

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Quetiapin Aristo 25 mg Filmtabletten
 Quetiapin Aristo 100 mg Filmtabletten
 Quetiapin Aristo 200 mg Filmtabletten
 Quetiapin Aristo 300 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Quetiapin Aristo 25 mg Filmtabletten

Eine Filmtablette enthält 25 mg Quetiapin (als Quetiapinhemifumarat).
 Sonstiger Bestandteil:
 5,167 mg Lactose-Monohydrat pro Filmtablette

Quetiapin Aristo 100 mg Filmtabletten

Eine Filmtablette enthält 100 mg Quetiapin (als Quetiapinhemifumarat).
 Sonstiger Bestandteil:
 20,667 mg Lactose-Monohydrat pro Filmtablette

Quetiapin Aristo 200 mg Filmtabletten

Eine Filmtablette enthält 200 mg Quetiapin (als Quetiapinhemifumarat).
 Sonstiger Bestandteil:
 41,333 mg Lactose-Monohydrat pro Filmtablette

Quetiapin Aristo 300 mg Filmtabletten

Eine Filmtablette enthält 300 mg Quetiapin (als Quetiapinhemifumarat).
 Sonstiger Bestandteil:
 62,0 mg Lactose-Monohydrat pro Filmtablette

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Quetiapin Aristo 25 mg Filmtabletten

Pfirsichfarbene, runde, bikonvexe Filmtabletten (Durchmesser: 5,7 mm) mit der Prägung „E 52“ auf der einen und ohne Prägung auf der anderen Seite.

Quetiapin Aristo 100 mg Filmtabletten

Gelbe, runde, bikonvexe Filmtabletten (Durchmesser: 8,7 mm) mit dem Aufdruck „E 53“ auf der einen und ohne Aufdruck auf der anderen Seite.

Quetiapin Aristo 200 mg Filmtabletten

Weiß, runde, bikonvexe Filmtabletten (Durchmesser: 11,2 mm) mit dem Aufdruck „E 55“ auf der einen und ohne Aufdruck auf der anderen Seite.

Quetiapin Aristo 300 mg Filmtabletten

Weiß, kapselförmige, bikonvexe Filmtabletten mit dem Aufdruck „E 56“ auf der einen und ohne Aufdruck auf der anderen Seite. Die Maße der Tablette sind 19,2 mm x 7,8 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Quetiapin Aristo ist indiziert zur Behandlung von:

- Schizophrenie

Quetiapin Aristo ist indiziert zur Behandlung von bipolaren Störungen:

- zur Behandlung mäßiger bis schwerer manischer Episoden bei bipolaren Störungen,

- zur Behandlung schwerer depressiver Episoden bei bipolaren Störungen,
- zur Prävention von Rückfällen bei Patienten mit bipolaren Störungen, deren manische oder depressive Episode auf eine Quetiapin Behandlung angesprochen hat.

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Quetiapin Aristo kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Erwachsene

Zur Behandlung der Schizophrenie

Zur Behandlung der Schizophrenie sollte Quetiapin Aristo zweimal täglich eingenommen werden. Die Tagesdosis für die ersten vier Behandlungstage liegt bei 50 mg (1. Tag), 100 mg (2. Tag), 200 mg (3. Tag) bzw. 300 mg (4. Tag).

Nach dem 4. Tag sollte die Dosis bis zur üblichen wirksamen Dosis von 300 bis 450 mg pro Tag titriert werden. Die Dosis kann je nach dem individuellen Ansprechen des Patienten und der Verträglichkeit zwischen 150 und 750 mg pro Tag liegen.

Zur Behandlung mäßiger bis schwerer manischer Episoden bei bipolaren Störungen

Zur Behandlung manischer Episoden, die mit bipolaren Störungen assoziiert sind, sollte Quetiapin Aristo zweimal täglich eingenommen werden. Die Tagesdosis für die ersten vier Behandlungstage liegt bei 100 mg (1. Tag), 200 mg (2. Tag), 300 mg (3. Tag) sowie 400 mg (4. Tag). Weitere Dosisanpassungen bis zu einer Tageshöchst-dosis von 800 mg pro Tag ab dem 6. Tag sollten in Schritten zu höchstens 200 mg pro Tag erfolgen.

Die Dosis kann je nach dem individuellen Ansprechen des Patienten und der Verträglichkeit zwischen 200 und 800 mg pro Tag liegen. Die übliche wirksame Tagesdosis liegt zwischen 400 und 800 mg pro Tag.

Zur Behandlung depressiver Episoden bei bipolaren Störungen

Quetiapin Aristo sollte einmal täglich vor dem Schlafengehen eingenommen werden. Die Tagesdosis für die ersten vier Behandlungstage liegt bei 50 mg (1. Tag), 100 mg (2. Tag), 200 mg (3. Tag) sowie 300 mg (4. Tag). Die empfohlene Tagesdosis liegt bei 300 mg.

In klinischen Studien wurde kein zusätzlicher Nutzen in einer 600-mg-Gruppe im Vergleich zu einer 300-mg-Gruppe beobachtet (siehe Abschnitt 5.1). Einzelne Patienten profitieren möglicherweise von einer 600-mg-Dosis. Dosierungen über 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 manischer, gemischter oder depressiver Episoden bei

bipolaren Störungen sollten Patienten, die auf Quetiapin zur akuten Behandlung der bipolaren Störung angesprochen haben, die Behandlung mit gleicher Dosis fortsetzen. Die Dosis kann je nach individuellem Ansprechen des Patienten und der Verträglichkeit bei zweimal täglicher Gabe zwischen 300 und 800 mg pro Tag liegen. Es ist wichtig, dass zur Erhaltungstherapie die niedrigste wirksame Dosis angewendet wird.

Ältere Patienten

Wie andere Antipsychotika sollte Quetiapin bei älteren Patienten besonders während der Anfangsphase mit Vorsicht eingesetzt werden.

Je nach klinischem Ansprechen des einzelnen Patienten und der Verträglichkeit kann es erforderlich sein, die Dosistitration von Quetiapin langsamer vorzunehmen und eine geringere therapeutische Tagesdosis zu wählen als bei jüngeren Patienten. Bei älteren Patienten war die mittlere Plasmaclearance von Quetiapin um 30 bis 50 % niedriger als bei jüngeren Patienten.

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, da keine Daten vorliegen, die die Anwendung in dieser Altersgruppe unterstützen. Die vorhandenen Ergebnisse aus placebokontrollierten Studien werden in den Abschnitten 4.4, 4.8, 5.1 und 5.2 dargestellt.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Eine Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist nicht erforderlich.

Eingeschränkte Leberfunktion

Quetiapin wird hauptsächlich 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 25 mg Quetiapin pro Tag betragen. Je nach individuellem Ansprechen des Patienten und der Verträglichkeit kann die Dosis schrittweise um 25 bis 50 mg Quetiapin pro Tag bis zum Erreichen der wirksamen Dosis gesteigert werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Kinder und Jugendliche (10 bis 17 Jahre)

Die Anwendung von Quetiapin bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wird nicht empfohlen, da keine Daten vorliegen, 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 (Appetitunahme, erhöhtes Serumprolaktin, Erbrechen, Rhinitis und Synkope) oder sich bei Kindern und Jugendlichen verschieden auswirken können (extrapyramidale Symptome). Es wurde zudem eine Nebenwirkung festgestellt, die sich in Studien mit Erwachsenen nicht gezeigt hat (Erhöhung des Blutdrucks). Bei Kindern und Jugendlichen wurden außerdem Veränderungen in Schilddrüsenfunktionstests beobachtet.

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

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

Suizid/Suizidgedanken oder klinische Verschlechterung

Depression ist mit einem erhöhten Risiko für die Auslösung von Suizidgedanken, selbstschädigendem Verhalten und Suizid (suizidbezogene Ereignisse) verbunden. Dieses Risiko besteht, bis es zu einer signifikanten Linderung der Symptome kommt. Da eine Verbesserung nicht unbedingt schon während der ersten Behandlungswochen auftritt, sollten die Patienten daher bis zum Eintritt einer Besserung engmaschig überwacht werden. Die allgemeine klinische Erfahrung zeigt, dass das Suizidrisiko in der frühen Phase der Genesung erhöht sein kann.

Zugleich müssen Ärzte das potenzielle Risiko für das Auftreten suizidbezogener Ereignisse nach abrupter Beendigung der Behandlung mit Quetiapin durch die bekannten Risikofaktoren, bedingt durch die behandelte Erkrankung, beachten.

Andere psychiatrische Erkrankungen, für die Quetiapin verschrieben wird, können ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für suizidbezogene Ereignisse einhergehen. Außerdem können diese Erkrankungen zusammen mit schweren depressiven Episoden auftreten. Daher sollten bei der Behandlung von anderen psychiatrischen Erkrankungen die gleichen Vorsichtsmaßnahmen eingehalten werden wie bei der Behandlung von schweren depressiven Episoden.

Bei Patienten mit suizidalem Verhalten in der Anamnese oder solchen, die vor der Therapie ausgeprägte Suizidabsichten hatten, ist das Risiko für die Auslösung von Suizid-

gedanken oder -versuchen erhöht. Sie sollten daher während der Behandlung besonders sorgfältig überwacht werden. Eine Metaanalyse von placebokontrollierten klinischen Studien zur Anwendung von Antidepressiva bei Erwachsenen mit psychiatrischen Störungen zeigte für Patienten unter 25 Jahren, die Antidepressiva einnahmen, ein erhöhtes Risiko für suizidales Verhalten im Vergleich zu Placebo.

Die Arzneimitteltherapie sollte insbesondere zu Behandlungsbeginn und nach Dosisanpassungen mit einer engmaschigen Überwachung der Patienten, vor allem bei Patienten mit hohem Suizidrisiko, 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 sollen unverzüglich ärztlichen Rat einholen, wenn derartige Symptome auftreten.

In placebokontrollierten klinischen Kurzzeitstudien an Patienten mit schweren depressiven Episoden bei bipolaren Störungen wurde bei jungen erwachsenen Patienten (unter 25 Jahren), die mit Quetiapin behandelt wurden, ein im Vergleich zu Placebo erhöhtes Risiko für suizidbezogene Ereignisse beobachtet (3,0 % vs. 0 %).

Extrapyramidale Symptome

In placebokontrollierten klinischen Studien zeigte Quetiapin bei erwachsenen Patienten mit bipolarer Störung, die aufgrund schwerer depressiver Episoden behandelt wurden, im Vergleich zur Placebobehandlung eine erhöhte Inzidenz von extrapyramidalen Symptomen (EPS, siehe Abschnitt 4.8 und 5.1).

Die Anwendung von Quetiapin wurde mit der Entwicklung einer Akathisie in Verbindung gebracht, die subjektiv als unangenehm oder quälend empfundene Ruhelosigkeit und zwanghaftem Bewegungsdrang charakterisiert wird, oft begleitet durch eine Unfähigkeit, stillzusitzen oder stillzustehen. Dies tritt am wahrscheinlichsten innerhalb der ersten Behandlungswochen auf. Bei Patienten mit diesen Symptomen 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 Beenden der Behandlung können sich die Symptome einer Spätdyskinesie verschlimmern 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 Studien zur Behandlung von Patienten mit bipolaren Depressionen traten die Symptome normalerweise innerhalb der ersten 3 Behandlungstage auf und waren von leichter bis mittelschwerer Intensität. Patienten mit bipolarer Depression, die an Schläfrigkeit mit schwerer Intensität leiden, sollten gegebenenfalls häufiger kontrolliert werden, zumindest während der ersten zwei Wochen nach Auftreten der Schläfrigkeit oder bis sich die Symptome bessern; ein

Abbruch der Behandlung muss gegebenenfalls in Betracht gezogen werden.

Orthostatische Hypotonie

Bei der Behandlung mit Quetiapin trat orthostatische Hypotonie und damit zusammenhängend Schwindel auf (siehe Abschnitt 4.8). Diese Wirkung tritt, ebenso wie Somnolenz, normalerweise während der anfänglichen Dosis titration 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 potenziellen 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. In solchen Fällen, sollte eine Reduzierung der Dosis oder eine langsamere Dosisanpassung in Erwägung gezogen werden. Bei Patienten mit einer kardiovaskulären Grunderkrankung kann eine langsamere Titration in Betracht gezogen werden.

Krampfanfälle

In kontrollierten klinischen Studien gab es keinen Unterschied in der Inzidenz von Krampfanfällen zwischen mit Quetiapin oder mit Placebo behandelten Patienten. Für Patienten mit Krampfleiden in der Vorgeschichte liegen keine Daten zur Inzidenz von Krämpfen vor. 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 antipsychotischer Therapie u. a. mit Quetiapin (siehe Abschnitt 4.8) in Zusammenhang gebracht worden. Zu den klinischen Anzeichen gehören Hyperthermie, Bewusstseinsveränderungen, Muskelrigidität, autonome Instabilität und erhöhte Kreatinphosphokinase. In derartigen Fällen sollte Quetiapin abgesetzt und eine angemessene medizinische Behandlung eingeleitet werden.

Schwere Neutropenie und Agranulozytose

Über schwere Neutropenie (Wert für neutrophile Granulozyten $<0,5 \times 10^9/l$) wurde in klinischen Studien mit Quetiapin berichtet. Die meisten Fälle mit schwerer Neutropenie traten innerhalb der ersten Behandlungsmonate mit Quetiapin auf. Es gab keine ersichtliche Abhängigkeit von der Dosis. Im Rahmen von Erfahrungen seit Markteinführung traten einige tödliche Fälle auf. Mögliche Risikofaktoren für Neutropenie sind eine vorbestehende erniedrigte Anzahl weißer Blutkörperchen sowie arzneimittelinduzierte Neutropenien in der Vorgeschichte. Allerdings traten einige Fälle bei Patienten ohne vorbestehende Risikofaktoren auf. Die Behandlung mit Quetiapin sollte bei Patienten mit einem Wert für neutrophile Granulozyten $<1,0 \times 10^9/l$ abgebrochen werden. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Infektion hin beobachtet und der Wert der neutrophilen Granulozyten-

ten überwacht werden (bis der Wert über $1,5 \times 10^9/l$ liegt) (siehe Abschnitt 5.1).

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

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

Wechselwirkungen

Siehe Abschnitt 4.5.

Bei gleichzeitiger Einnahme von Quetiapin und stark leberenzyminduzierenden Substanzen wie Carbamazepin oder Phenytoin wird die Plasmakonzentration von Quetiapin erheblich verringert, was die Wirksamkeit der Behandlung mit Quetiapin beeinflussen kann. Bei Patienten, die mit Arzneimitteln behandelt werden, die Leberenzyme induzieren, sollte die Behandlung mit Quetiapin nur begonnen werden, wenn der behandelnde Arzt entscheidet, dass der mögliche Nutzen einer Behandlung mit Quetiapin das Risiko des Absetzens des leberenzyminduzierenden Arzneimittels überwiegt. 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 beobachtet und entsprechend den üblichen Behandlungsrichtlinien für psychotische Erkrankungen klinisch 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, was 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 Körper-

gewicht sollte regelmäßig kontrolliert werden.

Lipide

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

Risiko für den Stoffwechsel

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

QT-Verlängerung

Weder in klinischen Studien noch bei Anwendung gemäß der Fachinformation war Quetiapin mit einer anhaltenden Verlängerung der absoluten QT-Intervalle verbunden. Nach Markteinführung wurden QT-Verlängerungen bei therapeutischen Quetiapin-Dosen (siehe Abschnitt 4.8) und bei Überdosierung (siehe Abschnitt 4.9) berichtet. Wie bei allen Antipsychotika ist jedoch Vorsicht geboten, wenn Quetiapin Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder mit einer QT-Verlängerung in der Familienanamnese verordnet wird. Vorsicht ist auch geboten, wenn Quetiapin entweder mit Arzneimitteln eingenommen 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).

Kardiomyopathie und Myokarditis

In klinischen Studien und im Rahmen von Erfahrungen nach Markteinführung wurde über Kardiomyopathie und Myokarditis berichtet. Ein kausaler Zusammenhang mit Quetiapin wurde allerdings nicht belegt. Die Behandlung mit Quetiapin sollte bei Patienten mit Verdacht auf eine Kardiomyopathie oder Myokarditis überdacht werden.

Absetzen

Akute Absetzsymptome, wie Schlaflosigkeit, Übelkeit, Kopfschmerzen, Diarrhoe, 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-assoziiertes Psychose

Quetiapin Aristo ist nicht für die Behandlung von Patienten mit Demenz-assoziiertes Psychose zugelassen.

In randomisierten, placebokontrollierten klinischen Studien mit an Demenz erkrankten

Patienten, die mit einigen atypischen Antipsychotika behandelt wurden, wurde ein etwa um das dreifache erhöhtes Risiko für unerwünschte zerebrovaskuläre Ereignisse beobachtet. Der Mechanismus, der zu dieser Risikoerhöhung führt, ist unbekannt. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass diese Wirkung auch bei der Anwendung anderer Antipsychotika oder bei anderen Patientengruppen auftritt. Quetiapin 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-assoziiertes Psychose ein erhöhtes Risiko von Todesfällen im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Bei zwei placebokontrollierten Quetiapin-Studien in der gleichen Patientenpopulation (n = 710; Durchschnittsalter: 83 Jahre [56 bis 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 Placebo-Gruppe. Die Patienten in diesen Studien starben an einer Vielzahl von Ursachen, die den Erwartungen für diese Population entsprechen. Diese Daten konnten keinen kausalen Zusammenhang zwischen einer Behandlung mit Quetiapin und den Todesfällen bei älteren dementen Patienten belegen.

Dysphagie

Unter Behandlung mit Quetiapin wurde über Dysphagie berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Quetiapin sollte bei Patienten, bei denen ein Risiko für eine Aspirationspneumonie besteht, mit Vorsicht angewendet werden.

Obstipation und Darmverschluss

Obstipation stellt einen Risikofaktor für Darmverschluss dar. Unter Behandlung mit Quetiapin wurde über Obstipation und Darmverschluss (siehe Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen) berichtet. Dazu zählen tödliche Fälle bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für Darmverschluss, einschließlich Patienten, bei denen aufgrund mehrerer gleichzeitig angewendeter Arzneimittel die Darmmotilität herabgesetzt ist, und/oder Patienten, die Anzeichen einer Obstipation nicht mitteilen können. Patienten mit einem Darmverschluss/Ileus müssen unter engmaschiger Kontrolle Notfallmäßig behandelt werden.

Venöse Thromboembolie (VTE)

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

Pankreatitis

In klinischen Studien und nach Markteinführung wurde über das Auftreten von Pankreatitis berichtet, es konnte jedoch kein kausaler Zusammenhang hergestellt werden. In den Berichten nach Markteinführung wiesen viele Patienten Faktoren auf, die bekanntermaßen mit Pankreatitis asso-

ziert sind, wie z. B. erhöhte Triglyzeridwerte (siehe Abschnitt 4.4), Gallensteine und Alkoholkonsum.

Zusätzliche Informationen

Die Daten zu Quetiapin in Kombination mit Divalproex oder Lithium bei akuten mäßigen bis schweren manischen Episoden sind begrenzt. Jedoch wurde die Kombinationstherapie gut vertragen (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1). Die Studiendaten zeigten einen additiven Effekt in der dritten Woche.

Lactose

Quetiapin Aristo Filmtabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Der Metabolismus von Quetiapin erfolgt über das Cytochrom-P450(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- bis 8-fache Zunahme der AUC von Quetiapin. Aufgrund dieser Ergebnisse ist die gleichzeitige Anwendung von Quetiapin und CYP3A4-Inhibitoren kontraindiziert. Außerdem wird empfohlen, während der Therapie mit Quetiapin keinen Grapefruitsaft zu trinken.

In einer Studie mit Mehrfachgabe bei Patienten zur Untersuchung der Pharmakokinetik von Quetiapin vor und während der Behandlung mit Carbamazepin (ein bekannter Leberenzym-Induktor) führte die gleichzeitige Gabe von Carbamazepin zu einem signifikanten Anstieg der Quetiapin-Clearance. Dieser Anstieg der Clearance reduzierte die systemische Exposition gegenüber Quetiapin (gemessen anhand der AUC) auf durchschnittlich 13 % im Vergleich zur Exposition bei der Anwendung von Quetiapin allein; bei einigen Patienten wurde sogar ein noch stärkerer Effekt beobachtet. Infolge dieser Interaktion kann es zu erniedrigten Plasmakonzentrationen kommen, was die Wirksamkeit der Behandlung mit Quetiapin beeinflussen kann. Die gleichzeitige Anwendung von Quetiapin und Phenytoin (eine weitere Substanz, die mikrosomale Enzyme induziert) führte zu einem starken Anstieg der Quetiapin-Clearance um ca. 450 %. Bei Patienten, die mit Arzneimitteln behandelt werden, die Leberenzyme induzieren, sollte die Behandlung mit Quetiapin nur begonnen werden, wenn der behandelnde Arzt entscheidet, dass der mögliche Nutzen einer Behandlung mit Quetiapin größer ist als das Risiko des Absetzens des leberenzyminduzierenden Arzneimittels. Es ist wichtig, dass jede Veränderung einer Behandlung mit einem leberenzyminduzierenden Arzneimittel ausschleichend erfolgt

und dieses Arzneimittel, falls erforderlich, durch eine nicht leberenzyminduzierende Substanz (z. B. Natriumvalproat) ersetzt wird (siehe Abschnitt 4.4).

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

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

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

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

In einer 6-wöchigen, randomisierten Studie mit Lithium und Quetiapin Retardtabletten versus Placebo und Quetiapin Retardtabletten bei erwachsenen Patienten mit akuter Manie wurde in der Lithium-Add-on-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Add-on-Gruppe eine erhöhte Inzidenz von extrapyramidal assoziierten Ereignissen (insbesondere Tremor), Somnolenz und Gewichtszunahme beobachtet (siehe Abschnitt 5.1).

Die Pharmakokinetik von Natriumvalproat und Quetiapin wurde bei gleichzeitiger Gabe nicht in klinisch relevantem Ausmaß verändert. In einer retrospektiven Studie mit Kindern und Jugendlichen, die Valproat, Quetiapin oder beides erhielten, wurde eine höhere Inzidenz von Leukopenie und Neutropenie in der Kombinationsgruppe im Vergleich zu der Monotherapiegruppe festgestellt.

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

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

Es gibt Berichte über falsch positive Ergebnisse beim Nachweis von Methadon und trizyklischen Antidepressiva mittels Enzymimmunoassays bei Patienten, die Quetiapin eingenommen haben. Eine Bestätigung der fraglichen Ergebnisse aus den Screenings mit Immunoassays durch eine geeignete chromatographische Methode wird empfohlen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Erstes Trimenon

Die mäßige Anzahl von veröffentlichten Daten zu exponierten Schwangerschaften (d. h. 300–1000 Schwangerschaftsausgänge), einschließlich Einzelfallberichten und einiger Beobachtungsstudien, sprechen

nicht für ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen aufgrund der Behandlung. Allerdings kann auf Grundlage der verfügbaren Daten keine definitive Schlussfolgerung gezogen werden. Tierexperimentelle Untersuchungen haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Daher sollte Quetiapin während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der Nutzen die möglichen Risiken rechtfertigt.

Drittes Trimenon

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen von Quetiapin ($\geq 10\%$) sind Somnolenz, Schwindel, Kopfschmerzen, Mundtrockenheit, Absetzsymptome (beim Beenden der Behandlung), Erhöhung der Serumtriglyceridspiegel, Erhöhung des Gesamtcholesterins (überwiegend LDL-Cholesterin), Abnahme des HDL-Cholesterins, Gewichtszunahme, verringerter Hämoglobinwert und extrapyramidale Symptome.

Über Nebenwirkungen mit schweren arzneimittelinduzierten Hautreaktionen (SCAR), einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxisch-epidermaler Nekrolyse (TEN),

Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) wurde im Zusammenhang mit der Behandlung mit Quetiapin berichtet.

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

Bei den Häufigkeitsangaben der Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: Sehr häufig ($\geq 1/10$), Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), Gelegentlich ($\geq 1/1000$ bis $< 1/100$), Selten ($\geq 1/10\ 000$ bis $< 1/1000$), Sehr selten ($< 1/10\ 000$) und Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Siehe Tabelle

Es wurde über Fälle von Verlängerungen des QT-Intervalls, ventrikulären Arrhythmien,

plötzlichen Todesfällen ungeklärter Ursache, Herzstillstand und Torsade de pointes unter der Einnahme von Neuroleptika berichtet, diese gelten als Klasseneffekt.

Kinder und Jugendliche (10 bis 17 Jahre)

Bei Kindern und Jugendlichen sollte mit den gleichen Nebenwirkungen wie bei Erwachsenen gerechnet werden. Im Folgenden auf Seite 7 unten sind die Nebenwirkungen zusammengestellt, die bei Kindern

<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	
<i>Sehr häufig:</i>	Abnahme des Hämoglobins ²²
<i>Häufig:</i>	Leukopenie ^{1, 28} , Abnahme der Neutrophilen, Zunahme der Eosinophilen ²⁸
<i>Gelegentlich:</i>	Thrombozytopenie, Anämie, Abnahme der Thrombozyten ¹⁴
<i>Selten:</i>	Agranulozytose ²⁶
<i>Nicht bekannt:</i>	Neutropenie ¹
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	
<i>Gelegentlich:</i>	Überempfindlichkeit (einschließlich allergischer Hautreaktionen)
<i>Sehr selten:</i>	Anaphylaktische Reaktionen ⁵
<i>Endokrine Erkrankungen</i>	
<i>Häufig:</i>	Hyperprolaktinämie ¹⁵ , Abnahme des Gesamt-T ₄ ²⁴ und des freien T ₄ ²⁴ , Abnahme des Gesamt-T ₃ ²⁴ , Anstieg des TSH-Spiegels ²⁴
<i>Gelegentlich:</i>	Abnahme des freien T ₃ ²⁴ , Hypothyreose ²¹
<i>Sehr selten:</i>	Unangemessene Sekretion antidiuretischer Hormone
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	
<i>Sehr häufig:</i>	Anstieg der Serumtriglyzeride ^{10, 30} , Anstieg des Gesamtcholesterins (überwiegend LDL-Cholesterin) ^{11, 30} , Abnahme des HDL-Cholesterins ^{17, 30} , Gewichtszunahme ^{8, 30}
<i>Häufig:</i>	Appetitsteigerung, Anstieg des Blutzuckerspiegels auf ein hyperglykämisches Niveau ^{6, 30}
<i>Gelegentlich:</i>	Hyponatriämie ¹⁹ , Diabetes mellitus ^{1, 5}
<i>Selten:</i>	Metabolisches Syndrom ²⁹
<i>Sehr Selten</i>	Verschlechterung eines bestehenden Diabetes
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	
<i>Häufig:</i>	Ungewöhnliche Träume und Alpträume Suizidgedanken und suizidales Verhalten ²⁰
<i>Selten:</i>	Somnambulismus und verwandte Reaktionen, z. B. Sprechen im Schlaf und schlafbezogene Essstörung (SRED)
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	
<i>Sehr häufig:</i>	Schwindel ^{4, 16} , Schläfrigkeit ^{2, 16} , Kopfschmerzen, extrapyramidale Symptome ^{1, 21}
<i>Häufig:</i>	Dysarthrie
<i>Gelegentlich:</i>	Krampfanfälle ¹ , Restless-Legs-Syndrom, Spätdyskinesie ^{1, 6} , Synkope ^{4, 17}
<i>Augenerkrankungen</i>	
<i>Häufig</i>	Verschwommenes Sehen
<i>Herzerkrankungen</i>	
<i>Häufig:</i>	Tachykardie ⁴ , Palpitationen ²³
<i>Gelegentlich:</i>	QT-Verlängerung ^{1, 12, 18} , Bradykardie ³²
<i>Gefäßerkrankungen</i>	
<i>Häufig:</i>	Orthostatische Hypotonie ^{4, 16}
<i>Selten:</i>	Thromboembolien ¹
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>	
<i>Häufig:</i>	Dyspnoe ²³
<i>Gelegentlich:</i>	Rhinitis
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	
<i>Sehr häufig:</i>	Mundtrockenheit
<i>Häufig:</i>	Obstipation, Dyspepsie, Erbrechen ²⁵
<i>Gelegentlich:</i>	Dysphagie ⁷
<i>Selten:</i>	Pankreatitis ¹ , Darmverschluss/Ileus

Fortsetzung Tabelle

Leber- und Gallenerkrankungen	
Häufig:	Anstieg der Serum-Alanin-amino-transferasen (ALT) ³ , Anstieg der Gamma-GT-Spiegel ³
Gelegentlich	Anstieg der Serum-Aspartataminotransferasen (AST) ³
Selten:	Gelbsucht ⁵ , Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Sehr selten:	Angioödem ⁵ , Stevens-Johnson-Syndrom ⁵
Nicht bekannt:	Toxische epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme, DRESS
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Sehr selten:	Rhabdomyolyse
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Gelegentlich	Harnretention
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen	
Nicht bekannt:	Arzneimittelentzugssyndrom des Neugeborenen ³¹
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Gelegentlich:	Sexuelle Dysfunktion
Selten:	Priapismus, Galaktorrhoe, Schwellung der Brust, Menstruationsstörungen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig	Entzugssymptome (Absetzungserscheinungen) ^{1,9}
Häufig:	Leichte Asthenie, peripheres Ödem, Reizbarkeit, Pyrexie
Selten:	Malignes neuroleptisches Syndrom ¹ , Hypothermie
Untersuchungen	
Selten:	Erhöhung der Blut-Kreatinphosphokinase ¹⁴

¹ siehe Abschnitt 4.4.² Es kann Schläfrigkeit auftreten, gewöhnlich während der ersten zwei Behandlungswochen, die aber im Allgemeinen bei fortgesetzter Einnahme von Quetiapin vorübergeht.³ Bei einigen Patienten wurde unter Quetiapin ein asymptomatischer Anstieg (Anstieg vom Normalwert auf >3 × ULN jederzeit möglich) der Transaminasen (ALT, AST)- oder Gamma-GT-Werte im Serum 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 Dosistitrierung häufig eine orthostatische Hypotonie auslösen, die mit Schwindelgefühl, Tachykardie und bei einigen Patienten mit Synkopen einhergeht (siehe Abschnitt 4.4).⁵ Die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen wurde auf der Grundlage von nach der Markteinführung erhobenen Daten für sofort freigesetztes Quetiapin berechnet.⁶ Nüchtern-Blutglucose ≥ 126 mg/dl (≥ 7,0 mmol/l) oder Nicht-Nüchtern-Blutglucose ≥ 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 >70%igen Erhöhung des Körpergewichts bezogen auf den Ausgangswert zu Therapiebeginn. Tritt vorwiegend in den ersten Behandlungswochen auf.⁹ In akut placebokontrollierten Monotherapiestudien mit Bewertung von Symptomen bei Therapiebeendigung wurden die folgenden Absetzsymptome am häufigsten beobachtet: Schlaflosigkeit, Übelkeit, Kopfschmerzen, Diarrhoe, Erbrechen, Schwindel und Gereiztheit. Das Auftreten dieser Symptome lässt eine Woche nach Behandlungsende signifikant nach.¹⁰ Triglyzeride ≥ 200 mg/dl (≥ 2,258 mmol/l) bei Patienten ≥ 18 Jahre bzw. ≥ 150 mg/dl (≥ 1,694 mmol/l) bei Patienten < 18 Jahre in mindestens einem Fall.¹¹ Cholesterin ≥ 240 mg/dl (≥ 6,2064 mmol/l) bei Patienten ≥ 18 Jahre bzw. ≥ 220 mg/dl (≥ 5,172 mmol/l) bei Patienten < 18 Jahre in mindestens einem Fall. Ein Anstieg des LDL-Cholesterin-Werts 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 Thrombozyten ≤ 100 × 10⁹/l in wenigstens einem Fall.¹⁴ Basierend auf Nebenwirkungsberichten aus klinischen Studien über eine Erhöhung der Blut-Kreatinphosphokinase, die nicht mit einem malignen neuroleptischen Syndrom in Verbindung gebracht wurde.¹⁵ Prolaktinwerte (Patienten > 18 Jahre): > 20 µg/l (> 869,56 pmol/l) bei Männern; > 30 µg/l (> 1304,34 pmol/l) bei Frauen zu jeder 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 zu jeder Zeit.¹⁸ Auftreten bei Patienten mit einer QTc-Verlängerung von < 450 ms zu ≥ 450 ms und einer Erhöhung um ≥ 30 ms. In placebokontrollierten Studien mit Quetiapin waren die mittlere Änderung der QTc-Zeit und das Auftreten von Patienten mit einer Verlängerung auf einen klinisch relevanten Wert mit Quetiapin und Placebo vergleichbar.¹⁹ Änderung von > 132 mmol/l auf ≤ 32 mmol/l bei mindestens einer Messung.²⁰ Es wurde über Fälle von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten während einer Therapie mit Quetiapin Retardtabletten oder kurz nach Absetzen der Therapie berichtet (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).²¹ Siehe Abschnitt 5.1²² Bei 11 % aller in klinischen Studien, einschließlich der Studien mit der Möglichkeit einer offenen Anschlussbehandlung, mit Quetiapin behandelten Patienten wurde zu mindestens einem Messzeitpunkt eine Abnahme des Hämoglobins auf ≤ 13 g/dl (8,07 mmol/l) bei Männern und auf ≤ 12 g/dl (7,45 mmol/l) bei Frauen beobachtet. Bei diesen Patienten betrug die zu den verschiedenen Messzeitpunkten bestimmte mittlere Abnahme des Hämoglobins maximal – 1,50 g/dl.

Fortsetzung auf Seite 7

Fortsetzung Tabelle

- ²³ Diese Nebenwirkung wurde oft in Zusammenhang mit Tachykardie, Schwindel, orthostatischer Hypotonie und/oder einer zugrundeliegenden Herz-/Atemwegserkrankung gemeldet.
- ²⁴ Basierend auf den zu allen Messzeitpunkten nach Studienbeginn gemessenen Veränderungen zwischen normalen Ausgangswerten und potenziell klinisch relevanten Werten (alle Studien). Verminderte Konzentrationen von Gesamt-T₄, freiem T₄, Gesamt-T₃ und freiem T₃ sind definiert als <0,8 × LLN (pmol/l), ein erhöhter TSH-Spiegel als >5 mIE/L (bei allen Messzeitpunkten).
- ²⁵ Basierend auf dem vermehrten Auftreten von Erbrechen bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre).
- ²⁶ Basierend auf Änderung der neutrophilen Granulozyten von ≥ 1,5 × 10⁹/l als Ausgangswert auf <0,5 × 10⁹/l zu den verschiedenen Messzeitpunkten während der Behandlung und basierend auf Patienten mit schwerer Neutropenie (<0,5 × 10⁹/l) und Infektion während aller klinischer Studien mit Quetiapin (siehe Abschnitt 4.4).
- ²⁷ Basierend auf allen Änderungen von einem normalen Ausgangswert zu einem potenziell klinisch relevanten Wert, die zu den verschiedenen Messzeitpunkten nach Bestimmung des Ausgangswertes in allen Studien beobachtet wurden. Änderungen der eosinophilen Granulozyten sind zu den verschiedenen Messzeitpunkten definiert als > 1 × 10⁹ Zellen/l.
- ²⁸ Basierend auf der zu allen Messzeitpunkten nach Studienbeginn bestimmten Veränderung zwischen normalen Ausgangswerten und potenziell klinisch relevanten Werten (alle Studien). Eine verminderte Leukozytenzahl ist definiert als ≤ 3 × 10⁹ Zellen/l (an einem der Messzeitpunkte).
- ²⁹ Basierend auf Nebenwirkungsberichten aus allen klinischen Studien mit Quetiapin über das Auftreten eines metabolischen Syndroms.
- ³⁰ Bei einigen Patienten wurde im Rahmen von klinischen Studien eine Verschlechterung von mehr als einem metabolischen Faktor (Körpergewicht, Blutzucker und Lipide) beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).
- ³¹ Siehe Abschnitt 4.6.
- ³² Kann bei Behandlungsbeginn oder kurz danach auftreten und mit Hypotonie und/oder Synkope einhergehen. Die Häufigkeitsangabe basiert auf Nebenwirkungsberichten über Bradykardie und hiermit in Zusammenhang stehenden Ereignissen aus allen klinischen Studien mit Quetiapin.

und Jugendlichen (10 bis 17 Jahre) in einer höheren Häufigkeitskategorie auftreten als bei Erwachsenen, bzw. die bei Erwachsenen nicht festgestellt wurden.

Bei den Häufigkeitsangaben der Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: Sehr häufig (>1/10), häufig (>1/100 bis <1/10), gelegentlich (>1/1000 bis <1/100), selten (>1/10 000 bis <1/1000) und sehr selten (<1/10 000)

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:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
 Abt. Pharmakovigilanz
 Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
 D-53175 Bonn
 Website: www.bfarm.de

4.9 Überdosierung

Im Allgemeinen bestanden berichtete Symptome in einer Verstärkung der bekannten pharmakologischen Wirkungen des Wirkstoffes, d. h. Benommenheit und Sedierung, Tachykardie und Hypotonie.

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

Behandlung einer Überdosierung

Es gibt kein spezifisches Antidot gegen Quetiapin. In schwerwiegenden Fällen sollte die Möglichkeit der Beteiligung mehrerer Arzneimittel überprüft werden. Intensivmedizinische Maßnahmen werden empfohlen, dazu gehören das Öffnen und Freihalten der Atemwege, die Sicherstellung adäquater Sauerstoffversorgung und Ventilation sowie Überwachung und Unterstützung des kardiovaskulären Systems.

Veröffentlichter Literatur zufolge können Patienten mit Delirium und Agitiertheit und einem eindeutigen anticholinergen Syndrom 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 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.

Im Falle einer Überdosierung von Quetiapin sind geeignete Maßnahmen zur Behandlung einer refraktären Hypotonie – z. B. durch intravenöse Gabe von Flüssigkeit und/oder sympathomimetischen Substanzen – zu treffen. Die Gabe von Epinephrin und Dopamin sollte vermieden werden, da die Stimulation der Beta-Rezeptoren bei

Endokrine Erkrankungen	
Sehr häufig	erhöhte Prolaktinwerte ¹
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig:	Appetitsteigerung
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig:	extrapyramidale Symptome ^{3,4}
Häufig:	Synkope
Gefäßerkrankungen	
Sehr häufig:	erhöhter Blutdruck ²
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig:	Reizbarkeit ³
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Häufig:	Rhinitis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig:	Erbrechen

¹ Prolaktinspiegel (Patienten <18 Jahre): >20 µg/l (>869,56 pmol/l) bei Männern; >26 µg/l (>1130,428 pmol/l) bei weiblichen Patienten zu jeder Zeit. Bei weniger als 1 % der Patienten kam es zu einem Anstieg des Prolaktinspiegels auf >100 µl.

² Grundlage hierfür sind Veränderungen auf Werte oberhalb einer klinisch signifikanten Schwelle (nach Kriterien des *National Institute of Health*) oder eine Zunahme um >20 mmHg beim systolischen bzw. >10 mmHg beim diastolischen Blutdruck, gemessen zu irgendeinem Zeitpunkt in zwei placebokontrollierten Akutstudien (3 bis 6 Wochen) mit Kindern und Jugendlichen.

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

⁴ Siehe Abschnitt 5.1.

einer durch Quetiapin ausgelösten Blockierung der Alpha-Rezeptoren die Hypotonie verschlechtern könnte.

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antipsychotika
ATC-Code: N05A H04

Wirkmechanismus:

Quetiapin ist eine atypische antipsychotisch wirksame Substanz. Quetiapin und der aktive humane Plasmametabolit Norquetiapin interagieren mit einem breiten Spektrum von Neurotransmitterrezeptoren. Quetiapin und Norquetiapin besitzen Affinität zu zerebralen serotonergen (5HT₂-) und dopaminergen D₁- und D₂-Rezeptoren. Es wird angenommen, dass diese Kombination eines Rezeptorantagonismus mit höherer Selektivität für 5HT₂- verglichen mit D₂-Rezeptoren für die klinischen antipsychotischen Eigenschaften und das gering ausgeprägte extrapyramidale Nebenwirkungsprofil von Quetiapin im Vergleich zu typischen Antipsychotika mitverantwortlich ist.

Quetiapin und Norquetiapin haben keine nennenswerte Affinität zu Benzodiazepin-Rezeptoren, aber eine hohe Affinität zu histaminergen und alpha-1-adrenergen Rezeptoren, eine mäßige Affinität zu alpha-2-adrenergen Rezeptoren und eine mäßige bis hohe Affinität zu mehreren Muskarin-Rezeptoren. 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 Aristo als Antidepressivum beitragen.

Pharmakodynamische Wirkungen:

Quetiapin ist wirksam in Tests zur Untersuchung des antipsychotischen Potenzials, wie z. B. im konditionierten Vermeidungstest. Es blockiert auch die Wirkung von Dopaminagonisten, gemessen durch Verhaltensbeobachtung oder elektrophysiologisch, und erhöht die Konzentration von Dopaminmetaboliten, ein neurochemischer Index für eine D₂-Rezeptor-Blockade.

In präklinischen Prüfungen, die Schlüsse auf extrapyramidale Nebenwirkungen ziehen lassen, unterscheidet sich Quetiapin von typischen Antipsychotika und weist ein atypisches Profil auf. Quetiapin führt nach chronischer Gabe nicht zu Dopamin-D₂-Rezeptor-Überempfindlichkeit. Bei Dosen, die eine effektive Dopamin-D₂-Rezeptor-Blockade bewirken, ruft Quetiapin nur eine schwach ausgeprägte Katalapse 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 minimal Dystonie-auslösend (siehe Abschnitt 4.8).

Klinische Wirksamkeit:

Schizophrenie

In drei placebokontrollierten Studien mit schizophrenen Patienten gab es bei unterschiedlichen Quetiapin-Dosen in Bezug auf die Inzidenz von extrapyridalen Nebenwirkungen oder die zusätzliche Anwendung von Anticholinergika keine Unterschiede zwischen den Quetiapin- und Placebo-Gruppen. In einer placebokontrollierten Studie, in der feste Dosen zwischen 75 und 750 mg Quetiapin pro Tag angewendet wurden, gab es keine Hinweise auf ein vermehrtes Auftreten extrapyridaler Nebenwirkungen oder eine Zunahme an gleichzeitig verabreichten Anticholinergika. Die Wirksamkeit der Langzeitbehandlung von Quetiapin zur Rückfallprävention bei Schizophrenie wurde nicht in klinischen Blindstudien überprüft. In offenen Studien mit schizophrenen Patienten blieb die Wirksamkeit von Quetiapin bei Patienten, die anfänglich auf die Therapie angesprochen hatten, bei der Fortsetzung der Therapie erhalten, was auf eine Wirksamkeit der Langzeitbehandlung hindeutet.

Bipolare Störungen

In vier placebokontrollierten Studien, je zwei in der Monotherapie und in der Kombinationstherapie mit Lithium oder Divalproex, wurde die Anwendung von Quetiapin in Tagesdosen bis zu 800 mg für die Behandlung von mäßigen bis schweren manischen Episoden ausgewertet. Dabei traten keine Unterschiede zwischen der mit Quetiapin und der mit Placebo behandelten Gruppe bezüglich der Häufigkeit von extrapyridalen Symptomen oder dem zusätzlichen Gebrauch von Anticholinergika auf.

Bei der Behandlung mäßiger bis schwerer manischer Episoden hat Quetiapin als Monotherapie in zwei Studien gegenüber Placebo überlegene Wirksamkeit bei der Verbesserung manischer Symptome nach 3 und nach 12 Wochen gezeigt. Bisher liegen keine Ergebnisse aus Langzeitstudien zur Wirksamkeit von Quetiapin bei der Prävention nachfolgender manischer oder depressiver Episoden vor. Die Studiendaten zu Quetiapin in Kombination mit Divalproex oder Lithium bei akuten mäßigen bis schweren manischen Episoden nach 3 und nach 6 Wochen sind begrenzt; jedoch wurde die Kombinationstherapie gut vertragen. Die Studiendaten zeigten eine additive Wirkung in der dritten Behandlungswoche. In einer zweiten Studie zeigte sich in der sechsten Behandlungswoche keine additive Wirkung.

Die durchschnittliche Quetiapin-Dosis bei Respondern in der letzten Behandlungswoche betrug annähernd 600 mg pro Tag; annähernd 85 % der Responder lagen zwischen 400 mg und 800 mg täglich.

In vier achtwöchigen klinischen Studien bei Patienten mit mäßigen bis schweren depressiven Episoden im Rahmen bipolarer Störungen des Typs I oder II war eine Behandlung mit sofort freisetzendem Quetiapin 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 sofort freisetzendem Quetiapin behandelt wurden, zeigte sich kein Unterschied in der Stärke der Wirkung.

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

In zwei Rückfallpräventions-Studien zur Bewertung der Kombination von Quetiapin mit Stimmungsaufhellern bei Patienten mit manischen, depressiven oder stimmungsgemischten Episoden war die Kombination mit Quetiapin der alleinigen Gabe von Stimmungsaufhellern überlegen, indem 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 6-wöchigen, randomisierten Studie mit Lithium und Quetiapin Retardtabletten versus Placebo und Quetiapin Retardtabletten mit erwachsenen Patienten mit akuter Manie betrug die Differenz der mittleren Verbesserung des YMRS-Wertes (*Young Mania Rating Scale*) zwischen der Lithium-Add-on-Gruppe und der Placebo-Add-on-Gruppe 2,8 Punkte. Die Differenz des prozentualen Anteils der Responder (definiert als 50%ige Verbesserung in Bezug auf den YMRS-Ausgangswert) betrug 11 % (79 % in der Lithium-Add-on-Gruppe versus 68 % in der Placebo-Add-on-Gruppe).

In einer Langzeitstudie (bis zu 2 Jahren 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 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.

Klinische Studien haben gezeigt, dass Quetiapin bei zweimal täglicher Gabe bei Schizophrenie und Manie wirksam ist, obwohl Quetiapin eine Halbwertszeit von ca. 7 Stunden hat. Dies wird auch durch eine Untersuchung mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET) bestätigt, in der nachgewiesen wurde, dass Quetiapin an 5HT₂- und D₂-Rezeptoren bis zu 12 Stunden bindet.

Unbedenklichkeit 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 und 11,4 % 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 Retardtabletten 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 Retardtabletten und 2,3 % für Placebo. Bei bipolarer Depression und bei depressiven Erkrankungen (Episoden einer *Major Depression*) betrug die Inzidenz individueller unerwünschter Ereignisse (z. B. Akathisie, extrapyramidale Störung, Tremor, Dyskinesie, Dystonie, Ruhelosigkeit, unfreiwillige Muskelkontraktionen, psychomotorische Hyperaktivität und Muskelsteifheit) in keiner Behandlungsgruppe mehr als 4 %.

In 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 6-wöchige, randomisierte Studie mit Lithium und Quetiapin Retardtabletten versus Placebo und Quetiapin Retardtabletten bei erwachsenen Patienten mit akuter Manie hat gezeigt, dass die Kombination von Quetiapin Retardtabletten mit Lithium zu einem vermehrten Auftreten von Nebenwirkungen führt (63 % versus 48 % bei Quetiapin Retardtabletten in Kombination mit Placebo). Die Sicherheitsergebnisse zeigten eine erhöhte Inzidenz von extrapyridalen Sym-

ptomen, die bei 16,8 % der Patienten in der Lithium-Add-on-Gruppe und bei 6,6 % in der Placebo-Add-on-Gruppe beobachtet wurden. Dabei traten mehrheitlich Fälle von Tremor auf, die bei 15,6 % der Patienten in der Lithium-Add-on-Gruppe und bei 4,9 % in der Placebo-Add-on-Gruppe beobachtet wurden. Die Inzidenz von Somnolenz war in der Gruppe erhöht, die Quetiapin Retardtabletten zusammen mit Lithium als Add-on erhielten (12,7 %), im Vergleich zur Gruppe, die Quetiapin Retardtabletten zusammen mit Placebo als Add-on (5,5 %) erhielten. Weiterhin war der prozentuale Anteil von Patienten, bei denen am Ende der Behandlung eine Gewichtszunahme (≥ 7 %) festgestellt wurde, in der Lithium-Add-on-Gruppe (8,0 %) im Vergleich zu den Patienten in der Placebo-Add-on-Gruppe (4,7 %) erhöht.

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

In Placebo-kontrollierten Studien bei älteren Patienten mit Demenz-assoziierten Psychose war die Inzidenz für unerwünschte zerebrovaskuläre Ereignisse pro 100 Patientenjahre bei Patienten unter Quetiapin-Behandlung nicht höher als bei Patienten unter Placebo-Behandlung.

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

Die Behandlung mit Quetiapin war von einer dosisabhängigen Abnahme der Schilddrüsenhormonspiegel begleitet. Die Inzidenz für

das Auftreten einer Änderung des TSH betrug 3,2 % für Quetiapin im Vergleich zu 2,7 % für Placebo. In diesen Studien war die Inzidenz für das Auftreten von reziproken, potenziell klinisch signifikanten Änderungen des T_3 oder T_4 und des TSH selten. Die beobachteten Änderungen der Schilddrüsenhormonspiegel waren nicht assoziiert mit einer klinisch symptomatischen Hypothyreose.

Die Verringerung des Gesamt- und freien T_4 erreichte in den ersten sechs Wochen der Behandlung mit Quetiapin ihr Maximum, ohne eine weitere Abnahme während der Langzeitbehandlung. In ungefähr $\frac{2}{3}$ aller Fälle waren die Wirkungen auf Gesamt- und freies T_4 nach Beendigung der Behandlung mit Quetiapin unabhängig von der Behandlungsdauer reversibel.

