STADAPHARM

Quetiapin STADA® 25 mg Filmtabletten
Quetiapin STADA® 100 mg Filmtabletten

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Quetiapin STADA® 25 mg Filmtabletten
Quetiapin STADA® 100 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Quetiapin STADA® 25 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 25 mg Quetiapin als Quetiapinhemifumarat.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Eine Tablette enthält 0,95 mg Lactose.

Quetiapin STADA® 100 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 100 mg Quetiapin als Quetiapinhemifumarat.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Eine Tablette enthält 3,8 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette

Quetiapin STADA® 25 mg Filmtabletten
Pfirsichfarbene, runde, bikonvexe Filmtablette.

Quetiapin STADA® 100 mg Filmtabletten
Gelbe, runde, bikonvexe Filmtablette mit einseitiger Bruchkerbe.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Quetiapin STADA® ist indiziert zur:
- Behandlung der Schizophrenie.
- Behandlung von bipolaren Störungen:
  - zur Behandlung von mäßigen bis schweren manischen Episoden bei bipolaren Störungen,
  - zur Behandlung von schweren depressiven Episoden bei bipolaren Störungen,
  - zur Rückfallprävention von manischen oder depressiven Episoden bei Patienten mit bipolaren Störungen, die zuvor auf Quetiapin angesprochen haben.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Erwachsene
Zur Behandlung der Schizophrenie
Zur Behandlung der Schizophrenie sollte Quetiapin STADA® zweimal täglich eingenommen 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).

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

Zur Behandlung von mäßigen bis schweren manischen Episoden bei bipolaren Störungen
Zur Behandlung manischer Episoden im Zusammenhang mit bipolaren Störungen sollte Quetiapin STADA® zweimal täglich eingenommen werden. Die Tagesdosis für die ersten vier Behandlungstage ist: 100 mg (1. Tag), 200 mg (2. Tag), 300 mg (3. Tag) und 400 mg (4. Tag). Weitere Dosisanpassungen bis zur Tagesdosis von 800 mg Quetiapin am 6. Tag sollten in Schritten nicht größer als 200 mg Quetiapin pro Tag erfolgen. Die Dosis kann je nach individuellem Ansprechen des Patienten und der Verträglichkeit zwischen 200 und 800 mg Quetiapin pro Tag liegen. Die üblich wirksame Tagesdosis liegt zwischen 400 und 800 mg pro Tag.

Zur Behandlung von schweren depressiven Episoden bei bipolaren Störungen
Quetiapin STADA® sollte einmal täglich vor dem Schlafengehen eingenommen 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 fortsetzen. Die Dosis kann je nach individuellem Ansprechen des Patienten und der Verträglichkeit bei zweimal täglicher Gabe zwischen 300 und 800 mg Quetiapin täglich liegen. Es ist wichtig, dass die niedrigste wirksame Dosis zur Erhaltungstherapie angewendet wird.

Besondere Patientengruppen
Ältere Patienten
Bei der Behandlung älterer Patienten mit Quetiapin STADA® ist, wie bei anderen Antipsychotika, vor allem in der initialen Behandlungsphase Vorsicht geboten. Je nach individuellem Ansprechen des Patienten und der Verträglichkeit kann es erforderlich sein, die Dosisanpassung langsamer vorzunehmen und eine geringere therapeutische Tagesdosis zu wählen als bei jüngeren Patienten. Bei älteren Patienten war die mittlere Plasmaclearance von Quetiapin im Vergleich zu der von jüngeren Patienten um 30 – 50% niedriger.
Wirksamkeit und 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 STADA® 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 sollte die Dosis täglich schrittweise um 25 – 50 mg Quetiapin pro Tag bis zum Erreichen der wirksamen Dosis gesteigert werden.

Quetiapin STADA® kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Kinder und Jugendliche
Die Anwendung von Quetiapin bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wird nicht empfohlen, da keine Daten vorhanden sind, die die Anwendung in dieser Altersgruppe unterstützen. Klinische Studien mit Quetiapin haben gezeigt, dass zusätzlich zu dem bei Erwachsenen ermittelten Sicherheitsprofil (siehe Abschnitt 4.8) bestimmte unerwünschte Ereignisse bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu Erwachsenen mit einer größeren Häufigkeit auftreten (Appetitzunahme, erhöhtes Serumprolaktin, Erbrechen, Rhinitis und Synkope) oder andere Auswirkungen bei Kindern und Jugendlichen haben können (extrapyramidale Symptome und Reizbarkeit). Es wurde zudem eine Nebenwirkung festgestellt, die sich in Studien mit Erwachsenen nicht gezeigt hat (Erhöhung des Blutdrucks). Bei Kindern und Jugendlichen wurden außer-

dem Veränderungen in Schilddrüsenfunktionstests beobachtet.

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

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

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

Zugleich müssen Ärzte das durch die bekannten, mit der behandelten Erkrankung verbundenen Risikofaktoren bedingte 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 Erkrankungen (Episoden einer Major Depression) auftreten. Daher sollten bei Behandlung von depressiven Erkrankungen (Episoden einer Major Depression) die gleichen Vorsichtsmaßnahmen eingehalten werden wie bei der Behandlung von anderen psychiatrischen Erkrankungen.

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

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

Extrapyramidale Symptome
In Placebo-kontrollierten klinischen Prüfungen zeigte Quetiapin bei erwachsenen Patienten, die aufgrund schwerer depressiver Episoden bei bipolarer Störung behandelt wurden, im Vergleich zur Placebo-Behandlung eine erhöhte Inzidenz von extrapyramidalmotorischen 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 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 Dosisreduktion oder eine langsamere Dosisanpassung sollte in Erwägung gezogen werden, wenn eine orthostatische Hypotonie auftritt, insbesondere bei Patienten mit kardiovaskulärer Grunderkrankung.

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

Krampfanfälle
In kontrollierten klinischen 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 (siehe Abschnitt 4.8) in Zusammenhang gebracht worden. 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.

Schwere Neutropenie und Agranulozytose
Über schwere Neutropenie (Wert für neutrophile Granulozyten $< 0{,}5 \times 10^9$/l) wurde in klinischen Prüfungen mit Quetiapin berichtet. Die meisten Fälle von schwerer Neutropenie

traten innerhalb der ersten Behandlungsmonate nach Beginn der Behandlung mit Quetiapin auf. Es gab keine erkennbare Abhängigkeit von der Dosis. Im Rahmen von Erfahrungen seit Markteinführung traten einige tödliche Fälle auf. Mögliche Risikofaktoren für Neutropenie sind eine vorbestehende niedrige Anzahl weißer Blutzellen (White Cell Count – WBC) sowie Arzneimittel-induzierte Neutropenien in der Vorgeschichte. Allerdings traten einige Fälle bei Patienten ohne vorbestehende Risikofaktoren auf. Quetiapin sollte bei Patienten mit einer Anzahl neutrophiler Granulozyten von $< 1{,}0 \times 10^9$/l nicht weiter angewendet werden. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Infektion hin beobachtet werden und die absolute Anzahl neutrophiler Granulozyten sollte überwacht werden (bis die Anzahl $1{,}5 \times 10^9$/l übersteigt, siehe Abschnitt 5.1).

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

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

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

Interaktionen
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 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 Quetiapin-Dosen (siehe Abschnitt 4.8) und bei Überdosierung (siehe Abschnitt 4.9) berichtet. Wie bei anderen Antipsychotika ist jedoch 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).

Kardiomyopathie und Myokarditis
In klinischen Studien und im Rahmen von Erfahrungen nach Markteinführung wurde über Kardiomyopathie und Myokarditis berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit Verdacht auf Kardiomyopathie oder Myokarditis sollte ein Abbruch der Behandlung mit Quetiapin 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, 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-assoziierten Psychose ein erhöhtes Risiko von Todesfällen im Vergleich zur Placebogruppe. Bei zwei 10-wöchigen Placebo-kontrollierten Quetiapin-Studien bei der gleichen Patientenpopulation (n = 710; mittleres Alter: 83 Jahre; Range: 56 – 99 Jahre) betrug die Anzahl der Todesfälle bei den mit Quetiapin behandelten Patienten 5,5% im Vergleich zu 3,2% bei der Placebogruppe. Die Patienten in diesen Studien starben an einer Vielzahl von Ursachen, die den Erwartungen für diese Population entsprechen.

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

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

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

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

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

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

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

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

Natrium
Quetiapin STADA® enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, 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.

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

Cytochrom P450 (CYP) 3A4 ist das primär für den durch Cytochrom P450 hervorgerufenen Metabolismus von Quetiapin verantwortliche Enzym. 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 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 nur begonnen werden, wenn der behandelnde Arzt entscheidet, dass der mögliche Nutzen einer Behandlung mit Quetiapin größer ist als das Risiko des Absetzens des leberenzyminduzierenden Arzneimittels. Es ist wichtig, dass jede Veränderung einer Behandlung mit einem leberenzyminduzierenden Arzneimittel ausschleichend erfolgt und dieses Arzneimittel, falls erforderlich, durch eine nicht leberenzyminduzierende Substanz (z.B. Natriumvalproat) ersetzt wird (siehe Abschnitt 4.4).

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

Die Pharmakokinetik von Quetiapin war nach der gleichzeitigen Gabe der Antipsychotika Risperidon oder Haloperidol nicht signifikant verändert. Die gleichzeitige Anwendung von Quetiapin und Thioridazin führte zu einem Anstieg der 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 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 enzymatischer Immunoassays bei Patienten, die Quetiapin eingenommen haben. Eine Bestätigung der fraglichen Ergebnisse aus den Screenings mit Immunoassays durch eine angemessene chromatographische Methode wird empfohlen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Erstes Trimenon

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

Drittes Trimenon

Neugeborene, die während des dritten Trimenons der Schwangerschaft gegenüber Antipsychotika (einschließlich Quetiapin) exponiert sind, sind durch Nebenwirkungen einschließlich extrapyramidaler Symptome und/oder Entzugserscheinungen gefährdet, deren Schweregrad und Dauer nach der Entbindung variieren können. Es gab Berichte über Agitiertheit, erhöhten oder erniedrigten Muskeltonus, Tremor, Somnolenz, Atemnot oder Störungen bei der Nah-

rungsaufnahme. 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 Autofahren oder dem Bedienen von Maschinen abgeraten werden, bis ihr individuelles Ansprechen auf das Präparat bekannt ist.

4.8 Nebenwirkungen

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

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

Siehe Tabelle 1

Es wurde über Fälle von Verlängerungen des QT-Intervalls, ventrikulären Arrhythmien, plötzlichen Todesfällen ungeklärter Ursache, Herzstillstand und Torsade de pointes unter der Einnahme von Neuroleptika berichtet. Sie gelten als Klasseneffekt.

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. In der Tabelle 2 auf Seite 8 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.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

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

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome
Die berichteten Anzeichen und Symptome resultierten im Allgemeinen aus einer Ver-

Tabelle 1: Nebenwirkungen in Zusammenhang mit einer Quetiapin-Therapie
Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Organklasse (SOC)	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, Erhöhung der eosinophilen Granulozyten[27]	Neutropenie[1], Thrombozytopenie, Anämie, Abnahme der Blutplättchenzahl[13]	Agranulozytose[26]		
Erkrankungen des Immunsystems			Hypersensibilität (einschließlich allergischer Hautreaktionen)		anaphylaktische Reaktionen[5]	
Endokrine Erkrankungen		Hyperprolaktinämie[15], Abnahme des Gesamt-T_4[24], Abnahme des freien T_4[24], Abnahme des Gesamt-T_3[24], Zunahme des TSH[24]	Abnahme des freien T_3[24], Hypothyreose[21]		unangemessene Sekretion des antidiuretischen Hormons	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Erhöhung der Serumtriglyceridspiegel[10,30], Erhöhung des Gesamtcholesterins (überwiegend LDL-Cholesterin)[11,30], Abnahme des HDL-Cholesterins[17,30], Gewichtszunahme[8,30]	gesteigerter Appetit, Erhöhung des Blutzuckerspiegels auf ein hyperglykämisches Niveau[6,30]	Hyponatriämie[19], Diabetes mellitus[1], Verschlechterung eines bestehenden Diabetes	Metabolisches Syndrom[29]		

Fortsetzung auf Seite 6

Fortsetzung Tabelle 1

Organklasse (SOC)	**Sehr häufig**	**Häufig**	**Gelegentlich**	**Selten**	**Sehr selten**	**Nicht bekannt**
Psychiatrische Erkrankungen		anormale Träume und Albträume, Suizidgedanken und suizidales Verhalten[20]		Somnambulismus und verwandte Reaktionen wie Reden im Schlaf und Schlafbezogene Essstörungen		
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel[4, 16], Somnolenz[2, 16], Kopfschmerzen, extrapyramidale Symptome[1, 21]	Dysarthrie	Krampfanfälle[1], Syndrom der unruhigen Beine (Restless Legs Syndrom), Spätdyskinesie[1, 5], Synkope[4, 16]			
Augenerkrankungen		verschwommenes Sehen				
Herzerkrankungen		Tachykardie[4], Palpitationen[23]	QT-Verlängerung[1, 12, 18], Bradykardie[32]			Kardiomyopathie, Myokarditis
Gefäßerkrankungen		orthostatische Hypotonie[4, 16]		Thromboembolien (einschließlich Lungenembolie und tiefer Venenthrombose)[1]		Schlaganfall[33]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe[23]	Rhinitis			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Mundtrockenheit	Obstipation, Dyspepsie, Erbrechen[25]	Dysphagie[7]	Pankreatitis[1], Darmverschluss/Ileus		
Leber- und Gallenerkrankungen		Erhöhung der Serum-Alaninaminotransferasen (ALT)[3], Erhöhung der Gamma-GT-Spiegel[3]	Erhöhung der Serum-Aspartataminotransferasen (AST)[3]	Gelbsucht[5], Hepatitis		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes					Angioödeme[5], Stevens-Johnson Syndrom[5]	Toxisch epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme, Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), Kutane Vaskulitis
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen					Rhabdomyolyse	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Harnretention			
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen						Arzneimittelentzugssyndrom des Neugeborenen[31]
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			sexuelle Dysfunktion	Priapismus, Galaktorrhö, Schwellung der Brust, Menstruationsstörungen		

Fortsetzung auf Seite 7

Fortsetzung Tabelle 1

Organklasse (SOC)	**Sehr häufig**	**Häufig**	**Gelegentlich**	**Selten**	**Sehr selten**	**Nicht bekannt**
Untersuchungen				Erhöhung der Blutkreatinphosphokinase[14]		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Absetzsymptome (beim Beenden der Behandlung)[1,9]	milde Asthenie, periphere Ödeme, Reizbarkeit, Pyrexie		malignes neuroleptisches Syndrom[1], Hypothermie		

[1] Siehe Abschnitt 4.4
[2] Es kann Somnolenz auftreten, gewöhnlich während der ersten zwei Behandlungswochen, die aber im Allgemeinen bei fortgesetzter Einnahme von Quetiapin vorübergeht.
[3] Bei einigen Patienten wurde während der Therapie mit Quetiapin ein asymptomatischer Anstieg (Änderung von einem normalem Ausgangswert zu einem Wert größer als das 3-Fache des oberen Grenzwertes des Normalbereichs [ULN] zu den verschiedenen Messzeitpunkten) der Serumtransaminasen ALAT (GPT) und ASAT (GOT) oder des Gamma-GT-Spiegels beobachtet. Dieser Anstieg war gewöhnlich bei fortgesetzter Behandlung mit Quetiapin reversibel.
[4] Wie andere Antipsychotika, 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 (siehe Abschnitt 4.4).
[5] Berechnungsgrundlage der Häufigkeit dieser unerwünschten Ereignisse sind nur Daten nach Markteinführung.
[6] Nüchtern-Blutzuckerspiegel ≥ 126 mg/dl (≥ 7,0 mmol/l) oder Nicht-nüchtern-Blutzuckerspiegel ≥ 200 mg/dl (≥ 11,1 mmol/l) bei mindestens 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 vorwiegend während der ersten Behandlungswochen bei Erwachsenen auf.
[9] In akuten Placebo-kontrollierten Monotherapiestudien mit Bewertung von Symptomen bei Therapiebeendigung, wurden die folgenden Absetzsymptome am häufigsten beobachtet: Schlaflosigkeit, Übelkeit, Kopfschmerzen, Diarrhö, Erbrechen, Schwindel und Gereiztheit. Die Inzidenz dieser Reaktionen ließ 1 Woche nach Behandlungsende signifikant nach.
[10] Triglyceride ≥ 200 mg/dl (≥ 2,258 mmol/l) (Patienten ≥ 18 Jahre) oder ≥ 150 mg/dl (≥ 1,694 mmol/l) (Patienten < 18 Jahre) bei mindestens einem Ereignis.
[11] Cholesterin ≥ 240 mg/dl (≥ 6,2064 mmol/l) (Patienten ≥ 18 Jahre) oder ≥ 200 mg/dl (≥ 5,172 mmol/l) (Patienten < 18 Jahre) bei mindestens einem Ereignis. Eine Erhöhung des LDL-Cholesterins um ≥ 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 ≤ 100×10^9/l bei wenigstens 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] Prolaktinspiegel (Patienten > 18 Jahre): > 20 Mikrogramm/l (> 869,56 pmol/l) bei Männern; > 30 Mikrogramm/l (> 1304,34 pmol/l) bei Frauen zu irgendeiner Zeit.
[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 irgendeiner Zeit.
[18] Inzidenz von Patienten mit einer QTc-Verlängerung von < 450 ms zu ≥ 450 ms und einer Erhöhung um ≥ 30 ms: In Placebo-kontrollierten Studien mit Quetiapin waren die mittlere Änderung der QTc-Zeit und die Inzidenz von Patienten mit einer Verlängerung auf einen klinisch relevanten Wert unter Quetiapin und Placebo ähnlich.
[19] Änderung von > 132 mmol/l auf ≤ 132 mmol/l bei mindestens einer Messung.
[20] Es wurde über Fälle von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten während einer Therapie mit Quetiapin oder kurz nach Beendigung der Therapie berichtet (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).
[21] Siehe Abschnitt 5.1.
[22] Bei 11% aller in klinischen Studien (einschließlich der Studien mit der Möglichkeit einer offenen Anschlussbehandlung „open label extension") mit Quetiapin behandelten Patienten wurde zu mindestens einem Messzeitpunkt eine Abnahme des Hämoglobins auf ≤ 13 g/dl (8,07 mmol/l) bei Männern und auf ≤ 12 g/dl (7,45 mmol/l) bei Frauen beobachtet. Bei diesen Patienten betrug die zu den verschiedenen Messzeitpunkten bestimmte mittlere Abnahme des Hämoglobins maximal 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 Änderungen von einem normalen Ausgangswert zu einem potenziell klinisch relevanten Wert, die zu den verschiedenen Messzeitpunkten nach Bestimmung des Ausgangswertes in allen Studien beobachtet wurden. Änderungen des Gesamt-T_4, des freien T_4, des Gesamt-T_3 und des freien T_3 sind zu jeder Zeit definiert als < 0,8 × LLN (pmol/l) und eine Änderung des TSH als > 5 mIU/L.
[25] Basierend auf einer erhöhten Anzahl von Fällen mit Erbrechen bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre).
[26] Basierend auf Änderung der neutrophilen Granulozyten von ≥ $1,5 \times 10^9$/l als Ausgangswert auf < $0,5 \times 10^9$/l zu den verschiedenen Messzeitpunkten während der Behandlung und basierend auf Patienten mit schwerer Neutropenie (< $0,5 \times 10^9$/l) und Infektion während aller klinischer Studien mit Quetiapin (siehe Abschnitt 4.4).
[27] Basierend auf allen Änderungen von einem normalen Ausgangswert zu einem potenziell klinisch relevanten Wert, die in allen Studien nach Bestimmung des Ausgangswertes zu verschiedenen Messzeitpunkten beobachtet wurden. Änderungen der eosinophilen Granulozyten sind zu den verschiedenen Messzeitpunkten definiert als > 1×10^9 Zellen/l.
[28] Basierend auf Änderungen von einem normalen Ausgangswert zu einem potenziell klinisch relevanten Wert, die zu den verschiedenen Messzeitpunkten nach Bestimmung des Ausgangswertes in allen Studien beobachtet wurden. Änderungen der Leukozyten zu irgendeinem Zeitpunkt sind definiert als ≤ 3×10^9 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 bei oder kurz nach Behandlungsbeginn auftreten und mit Hypotonie und/oder Synkope verbunden sein. Die Häufigkeitsangabe basiert auf Nebenwirkungsmeldungen von Bradykardie und ähnlichen Ereignissen in allen klinischen Studien mit Quetiapin.
[33] Basierend auf einer retroperspektiven, nicht-randomisierten epidemiologischen Studie.

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

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100, <1/10), gelegentlich (≥1/1.000, <1/100), selten (≥1/10.000, <1/1.000), sehr selten (<1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

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

[1] Prolaktinspiegel (Patienten <18 Jahre): >20 µ/l (>869,56 pmol/l) Männer; >26 µ/l (>1130,428 pmol/l) Frauen zu irgendeiner Zeit. Bei weniger als 1% der Patienten kam es zu einem Anstieg des Prolaktinspiegels auf >100 Mikrogramm/l.

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

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

[4] Siehe Abschnitt 5.1.

stärkung der bekannten pharmakologischen Wirkungen der Substanz, d.h. Benommenheit und Sedierung, Tachykardie, Hypotonie und anticholinerge Wirkungen.

Eine Überdosierung könnte zu Verlängerung des QT-Intervalls, Krampfanfällen, Status epilepticus, Rhabdomyolyse, Atemdepression, Harnretention, Verwirrtheit, Delirium und/oder Agitiertheit, Koma und Tod führen.

Patienten mit vorbestehenden 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.

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.

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

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

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

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 zerebralenserotonergen (5-HT_2-) und dopaminergen D_1- und D_2-Rezeptoren. Es wird angenommen, dass diese Kombination eines Rezeptorantagonismus mit höherer Selektivität für 5-HT_2- verglichen mit D_2-Rezeptoren für die klinischen antipsychotischen Eigenschaften und das gering ausgeprägte extrapyramidale Nebenwirkungsprofil (EPS) von Quetiapin im Vergleich zu typischen Antipsychotika mitverantwortlich ist. Quetiapin und N-Desalkylquetiapin haben keine nennenswerte Affinität zu Benzodiazepin-Rezeptoren, aber eine hohe Affinität zu histaminergen, alpha-1-adrenergen Rezeptoren und eine mäßige Affinität zu alpha-2-adrenergen Rezeptoren. Quetiapin hat zudem eine niedrige oder keine Affinität zu muskarinischen Rezeptoren, während N-Desalkylquetiapin eine mäßige bis hohe Affinität zu mehreren Muskarin-Rezeptoren hat, die möglicherweise der Grund für die anticholinergen (muskarinischen) Wirkungen ist. Die Inhibition des Norepinephrin-Transporters (NET) und die partielle agonistische Wirkung an den 5-HT_{1A}-Rezeptoren durch N-Desalkylquetiapin könnten zur therapeutischen Wirkung von Quetiapin als Antidepressivum beitragen.

Pharmakodynamische Effekte

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 D_2-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 D_2-Rezeptorüberempfindlichkeit. Bei Dosen, die eine effektive D_2-Rezeptorblockade bewirken, ruft Quetiapin nur eine schwach ausgeprägte Katalepsie hervor. Nach chronischer Anwendung zeigt Quetiapin Selektivität für das limbische System, indem es eine Depolarisationsblockade der mesolimbischen, nicht aber der nigrostriatalen dopaminhaltigen Neuronen hervorruft. Bei Cebusaffen, mit oder ohne Haloperidol-Sensibilisierung, wirkt Quetiapin nach akuter und chronischer Gabe nur minimal dystonieauslösend (siehe Abschnitt 4.8).

Klinische Wirksamkeit

Schizophrenie

In drei Placebo-kontrollierten Studien mit schizophrenen Patienten gab es bei unterschiedlichen Quetiapindosen in Bezug auf die Inzidenz von extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen oder die zusätzliche Anwendung von Anticholinergika keine Unterschiede zwischen den Quetiapin- und Placebogruppen. In einer Placebo-kontrollier-

ten Studie, in der fixe Dosen zwischen 75 und 750 mg Quetiapin pro Tag angewendet wurden, gab es keine Hinweise auf ein vermehrtes Auftreten extrapyramidalmotorischer Nebenwirkungen oder eine Zunahme an gleichzeitig angewendeten Anticholinergika. Die Wirksamkeit der Langzeitbehandlung von Quetiapin-Filmtabletten zur Prävention von Rückfällen 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 Placebo-kontrollierten Studien, je zwei in der Monotherapie und in der Kombinationstherapie mit Lithium oder Natriumvalproat, 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 extrapyramidalmotorischen 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 Natriumvalproat oder Lithium bei akuten mäßigen bis schweren manischen Episoden nach 3 und nach 6 Wochen sind begrenzt; jedoch wurde die Kombinationstherapie gut vertragen. Die Studiendaten zeigten eine additive Wirkung in der dritten Behandlungswoche. In einer zweiten Studie zeigte sich in der sechsten Behandlungswoche keine additive Wirkung. Die durchschnittliche Quetiapindosis 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 weiteren 8-wöchigen klinischen Studien 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 angewendet.

In einer 6-wöchigen, randomisierten Studie mit Lithium und Quetiapin Retardtabletten versus Placebo und Quetiapin Retardtabletten mit erwachsenen Patienten mit akuter Manie betrug die Differenz der mittleren Verbesserung des YMRS-Wertes (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 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 Stimmungsereignis verbunden zu sein scheint.

Klinische Studien haben gezeigt, dass Quetiapin bei zweimal täglicher Gabe bei Schizophrenie und Manie wirksam ist, obwohl Quetiapin eine Halbwertzeit von ca. 7 Stunden hat. Dies wird auch durch eine Untersuchung mittels Positron-Emissions-Tomographie (PET) bestätigt, in der nachgewiesen wurde, dass Quetiapin an 5-HT_2- und D_2-Rezeptoren bis zu 12 Stunden bindet. Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Dosen über 800 mg pro Tag sind nicht untersucht worden.

Klinische Unbedenklichkeit
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 Erkrankungen (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 Erkrankungen (Episoden einer Major Depression) betrug die Gesamthäufigkeit extrapyramidalmotorischer Symptome 5,4% bei retardiertem Quetiapin und 3,2% bei Placebo. In einer Placebo-kontrollierten Kurzzeit-Monotherapiestudie bei älteren Patienten mit depressiven Erkrankungen (Episoden einer Major Depression) betrug die Gesamthäufigkeit extrapyramidalmotorischer Symptome 9,0% für retardiertes Quetiapin und 2,3% für Placebo. Bei bipolarer Depression und bei depressiven Erkrankungen (Episoden einer Major Depression) betrug die Inzidenz 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 6-wöchige, randomisierte Studie mit Lithium und Quetiapin Retardtabletten versus Placebo und Quetiapin Retardtabletten bei erwachsenen Patienten mit akuter Manie hat gezeigt, dass die Kombination von Quetiapin Retardtabletten mit Lithium zu einem vermehrten Auftreten von Nebenwirkungen führt (63% versus 48% bei Quetiapin Retardtabletten in Kombination mit Placebo). Die Sicherheitsergebnisse zeigten eine erhöhte Inzidenz von extrapyramidalen Symptomen, die bei 16,8% der Patienten in der Lithium-Add-on-Gruppe und bei 6,6% in der Placebo-Add-on-Gruppe beobachtet wurden. Dabei traten mehrheitlich Fälle von Tremor auf, die bei 15,6% der Patienten in der Lithium-Add-on-Gruppe und bei 4,9% in der Placebo-Add-on-Gruppe beobachtet wurden. Die Inzidenz von Somnolenz war in der Gruppe erhöht, die Quetiapin Retardtabletten zusammen mit Lithium als Add-on erhielten (12,7%), im Vergleich zur Gruppe, die Quetiapin Retardtabletten zusammen mit

Placebo als Add-on (5,5%) erhielten. Weiterhin war der prozentuale Anteil von Patienten, bei denen am Ende der Behandlung eine Gewichtszunahme (≥ 7%) festgestellt wurde, in der Lithium-Add-on-Gruppe (8,0%) im Vergleich zu den Patienten in der Placebo-Add-on-Gruppe (4,7%) erhöht.

Langzeitstudien zur Rückfallprävention hatten eine unverblindete Phase (über 4 bis 36 Wochen), in der die Patienten mit Quetiapin behandelt wurden, gefolgt von einer verblindeten Phase, in der die Patienten Quetiapin oder Placebo randomisiert erhielten. Bei Patienten, die mit Quetiapin behandelt wurden, betrug die mittlere Gewichtszunahme während der unverblindeten Phase 2,56 kg, und bis zu Woche 48 der verblindeten Phase betrug die mittlere Gewichtszunahme 3,22 kg, verglichen mit dem 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 Patientenjahren bei Patienten unter Quetiapin-Behandlung nicht höher als bei Patienten unter Placebo-Behandlung.

In allen Placebo-kontrollierten Monotherapie-Kurzzeitstudien mit Patienten mit einem Ausgangswert von $\geq 1{,}5 \times 10^9$/l für neutrophile Granulozyten trat bei 1,9% der Patienten, die mit Quetiapin behandelt wurden, wenigstens ein Ereignis mit einer Abnahme auf einen Wert kleiner als $1{,}5 \times 10^9$/l für neutrophile Granulozyten auf, im Vergleich zu 1,3% bei Patienten unter Placebo. Die Inzidenz für das Auftreten einer Abnahme auf einen Wert von $> 0{,}5$ bis $< 1{,}0 \times 10^9$/l war bei Patienten, die mit Quetiapin behandelt wurden und bei Patienten unter Placebo gleich (0,2%). In allen klinischen Studien (Placebo-kontrolliert, unverblindet, mit aktiver Vergleichssubstanz) mit Patienten mit einem Ausgangswert für neutrophile Granulozyten $\geq 1{,}5 \times 10^9$/l lag die Inzidenz für das Auftreten von wenigstens einem Ereignis mit einer Abnahme der neutrophilen Granulozyten auf einen Wert kleiner $1{,}5 \times 10^9$/l bei 2,9% und auf einen Wert kleiner $0{,}5 \times 10^9$/l bei 0,21% bei Patienten unter Quetiapin-Behandlung.

Die Behandlung mit Quetiapin war von einer dosisabhängigen Senkung der Schilddrüsenhormonspiegel begleitet. Die Inzidenz für das Auftreten einer Abnahme des Thyreotropins TSH betrug 3,2% für Quetiapin im Vergleich zu 2,7% für Placebo. In diesen Studien war die Inzidenz für das Auftreten von reziproken, potenziell klinisch signifikanten Änderungen des T3 oder T4 und des Thyreotropins TSH selten. Die beobachteten Änderungen der Schilddrüsenhormonspiegel waren nicht assoziiert mit einer klinisch symptomatischen Hypothyreose.
Die Verringerung des Gesamt- und freien T4 erreichte in den ersten sechs Wochen der Behandlung mit Quetiapin ihr Maximum, ohne dass es während der Langzeitbehandlung zu einer weiteren Abnahme kam. In ungefähr ⅔ aller Fälle waren die Veränderungen des Gesamt- und freien T4 nach Beendigung der Behandlung mit Quetiapin unabhängig von der Behandlungsdauer reversibel.

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

Kinder und Jugendliche
Klinische Wirksamkeit
Die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Quetiapin wurde in einer 3-wöchigen placebokontrollierten Studie zur Behandlung der Manie untersucht (n = 284 Patienten aus den USA, Alter 10 – 17 Jahre). Bei ungefähr 45% der Patienten lag zusätzlich die Diagnose ADHS vor. Zusätzlich wurde eine 6-wöchige placebokontrollierte Studie zur Behandlung der Schizophrenie durchgeführt (n = 222 Patienten 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 Anwendung.
In der Maniestudie betrug die Differenz der mittleren Veränderung gegenüber den Ausgangswerten im YMRS Gesamtscore (Wirkstoff minus Placebo) – 5,21 für Quetiapin 400 mg/Tag und – 6,56 für Quetiapin 600 mg/Tag. Die jeweilige Responderrate (YMRS Verbesserung ≥ 50%) betrug 64% bei Quetiapin 400 mg/Tag, 58% bei 600 mg/Tag und 37% im Placeboarm.
In der Schizophreniestudie betrug die Differenz der mittleren Veränderung gegenüber den Ausgangswerten im PANSS Gesamtscore (Wirkstoff minus Placebo) – 8,16 für Quetiapin 400 mg/Tag und – 9,29 für Quetiapin 800 mg/Tag. Hinsichtlich des Anteils der Patienten, bei denen ein Ansprechen auf die Therapie erreicht wurde, war bei Behandlung mit Quetiapin weder die niedrige Dosis (400 mg/Tag) noch das hohe Dosisschema (800 mg/Tag) gegenüber Placebo überlegen. Ein Ansprechen auf die Therapie wurde als Verringerung des PANSS Gesamtscore um ≥ 30% gegenüber dem Ausgangswert definiert. Sowohl bei der Manie als auch bei der Schizophrenie führten höhere Dosen zu zahlenmäßig geringeren Ansprechraten.

In einer dritten Placebo-kontrollierten Kurzzeitstudie mit Quetiapin Retardtabletten als Monotherapie bei Kindern und Jugendlichen (10 – 17 Jahre) mit bipolarer Depression wurde die Wirksamkeit nicht belegt. Es liegen in dieser Altersgruppe keine Daten über die Aufrechterhaltung der Wirksamkeit oder zur Rezidivprophylaxe vor.

Klinische Sicherheit
In den oben beschriebenen pädiatrischen Kurzzeitstudien mit Quetiapin betrug die Rate für EPS im aktiven Arm versus Placebo 12,9% versus 5,3% in der Studie zu Schizophrenie, 3,6% versus 1,1% in der Studie zu bipolarer Manie und 1,1% versus 0% in der Studie zu bipolarer Depression. Die Rate für die Gewichtszunahme von ≥ 7% gegenüber dem Ausgangswert des Körpergewichtes im aktiven Arm versus Placebo betrug 17% versus 2,5% in den Studien zu Schizophrenie und bipolarer Manie und 13,7% versus 6,8% in der Studie zu bipolarer Depression. Die Rate für Suizid-bezogene Ereignisse betrug im aktiven Arm 1,4% versus Placebo 1,3% in der Studie zu Schizophrenie, 1,0% versus 0% in der Studie zu bipolarer Manie und 1,1% versus 0% in der Studie zu bipolarer Depression. Während der verlängerten Nachbeobachtungsphase der Studie zu bipolarer Depression traten zwei weitere Suizid-bezogene Ereignisse bei zwei Patienten auf, wobei einer der Patienten zur Zeit des Ereignisses mit Quetiapin behandelt worden ist.

Langzeitsicherheit
Zusätzliche Daten zur 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, extrapyramidalmotorische 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 war eine Zunahme um mindestens die Hälfte der Standardabweichung gegenüber dem Ausgangswert des Body Mass Index (BMI) das Maß für eine klinisch signifikante Veränderung, wobei die Gewichtszunahme auf normales Wachstum über einen längeren Zeitraum adjustiert wurde; 18,3% der Patienten, die mindestens 26 Wochen lang mit Quetiapin behandelt wurden, erfüllten dieses Kriterium.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Nach oraler Anwendung wird Quetiapin gut resorbiert und 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 linear über den zugelassenen Dosierungsbereich.

Verteilung
Die Plasmaproteinbindung von Quetiapin liegt bei etwa 83%.

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

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

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

Es wurde festgestellt, dass Quetiapin und einige seiner Metaboliten (inkl. N-Desalkylquetiapin) beim Menschen eine schwache Hemmung der in-vitro-Aktivität der Cytochrome-P-450-1A2, -2C9, -2C19, -2D6 und -3A4 bewirkten. Eine CYP-Hemmung in-vitro ist nur in Konzentrationen, die ungefähr 5- bis 50-mal so hoch waren wie die üblicherweise wirksamen Tagesdosen von 300 bis 800 mg aufgetreten. 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 Norquetiapin ca. 12 Stunden.

Die mittlere molare Dosisfraktion von freiem Quetiapin und dem aktiven menschlichen Plasmametaboliten Norquetiapin beträgt $<5\%$ im ausgeschiedenen Urin.

Spezielle Patientengruppen
Geschlecht
Die Pharmakokinetik von Quetiapin ist bei Männern und Frauen 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 C_{max} 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).

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 T_3-Plasmaspiegel und eine Verminderung der Hämoglobinkonzentration sowie der Erythrozyten- und Leukozyten-Werte beobachtet. Bei Hunden traten Linsentrübung und Katarakte auf (zu Katarakten/Linsentrübungen siehe Abschnitt 5.1).

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

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

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:
Calciumhydrogenphosphat
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.)
Mikrokristalline Cellulose
Lactose-Monohydrat
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]
Povidon K 27 – 32

Filmüberzug:
Quetiapin STADA® 25 mg Filmtabletten
Hypromellose
Macrogol 400
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H_2O (E 172)
Eisen(III)-oxid (E 172)
Titandioxid (E 171)

Quetiapin STADA® 100 mg Filmtabletten
Hypromellose
Macrogol 400
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H_2O (E 172)
Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PE/PVdC/Aluminium-Blisterpackungen.

Quetiapin STADA® 25 mg /- 100 mg Filmtabletten
Originalpackung mit 20, 50 und 100 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

STADAPHARM GmbH
Stadastraße 2 – 18
61118 Bad Vilbel
Telefon: 06101 603-0
Telefax: 06101 603-3888
Internet: www.stadapharm.de

8. Zulassungsnummern

75970.00.00
75971.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
10. Juli 2009

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
25. Juli 2012

10. Stand der Information

Mai 2021

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig