ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

Fachinformation

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Quetiapin 25 mg Filmtabletten

Quetiapin 100 mg Filmtabletten

Quetiapin 150 mg Filmtabletten

Quetiapin 200 mg Filmtabletten

Quetiapin 300 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Quetiapin 25 mg enthält 25 mg Quetiapin (als Quetiapinfumarat)

Quetiapin 100 mg enthält 100 mg Quetiapin (als Quetiapinfumarat)

Quetiapin 150 mg enthält 150 mg Quetiapin (als Quetiapinfumarat)

Quetiapin 200 mg enthält 200 mg Quetiapin (als Quetiapinfumarat)

Quetiapin 300mg enthält 300mg Quetiapin (alsQuetiapinfumarat)

SonstigeBestandteilemitbekannterWirkung

Quetiapin 25 mg enthält 11,425 mg Lactose (Anhydrat) pro Filmtablette

Quetiapin 100 mg enthält 45,700 mg Lactose (Anhydrat) pro Filmtablette

Quetiapin150 mg enthält 68,550 mg Lactose (Anhydrat) pro Filmtablette

Quetiapin 200mg enthält 91,400 mg Lactose (Anhydrat) pro Filmtablette

Quetiapin 300 mg enthält 137,100 mg Lactose (Anhydrat) pro Filmtablette

VollständigeAuflistungdersonstigen Bestandteile,sieheAbschnitt6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Quetiapin 25 mg Filmtabletten sind pfirsichfarben, rund, bikonvex und auf der einen Seite mit derPrägung“I” und auf der anderen Seite mit der Prägung “43” versehen.

Quetiapin 100 mg Filmtabletten sind gelb, rund, bikonvex und auf der einen Seite mit der Prägung"I" und auf der anderen Seite mit der Prägung “41”versehen

Quetiapin 150 mg Filmtabletten sind hellgelb, rund, bikonvex und auf der einen Seite mit der Prägung "CC" und auf der anderen Seite mit der Prägung “32” versehen

Quetiapin 200 mg Filmtabletten sind weiß, rund, bikonvex und auf der einen Seite mit der Prägung "I" und auf der anderen Seite mit der Prägung “40” versehe

Quetiapin 300 mg Filmtabletten sind cremefarbig, kapselförmig und auf der einen Seite mit der Prägung"I” und aufder anderenSeitemit der Prägung “39”versehen

4. KLINISCHEANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Quetiapin 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 bipolarenStörungen, die zuvor auf eine Quetiapin-Behandlung angesprochen haben.

4.2 DosierungundArtderAnwendung

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

Quetiapin kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Erwachsene

Zur Behandlung der Schizophrenie

Zur Behandlung der Schizophrenie sollte Quetiapin 2-mal 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 von300 bis 450 mg 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 2-mal 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 Dosisanpassungenbis 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 mgpro Tag.

Zur Behandlung von schweren depressiven Episoden bei bipolaren Störungen

Quetiapin sollte 1-mal 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 durchÄrzte initiiert 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 individuelleAnsprechen des Patienten und die Verträglichkeit im Bereich von 300 und 800 mg pro Tag bei 2-mal 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 Patientenwar 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 bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wird nicht empfohlen, dakeine Daten vorhanden sind, die die Anwendung in dieser Altersgruppe unterstützen. Die vorhandenenErgebnisse aus Placebo-kontrollierten 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 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 proTag betragen. Je nach individuellem Ansprechen des Patienten und der Verträglichkeit sollte die Dosistäglich schrittweise um 25-50 mg pro Tag bis zum Erreichen der wirksamen Dosis gesteigert werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 BesondereWarnhinweiseundVorsichtsmaßnahmenfürdieAnwendung

Da Quetiapin mehrere Indikationen hat, sollte beim Patienten das Sicherheitsprofil entsprechend der beiihm 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 mit einer größeren Häufigkeit im Vergleich zu Erwachsenen 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 Verhaltenssind 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 zueinem 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, selbstverletzendem 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 Eintritteiner 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 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 solltenbei 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 Placebo-kontrollierten klinischen Studien zur Anwendung von Antidepressivabei 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 Placebo-kontrollierten klinischen Kurzzeitstudien mit Patienten mit schweren depressiven Episodenbei 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 selbstverletzendes 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 regelmäßigkontrolliert werden. Verschlechterungen dieser Parameter sollten klinisch entsprechend behandelt werden (siehe auch Abschnitt 4.8).

Extrapyramidale Symptome

In Placebo-kontrollierten klinischen Studien zeigte Quetiapin bei erwachsenen Patienten, die aufgrundschwerer depressiver Episoden bei bipolarer Störung behandelt wurden, eine erhöhte Inzidenz von extrapyramidalen Symptomen (EPS) im Vergleich zur Placebo-Behandlung (siehe Abschnitte 4.8 und5.1).

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 dieSymptome 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 mitbipolaren 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 Abbruchder Behandlung in Betracht gezogen wird.

Orthostatische Hypotonie

Die Behandlung mit Quetiapin wurde mit orthostatischer Hypotonie und damit zusammenhängendemSchwindel 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 desArzneimittels vertraut sind.

Quetiapin sollte mit Vorsicht bei Patienten mit bekannter kardiovaskulärer oder zerebrovaskulärer Erkrankung oder anderen Erkrankungen, die für Hypotonie anfällig machen, angewendet werden. EineDosisreduktion 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 beiPatienten 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 derBehandlung 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 Anstiegder Kreatinphosphokinase-Werte. In einem derartigen Fall sollte Quetiapin abgesetzt und

eine entsprechende medizinische Behandlung eingeleitet werden.

Serotoninsyndrom

Die gleichzeitige Anwendung von [Arzneimittelname] und anderen serotonergen Wirkstoffen wie MAO-Hemmern, selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRI) oder trizyklischen Antidepressiva kann zu einem Serotoninsyndrom führen, einem potenziell lebensbedrohlichen Zustand (siehe Abschnitt 4.5).

Falls eine gleichzeitige Behandlung mit anderen serotonergen Wirkstoffen klinisch angezeigt ist, ist eine sorgfältige Beobachtung des Patienten geboten, insbesondere zu Behandlungsbeginn und bei Dosiserhöhungen. Symptome eines Serotoninsyndroms können unter anderem veränderte Gemütszustände, autonome Instabilität, neuromuskuläre Anomalien und/oder gastrointestinale Symptome sein.

Wird ein Serotoninsyndrom vermutet, sollte in Abhängigkeit vom Schweregrad der Symptome eine Dosisverringerung oder ein Abbruch der Therapie in Erwägung gezogen 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 tödlicheFälle 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 (bisdie 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 klinischbehandelt 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 umgehend zu melden.Die Anzahl weißer Blutzellen und neutrophiler Granulozyten 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 ebenfalls 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, wasdie 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 den üblichen Behandlungsrichtlinien für psychotische Erkrankungen klinisch überwachtund 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 einigetödliche Fälle (siehe Abschnitt 4.8). In einigen Fällen wurde eine vorangegangene Zunahme des Körpergewichts berichtet, die möglicherweise ein prädisponierender Faktor ist. Eine entsprechendeklinische 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 eineVerschlechterung 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 derFamilienvorgeschichte 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 eineKardiomyopathie 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-epidermaler 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 Anzeichenund Symptome auftreten, die auf diese schweren Hautreaktionen hinweisen, sollte Quetiapin sofort abgesetzt werden 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. Einausschleichendes 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, Placebo-kontrollierten klinischen Studien mit an Demenz erkrankten Patienten, diemit einigen atypischen Antipsychotika behandelt wurden, wurde ein etwa um das 3-fache erhöhte 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 Patientenmit einer Demenz-assoziierten Psychose ein erhöhtes Risiko von Todesfällen im Vergleich zur Placebogruppe haben. Bei zwei 10-wöchigen Placebo-kontrollierten Quetiapin-Studien bei der gleichen Patientenpopulation (n=710); mittleres Alter: 83 Jahre; Range: 56-99 Jahre betrug die Anzahlder 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 denErwartungen für diese Population entsprachen.

Ältere Patienten mit Morbus Parkinson oder Parkinsonismus

Eine populationsbasierte retroperspektive Studie zur Anwendung von Quetiapin bei der Behandlungvon Patienten mit depressiven Erkrankungen (Episoden einer *Major Depression*) zeigte ein erhöhtesSterberisiko 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 Verschreibung von Quetiapin an ältere Patienten mit Morbus Parkinsonist 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 angewendeten 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 VTEvor und während der Behandlung mit Quetiapin identifiziert und Präventivmaßnahmen ergriffen werden.

Pankreatitis

In klinischen Studien und in Rahmen von Erfahrungen nach Markteinführung wurde über Pankreatitisberichtet. 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 schwere manische Episoden sind begrenzt. Jedoch wurde die Kombinationstherapie gut vertragen (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1). Die Daten zeigten einen additivenEffekt in der dritten Woche.

Lactose

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

Fehlanwendung und Missbrauch

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

4.5 WechselwirkungenmitanderenArzneimittelnundsonstigeWechselwirkungen

In Anbetracht seiner primären Wirkungen auf das Zentralnervensystem sollte Quetiapin mit Vorsichtin 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-System verantwortlich ist. In einer Studie zur Erfassungvon Wechselwirkungen mit Ketoconazol, einem CYP3A4-Inhibitor, die an Probanden durchgeführt wurde, bewirkte die gleichzeitige Anwendung von Quetiapin (Dosierung: 25 mg) eine 5- bis 8fache Zunahme der AUC des Quetiapins. Aufgrund dieser Ergebnisse ist die gleichzeitige Anwendung vonQuetiapin 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 dieBehandlung 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 (dasals 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 Risperidonoder 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 Quetiapin XL versus Placebo und Quetiapin XL 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 klinischrelevantem 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 zurBehandlung 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-Intervallsführen.

Quetiapin sollte mit Vorsicht in Kombination mit anderen serotonergen Arzneimitteln wie MAO-Hemmern, selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRI) oder trizyklischen Antidepressiva angewendet werden, da das Risiko für ein Serotoninsyndrom, ein potenziell lebensbedrohlicher Zustand, erhöht wird (siehe Abschnitt 4.4).

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

eineangemessene chromatographische Methode wird empfohlen.

4.6 Fertilität,SchwangerschaftundStillzeit

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 kannauf 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 Berichten über die Exkretion von Quetiapin in die Muttermilch beim Menschen, scheint diese bei therapeutischen Dosen inkonsistent zu sein. Aufgrunddes Fehlens von aussagekräftigen Daten muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen oder die Behandlung mit Quetiapin 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 diesenicht direkt relevant für den Menschen sind (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen vonMaschinen

In Anbetracht seiner primären Wirkungen auf das zentrale Nervensystem kann Quetiapin Tätigkeiten, die Aufmerksamkeit erfordern, beeinträchtigen. Daher sollte Patienten vom Autofahren oder dem Bedienen von Maschinen abgeraten werden, bis ihr individuelles Ansprechen auf das Präparat bekanntist.

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen mit Quetiapin (≥ 10 %) sind Somnolenz, Schwindel,Kopfschmerzen, Mundtrockenheit, Absetzsymptome (beim Beenden der Behandlung), Erhöhung derSerumtriglyceridspiegel, 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 nachfolgend aufgelistet (Tabelle 1).

Tabelle 1: Nebenwirkungen in Zusammenhang mit einer Quetiapin-Therapie

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: Sehrhäufig (≥ 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 Datennicht abschätzbar).

SOC	Sehrhäufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehrselten	Nichtbekannt
Erkrankungendes Blutesund desLymphsystems	verringerterHämoglobin-wert[22]	Leukopenie[1, 28], Abnahmeder neutro-philen Granu-lozyten,Erhöhung dereosinophilenGranulo-zyten[27]	Neutropenie[1],Thrombozyto-penie, Anämie,Abnahme derBlutplättchen-zahl[13]	Agranulo-zytose[26]		
Erkrankungendes Immun-systems			Hypersensi-bilität(einschließ-lichallergischerHautreaktio-nen)		anaphylak-tischeReaktionen[5]	
EndokrineErkrankungen		Hyperpro-laktinämie[15], Abnahme desGesamt-T_4[24], Abnahme desfreienT_4[24],Abnahme desGesamt-T_3[24], Zunahme desTSH[24]	Abnahme desfreienT_3[24],Hypo-thyreose[21]		unangemes-seneSekretiondesantidiure-tischenHormons	

Stoffwechsel- und Ernährungs-störungen	Erhöhung der Serumtrigly-ceridspiegel[10,] 30 Erhöhung des Gesamt-cholesterins (überwiegend LDL-Cholesterin)[11,] 30 Abnahmedes HDL-Cholesterins[17] , 30, Gewichtszu-nahme[8,30]	gesteigerter Appetit, Erhöhung des Blutzucker-spiegelsauf ein hyperglykä-misches Niveau[6,30]	Hyponatri-ämie[19], Diabetes mellitus[1,5] Verschlech-terungeines bestehenden Diabetes	Metabolis ches Syndrom[29]		
Psychia-trischeErkrankung en		anormaleTräu me undAlbträu me,Suizidge dan-ken undsuizidale sVerhalten[20]		Somnamb ulis-mus undverwa ndteReakti onenwie Reden imSchlaf undschlaf bezogeneE ssstörunge n		
Erkrankungen desNerven-systems	Schwindel[4,] 16, Somnolenz[2,] 16, Kopfschmer-zen, extrapyrami-dale Symptome[1,21]	Dysarthrie	Krampf-anfälle[1], Syndrom der unruhigen Beine(Restle ss Legs Syndrom), Spätdys-kinesie[1,5], Synkope[4,16], Verwirrtheits - zustand			
Herzerkran-kungen		Tachykardie[4] , Palpita-tionen[23]	QT-Verlängerun g[1,] 12, 18, Bradykardie[3] [2]			Kardiomyopat hi e, Myokarditis,
Augenerkran-kungen		verschwom-menesSehen				
Gefäßerkran-kungen		orthostatisch eHypotonie[4,] [16]		venöseThr omboemb olien[1]		Schlaganfall[33]

Erkrankungender Atemwege,desBrustraumsundMediastinums		Dyspnoe[23]	Rhinitis			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Mundtrockenheit	Obstipation, Dyspepsie, Erbrechen[25]	Dysphagie[7]	Pankreatitis[1], Darmverschlusss/Ileus		
Leber- und Gallenerkrankungen		Erhöhung der Serum-Alanin -aminotransferasen (ALT)[3], Erhöhung der Gamma-GT- Spiegel[3]	Erhöhung der Serum-Aspartataminotransferasen(AST)[3]	Gelbsucht[5], Hepatitis		
Erkrankungen derHautund des Unterhautzellgewebes					Angioödeme[5], Stevens-Johnson-Syndrom[5]	Toxische epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme, akute generalisierte exanthematischePustulose (AGEP), Arzneimittelexanthemmit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), kutane Vaskulitis
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen					Rhabdomyolyse	
Erkrankungender NierenundHarnwege			Harnretention			

Schwanger-schaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen						Arzneimittel-entzugssyndrom desNeuge-borenen[31]
Erkrankungen der Geschlechts-organe und der Brustdrüse			sexuelle Dysfunktion	Priapismus, Galaktorrhö, Schwellung der Brust, Menstruations-störungen		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verab-reichungsort	Absetzsymp-tome(beim Beendender Behandlung)[1,] 9	milde Asthenie, periphere Ödeme, Reizbarkeit, Pyrexie		malignes neuroleptisches Syndrom[1], Hypothermie		
Untersuchun- gen				Erhöhung der Blutkreatin-phospho-kinase[14]		

1.SieheAbschnitt4.4.

2. Es kann Somnolenz auftreten, gewöhnlich während der ersten zwei Behandlungswochen, die aber imAllgemeinenbeifortgesetzterEinnahmevon Quetiapinvorübergeht.

3.Bei einigen Patienten wurde während der Therapie mit Quetiapin ein asymptomatischer Anstieg(Änderung von einem normalem Ausgangswert zu einem Wert größer als das 3-Fache des oberenGrenzwertes des Normalbereichs [ULN] zu den verschiedenen Messzeitpunkten) derSerumtransaminasen ALAT (GPT) und ASAT (GOT) oder des Gamma-GT-Spiegels beobachtet. DieserAnstiegwargewöhnlichbeifortgesetzterBehandlungmitQuetiapinreversibel.

4.Wie andere Antipsychotika mit blockierender Wirkung auf die alpha-1-adrenergen Rezeptoren kannQuetiapin besonders während der initialen Dosisanpassung häufig eine orthostatische Hypotonieauslösen, die mit Schwindel, Tachykardie und bei einigen Patienten mit Synkopen einhergeht (sieheAbschnitt4.4).

5.Berechnungsgrundlage der Häufigkeit dieser unerwünschten Ereignisse sind nur Daten nachMarkteinführung.

6.Nüchtern-Blutzuckerspiegel≥126mg/dl(≥7,0mmol/l)oderNicht-Nüchtern-Blutzuckerspiegel≥200mg/dl(≥11,1mmol/l)beimindestenseinerMessung.

7.Eine Erhöhung der Dysphagie-Rate unter Quetiapin im Vergleich zu Placebo wurde nur in klinischenStudien zurbipolarenDepressionbeobachtet.

8. Basierend auf einer > 7%igen Erhöhung des Körpergewichts bezogen auf den Ausgangswert. Trittvorwiegendindenersten BehandlungswochenbeiErwachsenenauf.

9. In akuten Placebo-kontrollierten Monotherapiestudien mit Bewertung von Symptomen beiTherapiebeendigung, wurden die folgenden Absetzsymptome am häufigsten beobachtet:Schlaflosigkeit, Übelkeit, Kopfschmerzen, Diarrhö, Erbrechen, Schwindel und Reizbarkeit.
DieInzidenzdieserReaktionenhat1WochenachBehandlungsendesignifikantnachgelassen.

10. Triglyceride ≥ 200 mg/dl (≥ 2,258 mmol/l) (Patienten ≥ 18 Jahre) oder ≥ 150 mg/dl (≥ 1,694 mmol/l)(Patienten<18Jahre)beimindestenseinerMessung.

11. Cholesterin ≥ 240 mg/dl (≥ 6,2064 mmol/l) (Patienten ≥ 18 Jahre) oder ≥ 200 mg/dl)(Patienten<18Jahre)beimindestenseinerMessung.EineErhöhungdesLDL-Cholesterinsauf≥ 30 mg/dl (≥ 0,769 mmol/l) wurde sehr häufig beobachtet. Bei Patienten mit dieser Erhöhung betrugdieÄnderungimMittel 41,7mg/dl(≥1,07mmol/l).

12. Sieheunten.

13. Blutplättchen≤100x10^9/lbeimindestenseinerMessung.

14. Basierend auf Nebenwirkungsberichten aus klinischen Studien über eine Erhöhung derBlutkreatinphosphokinase, die nicht mit einem malignen neuroleptischen Syndrom in Verbindunggebrachtwurde.

15. Prolaktinspiegel(Patienten>18Jahre):>20Mikrogramm/l(>869,56pmol/l)männlich;>30Mikrogramm/l(>1304,34pmol/l)weiblich,zujeglichemZeitpunkt.

16. KannzuStürzenführen.

17. HDL-Cholesterin: < 40 mg/dl (1,025 mmol/l) männlich; < 50 mg/dl (1,282 mmol/l) weiblich, zujeglichemZeitpunkt.

18. Inzidenzvon PatientenmiteinerQTc-Verlängerungvon<450mszu≥450msmiteinerErhöhungum≥ 30 ms: In Placebo-kontrollierten Studien mit Quetiapin waren die mittlere Änderung und die Inzidenzvon Patienten mit einer Verlängerung auf einen klinisch relevanten Wert unter Quetiapin und Placeboähnlich.

19. Änderungvon>132mmol/lauf≤132mmol/lbeimindestenseinerMessung.

20. Es wurde über Fälle von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten während einer Therapie mitQuetiapinoderkurznachBeendigungderTherapieberichtet(sieheAbschnitte4.4und5.1).

21. SieheAbschnitt5.1.

22. Bei 11 % aller in klinischen Studien (einschließlich der Studien mit der Möglichkeit einer offenenAnschlussbehandlung [„*open-label extension*“]) mit Quetiapin behandelten Patienten wurde zumindestens einem Messzeitpunkt eine Abnahme des Hämoglobins auf ≤ 13 g/dl (8,07 mmol/l) beiMännern und auf ≤ 12 g/dl (7,45 mmol/l) bei Frauen beobachtet. Bei diesen Patienten betrug die zu denverschiedenenMesszeitpunktenbestimmtemittleremaximaleAbnahmedesHämoglobins-1,50g/dl.

23. Diese Berichte traten häufig in Zusammenhang mit Tachykardie, Schwindel, orthostatischer Hypotonieund/odereinerzugrundeliegendenHerz-oderAtemwegserkrankungauf.

24. Basierend auf allen Änderungen von einem normalen Ausgangswert zu einem potenziell klinischrelevanten Wert, die zu den verschiedenen Messzeitpunkten nach Bestimmung des Ausgangswertes inallen Studien beobachtet wurden. Änderungen des Gesamt-T_4, des freien T_4, des Gesamt-T_3 und desfreien T_3 sind zu den verschiedenen Messzeitpunkten definiert als < 0,8 x

LLN (pmol/l) und eineÄnderungdesTSHals >5 mlU/l.

25. BasierendaufeinererhöhtenAnzahlvonFällenmitErbrechenbeiälterenPatienten(≥65Jahre).

26. BasierendaufÄnderungderneutrophilenGranulozytenvon≥1,5x10^9/lalsAusgangswertauf

< 0,5 x 10^9/l zu den verschiedenen Messzeitpunkten während der Behandlung und basierend aufPatienten mit schwerer Neutropenie (< 0,5 x 10^9/l) und Infektion während aller klinischer Studien mitQuetiapin(siehe Abschnitt 4.4).

27. Basierend auf allen Änderungen von einem normalen Ausgangswert zu einem potenziell klinischrelevanten Wert, die zu den verschiedenen Messzeitpunkten nach Bestimmung des Ausgangswertes inallen Studien beobachtet wurden. Änderungen der eosinophilen Granulozyten sind zu denverschiedenenMesszeitpunktendefiniertals> 1x10^9Zellen/l.

28. Basierend auf allen Änderungen von einem normalen Ausgangswert zu einem potenziell klinischrelevanten Wert, die zu den verschiedenen Messzeitpunkten nach Bestimmung des Ausgangswertes inallen Studien beobachtet wurden. Änderungen der Leukozyten sind zu den verschiedenenMesszeitpunktendefiniert als≤3x10^9 Zellen/l.

29. Basierend auf Berichten aus allen klinischen Studien mit Quetiapin über das unerwünschte EreignismetabolischesSyndrom.

30. Bei einigen Patienten wurde in klinischen Studien eine Verschlechterung von mehr als einem dermetabolischenFaktorenGewicht,BlutzuckerundLipidebeobachtet(sieheAbschnitt4.4).

31. SieheAbschnitt4.6.

32. Kann bei Behandlungsbeginn oder kurz danach auftreten und mit Hypotonie und/oder Synkopeeinhergehen. Die Häufigkeitsangabe basiert auf Nebenwirkungsberichten über Bradykardie und hiermitinZusammenhangstehendenEreignissenausallenklinischen Studien mitQuetiapin.

33. Basierendaufeinerretroperspektiven,nicht-randomisiertenepidemiologischenStudie.

Es wurde über Fälle von Verlängerungen des QT-Intervalls, ventrikulären Arrhythmien, plötzlichenTodesfällen ungeklärter Ursache, Herzstillstand und Torsade de pointes unter der Einnahme vonNeuroleptikaberichtet. Sie gelten als Klasseneffekt.Über Nebenwirkungen mit schweren arzneimittelinduzierten Hautreaktionen (SCAR), einschließlichStevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxisch-epidermaler Nekrolyse (TEN), Arzneimittelexanthem mitEosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) wurde im Zusammenhang mit der BehandlungmitQuetiapin berichtet.

Kinderund Jugendliche

Bei Kindern und Jugendlichen sollte mit den gleichen Nebenwirkungen wie oben beschrieben beiErwachsenengerechnetwerden.InderfolgendenTabellesinddieNebenwirkungenzusammengestellt, die bei Kindern und Jugendlichen (10-17 Jahre) in einer höherenHäufigkeitskategorie auftreten als bei Erwachsenen, bzw. Nebenwirkungen, die bei Erwachsenen nichtfestgestelltwurden.

Tabelle 2: Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen in Zusammenhang mit einer Quetiapin-Therapie, die in einer höheren Häufigkeitskategorie auftreten als bei Erwachsenenbzw.die beiErwachsenen nichtfestgestellt wurden

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: Sehrhäufig(>1/10),häufig(>1/100,<1/10),gelegentlich(>1/1000,<1/100), selten (>1/10000,<1/1000),sehrselten(<1/10 000).

SOC	Sehrhäufig	Häufig
EndokrineErkrankungen	erhöhteProlaktinwerte[1]	
Stoffwechsel- undErnährungsstörungen	Appetitzunahme	
Erkrankungen desNervensystems	extrapyramidaleSymptome[3,4]	Synkope
Gefäßerkrankungen	erhöhterBlutdruck[2]	
Erkrankungen der Atemwege,desBrustraums undMediastinums		Rhinitis
Erkrankungen desGastrointestinaltrakts	Erbrechen	
Allgemeine Erkrankungen undBeschwerden amVerabreichungsort		Reizbarkeit[3]

1. Prolaktinspiegel(Patienten<18Jahre):>20Mikrogramm/l(>869,56pmol/l)männlich;>26 Mikrogramm/l (> 1130,428 pmol/l) weiblich zu den verschiedenen Messzeitpunkten. Bei wenigerals1%derPatientenkameszu einemAnstiegdesProlaktinspiegels auf>100Mikrogramm/l.
2. Grundlage hierfür sind Veränderungen auf Werte oberhalb einer klinisch signifikanten Schwelle (nachKriteriendesNationalInstituteofHealth)odereineZunahmeum>20mmHgbeimsystolischenbzw .> 10 mmHg beim diastolischen Blutdruck, gemessen zu den verschiedenen Messzeitpunkten in zweiPlacebo-kontrolliertenAkutstudien(3-6Wochen)mitKindernundJugendlichen.
3. Anmerkung: Die Häufigkeit stimmt mit der bei Erwachsenen beobachteten überein, kann aber beiKindern und Jugendlichen im Vergleich zu Erwachsenen mit unterschiedlichen klinischen Folgeneinhergehen.
4. SieheAbschnitt5.1.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sieermöglicht 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, Komaund Tod führen. Patienten mit einer vorbestehenden schweren Herz-Kreislauf-Erkrankung können ein erhöhtes Risiko für die Überdosierungserscheinungen aufweisen (siehe Abschnitt 4.4, OrthostatischeHypotonie).

Behandlung einer Überdosierung

Es gibt kein spezifisches Antidot gegen Quetiapin. Bei schwerwiegenden Anzeichen sollte die Möglichkeit der Beteiligung mehrerer Arzneimittel in Betracht gezogen werden. IntensivmedizinischeMaßnahmen, 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 enge medizinische Überwachung und Kontrolle sollte fortgesetzt werden, bis sich der Patient erholt hat.

5.0 PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antipsychotika; Diazepine, Oxazepine und ThiazepineATC-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 ($5HT_2$)- 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 N-Desalkylquetiapin haben keine nennenswerte Affinität zu Benzodiazepin-Rezeptoren, aber eine hohe Affinität zu histaminergen, alpha-1-adrenergen Rezeptorenund eine mäßige Affinität zu alpha-2-adrenergen Rezeptoren. Quetiapin hat zudem eine niedrige oder keine Affinität zu muskarinischen Rezeptoren, während N-

Desalkylquetiapin 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 $5HT_{1A}$-Rezeptoren durch N-Desalkylquetiapin 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, durchVerhaltensbeobachtung 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 Placebo-kontrollierten klinischen 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. Ineiner Placebo-kontrollierten 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 offenenStudien mit schizophrenen Patienten blieb die Wirksamkeit von Quetiapin bei Patienten, die anfänglich auf die Therapie angesprochen hatten, bei der Fortsetzung der Therapie erhalten, was auf eine Wirksamkeit der Langzeitbehandlung hindeutet.

Bipolare Störungen

In vier Placebo-kontrollierten klinischen 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 Lithiumbei 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 mgund 800 mg täglich.

In 4 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 inBezug 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 Placebohinsichtlich 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 esdie Zeit bis zum Wiederauftreten einer Stimmungsepisode (manisch, gemischt oder depressiv) verlängerte. Quetiapin wurde 2-mal 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 Quetiapin XL versus Placebo und Quetiapin XL 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 derLithium-*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 TypI 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 2-mal täglicher Gabe bei Schizophrenie und Maniewirksam 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 Placebo-kontrollierten 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 und11,4 % für Placebo). Höhere Raten extrapyramidaler 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 XL und 3,2 % bei Placebo. In einer Placebo-kontrollierten Kurzzeit-Monotherapiestudie bei älteren Patienten mit depressiven Erkrankungen (Episoden einer *Major Depression*) betrug die Gesamthäufigkeit extrapyramidaler Symptome 9,0 % für Quetiapin XL und 2,3 % für Placebo. Beibipolarer Depression und bei depressiven Erkrankungen (Episoden einer *Major Depression*) betrug dieInzidenz 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 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 ≥ 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 von600 und 800 mg), verglichen mit 3,7 % bei Patienten unter Placebo-Behandlung.

Eine 6-wöchige, randomisierte Studie mit Lithium und Quetiapin XL versus Placebo und Quetiapin XL bei erwachsenen Patienten mit akuter Manie hat gezeigt, dass die Kombination von Quetiapin XL mit Lithium zu einem vermehrten Auftreten von Nebenwirkungen führt (63 % versus 48 % bei Quetiapin XL 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*-Gruppeund bei 4,9 % in der Placebo-*Add-on*-Gruppe beobachtet wurden. Die Inzidenz von Somnolenz war inder Gruppe erhöht, die Quetiapin XL zusammen mit Lithium als *Add-on* erhielten (12,7 %), im Vergleich zur Gruppe, die Quetiapin XL 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 zuden 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 Placebo-kontrollierten 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 Placebo-kontrollierten Monotherapie-Kurzzeitstudien mit Patienten mit einem Ausgangswertfür neutrophile Granulozyten ≥ 1,5 x 10^9/l lag die Inzidenz für das Auftreten von wenigstens einem Ereignis mit eine Abnahme der neutrophilen Granulozyten auf einen Wert < 1,5 x 10^9/l bei 1,9 % derPatienten, die mit Quetiapin behandelt wurden, im Vergleich zu 1,5 % bei Patienten unter Placebo. Die Inzidenz für einer Abnahme auf einen Wert von > 0,5 bis < 1,0 x 10^9/l war bei Patienten, die mitQuetiapin behandelt wurden und bei Patienten unter Placebo gleich (0,2 %). In allen klinischen Studien (Placebo-kontrolliert, unverblindet, mit aktiver Vergleichssubstanz) bei Patienten mit einemAusgangswert 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 betrug3,2 % 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 einerklinisch symptomatischen Hypothyreose.

Die Verringerung des Gesamt- und freien T_4 erreichte in den ersten sechs Wochen der Behandlung mitQuetiapin 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 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-wöchigePlacebo-kontrollierte 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 imYMRS-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/Tagund -9,29 für Quetiapin 800 mg/Tag. Hinsichtlich des Anteils der Patienten, bei denen ein Ansprechenauf 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 % gegenüberdem 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 XL 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 zurRückfallprävention 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 Ratefür 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 Wachstumüber 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 N-Desalkylquetiapin betragen 35 % der für Quetiapin beobachteten Werte.

Die Pharmakokinetik vonQuetiapin und N-Desalkylquetiapin ist linear über den zugelassenen Dosierungsbereich.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von Quetiapin liegt bei etwa 83 %.

Biotransformation

Quetiapin wird extensiv in der Leber metabolisiert; nach der Gabe von radioaktiv markiertem Quetiapin werden weniger als 5 % der ursprünglichen Substanz unverändert mit dem Urin oder den Fäzes ausgeschieden. *In-vitro*-Untersuchungen haben bestätigt, dass in erster Linie das Enzym CYP3A4 für den Metabolismus von Quetiapin über das Cytochrom-P-450-System verantwortlich ist.N-Desalkylquetiapin 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. 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 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 worden. Aufgrund dieser *In-vitro*-Ergebnisse ist es unwahrscheinlich, dass die gleichzeitige Anwendung von Quetiapin mit anderen Arzneimitteln eine klinisch signifikante Hemmung des Cytochrom-P-450-abhängigen Metabolismus des anderen Arzneimittels zur Folge hat. Tierexperimentellen Untersuchungen zufolge scheint Quetiapin Cytochrom-P-450-Enzyme induzierenzu können. In einer speziellen Interaktionsstudie mit Psychose-Patienten ist jedoch nach der Anwendung von Quetiapin kein Anstieg der Cytochrom-P-450-Aktivität festgestellt worden.

Elimination

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

Spezielle Patientengruppen

Geschlecht

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

Ältere Patienten

Die durchschnittliche Quetiapin-Clearance liegt bei älteren Patienten um ca. 30 bis 50 % unter der vonErwachsenen 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 diemittlere Plasma-Clearance von Quetiapin um ca. 25 % reduziert. Da Quetiapin extensiv in der Lebermetabolisiert wird, wird bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ein erhöhter Plasmaspiegelerwartet. 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 2-mal 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, wobeiC_{max} bei Kindern jedoch 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 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/Linsentrübungensiehe 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 Menschenist 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.

6.0 PHARMAZEUTISCHEANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Quetiapin 25 mg Tabletten

Tablettenkern

Lactose-Monohydrat, Calciumhydrogenphosphat, mikrokristalline Cellulose, Natriumstärkeglykolat, Povidon, Talk, Magnesiumstearat

Filmbeschichtung

Hypromellose, Titandioxid. Macrogol 400, Talkum, Eisenoxidgelb, Eisenoxidrot

Quetiapin 100 mg Tabletten

Tablettenkern

Lactose-Monohydrat, Calciumhydrogenphosphat, mikrokristalline Cellulose, Natriumstärkeglykolat, Povidon, Talk, Magnesiumstearat

Filmbeschichtung

Hypromellose, Titandioxid, Macrogol 400, Talk, Eisenoxidgelb

Quetiapin 150 mg Tabletten

Tablettenkern

Lactose-Monohydrat, Calciumhydrogenphosphat, mikrokristalline Cellulose, Natriumstärkeglykolat, Povidon, Talk, Magnesiumstearat

Filmbeschichtung

Hypromellose, Titandioxid, Macrogol 400, Talk, Eisenoxidgelb.

Quetiapine 200mg tablets

Tablettenkern

Laktose-Monohydrat, Calciumhydrogenphosphat, Microkrystallformige Zellulose, Natrium-Stärkeglycolat, Povidon, Talk, Magnessiumstearat

Tablettenüberzug

Hypromellose, Titandioxide. Macrogol 400, Talk.

Quetiapin 300 mg Tabletten

Tablettenkern

Lactose-Monohydrat, Calciumhydrogenphosphat, mikrokristalline Cellulose, Natriumstärkeglykolat, Povidon, Talk, Magnesiumstearat

Filmbeschichtung

Hypromellose, Titandioxid, Macrogol 400, Talk.

6.2 Inkompatibilitäten

Unzutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

24 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Lagerung

Für das Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Quetiapin-Tabletten werden in PVC/Aluminium-Blisterpackungen mit 10, 20, 30, 50, 60.100 Tabletten geliefert.

Quetiapin-Tabletten sind auch in Flaschenpackungen mit 100 Tabletten erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Entsorgung

Alle nicht verwendeten Arzneimittel oder Abfallmaterialien sollten gemäß den örtlichen Anforderungen entsorgt werden“ (OC)

7.0 INHABER DER ZULASSUNG

Ipca Produtos Farmacêuticos Unipessoal Lda

Rua Jose Nogueira Vaz, n° 8B 2625-099, Povoa de Santa Iria, Portugal

Email: regulatoryfrm.mumbai@ipca.com

8.0 ZULASSUNGSNUMMER(N)

7008616.00.000

7008617.00.000

7008618.00.000

7008619.00.000

7008620.00.000

9.0 DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DERZULASSUNGEN

21.11.2023

10.0 STAND DER INFORMATION

September/2024