Katarakt/Linsentrübung

In einer klinischen Studie zur Evaluierung des kataraktogenen Potenzials von Quetiapin (200 bis 800 mg/Tag) im Vergleich zu Risperidon (2 bis 8 mg) bei Patienten mit Schizophrenie oder schizoaffektiven Störungen war bei Patienten mit einer Exposition von mindestens 21 Monaten der prozentuale Anteil der Patienten mit verstärkter Linsentrübung unter Behandlung mit Quetiapin (4 %) verglichen mit der Inzidenz unter Behandlung mit Risperidon (10 %) nicht erhöht.

Kinder und Jugendliche (10 bis 17 Jahre)

Klinische Wirksamkeit

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

In der Manie-Studie betrug die Differenz der angepassten Mittelwerte 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 Responder-Rate (YMRS-Verbesserung ≥ 50 %) betrug 64 % bei Quetiapin 400 mg/Tag, 58 % bei 600 mg/Tag, und 37 % im Placebo-Arm.

In der Schizophrenie-Studie betrug die Differenz der angepassten Mittelwerte 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 (definiert als Verringerung des PANSS-Gesamtscore um ≥ 30 % gegenüber dem Aus-

gangswert), war bei Behandlung mit Quetiapin weder die niedrige Dosis (400 mg/Tag) noch das hohe Dosisschema (800 mg/Tag) gegenüber Placebo überlegen. Sowohl bei der Manie als auch bei der Schizophrenie führten höhere Dosen zu zahlenmäßig geringeren Ansprechraten.

In einer dritten Placebo-kontrollierten Monotherapie-Kurzzeitstudie mit Quetiapin Retardtabletten bei Kindern und jugendlichen Patienten (10 bis 17 Jahre alt) mit bipolarer Depression wurde keine Wirksamkeit gezeigt.

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

Klinische Sicherheit

In den mit Quetiapin durchgeführten, oben beschriebenen Kurzzeitstudien an Kindern und Jugendlichen, betragen die EPS-Raten im aktiven Arm versus Placebo 12,9 % vs. 5,3 % in der Studie zur Schizophrenie, 3,6 % vs. 1,1 % in der Studie zur bipolaren Manie und 1,1 % vs. 0 % in der Studie zur bipolaren Depression. Die Raten an Gewichtszunahme ≥ 7 % vom Ausgangswert im aktiven Arm vs. Placebo betragen 17 % vs. 2,5 % in der Studie zur Schizophrenie und in der Studie zur bipolaren Manie, und 12,5 % vs. 6 % in der Studie zur bipolaren Depression. Der Anteil an suizidbezogenen Ereignissen im aktiven Arm vs. Placebo war 1,4 % vs. 1,3 % in der Studie zur Schizophrenie, 1,0 % vs. 0 % in der Studie zur bipolaren Manie und 1,1 % vs. 0 % in der Studie zur bipolaren Depression. Während einer ausgedehnten Posttreatment-Follow-up-Phase der Studie zur bipolaren Depression traten bei zwei Patienten zwei zusätzliche suizidbezogene Ereignisse auf; einer dieser Patienten erhielt zum Zeitpunkt des Ereignisses Quetiapin.

Langzeitsicherheit

Zusätzliche Daten zur Sicherheit lieferte eine 26-wöchige nicht verblindete Verlängerungsphase zu den Akutstudien (n = 380 Patienten), während der Quetiapin flexibel in Dosen von 400 bis 800 mg/Tag eingesetzt wurde. Bei Kindern und Jugendlichen wurde über eine Erhöhung des Blutdrucks berichtet. Appetitzunahme, extrapyramidale Symptome und Erhöhungen des Serumprolaktins wurden bei Kindern und Jugendlichen mit einer größeren Häufigkeit angegeben als bei erwachsenen Patienten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Bezüglich der Gewichtszunahme wurde nach Anpassung an ein normales Wachstum über einen längeren Zeitraum eine Erhöhung um mindestens 0,5 Standardabweichungen vom Ausgangswert des Body Mass Index (BMI) als Maß für eine klinisch signifikante Änderung angewendet. 18,3 % der Patienten, die für mindestens 26 Wochen mit Quetiapin behandelt wurden, erfüllten dieses Kriterium.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Anwendung wird Quetiapin gut resorbiert und umfassend metabolisiert. Die Bioverfügbarkeit von Quetiapin wird durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme nicht signifikant beeinträchtigt. Steady-State-Maximalwerte molarer Konzentrationen des aktiven

Metaboliten Norquetiapin liegen bei 35 % der für Quetiapin beobachteten Werte. Die Pharmakokinetik von Quetiapin und Norquetiapin ist über den zugelassenen Dosierungsbereich linear.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von Quetiapin liegt bei etwa 83 %.

Biotransformation

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

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

Es wurde festgestellt, dass Quetiapin und einige seiner Metaboliten (einschließlich Norquetiapin) beim Menschen eine schwache Hemmung der *In-vitro*-Aktivität von Cytochrom-P450-1A2, -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 üblicherweise wirksamen Tagesdosen von 300 bis 800 mg. Aufgrund dieser *In-vitro*-Ergebnisse ist es unwahrscheinlich, dass die gleichzeitige Anwendung von Quetiapin und anderen Arzneimitteln eine klinisch signifikante Hemmung des Cytochrom-P450-abhängigen Metabolismus des jeweils anderen Arzneimittels zur Folge hat. Tierexperimentelle Untersuchungen deuten darauf hin, dass Quetiapin Cytochrom-P450-Enzyme induzieren kann. In einer speziellen Interaktionsstudie bei Psychose-Patienten ist jedoch nach der Anwendung von Quetiapin kein Anstieg der Cytochrom-P450-Aktivität festgestellt worden.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeiten betragen für Quetiapin bzw. für 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 von Erwachsenen im Alter von 18 bis 65 Jahren.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Personen mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min/1,73 m²) war die mittlere Plasma-Clearance von Quetiapin um etwa 25 % reduziert, die individuellen Clearance-Werte liegen jedoch innerhalb des Bereichs gesunder Personen.

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Kinder und Jugendliche (10 bis 17 Jahre)

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN
6.1 Liste der sonstigen Bestandteile
Tablettenkern:

Povidon (K30)
 Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat
 Mikrokristalline Cellulose
 Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)
 (Ph. Eur.)
 Lactose-Monohydrat
 Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]
 Hochdisperses Siliciumdioxid
 Talkum

Filmüberzug:

Hypromellose (E 464)
 Macrogol 400
 Titandioxid (E 171)
 Eisen(III)-hydroxid-oxid \times H₂O (E 172)
 (Quetiapin Aristo 25 mg, 100mg)
 Eisen(III)-oxid (E 172) (Quetiapin Aristo
 25 mg)
 Quetiapin Aristo 100 mg, 200 mg, 300 mg:
 Drucktinte:
 Schellack
 Eisen(II,III)-oxid (E 172)
 Propylenglycol

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

HDPE-Flaschen und PVC/Aluminium-Blisterpackungen.

Packungsgrößen:

Flaschen:

Quetiapin Aristo 25 mg, 100 mg, 200 mg:
 100, 250, 500 oder 1000 Tabletten

Quetiapin Aristo 300 mg: 60, 100, 250, 500
 oder 1000 Tabletten

Blister:

1, 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120, 180 oder
 240 Tabletten

Möglicherweise werden nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Aristo Pharma GmbH
 Wallenroder Straße 8–10
 13435 Berlin
 Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMERN

81963.00.00
 81964.00.00
 81966.00.00
 81967.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

26. Juli 2011

10. STAND DER INFORMATION

September 2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin