ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Quetiapin ratiopharm 50 mg Retardtabletten
Quetiapin ratiopharm 200 mg Retardtabletten
Quetiapin ratiopharm 300 mg Retardtabletten
Quetiapin ratiopharm 400 mg Retardtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede 50 mg Tablette enthält 50 mg Quetiapin (als Quetiapinfumarat)
Jede 200 mg Tablette enthält 200 mg Quetiapin (als Quetiapinfumarat)
Jede 300 mg Tablette enthält 300 mg Quetiapin (als Quetiapinfumarat)
Jede 400 mg Tablette enthält 400 mg Quetiapin (als Quetiapinfumarat)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

50 mg
Braune, bikonvexe, längliche Filmtabletten mit einseitiger Prägung “Q50”

200 mg
Gelbe, bikonvexe, längliche Filmtabletten mit einseitiger Prägung “Q200”

300 mg
Hellgelbe, bikonvexe, längliche Filmtabletten mit einseitiger Prägung “Q300”

400 mg
Weiße, bikonvexe, längliche Filmtabletten mit einseitiger Prägung “Q400”

4. KLINISCHE ANGABEN

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 Prävention von Rückfällen manischer oder depressiver Episoden bei Patienten mit bipolaren Störungen, die früher auf eine Quetiapin-Behandlung angesprochen haben.

- Behandlung depressiver Episoden (Episoden einer Major Depression) als Zusatztherapie bei Patienten, die unzureichend auf die Monotherapie mit einem Antidepressivum angesprochen haben (siehe Abschnitt 5.1). Vor Beginn der Behandlung sollte der behandelnde Arzt das Sicherheitsprofil von Quetiapin abwägen (siehe Abschnitt 4.4).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Erwachsene

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

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

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

Zur Zusatztherapie von depressiven Episoden (Episoden einer Major Depression)
Quetiapin sollte vor dem Schlafengehen verabreicht werden. Zu Behandlungsbeginn beträgt die Tagesdosis 50 mg am 1. und 2. Tag und 150 mg am 3. und 4. Tag. In Kurzeitstudien zur Zusatztherapie zeigte sich eine antidepressive Wirkung bei 150 und 300 mg Quetiapin täglich (mit Amitriptylin, Bupropion, Citalopram, Duloxetin, Escitalopram, Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin und Venlafaxin, siehe Abschnitt 5.1) und bei 50 mg Quetiapin täglich in Kurzzeitstudien zur Monotherapie. Bei höheren Dosen besteht ein erhöhtes Nebenwirkungsrisiko. Daher sollte der behandelnde Arzt sicherstellen, dass zur Therapie die niedrigste wirksame Dosis, beginnend mit 50 mg Quetiapin täglich, angewendet wird. Ob eine Erhöhung der Dosis von 150 auf 300 mg Quetiapin täglich notwendig ist, sollte für jeden Patienten individuell entschieden werden.

Umstellung von den Quetiapin Filmtabletten (schnellfreisetzende Tabletten)

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

Ältere Patienten
Bei der Behandlung älterer Patienten mit Quetiapin ist, wie bei anderen Antipsychotika und Antidepressiva, vor allem in der initialen Behandlungsphase Vorsicht geboten. Es kann erforderlich sein, die Dosisanpassung von Quetiapin 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 den jüngeren Patienten um 30 – 50 % niedriger. Bei älteren Patienten sollte die Anfangsdosis 50 mg Quetiapin pro Tag betragen. Je nach individuellem Ansprechen des Patienten und der Verträglichkeit kann die Dosis in Schritten von 50 mg Quetiapin pro Tag bis zum Erreichen einer wirksamen Dosis gesteigert werden.

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

Wirksamkeit und Unbedenklichkeit 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, da keine Daten vorhanden sind, die die Anwendung in dieser Altersgruppe unterstützen. Die vorhandenen Ergebnisse aus Placebo-kontrollierten Studien werden in den Abschnitten 4.4, 4.8, 5.1 und 5.2 dargestellt.

Eingeschränkte Nierenfunktion
Eine Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist nicht erforderlich.

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

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

Die Retardtablette behält ihre Form während der gesamten Verdauung, setzt den Wirkstoff frei und wird im Stuhl unversehrt ausgeschieden.

4.3 Gegenanzeigen

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

Die gleichzeitige Anwendung von Cytochrom P450 3A4-Hemmern wie HIV-Protease-Hemmer, Azol-Antimykotika, Erythromycin, Clarithromycin und Nefazodon ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5.).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Da Quetiapin mehrere Indikationen aufweist, sollte beim einzelnen Patienten das Unbedenklichkeitsprofil individuell entsprechend der bei ihm gestellten Diagnose und der angewendeten Dosierung berücksichtigt werden.
Die Langzeitwirksamkeit und -unbedenklichkeit wurden bei Patienten mit depressiven Episoden (Episoden einer Major Depression) nicht in der Zusatztherapie ausgewertet, allerdings wurden Langzeitwirksamkeit und -unbedenklichkeit in der Monotherapie bei erwachsenen Patienten untersucht (siehe Abschnitt 5.1).

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, Rhinits und Synkope) oder eine unterschiedliche Auswirkung auf Kinder und Jugendliche haben (extrapyramidale Symptome und Reizbarkeit). Es wurde zudem eine Nebenwirkung festgestellt, die sich in Studien mit Erwachsenen nicht gezeigt hat (Erhöhung des Blutdrucks). Bei Kindern und Jugendlichen wurden außerdem Veränderungen in Schilddrüsenfunktionstests beobachtet.

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

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

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

Zugleich müssen Ärzte das durch die bekannten, mit der behandelten Erkrankung verbundenen Risikofaktoren bedingte potenzielle Risiko für das Auftreten Suizid-bezogener Ereignisse nach abrupter Beendigung der Behandlung mit Quetiapin in Betracht ziehen.
Andere psychiatrische Erkrankungen, für die Quetiapin verschrieben wird, können ebenso mit einem erhöhten Risiko für Suizid-bezogene Ereignisse einhergehen. Außerdem können diese Erkrankungen zusammen mit depressiven Episoden (Episoden einer Major Depression) auftreten. Daher sollten bei Behandlung von depressiven Episoden (Episoden einer Major Depression) die gleichen Vorsichtsmaßnahmen eingehalten werden wie bei der Behandlung von anderen depressiven Erkrankungen.

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

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

In Placebo-kontrollierten klinischen Kurzzeitstudien mit Patienten mit schweren depressiven Episoden bei bipolaren Störungen wurde bei jungen erwachsenen Patienten (jünger als 25 Jahre), die mit Quetiapin behandelt wurden, ein im Vergleich zu Placebo erhöhtes Risiko für Suizid-bezogene Ereignisse beobachtet (3,0 % vs. 0 %). In klinischen Studien mit Patienten mit depressiven Episoden (Episoden einer Major Depression) betrug die Inzidenz der bei jungen erwachsenen Patienten (jünger als 25 Jahre) beobachteten Suizid-bezogenen Ereignisse 2,1 % (3/144) für Quetiapin und 1,3 % (1/75) für Placebo. Eine populationsbasierte retrospektive Studie mit Quetiapin zur Behandlung von Patienten mit schwerer depressiver Störung zeigte ein erhöhtes Risiko für Selbstverletzung und Selbstmord bei Patienten im Alter von 25 bis 64 Jahren ohne Selbstverletzung in der Vorgeschichte während der Anwendung von Quetiapin mit anderen Antidepressiva.

Metabolisches Risiko
Angesichts des im Rahmen klinischer Studien beobachteten Risikos einer Verschlechterung der metabolischen Profile, einschließlich Veränderungen in Gewicht, Blutzucker (siehe Hyperglykämie) und Lipiden, welches in klinischen Studien beobachtet wurde, müssen die metabolischen Parameter der Patienten zu Behandlungsbeginn bestimmt werden und Veränderungen dieser Parameter regelmäßig während des Behandlungsverlaufs kontrolliert werden. Eine Verschlechterung dieser Parameter sollte entsprechend der klinischen Relevanz behandelt werden (siehe auch Abschnitt 4.8).

Extrapyramidal-motorische Symptome
In Placebo-kontrollierten klinischen Prüfungen zeigte Quetiapin bei erwachsenen Patienten, die aufgrund schwerer depressiver Episoden bei bipolarer Störung und depressiven Episoden (Episoden einer Major Depression) behandelt wurden, im Vergleich zur Placebo-Behandlung eine erhöhte Inzidenz von extrapyramidal-motorischen Symptomen (EPS, siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

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

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

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

Orthostatische Hypotonie
Unter Therapie mit Quetiapin trat orthostatische Hypotonie und damit zusammenhängend Schwindel auf (siehe Abschnitt 4.8). Diese Wirkung tritt, ebenso wie Schläfrigkeit, normalerweise während der

anfänglichen Dosistitration auf und könnte, vor allem bei älteren Patienten, zu einem vermehrten Auftreten von unfallbedingten Verletzungen (aufgrund von Stürzen) führen. Daher sollte Patienten zur Vorsicht geraten werden, bis sie mit den möglichen Wirkungen des Arzneimittels vertraut sind.

Quetiapin sollte mit Vorsicht bei Patienten mit bekannten kardiovaskulären oder zerebrovaskulären Erkrankungen oder anderen Störungen, die für Hypotonie anfällig machen, angewendet werden. Eine Reduzierung der Dosis oder eine langsamere Dosisanpassung sollte in Erwägung gezogen werden, wenn eine orthostatische Hypotonie auftritt, besonders bei Patienten mit bestehenden kardiovaskulären Erkrankungen.

Schlaf-Apnoe-Syndrom
Es wurde bei Patienten unter Quetiapinbehandlung von Schlaf-Apnoe-Syndrom berichtet. Bei Patienten, die gleichzeitig auf das Zentralnervensystem wirkende Sedativa erhalten, mit Schlaf-Apnoe in der Anamnese sowie mit Risikofaktoren für Schlaf-Apnoe wie Übergewicht, Adipositas oder männliches Geschlecht, sollte Quetiapin mit Vorsicht angewandt werden.

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

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

Serotoninsyndrom
Die gleichzeitige Anwendung von Quetiapin ratiopharm 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 (Neutrophilenzahl < 0,5 x 10^9/l) wurde in klinischen Prüfungen mit Quetiapin berichtet. Die meisten Fälle von schwerer Neutropenie haben sich innerhalb der ersten Monate nach Beginn der Behandlung mit Quetiapin ereignet. Es gab keine erkennbare Abhängigkeit zur Dosis. In Anwendungsbeobachtungen nach Markteinführung gab es einige Fälle mit tödlichem Ausgang. Mögliche Risikofaktoren für Neutropenie sind eine vorbestehende niedrige Anzahl weißer Blutkörperchen (White Cell Count – WBC) und Medikamenten-induzierte Neutropenie in der Vorgeschichte. Es traten jedoch auch einige Fälle bei Patienten ohne vorbestehende Risikofaktoren auf. Quetiapin sollte Patienten mit einer Neutrophilenzahl von < 1,0 x 10^9/l nicht weiter verabreicht werden. Patienten sollten auf Zeichen und Symptome einer Infektion beobachtet werden und die Neutrophilenzahl sollte verfolgt werden (bis sie 1,5 x 10^9/l übersteigt, siehe Abschnitt 5.1).

Eine Neutropenie sollte bei Patienten, die eine Infektion oder Fieber aufweisen, in Betracht gezogen werden, vor allem beim Fehlen von offensichtlichen prädisponierenden Faktoren, und diese sollte entsprechend klinisch gehandhabt werden.

Patienten sollten darauf hingewiesen werden, das Auftreten von Anzeichen/Symptomen, die mit einer Agranulozytose oder Infektion übereinstimmen (z. B. Fieber, Schwäche, Lethargie oder Halsschmerzen) zu jeder Zeit während der Quetiapin-Therapie unverzüglich zu berichten. Bei diesen Patienten sollte sofort ein WBC (White Cell Count) und eine Bestimmung der absoluten Neutrophilenzahl (ANC) erfolgen, vor allem beim Fehlen von prädisponierenden Faktoren.

Anti-cholinerge (muskarinerge)Wirkungen
Norquetiapin, ein aktiver Metabolit von Quetiapin, hat eine moderate bis starke Affinität für einige muskarine Rezeptor-Subtypen. Dies führt zu Nebenwirkungen, die diese anti-cholinergen Effekte widerspiegeln, sowohl bei Verwendung von Quetiapin in der empfohlenen Dosis, bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen Arzneimitteln, die anti-cholinerge Effekte haben, als auch im Fall einer Überdosis. Quetiapin sollte bei Patienten die Arzneimittel mit anti-cholinergen (muskarinergen)Wirkungen einnehmen, mit Vorsicht angewandt werden. Quetiapin sollte bei Patienten mit diagnostiziertem oder anamnestisch bekannte Urinverhalt, klinisch signifikanter Prostata-Hypertophie, intestinalen Verengungen oder ähnlichen Beschwerden, erhöhtem Augeninnendruck oder Engwinkelglaukom mit Vorsicht angewandt werden (siehe Abschnitt 4.5, 4.8, 5.1 und 4.9).

Wechselwirkungen
Siehe auch Abschnitt 4.5.

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

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

Hyperglykämie
Über eine Hyperglykämie und/oder eine Entwicklung oder Verschlechterung eines Diabetes, gelegentlich zusammen mit Ketoazidose oder Koma, wurde selten berichtet. Dabei gab es einige tödliche Fälle (siehe Abschnitt 4.8). In einigen Fällen wurde eine vorangehende Zunahme des Körpergewichts berichtet, die möglicherweise als prädisponierender Faktor wirkt. Eine angemessene klinische Beobachtung in Übereinstimmung mit den üblichen Behandlungsrichtlinien für psychotische Erkrankungen ist ratsam. Bei Patienten, die mit antipsychotischen Arzneimitteln wie Quetiapin behandelt werden, sollte auf Zeichen und Symptome einer Hyperglykämie (zum Beispiel Polydipsie, Polyurie, Polyphagie und Schwäche) geachtet werden. Patienten mit Diabetes mellitus oder Risikofaktoren für Diabetes mellitus sollten regelmäßig auf eine Verschlechterung der glykämischen Regulation untersucht werden. Das Körpergewicht sollte regelmäßig kontrolliert werden.

Lipide
In klinischen Studien mit Quetiapin wurden Zunahmen der Triglyceride, des LDL- und Gesamtcholesterins und Abnahmen des HDL-Cholesterins beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Änderungen der Lipide sollten in angemessener Weise klinisch behandelt werden.

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

Cardiomyopathie und Myocarditis
Kardiomyopathie und Myokarditis wurden im Rahmen klinischer Studien und während der Zeit nach Markteinführung berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit Verdacht auf Kardiomyopathie oder Myokarditis sollte ein Abbruch der Behandlung mit Quetiapin in Betracht gezogen werden.

Schwere kutane Nebenwirkungen
Schwere kutane Nebenwirkungen (SCARs), einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN), akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP), Erythema multiforme (EM) und Arzneimittelreaktionen mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), die auftreten können Lebensbedrohlich oder tödlich sein können, wurden sehr selten bei der Behandlung mit Quetiapin berichtet. SCARs treten häufig mit einem oder mehreren der folgenden Symptome auf: ausgedehnter Hautausschlag, der juckend sein 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 hindeuten, sollte Quetiapin sofort abgesetzt und eine alternative Behandlung in Betracht gezogen werden

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

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

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

Ältere Patienten mit Parkinson-Krankheit (PD)/Parkinsonismus
Eine populationsbasierte retrospektive Studie mit Quetiapin zur Behandlung von Patienten mit MDD zeigte ein erhöhtes Sterberisiko während der Anwendung von Quetiapin bei Patienten über 65 Jahren. Dieser Zusammenhang war nicht vorhanden, als Patienten mit PD aus der Analyse entfernt wurden. Vorsicht ist geboten, wenn Quetiapin älteren Patienten mit PD verschrieben wird.

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 intestinale Obstruktion
Obstipation stellt einen Risikofaktor für intestinale Obstruktion dar. Obstipation und intestinale Obstruktion wurden unter Quetiapin berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Dazu gehören Berichte über einen tödlichen Ausgang bei Patienten, die ein höheres Risiko für intestinale Obstruktion aufweisen, einschließlich jener, die zahlreiche Begleitmedikationen erhalten, die die intestinale Motilität herabsetzen und/oder Symptome einer Obstipation nicht berichten. Patienten mit intestinaler Obstruktion/Ileus müssen streng überwacht werden und eine Notfallbehandlung erhalten.

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

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

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

Missbrauch und Abhängigkeit
Fälle von Missbrauch und Abhängigkeit wurden berichtet. Vorsicht ist bei der Verschreibung von Quetiapin an Patienten mit einer Vorgeschichte von Alkohol- oder Drogenmissbrauch geboten.

Sonstiger Bestandteil

Natrium
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Retardtablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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).

Vorsicht ist geboten bei der Behandlung von Patienten, die Arzneimittel mit anticholinergen (muskarinergen) Wirkungen erhalten (siehe Abschnitt 4.4).

Der Metabolismus von Quetiapin erfolgt über das Cytochrom-P-450(CYP)-System, das vorrangig beteiligte Enzym ist CYP3A4. In einer Interaktionsstudie mit Ketoconazol, einem CYP3A4-Inhibitor, die an gesunden Probanden durchgeführt wurde, bewirkte die gleichzeitige Anwendung von Quetiapin (Dosierung: 25 mg) eine 5 - 8fache Zunahme der AUC des Quetiapins. Aufgrund dieser Ergebnisse ist die gleichzeitige Anwendung von Quetiapin und CYP3A4-Inhibitoren kontraindiziert. Außerdem wird empfohlen, während der Therapie mit Quetiapin keinen Grapefruitsaft zu konsumieren.
In einer Pharmakokinetikstudie, in der die Patienten mehrfach vor und während der Behandlung mit Carbamazepin (das als leberenzyminduzierend bekannt ist) Quetiapin erhielten, führte die gleichzeitige Gabe von Carbamazepin zu einem signifikanten Anstieg der Quetiapinclearance. Dieser Anstieg der Clearance reduzierte die systemische Exposition gegenüber Quetiapin (gemessen anhand der AUC) auf durchschnittlich 13 % im Vergleich zur Exposition bei der Anwendung von Quetiapin allein; bei einigen Patienten wurde sogar ein noch stärkerer Effekt beobachtet. Infolge dieser Interaktion kann es zu erniedrigten Plasmakonzentrationen kommen, was die Wirksamkeit der Behandlung mit Quetiapin beeinflussen kann.

Die gleichzeitige Anwendung von Quetiapin und Phenytoin (eine weitere Substanz, die mikrosomale Enzyme induziert) führte zu einem Anstieg der Quetiapinclearance um ca. 450 %. Bei Patienten, die mit Arzneimitteln behandelt werden, die Leberenzyme induzieren, sollte die Behandlung mit Quetiapin ratiopharm nur begonnen werden, wenn der behandelnde Arzt entscheidet, dass der mögliche Nutzen einer Behandlung mit Quetiapin ratiopharm größer ist als das Risiko des Absetzens des leberenzyminduzierenden Arzneimittels. Es ist wichtig, dass jede Veränderung einer Behandlung mit einem leberenzyminduzierenden Arzneimittel ausschleichend erfolgt und dieses Arzneimittel, falls erforderlich, durch eine nicht leberenzyminduzierende Substanz (z. B. Natriumvalproat) ersetzt wird (siehe Abschnitt 4.4).

Nach gleichzeitiger Gabe der Antidepressiva Imipramin (das als CYP2D6-Hemmer bekannt ist) oder Fluoxetin (das als CYP3A4- und CYP2D6-Hemmer bekannt ist) war die Pharmakokinetik von Quetiapin nicht signifikant verändert.

Die Pharmakokinetik von Quetiapin war nach der gleichzeitigen Gabe der Antipsychotika Risperidon oder Haloperidol nicht signifikant verändert. Die gleichzeitige Anwendung von Quetiapin und Thioridazin führte zu einem Anstieg der Quetiapinclearance um ca. 70 %.

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

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

In einer randomisierten 6-wöchigen Studie mit Lithium und retardiertem Quetiapin gegen 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 höhere Inzidenz von extrapyramidal bezogenen Ereignissen (vor allem Tremor), Somnolenz und Gewichtszunahme beobachtet (siehe Abschnitt 5.1).

Die Pharmakokinetik von Natriumvalproat und Quetiapin wurde bei gleichzeitiger Gabe nicht in klinisch relevantem Ausmaß verändert. Eine retrospektive Studie an Kindern und Jugendlichen, die Valproinsäure, Quetiapin oder beides erhielten, zeigte eine höhere Inzidenz an Leukopenie und Neutropenie in der Kombinationsgruppe im Vergleich zur Monotherapie-Gruppe.

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

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

Es gab Berichte über falsch positive Ergebnisse bei Immunoassays für Methadon und trizyklische Antidepressiva bei Patienten, die Quetiapin eingenommen haben. Es wird empfohlen, die fraglichen Ergebnisse der Immunoassay-Screenings durch geeignete chromatographische Techniken zu bestätigen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Erstes Trimenon
Die mäßige Menge an publizierten Daten von exponierten Schwangerschaften (d.h. zwischen 300 – 1000 Schwangerschaftsresultaten), einschließlich individueller Berichte und einiger Anwendungsbeobachtungen, weisen nicht auf ein erhöhtes Risiko von Missbildungen infolge der Behandlung hin. Es kann jedoch keine endgültige Schlussfolgerung aufgrund aller zur Verfügung stehenden Daten gezogen werden. Tierexperimentelle Untersuchungen haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Quetiapin sollte daher in der Schwangerschaft nur dann angewendet werden, wenn der Nutzen die möglichen Risiken rechtfertigt.

Drittes Trimenon
Neugeborene, die während des dritten Schwangerschaftstrimenons Antipsychotika (inklusive Quetiapin) ausgesetzt waren, haben nach der Geburt ein Risiko für Nebenwirkungen wie extrapyramidale Symptome und/oder Entzugssymptome, die in Schweregrad und Dauer unterschiedlich sein können. Es wurden Fälle von Unruhe, Störungen des Muskeltonus (zu hoch oder zu niedrig), Tremor, Schläfrigkeit, Atemnot oder Schwierigkeiten beim Füttern berichtet. Aus diesem Grund sind Neugeborene sorgfältig zu überwachen.

Stillzeit
Basierend auf begrenzten Daten aus publizierten Berichten über die Quetiapinexkretion in die Muttermilch, erscheinen die Angaben über das Ausmaß des Übertritts jedoch widersprüchlich. Aufgrund des Mangels an robusten Daten muss eine Entscheidung getroffen werden, entweder das Stillen zu beenden oder die Quetiapin-Therapie abzubrechen, wobei der Nutzen, den das Kind durch das Stillen erfährt, und der Nutzen der Therapie für die Mutter zu berücksichtigen sind.

Fertilität
Die Auswirkungen von Quetiapin auf die menschliche Fertilität wurden nicht untersucht. Es wurden Wirkungen in Verbindung mit erhöhten Prolactinspiegeln bei Ratten gesehen, obwohl diese nicht unmittelbar für den Menschen relevant sind (siehe Abschnitt 5.3 Präklinische Daten).

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten berichteten unerwünschten Wirkungen mit Quetiapin (≥ 10%) sind Somnolenz, Schwindel, Kopfschmerzen, Mundtrockenheit, Entzugssymptome, Erhöhung der Serumtriglycerid-Spiegel, Erhöhung des Gesamtcholesterins (vorwiegend LDL-Cholesterin), Abfall des HDL-Cholesterins, Gewichtszunahme, Abnahme von Hämoglobin 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 Verbindung mit einer Quetiapin-Therapie

Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen werden wie folgt angegeben:
sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100, <1/10), gelegentlich ((≥1/1.000, <1/100), selten (≥1/10.000, <1/1.000) und sehr selten (</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	Reduzierte Hämoglobinwerte[22]	Leukopenie[1,28], Abnahme der neutrophilen Granulozyten, Anstieg der eosinophilen Granulozyten[27]	Thrombozyto-penie, Anämie, Abnahme der Thrombozyten-zahl[13]	Agranulozytose[26]		
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlich-keit (einschließlich allergischer Hautreaktionen)		Anaphylaktische Reaktion[5]	
Endokrine Erkrankungen		Hyper-prolactinämie[15], Abnahme des Gesamt-T4[24], Abnahme des freien T4[24], Abnahme des Gesamt-T3[24], Zunahme des TSH[24]	Abnahme des freien T3[24], Hypothyreose[21]		Unpassende Sekretion des antidiuretischen Hormons	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Erhöhung der Serumtriglyzerid-werte[10, 30], Erhöhung des Gesamtcholesterins (überwiegend LDL-Cholesterin)[11, 30], Abnahme des HDL-Cholesterins[17, 30], Gewichts-zunahme[8, 30]	Appetitzunahme, Erhöhung des Blutzuckerspiegels auf ein hyperglykämisches Niveau[6, 30]	Hyponatriämie [19], Diabetes mellitus[1, 5] Verschlechterung eines vor-bestehenden Diabetes	Metabolisches Syndrom[29]		
Psychiatrische Erkrankungen		Abnorme Träume und Alpträume, Suizidgedanken und suizidales Verhalten[20]		Somnambulismus und verwandte Reaktionen wie Reden im Schlaf und Schlaf bezogene Essstörungen		
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel[4,16], Schlälfrigkeit[2,16], Kopfschmerzen, extrapyramidale Symptome[1, 21]	Dysarthrie	Krampfanfall1, Syndrom der unruhigen Beine (Restless legs-Syndrom), Spätdyskinesie[1,5], Synkope[4,16] Verwirrung			

Systemorganklasse	**Sehr häufig**	**Häufig**	**Gelegentlich**	**Selten**	**Sehr selten**	**Nicht bekannt**
Herzerkrankungen		Tachykardie[4], Palpitationen[23]	QT-Verlängerung[1, 12, 18], Bradykardie[32]			Kardiomyopathie, Myokarditis
Augenerkrankungen		Verschwommenes Sehen				
Gefäßerkrankungen		orthostatische Hypotonie[4,16]		venöse Thrombo-embolien[1]		Schlaganfall[33]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe[23]	Rhinitis			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Mundtrockenheit	Obstipation, Dyspepsie, Erbrechen[25]	Dysphagie[7]	Pancreatitis[1], intestinale Obstruktion/Ileus		
Leber- und Gallenerkrankungen		Anstieg der Serumalanin-Aminotransferase (ALT)[3], Anstieg des Gamma-GT Spiegels[3]	Anstieg der Serumaspartat-Aminotransferase (AST)[3]	Gelbsucht[5], Hepatitis		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes					Angioödem[5], Stevens-Johnson Syndrom[5]	Toxische epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme, akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP), Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), Kutane Vaskulitis
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen					Rhabdomyolyse	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Harnverhalten			
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen						Entzugssyndrom bei Neugeborenen[31]
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Sexuelle Störungen	Priapismus, Galaktorrhö, Schwellungen der Brüste, Menstruations-störungen		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Absetzsymptome[1,9]	Milde Asthenie, periphere Ödeme, Gereiztheit, Pyrexie		Malignes neuroleptisches Syndrom[1], Hypothermie		
Untersuchungen				Erhöhung der Blutkreatin-phosphokinase[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 (Verschiebung vom Normalwert bis >3x ULN zu irgendeinem Zeitpunkt) der Serumtransaminasen ALT (GPT) und AST (GOT) oder des Gamma-GT-Spiegels beobachtet. Dieser Anstieg war gewöhnlich bei fortgesetzter Behandlung mit Quetiapin reversibel.

(4) Wie andere Antipsychotika, die die alpha-1-adrenergen Rezeptoren blockieren, kann Quetiapin besonders während der initialen Dosisanpassung (siehe Abschnitt 4.4) häufig eine orthostatische Hypotonie auslösen, die mit Schwindel, Tachykardie und bei einigen Patienten mit Synkopen einhergeht.
(5) Berechnungsgrundlage der Häufigkeit dieser unerwünschten Ereignisse sind Daten der schnellfreisetzenden Formulierung von Quetiapin nach der Markteinführung.
(6) Nüchtern-Blutzuckerspiegel ≥126 mg/dl (≥7,0 mmol/l) oder ein nicht-nüchtern-Blutzuckerspiegel ≥200 mg/dl (≥11,1 mmol/l) in mindestens einem Fall.
(7) Eine Erhöhung der Dysphagie-Rate unter Quetiapin im Vergleich zu Placebo wurde nur in klinischen Studien zur bipolaren Depression beobachtet.
(8) Basierend auf einer > 7 %-igen Erhöhung des Körpergewichts bezogen auf den Ausgangswert zu Therapiebeginn. Tritt hauptsächlich während der ersten Behandlungswochen bei Erwachsenen auf.
(9) In akut Placebo-kontrollierten Monotherapiestudien mit Bewertung von Symptomen bei Therapiebeendigung, wurden die folgenden Entzugssymptome am häufigsten beobachtet: Schlaflosigkeit, Übelkeit, Kopfschmerzen, Diarrhö, Erbrechen, Schwindel und Gereiztheit. Die Inzidenz dieser Reaktionen hat 1 Woche nach Behandlungsende signifikant nachgelassen.
(10) Triglyceride ≥ 200 mg/dl (≥ 2,258 mmol/l) (Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren) oder ≥ 150 mg/dl (≥ 1,694 mmol/l) (Patienten im Alter von < 18 Jahren) bei mindestens einem Ereignis.
(11) Cholesterin ≥ 240 mg/dl (≥ 6,2064 mmol/l) (Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren) oder ≥ 200 mg/dl (≥ 5,172 mmol/l) (Patienten im Alter von < 18 Jahren) bei mindestens einem Ereignis. Eine Erhöhung des LDL-Cholesterins von ≥ 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 einem Ereignis
(14) Basierend auf Nebenwirkungsberichten aus klinischen Studien über eine Erhöhung der Blutkreatinphosphokinase, die nicht mit einem malignen neuroleptischen Syndrom in Verbindung gebracht wurde.
(15) Prolactinspiegel (bei Patienten im Alter von >18 Jahren): > 20 µg/l (>869,56 pmol/l) bei Männern; > 30 µg/l (> 1304,34 pmol/l) bei Frauen zu irgendeiner Zeit.
(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 bei mindestens einer Messung.
(18) Inzidenz von Patienten mit einer QTc-Verlängerung von < 450 msec zu ≥ 450 msec und einer Erhöhung um ≥ 30 msec: In Placebo-kontrollierten Studien mit Quetiapin waren die mittlere Änderung der QTc-Zeit und die Inzidenz von Patienten mit einer Verlängerung auf einen klinisch relevanten Wert unter Quetiapin und Placebo ähnlich.
(19) Verlängerung von > 132 mmol/l zu ≤ 132 mmol/l bei mindestens einem Ereignis
(20) Suizidgedanken und suizidales Verhalten wurden während der Quetiapintherapie oder bald nach dem Absetzen der Behandlung berichtet (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).
(21) siehe Abschnitt 5.1
(22) Verringerung des Hämoglobins auf ≤13 g/dl (8,07 mmol/l) bei Männern, ≤12 g/dl (7,45 mmol/l) bei Frauen traten bei mindestens einem Ereignis bei Quetiapin-Patienten in allen klinischen Studien einschließlich unverblindeten Ausweitungen auf. Bei diesen Patienten betrug die mittlere maximale Verringerung des Hämoglobins zu jeder Zeit -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 potentiell klinisch relevanten Wert, die zu den verschiedenen Messzeitpunkten nach Bestimmung des Ausgangswertes in allen Studien beobachtet wurden. Änderungen des Gesamt-T4, des freien T4, des Gesamt-T3 und des freien T3 zu irgendeinem Zeitpunkt sind 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 $10^{\wedge 9}$ /l als Ausgangswert auf < 0,5 x $10^{\wedge 9}$ /l zu den verschiedenen Messzeitpunkten während der Behandlung und basierend auf Patienten mit schwerer Neutropenie (<0,5 x $10^{\wedge 9}$ /l) und einer Infektion während aller klinischen Studien mit Quetiapin (siehe Abschnitt 4.4).
(27) Basierend auf allen Änderungen von einem normalen Ausgangswert zu einem potentiell klinisch relevanten Wert, die in allen Studien nach Bestimmung des Ausgangswertes zu verschiedenen Messzeitpunkten beobachtet wurden. Änderungen der eosinophilen Granulozyten zu irgendeinem Zeitpunkt sind definiert als >1x $10^{\wedge 9}$ Zellen/l.
(28) Basierend auf allen Änderungen von einem normalen Ausgangswert zu einem potentiell klinisch relevanten Wert, die zu den verschiedenen Messzeitpunkten nach Bestimmung des Ausgangswertes in allen Studien beobachtet wurden. Änderungen der Leukozyten zu irgendeinem Zeitpunkt sind definiert als ≤3x $10^{\wedge 9}$ Zellen/l.

(29) Basierend auf Berichten zur unerwünschten Nebenwirkung des metabolischen Syndroms von allen klinischen Studien mit Quetiapin.
(30) Bei manchen 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 zu Beginn oder in zeitlicher Nähe zum Beginn der Behandlung und gemeinsam mit Hypotonie und/oder Synkope auftreten. Die Häufigkeit basiert auf den Nebenwirkungsberichten von Bradykardie und damit verbundenen Nebenwirkungen in 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 Torsades de pointes unter der Einnahme von Neuroleptika berichtet. Sie gelten als Klasseneffekt.

Über Nebenwirkungen mit schweren arzneimittelinduzierten Hautreaktionen (SCAR), einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxisch-epidermaler Nekrolyse (TEN), Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) wurde im Zusammenhang mit der Behandlung mit Quetiapin berichtet.

Kinder und Jugendliche
Bei Kindern und Jugendlichen sollte mit den gleichen Nebenwirkungen wie bei Erwachsenen gerechnet werden. Im Folgenden sind die Nebenwirkungen zusammengestellt, die bei Kindern und Jugendlichen (10-17 Jahre) in einer höheren Häufigkeitskategorie auftreten als bei Erwachsenen bzw. die bei Erwachsenen nicht festgestellt wurden.

Tabelle 2 – Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen in Verbindung mit einer Quetiapin-Therapie, die mit größerer Häufigkeit als bei Erwachsenen auftreten oder die bei Erwachsenen nicht identifiziert wurden

Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen werden wie folgt angegeben:
sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich ((≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000) und sehr selten (< /10.000).

Systemorganklasse	**Sehr häufig**	**Häufig**
Endokrine Erkrankungen	Erhöhung der Prolactinspiegel[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 im Alter von < 18 Jahren): > 20 µg/l (> 869,56 pmol/l) bei Männern; > 26 µg/l (> 1130,428 pmol/l) bei Frauen zu irgendeiner Zeit. Bei weniger als 1 % der Patienten kam es zu einem Anstieg des Prolactinspiegels 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 >20mm Hg beim systolischen bzw. >10 mm Hg beim diastolischen Blutdruck, gemessen zu irgendeinem Zeitpunkt in zwei Placebo-kontrollierten Akutstudien (3-6 Wochen) mit Kindern und Jugendlichen.
(3) Anmerkung: Die Häufigkeit ist übereinstimmend mit der bei Erwachsenen beobachteten, aber kann 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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

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

Eine Überdosierung kann zu Verlängerung des QT-Intervalls, Krampfanfällen, Status Epilepticus, Rhabdomyolyse, Atemdepression, Harnretention, Verwirrtheit, Delirium und/oder Agitation, Koma und Tod führen.
Patienten mit vorhandenen schweren Herz-Kreislauf-Erkrankungen können ein erhöhtes Risiko für die Überdosierungserscheinungen aufweisen (siehe Abschnitt 4.4: Orthostatische Hypotonie).

Behandlung einer Überdosierung
Es gibt kein spezifisches Antidot gegen Quetiapin. In schwerwiegenden Fällen sollte die Möglichkeit der Beteiligung mehrerer Arzneimittel überprüft werden. Intensivmedizinische Maßnahmen werden empfohlen, dazu gehören das Öffnen und Freihalten der Atemwege, die Sicherstellung adäquater Sauerstoffversorgung und Ventilation sowie Überwachung und Unterstützung des kardiovaskulären Systems.
Basierend auf allgemeiner Literatur können Patienten mit Delirium und Agitation und einem deutlichen anticholinergen Syndrom mit Physostigmin, 1-2 mg (unter dauernder EKG-Überwachung) behandelt werden. Das wird aufgrund eines möglichen negativen Effektes von Psychostigmin auf die Herzüberleitung nicht als Standardbehandlung empfohlen. Physostigmin kann verwendet werden, wenn keine EKG-Abweichungen vorliegen. Physostigmin darf nicht eingesetzt werden beim Vorliegen einer Dysrhythmie, jeglicher Form eines Herzblocks oder einer QRS-Erweiterung.

Obwohl es keine Untersuchungen zur Verhinderung der Resorption der Überdosis gibt, kann eine Magenspülung in Fällen einer schweren Vergiftung angezeigt sein und sollte, wenn möglich, innerhalb einer Stunde nach Einnahme erfolgen. Die Gabe von Aktivkohle sollte erwogen werden.

In Fällen einer Überdosierung von Quetiapin sollte eine refraktäre Hypotonie mit angemessenen Methoden behandelt werden, wie z. B. intravenöse Gabe von Flüssigkeiten und/oder sympathomimetischen Wirkstoffen. Die Gabe von Epinephrin und Dopamin sollte vermieden werden, da eine Stimulation des beta-sympathischen Systems eine Hypotonie aufgrund der von Quetiapin indizierten Blockade des alpha-sympathischen Systems verstärken könnte.

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

Im Falle einer Überdosierung mit verzögert freigesetztem Quetiapin kommt es zu einem verzögerten Eintritt der maximalen Sedierung und des Maximalpulses sowie zu einer verlängerten Erholungsphase von der Sedierung im Vergleich zu einer Überdosierung mit sofort freigesetztem Quetiapin.

Bei einer Überdosierung mit verzögert freigesetztem Quetiapin wurde über eine gastrische Bezoarbildung berichtet. Eine entsprechende diagnostische Bildgebung wird als Grundlage für die weitere Behandlung des Patienten empfohlen. Eine routinemäßige Magenspülung ist bei der Entfernung des Bezoars aufgrund der gummiartigen klebrigen Konsistenz der Masse möglicherweise nicht wirksam.
In einigen Fällen konnte das Pharmabezoar erfolgreich endoskopisch entfernt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antipsychotika; Diazepine, Oxazepine und Thiazepine
ATC-Code: N05A H04

Wirkmechanismus
Quetiapin ist eine atypische antipsychotisch wirksame Substanz. Quetiapin und der aktive menschliche Plasmametabolit N-Desalkylquetiapin interagieren mit einem breiten Spektrum von Neurotransmitterrezeptoren. Quetiapin und N-Desalkylquetiapin besitzen Affinität zu zerebralen serotonergen (5HT2)- und dopaminergen D1- und D2-Rezeptoren. Es wird angenommen, dass diese Kombination eines Rezeptorantagonismus mit höherer Selektivität für 5HT2- verglichen mit D2-Rezeptoren für die klinischen antipsychotischen Eigenschaften und das gering ausgeprägte extrapyramidalmotorische Nebenwirkungsprofil (EPS) von Quetiapin im Vergleich zu typischen Antipsychotika mitverantwortlich ist.
Quetiapin und N-Desalkylquetiapin haben keine nennenswerte Affinität zu Benzodiazepin-Rezeptoren, jedoch eine hohe Affinität zu histaminergen und alpha-1-adrenergen Rezeptoren und eine mäßig ausgeprägte Affinität zu alpha-2-adrenergen Rezeptoren. Quetiapin hat eine geringe oder keine Affinität zu muskarinergen Rezeptoren während Norquetiapin eine mäßige bis hohe Affinität zu mehreren Muskarin-Rezeptoren hat, was die anticholinergen (muskarinergen) Effekte erklären könnte. Die Hemmung vom Norepinephrin-Transporter (NET) und die partielle agonistische Wirkung an den $5HTT_1A$-Orten durch Norquetiapin können zur therapeutischen Wirksamkeit 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, gemessen durch Verhaltensbeobachtung oder elektrophysiologisch, und erhöht die Konzentration von Dopaminmetaboliten, ein neurochemischer Index für eine D2-Rezeptorblockade.

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

Klinische Wirksamkeit

Schizophrenie
Die Wirksamkeit von Quetiapin bei der Behandlung der Schizophrenie konnte in einer 6-wöchigen Placebo-kontrollierten Studie mit Patienten, welche die DSM-IV Kriterien für Schizophrenie erfüllten, gezeigt werden sowie in einer aktiv-kontrollierten „Umstellungsstudie“, bei der klinisch stabile ambulante Patienten mit Schizophrenie von Quetiapin Filmtabletten auf Quetiapin Retardtabletten umgestellt wurden.
Die primäre Ergebnisvariable der Placebo-kontrollierten Studie war die Veränderung in der Gesamtpunktzahl im PANSS-Test. Quetiapin Retardtabletten in Dosen von 400 mg/Tag, 600 mg/Tag und 800 mg/Tag war im Vergleich zu Placebo mit statistisch signifikanten Verbesserungen der psychotischen Symptomatik verbunden. Die Ausprägung dieses Effektes war bei Dosen von 600 mg und 800 mg größer als bei einer Dosis von 400 mg.

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

In einer Langzeitstudie mit stabilen schizophrenen Patienten, die 16 Wochen lang mit Quetiapin Retardtabletten behandelt wurden, waren Quetiapin Retardtabletten wirksamer als Placebo bei der Vermeidung eines Rückfalls. Das ermittelte Rückfallrisiko nach 6-monatiger Behandlung betrug in der mit Quetiapin Retardtabletten behandelten Gruppe 14,3 % und in der Placebo Gruppe 68,2 %. Die durchschnittliche Dosis betrug 669 mg. Über einen Behandlungszeitraum von bis zu 9 Monaten (durchschnittlich 7 Monate) wurden keine zusätzlichen Beobachtungen bezüglich der Sicherheit der Behandlung mit Quetiapin Retardtabletten berichtet. Insbesondere ergab sich bei der Langzeitbehandlung mit Quetiapin Retardtabletten keine Erhöhung der Anzahl von Nebenwirkungsmeldungen in Bezug auf EPS und Gewichtszunahme.

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

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

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

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

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

In einer randomisierten 6-wöchigen Studie mit Lithium und retardiertem Quetiapin gegen Placebo und retardiertem Quetiapin bei erwachsenen Patienten mit akuter Manie betrug der Unterschied in der mittleren Verbesserung im YMRS zwischen der Lithium add-on-Gruppe und der Placebo add-on-Gruppe 2,8 Punkte und die Differenz in % der Responder (definiert als 50% Verbesserung vom Ausgangswert im YMRS) betrug 11% (79% in der Lithium add-on-Gruppe versus 68% in der Placebo add-on-Gruppe).

In einer Langzeitstudie (bis zu 2 Jahren Behandlungsdauer) zur Bewertung der Rückfallprävention bei Patienten mit manischen, depressiven oder gemischten Episoden war die Behandlung mit Quetiapin der Placebo-Behandlung überlegen, da sich unter Quetiapin die Zeit bis zum Wiederauftreten einer akuten Episode (manisch, gemischt oder depressiv) bei Patienten mit bipolaren Störungen des Typ I verlängerte. Die Zahl der Patienten mit erneuten Episoden betrug 91 (22,5 %) in der Gruppe mit Quetiapin-Behandlung, 208 Patienten (51,5 %) in der Placebo-Gruppe und 95 Patienten (26,1 %) in der Gruppe mit Lithium-Behandlung. Bei Patienten, die auf Quetiapin ansprachen, zeigten die Ergebnisse, dass ein Wechsel der Behandlung auf Lithium im Vergleich zu fortgesetzter Quetiapin-Behandlung nicht mit einer Verlängerung der Zeit bis zum Wiederauftreten eines Stimmungsereignisses verbunden zu sein scheint.

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

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

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

In drei von vier Kurzzeitstudien (bis zu 8 Wochen) zur Monotherapie bei Patienten mit depressiven Episoden (Episoden einer Major Depression) zeigten tägliche Dosen von 50 mg, 150 mg und 300 mg, dass Quetiapin Retardtabletten bei der Verringerung depressiver Symptome besser wirkt als Placebo. Dies wurde als Verbesserung der Gesamtpunktzahl auf der Montgomery-Åsberg Depression Rating Skala (MADRS) ermittelt (mittlerer Unterschied gegenüber Placebo von 2-4 Punkten).
In einer Monotherapiestudie zur Rückfallprävention erhielten Patienten mit depressiven Episoden, die in einer nicht verblindeten Therapie mit Quetiapin Retardtabletten für mindestens 12 Wochen stabil waren, über einen Zeitraum von bis zu 52 Wochen randomisiert Quetiapin Retardtabletten oder Placebo einmal täglich. Die mittlere Quetiapin Retardtabletten -Dosis während der randomisierten

Phase betrug 177 mg/Tag. Die Inzidenz für einen Rückfall betrug 14,2 % bei Patienten, die mit Quetiapin Retardtabletten behandelt wurden, und 34,4 % bei Patienten, die mit Placebo behandelt wurden.

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

Klinische Sicherheit

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

In Placebo-kontrollierten Kurzzeitstudien (über 3 bis 8 Wochen) mit fixer Dosierung (50 mg bis 800 mg täglich) schwankte die mittlere Gewichtszunahme bei Patienten, die mit Quetiapin behandelt wurden, zwischen 0,8 kg bei einer Tagesdosis von 50 mg und 1,4 kg bei einer Tagesdosis von 600 mg (mit geringerer Zunahme bei einer Tagesdosis von 800 mg), verglichen zu 0,2 kg bei Patienten unter Placebo-Behandlung. Der prozentuale Anteil der mit Quetiapin behandelten Patienten, bei denen das Körpergewicht um ≥ 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 randomisierte 6-wöchige Studie mit Lithium und retardiertem Quetiapin gegen Placebo und retardiertem Quetiapin bei erwachsenen Patienten mit akuter Manie weist darauf hin, dass die Kombination von retardiertem Quetiapin mit Lithium zu mehr Nebenwirkungen führt (63% versus 48% in der Gruppe mit retardiertem Quetiapin und Placebo). Die Ergebnisse zur Sicherheit zeigten eine höhere Inzidenz von extrapyramidal bezogenen Ereignissen, die von 16,8% der Patienten in der Lithium add-on-Gruppe und von 6,6% der Patienten in der Placebo add-on-Gruppe berichtet wurden, wobei mehrheitlich Tremor berichtet wurde, von 15,6% der Patienten in der Lithium add-on-Gruppe und von 4,9% der Patienten in der Placebo add-on-Gruppe. Die Inzidenz von Somnolenz war in der Gruppe mit retardiertem Quetiapin und Lithium mit 12,7% höher verglichen mit der Gruppe mit

retardiertem Quetiapin und Placebo (5,5%). Außerdem hatte am Ende der Behandlung ein höherer Prozentsatz von Patienten in der Lithium add-on-Gruppe (8,0%) eine Gewichtszunahme (≥ 7%) im Vergleich zur Placebo add-on-Gruppe (4,7%).

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

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

Die Behandlung mit Quetiapin war von einer dosisabhängigen Senkung der Schilddrüsenhormonspiegel begleitet. Die Inzidenz für das Auftreten einer Abnahme des Thyreotropins TSH betrug 3,2 % für Quetiapin im Vergleich zu 2,7 % für Placebo. Die Inzidenz für das Auftreten von reziproken, potenziell klinisch signifikanten Änderungen des T3 oder T4 und des Thyreotropins TSH war in diesen Studien selten. Die beobachteten Änderungen der Schilddrüsenhormonspiegel waren nicht mit einer klinisch symptomatischen Hypothyreose assoziiert. Die Verringerung des Gesamt- und freien T4 erreichte in den ersten sechs Wochen der Behandlung mit Quetiapin ihr Maximum, ohne dass es während der Langzeitbehandlung zu einer weiteren Abnahme kam. In ungefähr 2/3 aller Fälle waren die Veränderungen des Gesamt- und freien T4 nach Beendigung der Behandlung mit Quetiapin unabhängig von der Behandlungsdauer reversibel.

Katarakt / Linsentrübung
In einer klinischen Studie zur Evaluierung des kataraktogenen Potentials von Quetiapin (200-800 mg/Tag) im Vergleich zu Risperidon (2-8 mg/Tag) bei Patienten mit Schizophrenie oder schizoaffektiver Störung war der Prozentsatz an Patienten mit einem erhöhten Grad an Linsentrübung, die zumindest 21 Monate behandelt wurden, in der Quetiapin-Gruppe nicht höher (4%) als in der Risperidon-Gruppe (10%).

Kinder und Jugendliche

Klinische Wirksamkeit
Die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Quetiapin wurde in einer 3-wöchigen Placebo-kontrollierten Studie zur Behandlung der Manie untersucht (n= 284 Patienten aus den USA, Alter 10-17 Jahre). Bei ungefähr 45 % der Patienten lag zusätzlich die Diagnose ADHS vor. Zusätzlich wurde eine 6-wöchige Placebo-kontrollierte Studie zur Behandlung der Schizophrenie durchgeführt (n = 222 Patienten im Alter von 13-17 Jahren). In beiden Studien waren Patienten ausgeschlossen, die

bekanntermaßen nicht auf Quetiapin ansprachen. Die Behandlung wurde mit 50 mg Quetiapin /Tag begonnen und ab dem 2. Tag auf 100 mg/Tag erhöht; danach erfolgte Titration auf die jeweilige Zieldosis (Manie 400-600 mg/Tag; Schizophrenie 400-800 mg/Tag), jeweils in Schritten von 100 mg/Tag bei 2- oder 3-mal täglicher Verabreichung.

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 Placebo-kontrollierten Kurzzeitstudie mit Monotherapie von Quetiapin retard bei Kindern und Jugendlichen (13-17 Jahre) mit bipolarer Depression wurde keine Wirksamkeit nachgewiesen.

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

Klinische Sicherheit
In den pädiatrischen Kurzzeitstudien mit Quetiapin, die oben beschrieben sind, betrug die Häufigkeit extrapyramidal-motorischer Symptome 12,9 % im aktiven Arm versus 5,3 % unter Placebo in der Schizophrenie-Studie, 3,6 % versus 1,1 % in der Studie mit bipolarer Manie und 1,1 % versus 0 % in der Studie mit bipolarer Depression. Eine Gewichtszunahme von ≥ 7 % vom Ausgangskörpergewicht betrug im aktiven Arm 17 % versus 2,5 % unter Placebo in der Schizophrenie-Studie und der Studie mit bipolarer Manie und 13,7 % versus 6,8 % in der Studie mit bipolarer Depression. Der Anteil der Suizid-bezogenen Ereignisse im aktiven Arm betrug 1,4 % versus 1,3 % unter Placebo in der Schizophrenie-Studie, 1,0 % versus 0 % in der Studie mit bipolarer Manie und 1,1 % versus 0 % in der Studie mit bipolarer Depression. Während einer verlängerten Follow-up-Phase nach der Behandlung in der bipoleren Depressionsstudie kam es zu zwei weiteren Suizid-bezogenen Ereignissen bei zwei Patienten, wobei einer dieser Patienten Quetiapin zum Zeitpunkt des Ereignisses einnahm.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Anwendung wird Quetiapin gut resorbiert. Ungefähr 6 Stunden nach Einnahme von Quetiapin Retardtabletten werden die Plasmahöchstkonzentrationen von Quetiapin und N-Desalkylquetiapin (Norquetiapin) erreicht (Tmax). Steady-state-Maximalwerte molarer Konzentrationen des aktiven Metaboliten N-Desalkylquetiapin liegen bei 35 % der für Quetiapin beobachteten Werte.

Die Pharmakokinetik von Quetiapin und N-Desalkylquetiapin ist linear und proportional zur Dosis für Dosen bis zu 800 mg, 1x täglich eingenommen. Die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (AUC) ist äquivalent, aber die maximale Plasmakonzentration (Cmax) im Steady-state ist 13 % niedriger, wenn man die tägliche Einmalgabe von Quetiapin Retardtabletten mit derselben Tagesgesamtdosis vom 2-mal täglich angewendetem, schnellfreisetzenden Quetiapinhemifumarat (Quetiapin Filmtabletten) vergleicht. Wird Quetiapin Retardtabletten mit Quetiapin Filmtabletten verglichen, so ist die AUC des Metaboliten N-Desalkylquetiapin 18 % niedriger.

In einer Studie zur Untersuchung der Effekte von Nahrung auf die Bioverfügbarkeit von Quetiapin zeigte sich für Quetiapin Retardtabletten, dass eine sehr fetthaltige Mahlzeit statistisch signifikante Erhöhungen von Cmax und der AUC hervorrief, und zwar von ca. 50 % bzw. 20 %. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass der Effekt einer sehr fetthaltigen Mahlzeit auf das Arzneimittel auch größer sein kann. Im Gegensatz dazu zeigte eine leichte Mahlzeit keinen signifikanten Effekt auf Cmax oder die AUC von Quetiapin. Es wird empfohlen, Quetiapin Retardtabletten 1-mal täglich, nicht zusammen mit einer Mahlzeit, einzunehmen.

Verteilung
Die Plasmaproteinbindung von Quetiapin liegt bei etwa 83 %.

Biotransformation
Quetiapin wird extensiv in der Leber metabolisiert; nach der Gabe von radioaktiv markiertem Quetiapin werden weniger als 5 % der ursprünglichen Substanz unverändert mit dem Urin oder den Fäzes ausgeschieden.
In-vitro-Untersuchungen haben bestätigt, dass in erster Linie das Enzym CYP3A4 für den Metabolismus von Quetiapin über das Cytochrom-P-450-System verantwortlich ist. N-Desalkylquetiapin wird primär über CYP3A4 gebildet und abgebaut.
Es wurde festgestellt, dass Quetiapin und einige seiner Metaboliten (inkl. N-Desalkylquetiapin) eine schwache Hemmung der in-vitro Aktivität der humanen Cytochrome-P-450 1A2, -2C9, -2C19, -2D6 und -3A4 bewirkten. Eine CYP-Hemmung in-vitro ist nur in Konzentrationen aufgetreten, die ungefähr 5- bis 50-mal so hoch waren wie die, die bei einer Tagesdosis von 300 mg bis 800 mg beim Menschen beobachtet wurden. Aufgrund dieser *In-vitro*-Ergebnisse ist es unwahrscheinlich, dass die gleichzeitige Anwendung von Quetiapin und anderen Arzneimitteln eine klinisch signifikante Hemmung des Cytochrom-P-450-abhängigen Metabolismus des anderen Arzneimittels zur Folge hat. Tierexperimentelle Untersuchungen deuten darauf hin, dass Quetiapin Cytochrom-P-450-Enzyme induzieren kann. In einer speziellen Interaktionsstudie bei Psychose-Patienten ist jedoch nach der Anwendung von Quetiapin kein Anstieg der Cytochrom-P-450-Aktivität festgestellt worden.

Elimination
Die Eliminationshalbwertszeiten betragen für Quetiapin ca. 7 Stunden und für N-Desalkylquetiapin ca. 12 Stunden. Ungefähr 73 % radioaktiv markierter Substanz wurden mit dem Urin ausgeschieden und 21 % mit den Fäzes, weniger als 5 % der Gesamtradioaktivität sind unveränderte Substanz. Die mittlere molare Dosisfraktion von freiem Quetiapin und dem aktiven menschlichen Plasmametaboliten N-Desalkylquetiapin beträgt < 5 % im ausgeschiedenen Urin.

Spezielle Patientengruppen

Geschlecht
Die Pharmakokinetik von Quetiapin ist bei Männern und Frauen gleich.

Ältere Menschen

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

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

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

Kinder und Jugendliche
Bei 9 Kindern im Alter von 10-12 Jahren und 12 Jugendlichen unter Steady-State-Behandlung mit 400 mg Quetiapin wurden zweimal täglich pharmakokinetische Daten erhoben. Im Steady State waren die Dosis-normalisierten Plasmaspiegel der Ausgangsverbindung Quetiapin bei Kindern und Jugendlichen (10-17 Jahre) im Allgemeinen ähnlich wie die bei Erwachsenen erreichten Werte, wobei C_{max} bei Kindern allerdings im oberen Bereich der bei Erwachsenen beobachteten Werte lag. Die AUC und Cmax für den aktiven Metaboliten, Norquetiapin, waren im Vergleich zu Erwachsenen höher, und lagen bei ungefähr 62 % bzw. 49 % bei Kindern (10-12 Jahre) und 28 % bzw. 14 % bei Jugendlichen (13-17 Jahre).

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In einer Reihe von *In-vitro*- und *In-vivo*-Genotoxizitätsstudien ergaben sich keine Hinweise auf eine Genotoxizität. Im Tierversuch sind nach klinisch relevanter Exposition folgende Veränderungen festgestellt worden, die jedoch bisher nicht in klinischen Langzeituntersuchungen bestätigt worden sind.

In der Schilddrüse von Ratten wurden Pigmentablagerungen nachgewiesen, bei Cynomolgus-Affen wurden eine Hypertrophie follikulärer Schilddrüsenzellen, erniedrigte T3-Plasmaspiegel und eine Verminderung der Hämoglobinkonzentration sowie der Erythrozyten- und Leukozyten-Werte beobachtet. Bei Hunden traten Linsentrübung und Katarakte auf. (Für Katarakt / Linsentrübung siehe Abschnitt 5.1)

In einer embryofötalen Toxizitätsstudie an Kaninchen war die fötale Inzidenz einer karpalen/tarsalen Flexur erhöht. Diese Wirkung trat beim Vorhandensein von offenkundigen Wirkungen auf das Muttertier, wie herabgesetzte Körpergewichtszunahme, auf. Diese Effekte zeigten sich bei Arzneimittelbelastungen der Muttertiere, die ähnlich oder geringfügig höher als die maximalen therapeutischen Dosen beim Menschen waren.

In einer Fertilitätsstudie bei Ratten wurde eine geringfügige Reduktion der männlichen Fertilität und Scheinschwangerschaften gesehen, sowie verlängerte Zwischenbrunstperioden, verlängerte präkoitale Intervalle und eine reduzierte Anzahl an Schwangerschaften. Diese Wirkungen stehen mit erhöhten Prolactinspiegeln in Verbindung und sind auf den Menschen nicht direkt übertragbar, da Spezies-bezogene Unterschiede in der hormonellen Reproduktionskontrolle der bestehen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kern:
Hypromellose
mikrokristalline Cellulose
Natriumcitrat wasserfrei
Magnesiumstearat

Überzug:
Titandioxid (E 171)
Hypromellose
Macrogol 400
Polysorbat 80
Eisenoxid gelb (E 172) (nur 50 mg, 200 mg, 300 mg)
Eisenoxid rot (E 172) (nur 50 mg, 200 mg, 300 mg)
Eisenoxid schwarz (E 172) (nur 50 mg, 300 mg)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Aluminium Blisterpackungen
3 Jahre

HDPE-Flasche
2 Jahre
Nach dem ersten Öffnen der HDPE-Flasche muss das Arzneimittel innerhalb von 60 Tagen verwendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.
Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC – Aluminium Blisterpackungen:
50 mg
Packungsgrößen zu 10, 10x1 (perforierte Einzeldosis-Blisterpackung), 20, 30, 30x1 (perforierte Einzeldosis-Blisterpackung), 50, 50x1 (perforierte Einzeldosis-Blisterpackung) (Klinikpackung), 56 (Kalenderpackung), 60, 60x1 (perforierte Einzeldosis-Blisterpackung), 90, 100 oder 100x1 (perforierte Einzeldosis-Blisterpackung) Tabletten

150 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg
Packungsgrößen zu 10, 20, 30, 50, 50x1 (perforierte Einzeldosis-Blisterpackung) (Klinikpackung), 56 (Kalenderpackung), 60, 90, 100 oder 100x1 (perforierte Einzeldosis-Blisterpackung) Tabletten

50 ml oder 75 ml weiße undurchsichtige HDPE-Flaschen mit weißen, undurchsichtigen, kindersicheren PP-Verschlüssen mit Trocknungsmittel:
alle Stärken
Packungsgröße zu 60 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

TEVA B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Niederlande
Tel.-Nr.: +43/1/97007-0
Fax-Nr.:+43/1/97007-66
e-mail: info@ratiopharm.at

8. ZULASSUNGSNUMMERN

50 mg: 1-31108
200 mg: 1-31109
300 mg: 1-31110
400 mg: 1-31111

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 16.02.2012
Datum der Verlängerung der Zulassung: 26.03.2019

10. STAND DER INFORMATION

05.2024

REZEPTPFLICHT/ APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig. Wiederholte Abgabe verboten.