimenon
Bei Neugeborenen, die während des dritten Trimenons der Schwangerschaft Antipsychotika (einschließlich Quetiapin) ausgesetzt sind, besteht das Risiko für Nebenwirkungen, einschließlich extrapyramidaler Symptome und/oder Entzugserscheinungen, deren Schwere und Dauer nach der Entbindung variieren können. Es gibt Berichte über Agitiertheit, erhöhten oder erniedrigten Muskeltonus, Tremor, Somnolenz, Atemnot oder Störungen bei der Nahrungsaufnahme. Dementsprechend sollten Neugeborene sorgfältig überwacht werden.

Stillzeit
Basierend auf sehr begrenzten Daten publizierter Berichte über die Exkretion von Quetiapin in die Muttermilch beim Menschen, scheint diese bei therapeutischen Dosen inkonsistent zu sein. Aufgrund des Fehlens von aussagekräftigen Daten muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen oder die Behandlung mit Quetiapin Aurobindo zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

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

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 Aufmerksamkeit 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 Nebenwirkungen mit Quetiapin (≥ 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 Hämoglobinwert und extrapyramidale Symptome.

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 in Tabelle 1 aufgelistet.

Tabelle 1: Nebenwirkungen in Zusammenhang mit einer Quetiapin-Therapie
Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: Sehr häufig (≥ 1/10), Häufig (≥ 1/100, < 1/10), Gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), Selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000), Sehr selten (< 1/10 000), Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse	**Sehr häufig**	**Häufig**	**Gelegentlich**	**Selten**	**Sehr selten**	**Nicht bekannt**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	verringerter Hämoglobinwert[22]	Leukopenie[1,28], Abnahme der neutrophilen Granulozyten, Erhöhung der eosinophilen Granulozyten[27]	Neutropenie[1], Thrombozytopenie, Anämie, Abnahme der Blutplättchenzahl[13]	Agranulozytose[26]		
Erkrankungen des Immunsystems			Hypersensibilität (einschließlich allergischer Hautreaktionen)		anaphylaktische Reaktionen[5]	
Endokrine Erkrankungen		Hyperprolaktinämie[15], Abnahme des Gesamt-T_4[24], Abnahme des freien T_4[24], Abnahme des Gesamt-T_3[24],	Abnahme des freien T_3[24], Hypothyreose[21]		unangemessene Sekretion des antidiuretischen Hormons	

		Zunahme des TSH[24]				
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Erhöhung der Serumtriglyceridspiegel[10,30] Erhöhung des Gesamtcholesterins (überwiegend LDL-Cholesterin)[11.30], Abnahme des HDL-Cholesterins[17,30], Gewichtszunahme[8,30]	gesteigerter Appetit, Erhöhung des Blutzuckerspiegels auf ein hyperglykämisches Niveau[6,30]	Hyponatriämie[19], Diabetes mellitus[1], Verschlechterung eines bestehenden Diabetes	Metabolisches Syndrom[29]		
Psychiatrische Erkrankungen		anormale Träume und Albträume, Suizidgedanken und suizidales Verhalten[20]		Somnambulismus und verwandte Reaktionen wie Reden im Schlaf und schlafbezogene Essstörungen		
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel[4,16], Somnolenz[2,16], Kopfschmerzen, extrapyramidale Symptome[1,21]	Dysarthrie		Krampfanfälle[1], Syndrom der unruhigen Beine (Restless-Legs-Syndrom), Spätdyskinesie[1,5], Synkope[4,16] Verwirrtheitszustand		
Augenerkrankungen		verschwommenes Sehen				
Herzerkrankungen		Tachykardie[4], Palpitationen[23]	QT-Verlängerung[1,12,18], Bradykardie[32]			Kardiomyopathie, Myokarditis

Gefäßerkrankungen		orthostatische Hypotonie[4, 16]		venöse Thromboembolien[1]		Schlaganfall[33]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe[23]	Rhinitis			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Mundtrockenheit	Obstipation, Dyspepsie, Erbrechen[25]	Dysphagie[7]	Pankreatitis[1], Darmverschluss/Ileus		
Leber- und Gallenerkrankungen		Erhöhung der Serum-Alaninaminotransferasen (ALT)[3], Erhöhung der Gamma-GT-Spiegel[3]	Erhöhung der Serum-Aspartataminotrans-ferasen (AST)[3]	Gelbsucht[5], Hepatitis		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes					Angioödeme[5], Stevens-Johnson-Syndrom[5]	Toxisch epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme, akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP), Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), Kutane Vaskulitis
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen					Rhabdomyolyse	
Erkrankungen der			Harnretention			

Nieren und Harnwege						
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen						Arzneimittelentzugssyndrom des Neugeborenen[31]
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			sexuelle Dysfunktion	Priapismus, Galaktorrhö, Schwellung der Brust, Menstruationsstörungen		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Absetzsymptome (beim Beenden der Behandlung)[1,9]	milde Asthenie, periphere Ödeme, Reizbarkeit, Pyrexie		malignes neuroleptisches Syndrom[1], Hypothermie		
Untersuchungen				Erhöhung der Blutkreatinphosphokinase[14]		

[1] Siehe Abschnitt 4.4

[2] Es kann Somnolenz auftreten, gewöhnlich während der ersten zwei Behandlungswochen, die aber im Allgemeinen bei fortgesetzter Einnahme von Quetiapin vorübergeht.

[3] Bei einigen Patienten wurde während der Therapie mit Quetiapin ein asymptomatischer Anstieg (Änderung von einem normalen Ausgangswert zu einem Wert größer als das 3-Fache des oberen Grenzwertes des Normalbereichs [ULN] zu den verschiedenen Messzeitpunkten) der Serumtransaminasen ALAT (GPT) und ASAT (GOT) oder des Gamma-GT-Spiegels beobachtet. Dieser Anstieg war gewöhnlich bei fortgesetzter Behandlung mit Quetiapin reversibel.

[4] Wie andere Antipsychotika mit blockierender Wirkung auf die alpha-1-adrenergen Rezeptoren kann Quetiapin besonders während der initialen Dosisanpassung häufig eine orthostatische Hypotonie auslösen, die mit Schwindel, Tachykardie und bei einigen Patienten mit Synkopen einhergeht (siehe Abschnitt 4.4).

[5] Berechnungsgrundlage der Häufigkeit dieser unerwünschten Ereignisse sind nur „Daten nach Markteinführung.

[6] Nüchtern-Blutzuckerspiegel ≥ 126 mg/dl (≥ 7,0 mmol/l) oder Nicht-Nüchtern-Blutzuckerspiegel ≥ 200 mg/dl (≥ 11,1 mmol/l) bei mindestens einer Messung.

[7] Eine Erhöhung der Dysphagie-Rate unter Quetiapin im Vergleich zu Placebo wurde nur in klinischen Studien zur bipolaren Depression beobachtet.

[8] Basierend auf einer > 7 %igen Erhöhung des Körpergewichts bezogen auf den Ausgangswert. Tritt vorwiegend in den ersten Behandlungswochen bei Erwachsenen auf.

[9] In akuten placebokontrollierten Monotherapiestudien mit Bewertung von Symptomen bei Therapiebeendigung, wurden die folgenden Absetzsymptome am häufigsten beobachtet: Schlaflosigkeit, Übelkeit, Kopfschmerzen, Diarrhö, Erbrechen, Schwindel und Reizbarkeit. Die Inzidenz dieser Reaktionen hat 1 Woche nach Behandlungsende signifikant nachgelassen.

[10] Triglyceride ≥ 200 mg/dl (≥ 2,258 mmol/l) (Patienten ≥ 18 Jahre) oder ≥ 150 mg/dl (≥ 1,694 mmol/l) (Patienten < 18 Jahre) bei mindestens einer Messung.

[11] Cholesterin ≥ 240 mg/dl (≥ 6,2064 mmol/l) (Patienten ≥ 18 Jahre) oder ≥ 200 mg/dl (≥ 5,172 mmol/l) (Patienten < 18 Jahre) bei mindestens einer Messung. Eine Erhöhung des LDL-Cholesterins auf ≥ 30 mg/dl (≥ 0,769 mmol/l) wurde sehr häufig beobachtet. Bei Patienten mit dieser Erhöhung betrug die Änderung im Mittel 41,7 mg/dl (≥ 1,07 mmol/l).

[12] Siehe unten.

[13] Blutplättchen ≤ 100 x 10^9/l bei mindestens einer Messung.

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

[15] Prolaktinspiegel (Patienten > 18 Jahre): > 20 Mikrogramm/l (> 869,56 pmol/l) bei Männern; > 30 Mikrogramm/l (> 1304,34 pmol/l) bei Frauen, zu jeglichem Zeitpunkt.

[16] Kann zu Stürzen führen.

[17] HDL-Cholesterin: < 40 mg/dl (1,025 mmol/l) bei Männern; < 50 mg/dl (1,282 mmol/l) bei Frauen, zu jeglichem Zeitpunkt.

[18] Inzidenz von Patienten mit einer QTc-Verlängerung von < 450 ms zu ≥ 450 ms mit einer Erhöhung um ≥ 30 ms: In placebokontrollierten Studien mit Quetiapin waren die mittlere Änderung und die Inzidenz von Patienten mit einer Verlängerung auf einen klinisch relevanten Wert unter Quetiapin und Placebo ähnlich.

[19] Änderung von > 132 mmol/l auf ≤ 132 mmol/l bei mindestens einer Messung.

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

[21] Siehe Abschnitt 5.1.

[22] Bei 11 % aller in klinischen Studien (einschließlich der Studien mit der Möglichkeit einer offenen Anschlussbehandlung [„open label extension“]) mit Quetiapin behandelten Patienten wurde zu mindestens einem Messzeitpunkt eine Abnahme des Hämoglobins auf ≤ 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 maximale Abnahme des Hämoglobins -1,50 g/dl.

[23] Diese Berichte traten häufig in Zusammenhang mit Tachykardie, Schwindel, orthostatischer Hypotonie und/oder einer zugrundeliegenden Herz- oder Atemwegserkrankung auf.

[24] Basierend auf allen Änderungen von einem normalen Ausgangswert zu einem potenziell klinisch relevanten Wert, die zu den verschiedenen Messzeitpunkten nach Bestimmung des Ausgangswertes in allen Studien beobachtet wurden. Änderungen des Gesamt-T_4, des freien T_4, des Gesamt-T_3 und des freien T_3 sind zu den verschiedenen Messzeitpunkten definiert als < 0,8 x LLN (pmol/l) und eine Änderung des TSH als > 5 mlU/l.

[25] Basierend auf einer erhöhten Anzahl von Fällen mit Erbrechen bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre).

[26] Basierend auf Änderung der Neutrophilen von ≥ 1,5 x 10^9/l als Ausgangswert auf < 0,5 x 10^9/l zu den verschiedenen Messzeitpunkten während der Behandlung und basierend auf Patienten mit schwerer Neutropenie (< 0,5 x 10^9/l) und Infektion während aller klinischer Studien mit Quetiapin (siehe Abschnitt 4.4).

[27] Basierend auf allen Änderungen von einem normalen Ausgangswert zu einem potenziell klinisch relevanten Wert, die zu den verschiedenen Messzeitpunkten nach Bestimmung des Ausgangswertes in allen Studien beobachtet wurden. Änderungen der Eosinophilen sind zu den verschiedenen Messzeitpunkten definiert als > 1 x 10^9 Zellen/l.

[28] Basierend auf allen Änderungen von einem normalen Ausgangswert zu einem potenziell klinisch relevanten Wert, die zu den verschiedenen Messzeitpunkten nach Bestimmung des Ausgangswertes in allen Studien beobachtet wurden. Änderungen der Leukozyten sind zu den verschiedenen Messzeitpunkten definiert als ≤ 3 x 10^9 Zellen/l.

[29] Basierend auf Berichten aus allen klinischen Studien mit Quetiapin über das unerwünschte Ereignis metabolisches Syndrom.

[30] 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).

[31] Siehe Abschnitt 4.6.

[32] 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.

[33] Basierend auf einer retrospektiven, nicht-randomisierten epidemiologischen Studie.

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.

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Quetiapin wurde über schwere kutane Nebenwirkungen (SCARs), einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxisch epidermale Nekrolyse (TEN), Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), berichtet.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern und Jugendlichen sollte mit den gleichen Nebenwirkungen wie oben beschrieben bei Erwachsenen gerechnet werden. In der Tabelle 2 sind die Nebenwirkungen zusammengestellt, die bei Kindern und Jugendlichen (10 - 17 Jahre) in einer höheren Häufigkeitskategorie auftreten als bei Erwachsenen, bzw. Nebenwirkungen, die bei Erwachsenen nicht festgestellt wurden.

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

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:
Sehr häufig (≥ 1/10), Häufig (≥ 1/100, < 1/10), Gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100),
Selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000), Sehr selten (< 1/10 000), Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

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

[1] Prolaktinspiegel (Patienten < 18 Jahre): > 20 Mikrogramm/l (> 869,56 pmol/l) bei Männern; > 26 Mikrogramm/l (> 1130,428 pmol/l) bei Frauen zu den verschiedenen Messzeitpunkten. 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 den verschiedenen Messzeitpunkten in zwei placebokontrollierten Akutstudien (3 - 6 Wochen) mit Kindern und Jugendlichen.

[3] Anmerkung: Die Häufigkeit stimmt mit der bei Erwachsenen beobachteten überein, kann aber bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu Erwachsenen mit unterschiedlichen klinischen Folgen einhergehen.

[4] Siehe Abschnitt 5.1.

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

4.9 Überdosierung

Symptome
Die berichteten Anzeichen und Symptome resultierten im Allgemeinen aus einer Verstärkung der bekannten pharmakologischen Wirkungen des Wirkstoffs, d. h. Benommenheit und Sedierung, Tachykardie, Hypotonie und anticholinerge Wirkungen.

Eine Überdosierung könnte zu Verlängerung des QT-Intervalls, Krampfanfällen, Status epilepticus, Rhabdomyolyse, Atemdepression, Harnretention, Verwirrtheit, Delirium und/oder Agitiertheit, Koma und Tod führen. Patienten mit einer vorbestehenden schweren Herz-Kreislauf-Erkrankung können ein erhöhtes Risiko für die Überdosierungserscheinungen aufweisen (siehe Abschnitt 4.4, Orthostatische Hypotonie).

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

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

Obwohl die Verhinderung der Resorption bei Überdosierung nicht untersucht worden ist, 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 mit Quetiapin sollte eine refraktäre Hypotonie mit geeigneten 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 engmaschige medizinische Überwachung und Kontrolle sollten fortgesetzt werden, bis sich der Patient erholt hat.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antipsychotika, Diazepine, Oxazepine und Thiazepine, ATC-Code: N05AH04

Wirkmechanismus
Quetiapin ist eine atypische antipsychotisch wirksame Substanz. Quetiapin und der aktive menschliche Plasmametabolit Norquetiapin interagieren mit einem breiten Spektrum von Neurotransmitterrezeptoren. Quetiapin und Norquetiapin besitzen Affinität zu zerebralen serotonergen ($5HT_2$)- und dopaminergen D_1- und D_2-Rezeptoren. Es wird angenommen, dass diese Kombination eines Rezeptorantagonismus mit höherer Selektivität für $5HT_2$- verglichen mit D_2-Rezeptoren für die klinischen antipsychotischen Eigenschaften und das gering ausgeprägte extrapyramidale Nebenwirkungsprofil (EPS) von Quetiapin im Vergleich zu typischen Antipsychotika mitverantwortlich ist. Quetiapin und Norquetiapin haben keine nennenswerte Affinität zu Benzodiazepin-Rezeptoren, aber eine hohe Affinität zu histaminergen und alpha-1-adrenergen Rezeptoren und eine mäßige Affinität zu alpha-2-adrenergen Rezeptoren. Quetiapin hat zudem eine niedrige oder keine Affinität zu Muskarin-Rezeptoren, während Norquetiapin eine mäßige bis hohe Affinität zu mehreren Muskarin-Rezeptoren hat, die möglicherweise der Grund für die anticholinergen (muskarinischen) Wirkungen ist. Die Inhibition des Norepinephrin-Transporters (NET) und die partielle agonistische Wirkung an den 5HT1A-Rezeptoren durch Norquetiapin könnten zur therapeutischen Wirkung von Quetiapin als Antidepressivum beitragen.

Pharmakodynamische Wirkungen
In Tests zur Untersuchung des antipsychotischen Potenzials, wie z. B. im konditionierten Vermeidungstest, ist Quetiapin wirksam. Es blockiert auch die Wirkung von Dopaminagonisten, durch Verhaltensbeobachtung oder elektrophysiologisch gemessen, und erhöht die Konzentration von Dopaminmetaboliten, ein neurochemischer Index für eine D_2-Rezeptorblockade.

In präklinischen Prüfungen, die Schlüsse auf EPS ziehen lassen, unterscheidet sich Quetiapin von typischen Antipsychotika und weist ein atypisches Profil auf. Quetiapin führt nach chronischer Anwendung nicht zu D_2-Rezeptorüberempfindlichkeit. Bei Dosen, die eine effektive D_2-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, die entweder gegen Haloperidol sensibilisiert oder medikamentennaiv sind, wirkt Quetiapin nach akuter und chronischer Anwendung nur minimal dystonieauslösend (siehe Abschnitt 4.8).

Klinische Wirksamkeit

Schizophrenie
In drei placebokontrollierten Studien mit schizophrenen Patienten gab es bei Anwendung von unterschiedlichen Quetiapin-Dosen in Bezug auf die Inzidenz von EPS oder die gleichzeitige Anwendung von Anticholinergika keine Unterschiede zwischen den Quetiapin- und

Placebogruppen. In einer placebokontrollierten Studie, in der fixe Dosen zwischen 75 und 750 mg Quetiapin pro Tag bewertet wurden, zeigte sich kein Hinweis auf ein vermehrtes Auftreten von EPS oder gleichzeitig angewendete Anticholinergika.

Die Wirksamkeit der Langzeitbehandlung von Quetiapin Filmtabletten zur Rückfallprävention 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 placebokontrollierten Studien, je zwei in der Monotherapie und in der Kombinationstherapie mit Lithium oder Natriumvalproat in denen die Anwendung von Quetiapin in Tagesdosen bis zu 800 mg für die Behandlung von mäßigen bis schweren manischen Episoden ausgewertet wurde, traten keine Unterschiede zwischen der mit Quetiapin und der mit Placebo behandelten Gruppe bezüglich der Inzidenz von EPS oder der gleichzeitigen Anwendung von Anticholinergika auf.

Bei der Behandlung mäßiger bis schwerer manischer Episoden hat Quetiapin in zwei Monotherapie-Studien gegenüber Placebo überlegene Wirksamkeit bei der Verbesserung manischer Symptome nach 3 und nach 12 Wochen gezeigt. Bisher liegen keine Ergebnisse aus Langzeitstudien mit Quetiapin vor, die bei der Prävention nachfolgender manischer oder depressiver Episoden eine Wirksamkeit zeigen. 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 Quetiapin-Dosis bei Respondern in der letzten Behandlungswoche betrug annähernd 600 mg pro Tag; bei annähernd 85 % der Responder lag der Dosisbereich zwischen 400 mg und 800 mg täglich.

In vier klinischen Studien von 8 Wochen Dauer 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 in Bezug auf die relevanten Ergebnisgrößen: mittlere 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 Bezug auf das Ausmaß 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 hinsichtlich depressiver Symptome wirksam war, 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 Stimmungsepisode (manisch, gemischt oder depressiv) verlängerte. Quetiapin wurde zweimal täglich in einer Tagesgesamtdosis von 400 mg bis 800 mg in Kombination mit Lithium oder Valproat angewendet.

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

In einer Langzeitstudie (bis zu 2 Jahren Behandlung) zur Bewertung der Rückfallprävention bei Patienten mit manischen, depressiven oder stimmungsgemischten Episoden war Quetiapin der Placebo-Behandlung überlegen in Bezug auf die Zeit, die sich bis zum Wiederauftreten einer Stimmungsepisode (manisch, gemischt oder depressiv) bei Patienten mit bipolaren Störungen des Typ I verlängerte. Die Zahl der Patienten mit einer Stimmungsepisode betrug 91 (22,5 %) in der Quetiapin-Gruppe, 208 (51,5 %) in der Placebo-Gruppe bzw. 95 (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 Daten einer Positron-Emissions-Tomographie-(PET)-Untersuchung bestätigt, in der nachgewiesen wurde, dass Quetiapin an $5HT_2$- und D_2-Rezeptoren bis zu 12 Stunden bindet. Sicherheit und Wirksamkeit von Dosen über 800 mg pro Tag sind nicht untersucht worden.

Klinische Sicherheit

In placebokontrollierten klinischen Kurzzeitstudien zur Behandlung der Schizophrenie und der bipolaren Manie war die Gesamthäufigkeit extrapyramidaler Symptome ähnlich wie bei Placebo (Schizophrenie: 7,8 % für Quetiapin und 8,0 % für Placebo; bipolare Manie: 11,2 % für Quetiapin und 11,4 % für Placebo). Höhere Raten extrapyramidaler Symptome waren unter Quetiapin im Vergleich zu Placebo bei Patienten in placebokontrollierten Kurzzeitstudien zur Behandlung von depressiven Erkrankungen (Episoden einer Major Depression) und bipolarer Depression zu beobachten. In placebokontrollierten Kurzzeitstudien zur Behandlung der bipolaren Depression betrug die Gesamthäufigkeit extrapyramidaler Symptome 8,9 % für Quetiapin verglichen mit 3,8 % für Placebo. In placebokontrollierten Monotherapie-Kurzzeitstudien zu depressiven Erkrankungen (Episoden einer Major Depression) betrug die Gesamthäufigkeit extrapyramidaler Symptome 5,4 % bei retardiertem Quetiapin und 3,2 % bei Placebo. In einer placebokontrollierten Kurzzeit-Monotherapiestudie bei älteren Patienten mit depressiven Erkrankungen (Episoden einer Major Depression) betrug die Gesamthäufigkeit extrapyramidaler Symptome 9,0 % für retardiertes Quetiapin und 2,3 % für Placebo. Bei bipolarer Depression und bei depressiven Erkrankungen (Episoden einer Major Depression) betrug die Inzidenz individueller unerwünschter Ereignisse (z. B. Akathisie, extrapyramidale Störung, Tremor, Dyskinesie, Dystonie, Ruhelosigkeit, unfreiwillige Muskelkontraktionen, psychomotorische Hyperaktivität und Muskelsteifheit) in keiner Behandlungsgruppe mehr als 4 %.

In placebokontrollierten Kurzzeitstudien (über 3 bis 8 Wochen) mit fixer Dosierung (50 mg bis 800 mg täglich) schwankte die mittlere Gewichtszunahme bei Patienten, die mit Quetiapin behandelt wurden, zwischen 0,8 kg bei einer Tagesdosis von 50 mg und 1,4 kg bei einer Tagesdosis von 600 mg (mit geringerer Zunahme bei einer Tagesdosis von 800 mg), verglichen zu 0,2 kg bei Patienten unter Placebo-Behandlung. Der prozentuale Anteil der mit Quetiapin behandelten Patienten, bei denen das Körpergewicht um ≥ 7 % zugenommen hatte, schwankte zwischen 5,3 % bei einer Tagesdosis von 50 mg bis 15,5 % bei einer Tagesdosis von 400 mg (mit geringerer Zunahme bei Tagesdosen von 600 und 800 mg), verglichen mit 3,7 % bei Patienten unter Placebo-Behandlung.

Eine 6-wöchige, randomisierte Studie mit Lithium und retardiertem Quetiapin versus Placebo und retardiertem Quetiapin bei erwachsenen Patienten mit akuter Manie hat gezeigt, dass die Kombination von retardiertem Quetiapin mit Lithium zu einem vermehrten Auftreten von Nebenwirkungen führt (63 % versus 48 % bei retardiertem Quetiapin 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 retardiertes Quetiapin zusammen mit Lithium als Add-on erhielten (12,7 %), im Vergleich zur Gruppe, die retardiertes Quetiapin zusammen mit Placebo als Add-on (5,5 %) erhielten. Weiterhin war der prozentuale Anteil von Patienten, bei denen am Ende der Behandlung eine Gewichtszunahme (≥ 7 %) festgestellt wurde, in der Lithium-Add-on-Gruppe (8,0 %) im Vergleich zu den Patienten in der Placebo-Add-on-Gruppe (4,7 %) erhöht.

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

In placebokontrollierten Studien bei älteren Patienten mit Demenz-assoziierter 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 placebokontrollierten Monotherapie-Kurzzeitstudien mit Patienten mit einem Ausgangswert für neutrophile Granulozyten < 1,5 x 10^9/l lag die Inzidenz für das Auftreten von wenigstens einem Ereignis mit einer Abnahme der neutrophilen Granulozyten auf einen Wert < 1,5 x 10^9/l bei 1,9 % der Patienten, die mit Quetiapin behandelt wurden, im Vergleich zu 1,5 % bei Patienten unter Placebo. Die Inzidenz für eine Abnahme auf einen Wert von > 0,5 bis < 1,0 x 10^9/l war bei Patienten, die mit Quetiapin behandelt wurden und bei Patienten unter Placebo gleich (0,2 %). In allen klinischen Studien (placebokontrolliert, unverblindet, mit aktiver Vergleichssubstanz) bei Patienten mit einem Ausgangswert für neutrophile Granulozyten ≥ 1,5 x 10^9/l lag die Inzidenz für das Auftreten von wenigstens einem Ereignis mit einer Abnahme der neutrophilen Granulozyten auf einen Wert < 1,5 x 10^9/l bei 2,9 % und auf einen Wert < 0,5 x 10^9/l bei 0,21 % bei Patienten unter Quetiapin-Behandlung.

Die Behandlung mit Quetiapin war von einer dosisabhängigen Abnahme der Schilddrüsenhormonspiegel begleitet. Die Inzidenz für das Auftreten einer Änderung des 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_3 oder T_4 und des TSH selten. Die beobachteten Änderungen der Schilddrüsenhormonspiegel waren nicht assoziiert mit einer klinisch symptomatischen Hypothyreose.

Die Verringerung des Gesamt- und freien T_4 erreichte in den ersten sechs Wochen der Behandlung mit Quetiapin ihr Maximum, ohne eine weitere Abnahme während der Langzeitbehandlung. In ungefähr 2/3 aller Fälle waren die Wirkungen auf Gesamt- und freies T_4 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/Tag) bei Patienten mit Schizophrenie oder schizoaffektiven Störungen, war bei Patienten mit einer Exposition von mindestens 21 Monaten der prozentuale Anteil der Patienten mit verstärkter Linsentrübung unter Behandlung mit Quetiapin (4 %) verglichen mit der Inzidenz unter Behandlung mit Risperidon (10 %) nicht erhöht.

Kinder und Jugendliche

Klinische Wirksamkeit
Die Wirksamkeit und Sicherheit von Quetiapin wurde in einer 3-wöchigen placebokontrollierten Studie zur Behandlung der Manie untersucht (n = 284 Patienten aus den USA, Alter 10 - 17 Jahre). Bei ungefähr 45 % der Patienten lag zusätzlich die Diagnose ADHS vor. Zusätzlich wurde eine 6-wöchige placebokontrollierte Studie zur Behandlung der Schizophrenie durchgeführt (n = 222 Patienten Alter 13 - 17 Jahre). 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 Zieldosis (Manie 400 - 600 mg/Tag; Schizophrenie 400 - 800 mg/Tag), jeweils in Schritten von 100 mg/Tag bei 2- oder 3-mal täglicher Anwendung.

In der Maniestudie betrug die Differenz der mittleren Veränderung gegenüber den Ausgangswerten im YMRS-Gesamtscore (Wirkstoff minus Placebo) -5,21 für Quetiapin 400 mg/Tag und -6,56 für Quetiapin 600 mg/Tag. Die jeweilige Responderrate (YMRS-Verbesserung ≥ 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 ≥ 30 % gegenüber dem Ausgangswert definiert. Sowohl bei der Manie als auch bei der Schizophrenie führten höhere Dosen zu zahlenmäßig geringeren Ansprechraten.

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

Es sind in dieser Altersgruppe keine Daten über die Aufrechterhaltung der Wirksamkeit oder zur Rückfallprävention verfügbar.

Klinische Sicherheit
In den oben beschriebenen pädiatrischen Kurzzeitstudien mit Quetiapin betrug die Rate für EPS im aktiven Arm versus Placebo 12,9 % versus 5,3 % in der Studie zu Schizophrenie, 3,6 % versus 1,1 % in der Studie zu bipolarer Manie und 1,1 % versus 0 % in der Studie zu bipolarer Depression. Die Rate für die Gewichtszunahme von ≥ 7 % gegenüber dem Ausgangswert des Körpergewichtes im aktiven Arm versus Placebo betrug 17 % versus 2,5 % in den Studien zu Schizophrenie und bipolarer Manie und 13,7 % versus 6,8 % in der Studie zu bipolarer Depression. Die Rate für Suizid-bezogene 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 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 Serumprolaktinwerts 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 Ausgangswert 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 und extensiv metabolisiert. Die Bioverfügbarkeit von Quetiapin wird durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme nicht signifikant beeinträchtigt. *Steady-state*-Maximalwerte molarer Konzentrationen des aktiven Metaboliten Norquetiapin betragen 35 % der für Quetiapin beobachteten Werte.

Die Pharmakokinetik von Quetiapin und Norquetiapin ist linear über den zugelassenen Dosierungsbereich.

Verteilung
Die Plasmaproteinbindung von Quetiapin liegt bei etwa 83 %.

Biotransformation
Quetiapin wird extensiv in der Leber metabolisiert; nach der Gabe von radioaktiv markiertem Quetiapin werden weniger als 5 % der ursprünglichen Substanz unverändert mit dem Urin oder den Fäzes ausgeschieden.
In-vitro-Untersuchungen haben bestätigt, dass in erster Linie das Enzym CYP3A4 für den Metabolismus von Quetiapin über das Cytochrom-P450-System verantwortlich ist. Norquetiapin wird primär über CYP3A4 gebildet und abgebaut.

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

Es wurde festgestellt, dass Quetiapin und einige seiner Metaboliten (inkl. Norquetiapin) eine schwache Hemmung der In-vitro-Aktivität der humanen Cytochrome-P450-1A2, -2C9, -2C19, -2D6 und -3A4 bewirkten. Eine CYP-Hemmung *in vitro* ist nur in Konzentrationen beobachtet worden, 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 mit anderen Arzneimitteln eine klinisch signifikante Hemmung des Cytochrom-P450-abhängigen Metabolismus des anderen Arzneimittels zur Folge hat. Tierexperimentellen Untersuchungen zufolge scheint Quetiapin Cytochrom-P450-Enzyme induzieren zu können. In einer speziellen Interaktionsstudie mit Psychose-Patienten ist jedoch nach der Anwendung von Quetiapin kein Anstieg der Cytochrom-P450-Aktivität festgestellt worden.

Elimination
Die Eliminationshalbwertszeiten betragen für Quetiapin bzw. für Norquetiapin ca. 7 bzw. 12 Stunden. Die mittlere molare Dosisfraktion von freiem Quetiapin und dem aktiven menschlichen Plasmametaboliten Norquetiapin beträgt < 5 % im ausgeschiedenen Urin.

Spezielle Patientengruppen

Geschlecht
Die Pharmakokinetik von Quetiapin ist bei Männern und Frauen nicht unterschiedlich.

Ältere Patienten
Die durchschnittliche Quetiapin-Clearance liegt bei älteren Patienten um ca. 30 bis 50 % unter der von Erwachsenen im Alter von 18 bis 65 Jahren.

Eingeschränkte Nierenfunktion
Bei Personen mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-*Clearance* < 30 ml/min/1,73 m^2) war die mittlere Plasma-Clearance von Quetiapin um etwa 25 % reduziert, die individuellen Clearance-Werte liegen jedoch innerhalb des Bereichs gesunder Personen.

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

Kinder und Jugendliche
Bei 9 Kindern im Alter von 10 - 12 Jahren und 12 Jugendlichen unter *Steady-state*-Behandlung mit 400 mg Quetiapin zweimal täglich wurden 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 jedoch im oberen Bereich der bei Erwachsenen beobachteten Werte lag. Die AUC und C_{max} für den aktiven Metaboliten, Norquetiapin, waren im Vergleich zu Erwachsenen ungefähr 62 % bzw. 49 % bei Kindern (10 - 12 Jahre) und 28 % bzw. 14 % bei Jugendlichen (13 - 17 Jahre) höher.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In einer Reihe von *In-vitro*- und *In-vivo*-Genotoxizitätsstudien ergab sich kein Hinweis 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 T_3-Plasmaspiegel und eine Verminderung der Hämoglobinkonzentration sowie der Erythrozyten- und Leukozyten-Werte beobachtet und 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 gleich oder leicht höher waren als die beim Menschen unter maximaler therapeutischer Dosis. Die Relevanz dieser Ergebnisse für den Menschen ist nicht bekannt.

In einer Fertilitätsstudie an Ratten wurden eine marginal reduzierte Fruchtbarkeit beim Männchen sowie Scheinschwangerschaften, länger andauernde Diöstrusperioden, verlängertes präkoitales Intervall und reduzierte Schwangerschaftsrate 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.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern
Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat
Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.)
Povidon (K-30)
Hochdisperses Siliciumdioxid
Talkum
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug
Hypromellose
Macrogol 400
Titandioxid (E171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172) (*Quetiapin Aurobindo 400 mg Filmtabletten*)

Drucktinte
Schellack
Eisen(II,III)-oxid (E172)

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

Quetiapin Aurobindo ist in Blisterpackungen (weiße undurchsichtige PVC//Al Blisterpackungen) erhältlich.

Packungsgrößen: 10, 20, 50, 60, 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

PUREN Pharma GmbH & Co.KG
Willy-Brandt-Allee 2
81829 München
Telefon: 089/558909 – 0
Telefax: 089/558909 – 240

8. ZULASSUNGSNUMMERN

7005115.00.00
7005116.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGG

Datum der Erteilung der Zulassung: 17. November 2022

10. STAND DER INFORMATION

01.2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig