

# ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Quetheorie 50 mg - Retardtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Retardtablette enthält 50 mg Quetiapin (als Fumarat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Retardtablette enthält 133,88mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

Pfirsichfarbene, runde, bikonvexe Filmtabletten, mit einem Durchmesser von ungefähr 11,2 mm, mit der Prägung „Q50“ auf einer Seite und glatter anderer Seite.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Quetheorie Retardtabletten sind indiziert zur:

- Behandlung der Schizophrenie
- Behandlung von bipolaren Störungen:
  - zur Behandlung von mittelgradigen bis schweren manischen Episoden bei bipolaren Störungen
  - zur Behandlung von schweren depressiven Episoden bei bipolaren Störungen
  - zur Rezidivprophylaxe bei Patienten mit bipolaren Störungen, die in der manischen oder depressiven Episode auf die Behandlung mit Quetiapin angesprochen haben.
- Behandlung depressiver Erkrankungen (Episoden einer Major Depression) als Zusatztherapie bei Patienten, die unzureichend auf die Monotherapie mit einem Antidepressivum angesprochen haben (siehe Abschnitt 5.1). Vor Einleiten der Behandlung sollte der behandelnde Arzt das Sicherheitsprofil von Quetheorie Retardtabletten abwägen (siehe Abschnitt 4.4).

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

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

#### **Erwachsene:**

**Zur Behandlung der Schizophrenie und mittelgradigen bis schweren manischen Episoden bei bipolaren Störungen**

Quetheorie Retardtabletten sollten mindestens eine Stunde vor einer Mahlzeit eingenommen werden. Zu Behandlungsbeginn beträgt die Tagesdosis 300 mg Quetiapin am 1. Tag und 600 mg Quetiapin am 2. Tag. Die empfohlene Tagesdosis beträgt 600 mg Quetiapin, in medizinisch begründeten Fällen kann die Tagesdosis jedoch auf 800 mg Quetiapin erhöht werden. Je nach Ansprechen des Patienten und der Verträglichkeit sollte die Dosis innerhalb des effektiven Dosisbereiches von 400-800 mg Quetiapin/Tag eingestellt werden. Für die Erhaltungstherapie bei Schizophrenie ist keine Dosisanpassung erforderlich.

### **Zur Behandlung von schweren depressiven Episoden bei bipolaren Störungen**

Quetheorie Retardtabletten sollten vor dem Schlafengehen eingenommen werden. Die Gesamttagesdosis beträgt an den ersten vier Behandlungstagen 50 mg (Tag 1), 100 mg (Tag 2), 200 mg (Tag 3) und 300 mg (Tag 4). Die empfohlene Tagesdosis beträgt 300 mg Quetiapin. In klinischen Studien wurde in der 600-mg-Gruppe im Vergleich zur 300-mg-Gruppe kein zusätzlicher Nutzen festgestellt (siehe Abschnitt 5.1). Einzelne Patienten können von einer 600-mg-Dosis profitieren. Eine Behandlung mit Dosen über 300 mg ist von Ärzten einzuleiten, die in der Behandlung von bipolaren Störungen erfahren sind. Klinische Studien haben gezeigt, dass für einzelne Patienten bei Bedenken hinsichtlich der Verträglichkeit eine Reduzierung der Dosis auf ein Minimum von 200 mg in Betracht gezogen werden könnte.

### **Zur Rezidivprophylaxe bei bipolaren Störungen**

Patienten, die auf Quetheorie Retardtabletten zur Akutbehandlung der bipolaren Störung angesprochen haben, sollten zur Prävention von Rückfällen von manischen, gemischten oder depressiven Episoden bei bipolaren Störungen die Behandlung mit der gleichen Dosis fortsetzen, die vor dem Schlafengehen einzunehmen ist. Je nach individuellem Ansprechen des Patienten und der Verträglichkeit kann die Dosis zwischen 300 mg und 800 mg/Tag liegen. Es ist wichtig, dass die niedrigste wirksame Dosis für die Erhaltungstherapie angewendet wird.

### **Zur Zusatztherapie bei depressiven Erkrankungen (Episoden einer Major Depression)**

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

### **Umstellung von Quetiapin Filmtabletten (mit schneller Freisetzung)**

Für eine einfachere Dosierung können Patienten, die gegenwärtig mit mehrfachen Dosen der schnell freisetzenden Quetiapin Filmtabletten behandelt werden, auf Quetheorie Retardtabletten umgestellt werden. Die Tagesgesamtdosis ist äquivalent und wird 1-mal täglich eingenommen. Individuelle Dosisanpassungen können erforderlich sein.

### **Ältere Patienten**

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

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

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

### **Eingeschränkte Nierenfunktion**

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

### **Eingeschränkte Leberfunktion**

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

### **Kinder und Jugendliche**

Da keine Daten vorliegen, die eine Anwendung bei dieser Altersgruppe unterstützen, werden Quetheorie Retardtabletten nicht für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren empfohlen. Die vorhandenen Ergebnisse aus Placebo-kontrollierten Studien werden in den Abschnitten 4.4, 4.8, 5.1 und 5.2 dargestellt.

Sollten die Dosierungspläne mit den vorliegenden Stärken nicht praktikabel/möglich sein, stehen andere Stärken zur Verfügung.

### Art der Anwendung

Quetheorie Retardtabletten sollten 1-mal täglich nicht zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden. Die Retardtabletten sollen im Ganzen geschluckt und nicht geteilt, zerkaut oder zerkleinert werden.

## **4.3 Gegenanzeigen**

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

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

## **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Da Quetheorie Retardtabletten mehrere Indikationen haben, sollte beim einzelnen Patienten das Sicherheitsprofil individuell entsprechend der für ihn gestellten Diagnose und der angewendeten Dosierung berücksichtigt werden.

Die Langzeitwirksamkeit und -sicherheit wurden bei Patienten mit depressiven Erkrankungen (Episoden einer Major Depression) nicht in der Zusatztherapie bewertet, allerdings wurden Langzeitwirksamkeit und -sicherheit in der Monotherapie bei erwachsenen Patienten untersucht (siehe Abschnitt 5.1).

## **Kinder und Jugendliche**

Die Anwendung von Quetiapin wird bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen, da keine Daten vorliegen, die eine Anwendung unterstützen würden. Klinische Studien mit Quetiapin haben gezeigt, dass zusätzlich zum bekannten, bei Erwachsenen ermittelten Sicherheitsprofil (siehe Abschnitt 4.8) bestimmte Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu Erwachsenen mit einer größeren Frequenz auftreten (gesteigerter Appetit, erhöhtes Serumprolaktin, Erbrechen, Rhinitis und Synkope) oder sich bei Kindern und Jugendlichen verschieden auswirken können (extrapyramidale Symptome und Reizbarkeit). Außerdem wurde eine Nebenwirkung festgestellt, die in Studien mit Erwachsenen nicht aufgetreten war (Erhöhungen des Blutdrucks). In Schilddrüsenfunktionstests wurden zudem bei Kindern und Jugendlichen Veränderungen beobachtet.

Zudem wurden die langfristigen Auswirkungen der Behandlung mit Quetiapin auf Wachstum und Reifungsprozess nicht länger als 26 Wochen untersucht. Langfristige Auswirkungen auf die kognitive Entwicklung und auf die Entwicklung des Verhaltens sind nicht bekannt.

In Placebo-kontrollierten Studien mit Kindern und Jugendlichen unter Behandlung wegen Schizophrenie, bipolarer Manie oder bipolarer Depression kam es bei Gabe von Quetiapin im Vergleich zu Placebo zu vermehrtem Auftreten extrapyramidalmotorischer Symptome (EPS, siehe Abschnitt 4.8).

## **Suizid/Suizidgedanken oder klinische Zustandsverschlechterung**

Depressionen sind mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Suizidgedanken, Selbstverletzung und Suizid (Suizid-bezogene Ereignisse) verbunden. Dieses erhöhte Risiko bleibt bestehen, bis es zu einer signifikanten Remission kommt. Da diese nicht unbedingt schon während der ersten Behandlungswochen auftritt, sollten die Patienten daher bis zum Eintritt einer Besserung engmaschig überwacht werden. Nach allgemeiner klinischer Erfahrung kann das Suizidrisiko zu Beginn der Genesung ansteigen.

Zudem 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 Anwendung von 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 der 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 Zustandsverschlechterung, des Auftretens von suizidalem Verhalten oder Suizidgedanken und ungewöhnlicher Änderungen des Verhaltens hinzuweisen. Sie sollten unverzüglich ärztlichen Rat einholen, wenn derartige Symptome auftreten.

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

### **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 Stoffwechsellparameter 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).

### **Extrapyramidalmotorische Symptome**

In Placebo-kontrollierten Studien zeigte Quetiapin bei erwachsenen Patienten, die aufgrund schwerer depressiver Episoden bei bipolarer Störung und depressiver Erkrankungen (Episoden einer Major Depression) 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 Zeichen oder Symptome einer Spätdyskinesie auftreten, sollte eine Dosisreduzierung oder ein Absetzen von Quetiapin in Betracht gezogen werden. Nach Ende 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 Prüfungen zur Behandlung von Patienten mit bipolaren Depressionen und depressiven Erkrankungen (Episoden einer Major Depression) traten die Symptome normalerweise innerhalb der ersten 3 Behandlungstage auf und waren von leichter bis mittelschwerer Intensität.

Patienten, die unter Somnolenz mit schwerer Intensität leiden, sollten häufiger kontrolliert werden, mindestens für die ersten zwei Wochen nach Auftreten der Somnolenz oder bis sich die Symptome bessern bzw. bis ein Abbruch der Behandlung in Betracht gezogen wird.

### **Orthostatische Hypotonie**

Unter Therapie mit Quetiapin trat orthostatische Hypotonie und damit zusammenhängend Schwindel auf (siehe Abschnitt 4.8). Diese Wirkung tritt, ebenso wie Schläfrigkeit, normalerweise während der anfänglichen Dosistitration auf und könnte, vor allem bei älteren Patienten, zu einem vermehrten Auftreten unfallbedingter 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 angewendet werden, bei denen bekannte kardiovaskuläre oder zerebrovaskuläre Erkrankungen oder andere Störungen vorliegen, die für Hypotonie prädisponieren. Eine Dosisreduktion oder eine langsamere Dosisanpassung sollte in Erwägung gezogen werden, wenn eine orthostatische Hypotonie auftritt, insbesondere bei Patienten mit bestehenden kardiovaskulären.

### **Schlaf-Apnoe-Syndrom**

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

### **Krampfanfälle**

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

### **Malignes neuroleptisches Syndrom**

Das maligne neuroleptische Syndrom ist mit der Antipsychotikagabe, einschließlich Quetiapin (siehe Abschnitt 4.8) in Zusammenhang gebracht worden. Zu den klinischen Zeichen zählen Hyperthermie, Bewusstseinsveränderungen, Rigidität der Muskulatur, autonome Instabilität und ein Anstieg der CPK (Creatin-Phosphokinase)-Werte. In derartigen Fällen sollte die Anwendung von 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 aus klinischen Studien zu Quetiapin berichtet. Die meisten Fälle einer schweren Neutropenie traten innerhalb der ersten Monate einer Quetiapin-Therapie auf. Es gab keine offensichtliche Dosisabhängigkeit. Bei Anwendungsbeobachtungen nach Markteinführung traten einige tödliche Fälle auf. Mögliche Risikofaktoren für Neutropenie sind eine vorbestehende niedrige Anzahl weißer Blutzellen (White Cell Count - WBC) sowie Arzneimittel-induzierte Neutropenie in der Anamnese. Allerdings traten einige Fälle bei Patienten ohne vorbestehende Risikofaktoren auf. Die Behandlung mit Quetiapin sollte bei Patienten mit einem Wert der neutrophilen Granulozyten von  $< 1,0 \times 10^9/l$  abgebrochen werden. Patienten sollten auf Zeichen und Symptome einer Infektion hin beobachtet werden und der Wert der neutrophilen Granulozyten sollte 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.

### Anticholinerge (muskarinerge) Wirkungen

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

### **Wechselwirkungen**

Siehe auch Abschnitt 4.5.

Bei gleichzeitiger Einnahme von Quetiapin und stark leberenzyminduzierenden Substanzen wie Carbamazepin oder Phenytoin wird die Plasmakonzentration von Quetiapin erheblich verringert, was die Wirksamkeit der Quetiapin-Behandlung beeinflussen kann. Bei Patienten unter Behandlung mit leberenzyminduzierenden Präparaten sollte die Therapie mit Quetiapin nur eingeleitet werden, wenn nach Entscheidung des behandelnden Arztes 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 einen nicht leberenzyminduzierenden Wirkstoff (z. B. Natriumvalproat) ersetzt wird.

### **Gewicht**

Bei Patienten unter Quetiapin 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**

In gelegentlichen Fällen wurde unter einer Behandlung mit Quetiapin über Hyperglykämie und/oder eine gelegentlich mit Ketoazidose oder Koma einhergehende Exazerbation eines vorbestehenden Diabetes mellitus beschrieben, einschließlich einiger Fälle mit tödlichem Ausgang (siehe Abschnitt 4.8). In einigen Fällen wurde eine vorherige Gewichtszunahme berichtet, bei der es sich um einen prädisponierenden Faktor handeln könnte. Es ist eine angemessene klinische Überwachung in Übereinstimmung mit den üblichen Leitlinien für die Antipsychotika-Therapie ratsam. Patienten unter Antipsychotika-Therapie, einschließlich Quetiapin, sollten auf Zeichen und Symptome einer Hyperglykämie (wie Polydipsie, Polyurie, Polyphagie und Schwäche) hin beobachtet und Patienten mit Diabetes mellitus oder Risikofaktoren für diese Erkrankung sollten regelmäßig auf eine Verschlechterung der glykämischen Regulation überwacht werden. Das Gewicht sollte in regelmäßigen Zeitabständen kontrolliert werden.

### **Lipide**

In klinischen Prüfungen mit Quetiapin wurden Zunahmen der Triglyceride, des LDL- und Gesamtcholesterins und Abnahmen des HDL-Cholesterins beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Änderungen der Lipidwerte sollten klinisch angemessen behandelt werden.

### **QT-Verlängerung**

In klinischen Studien und bei Anwendung gemäß der Fachinformation ging Quetiapin nicht mit einer anhaltenden Verlängerung des absoluten QT-Intervalls einher. Nach Markteinführung wurden Verlängerungen des QT-Intervalls unter therapeutischen Dosen (siehe Abschnitt 4.8) und bei Überdosierung (siehe Abschnitt 4.9) berichtet. Wie bei anderen Neuroleptika ist Vorsicht geboten, wenn Quetiapin Patienten mit Herz-Kreislauf Erkrankungen oder mit einer QT-Verlängerung in der familiären Anamnese verordnet wird. Vorsicht ist auch geboten, wenn

Quetiapin entweder zusammen mit Arzneimitteln verordnet wird, die bekanntermaßen zu einer Verlängerung des QT Intervalls führen, oder zusammen mit Neuroleptika. Dies gilt insbesondere bei älteren Patienten, Patienten mit kongenitalem QT-Syndrom, dekompensierter Herzinsuffizienz, Hypertrophie des Herzens, Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie (siehe Abschnitt 4.5).

### **Kardiomyopathie und Myokarditis**

In klinischen Studien und im Rahmen von Erfahrungen nach Markteinführung wurde über Kardiomyopathie und Myokarditis berichtet. 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 der Behandlung**

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 1-2 Wochen wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.8).

### **Ältere Patienten mit Demenz-assoziiertes Psychose**

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

Ein auf etwa das 3-fache erhöhtes Risiko für unerwünschte zerebrovaskuläre Ereignisse wurde in randomisierten, Placebo-kontrollierten klinischen Studien mit an Demenz erkrankten Patienten ermittelt, die mit einigen atypischen Antipsychotika behandelt wurden. Der zu dieser Risikoerhöhung führende Mechanismus ist nicht bekannt. Eine Risiko-Erhöhung für die Anwendung anderer Antipsychotika oder bei anderen Patientengruppen kann nicht ausgeschlossen werden. Quetiapin sollte bei Patienten mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko mit Vorsicht angewendet werden.

Eine Meta-Analyse zu atypischen Antipsychotika zeigte, dass ältere Patienten mit Demenz-bedingter Psychose im Vergleich zu Placebo ein erhöhtes Mortalitätsrisiko aufweisen. Allerdings betrug die Mortalität bei mit Quetiapin behandelten Patienten in zwei 10-wöchigen Placebo-kontrollierten Studien zu Quetiapin an der gleichen Patientenpopulation (n=710; Durchschnittsalter: 83 Jahre; Spanne 56-99 Jahre) 5,5 % gegenüber 3,2 % in der Placebogruppe.

Die Todesursachen der Patienten in diesen Studien waren unterschiedlich und sie standen im Einklang mit den Erwartungen für diese Population.

### **Ältere Patienten mit Parkinson Syndrom (PD)/Parkinsonismus**

Eine populationsbasierte retrospektive Studie mit Quetiapin zur Behandlung von Patienten mit Major Depression zeigte eine erhöhte Sterblichkeit bei Anwendung von Quetiapin bei Patienten >65 Jahren. Dieser Zusammenhang war nicht gegeben, wenn die Patienten mit PD aus der Analyse genommen wurden. Vorsicht ist geboten, wenn Quetiapin älteren Patienten mit PD verschrieben wird.

### **Dysphagie**

Über Dysphagie (siehe Abschnitt 4.8) wurde unter Behandlung mit Quetiapin berichtet. Quetiapin sollte bei Patienten mit einem Risiko für eine Aspirationspneumonie 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 Thromboembolien**

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**

Von Pankreatitis wurde in klinischen Studien und seit der Vermarktung berichtet. Unter den Berichten seit der Vermarktung wiesen viele Patienten auch Faktoren auf, von welchen bekannt ist, dass sie mit einer Pankreatitis in Zusammenhang stehen, wie z. B. erhöhte Triglyceride (siehe Abschnitt 4.4), Gallensteine und Alkohol Konsum, wobei nicht alle Fälle durch diese Risikofaktoren beeinflusst wurden.

### **Weitere Informationen**

Zu Quetiapin in Kombination mit Divalproex oder Lithium bei akuten mäßigen bis schweren manischen Episoden liegen nur begrenzt Daten vor. Die Kombinationstherapie wurde jedoch gut vertragen (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1). Die Daten zeigten in der dritten Behandlungswoche einen additiven Effekt.

### **Quetheorie enthält Natrium und Lactose**

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

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

### **Missbrauch und Abhängigkeit**

Es wurden Fälle von fälschlicher Anwendung und Missbrauch berichtet. Bei der Verschreibung von Quetiapin an Patienten mit Alkohol- oder Drogenmissbrauch in der Anamnese ist Vorsicht geboten.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Da Quetiapin primär zentralnervöse Wirkungen ausübt, sollte Quetiapin nur mit Vorsicht in Kombination mit anderen zentral wirksamen Präparaten und Alkohol angewendet werden.

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

Cytochrom P450 (CYP) 3A4 ist das hauptsächliche Enzym, das für den über Cytochrom P450 vermittelten Metabolismus von Quetiapin verantwortlich ist. In einer Interaktionsstudie mit gesunden Probanden führte die gleichzeitige Gabe von Quetiapin (Dosis: 25 mg) und Ketoconazol, einem CYP3A4-Inhibitor, zu einem Anstieg der AUC von Quetiapin um das 5-8-fache. Auf Grundlage dessen ist die gleichzeitige Anwendung von Quetiapin und CYP3A4-Inhibitoren kontraindiziert. Ebenfalls wird abgeraten, während der Therapie mit Quetiapin Grapefruitsaft zu sich zu nehmen.

In einer Pharmakokinetik-Studie, in der die Patienten mehrfach vor und während der Behandlung mit Carbamazepin (das als leberenzyminduzierend bekannt ist) Quetiapin

erhielten, führte die gleichzeitige Anwendung von Carbamazepin zu einem signifikanten Anstieg der Clearance von Quetiapin. Diese Zunahme der Clearance verringerte die systemische Exposition von Quetiapin (Bestimmung der AUC) - und zwar auf durchschnittlich 13 % im Vergleich zur Exposition bei alleiniger Verabreichung von Quetiapin. Bei einigen Patienten wurde jedoch ein noch ausgeprägter Effekt beobachtet. Infolge dieser Wechselwirkung kann es zu erniedrigten Plasmakonzentrationen kommen, was die Wirksamkeit der Behandlung mit Quetiapin beeinflussen könnte. Die gleichzeitige Verabreichung von Quetiapin und Phenytoin (eine weitere mikrosomale Enzyme induzierende Substanz) führte zu einem erheblichen Anstieg der Clearance von Quetiapin um ca. 450 %. Bei Patienten, die mit leberenzyminduzierenden Arzneimitteln behandelt werden, sollte die Gabe von Quetiapin nur eingeleitet werden, wenn nach Entscheidung des behandelnden Arztes der mögliche Nutzen einer Behandlung mit Quetiapin größer als das Risiko des Absetzens des leberenzyminduzierenden Arzneimittels ist. Es ist wichtig, dass jede Veränderung einer Behandlung mit einem leberenzyminduzierenden Präparat schrittweise erfolgt und dieses Präparat, falls erforderlich, durch eine nicht leberenzyminduzierende Substanz (z. B. Natriumvalproat) ersetzt wird (siehe Abschnitt 4.4).

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

Durch gleichzeitige Gabe der Antipsychotika Risperidon oder Haloperidol war die Pharmakokinetik von Quetiapin nicht signifikant verändert. Die gemeinsame Verabreichung von Quetiapin und Thioridazin bewirkte einen Anstieg der Clearance von Quetiapin um annähernd 70 %.

Die Pharmakokinetik von Quetiapin wurde durch eine gemeinsame Verabreichung mit Cimetidin nicht verändert.

Die Pharmakokinetik von Lithium wurde durch eine gemeinsame Verabreichung mit Quetiapin nicht verändert.

In einer 6-wöchigen, randomisierten Studie mit Lithium und Quetiapin versus Placebo und Quetiapin bei erwachsenen Patienten mit akuter Manie wurde eine höhere Häufigkeit an extrapyramidal-bezogenen Ereignissen (besonders Tremor), Schläfrigkeit und Gewichtszunahme beobachtet bei den Patienten, die zusätzlich Lithium erhielten im Vergleich zu der Gruppe von Patienten, die zusätzlich Placebo erhielten (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 Verabreichung von Quetiapin mit anderen Arzneimitteln, die Elektrolytstörungen verursachen oder das QT Intervall verlängern können.

Es wurde über falsch-positive Ergebnisse in Enzym-Immunoassays auf Methadon und trizyklische Antidepressive bei Patienten unter Quetiapin berichtet. Die Überprüfung fraglicher Immunoassay-Resultate mit angemessenen chromatographischen Verfahren 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). Quetiapin sollte daher in der Schwangerschaft nur dann angewendet werden, wenn der Nutzen die möglichen Risiken rechtfertigt.

### *Drittes Trimenon*

Neugeborene, die während des dritten Trimenons der Schwangerschaft Antipsychotika (einschließlich Quetiapin) ausgesetzt waren, haben nach der Geburt ein Risiko für Nebenwirkungen wie extrapyramidale Symptome und/oder Entzugssymptome, die im Schweregrad und der Dauer unterschiedlich sein können. Es wurden Fälle von Unruhe, Störungen des Muskeltonus (zu hoch oder zu niedrig), Tremor, Schläfrigkeit, Atemnot oder Schwierigkeiten beim Füttern berichtet. Aus diesem Grund sollen 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 Seroquel 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 Präparat bekannt ist.

## **4.8 Nebenwirkungen**

### **Zusammenfassung des Sicherheitsprofils**

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen unter Quetiapin ( $\geq 10\%$ ) sind Somnolenz, Benommenheit, Kopfschmerzen, Mundtrockenheit, Entzugerscheinungen, Anstieg der Serumtriglyceridwerte, Anstieg des gesamten Cholesterols (überwiegend LDL-Cholesterol), Senkung des HDL-Cholesterols, Gewichtszunahme, verminderte Hämoglobinwerte und extrapyramidale Symptome.

### **Zusammenfassung der unerwünschten Arzneimittelwirkungen**

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen, die mit einer Gabe von Quetiapin in Verbindung zu stehen scheinen, sind gemäß dem vom Council for International Organisations of Medical Sciences (Arbeitsgruppe des CIOMS III; 1995) empfohlenen Schema im Folgenden aufgeführt.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig	( $\geq 1/10$ )
Häufig	( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )
Gelegentlich	( $\geq 1/1.000$ , $< 1/100$ )
Selten	( $\geq 1/10.000$ , $< 1/1.000$ )
Sehr selten	( $< 1/10.000$ )
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

<b>Nebenwirkungen nach Systemorganklassen und Häufigkeit</b>		
<b>MedDRA Systemorganklasse</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Nebenwirkungen</b>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	verringertes Hämoglobinwerte <sup>22</sup>
	Häufig	Leukopenie <sup>1,28</sup> , Abnahme der neutrophilen Granulozyten, Erhöhung der eosinophilen Granulozyten <sup>27</sup>
	Gelegentlich	Neutropenie <sup>1</sup> , Thrombozytopenie, Anämie, Abnahme der Blutplättchenzahl <sup>13</sup>
	Selten	Agranulozytose <sup>26</sup>
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Hypersensibilität (einschließlich allergischer Hautreaktionen)
	Sehr selten	Anaphylaktische Reaktionen <sup>5</sup>
Endokrine Erkrankungen	Häufig	Hyperprolaktinämie <sup>15</sup> , Abnahme des Gesamt-T4 <sup>24</sup> , Abnahme des freien T4 <sup>24</sup> , Abnahme des Gesamt-T3 <sup>24</sup> , Zunahme des TSH <sup>24</sup>
	Gelegentlich	Abnahme des freien T3 <sup>24</sup> , Hypothyreose <sup>21</sup>
	Sehr selten	unangemessene Sekretion des antidiuretischen Hormons
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Erhöhung der Serumtriglyceridspiegel <sup>10, 30</sup> Erhöhung des Gesamtcholesterins (überwiegend LDL-Cholesterin) <sup>11, 30</sup> Abnahme des HDL-Cholesterins <sup>17, 30</sup> Gewichtszunahme <sup>8, 30</sup>
	Häufig	Gesteigerter Appetit, Erhöhung des Blutzuckerspiegels auf ein hyperglykämisches Niveau <sup>6, 30</sup>
	Gelegentlich	Hyponatriämie <sup>19</sup> , Diabetes mellitus <sup>1,5</sup> , Verschlechterung eines bestehenden Diabetes
	Selten	Metabolisches Syndrom <sup>29</sup>
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	anormale Träume und Alpträume, Suizidgedanken und suizidales Verhalten <sup>20</sup>
	Selten	Somnambulismus und verwandte Reaktionen wie Reden im Schlaf und schlafbezogene Essstörungen
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Schwindel <sup>4,16</sup> , Somnolenz <sup>2,16</sup> , Kopfschmerzen, extrapyramidale Symptome <sup>1,21</sup>
	Häufig	Dysarthrie
	Gelegentlich	Krampfanfälle <sup>1</sup> , Syndrom der unruhigen Beine (Restless Legs Syndrom), Spätdyskinesie <sup>1, 5</sup> , Synkope <sup>4, 16</sup>
Augenerkrankungen	Häufig	Verschwommenes Sehen
Herzkrankheiten	Häufig	Tachykardie <sup>4</sup> , Palpitationen <sup>23</sup>
	Gelegentlich	QT-Verlängerung <sup>1,12,18</sup> , Bradykardie <sup>32</sup>
Gefäßerkrankungen	Häufig	Orthostatische Hypotonie <sup>4,16</sup>
	Selten	Venöse Thromboembolien <sup>1</sup>
	Nicht bekannt	Schlaganfall <sup>33</sup>

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Dyspnoe <sup>23</sup>
	Gelegentlich	Rhinitis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Mundtrockenheit
	Häufig	Obstipation, Dyspepsie, Erbrechen <sup>25</sup>
	Gelegentlich	Dysphagie <sup>7</sup>
	Selten	Pankreatitis <sup>1</sup> , Darmverschluss/Ileus
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	Erhöhung der Serum-Alanin-aminotransferasen (ALT) <sup>3</sup> , Erhöhung der Gamma-GT-Spiegel <sup>3</sup>
	Gelegentlich	Erhöhung der Serum-Aspar-tataminotransferasen (AST) <sup>3</sup>
	Selten	Gelbsucht <sup>5</sup> , Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr selten	Angioödeme <sup>5</sup> , Stevens-Johnson-Syndrom <sup>5</sup>
	Nicht bekannt	Toxische epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme, Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Manifestationen (DRESS)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehr selten	Rhabdomyolyse
Erkrankungen der Niere und der Harnwege	Gelegentlich	Harnretention
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen	Nicht bekannt	Arzneimittelentzugssyndrom des Neugeborenen <sup>31</sup>
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Gelegentlich	Sexuelle Dysfunktion
	Selten	Priapismus, Galaktorrhö, Schwellung der Brust, Menstruationsstörungen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Absetzsymptome (beim Beenden der Behandlung) <sup>1,9</sup>
	Häufig	milde Asthenie, periphere Ödeme, Reizbarkeit, Pyrexie
	Selten	Malignes neuroleptisches Syndrom <sup>1</sup> , Hypothermie
Untersuchungen	Selten	Erhöhung der Blutkreatinphosphokinase <sup>14</sup>

<sup>1</sup> Siehe Abschnitt 4.4.

<sup>2</sup> Es kann - gewöhnlich während der ersten zwei Behandlungswochen - Schläfrigkeit auftreten, die aber im Allgemeinen bei fortgesetzter Einnahme von Quetiapin vorübergeht.

<sup>3</sup> Unter Quetiapin wurde bei einigen Patienten 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 ALT (GPT) und AST (GOT) oder des Gamma-GT-Spiegels beobachtet. In der Regel waren diese Erhöhungen bei fortgesetzter Einnahme von Quetiapin vorübergehend.

<sup>4</sup> Wie andere Antipsychotika mit alpha-1-adrenerge Rezeptoren blockierender Wirkung kann Quetiapin häufig eine orthostatische Hypotonie auslösen, die mit Schwindelgefühl, Tachykardie und bei einigen Patienten, insbesondere während der initialen Dosistitration, mit Synkopen einhergeht (siehe Abschnitt 4.4).

<sup>5</sup> Die Berechnung der Häufigkeit dieser Nebenwirkungen beruht ausschließlich auf den Daten nach Markteinführung zur Quetiapin-Darreichungsform mit sofortiger Wirkstofffreisetzung.

<sup>6</sup> Nüchtern-Blutzuckerspiegel von  $\geq 126$  mg/dl ( $\geq 7,0$  mmol/l) oder nicht-nüchtern Blutzuckerspiegel von  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 11,1$  mmol/l) bei mindestens einem Fall.

- 7 Eine Erhöhung der Häufigkeit einer Dysphagie unter Quetiapin im Vergleich zu Placebo wurde nur in klinischen Studien zur bipolaren Depression beobachtet.
- 8 Basierend auf einem > 7%igen Anstieg des Körpergewichts relativ zum Ausgangswert vor Therapiebeginn. Tritt vorwiegend bei Erwachsenen in den ersten Behandlungswochen auf.
- 9 Die folgenden Absetzsymptome wurden in akut Placebo-kontrollierten Studien zur Monotherapie mit einer Bewertung der Symptome bei Therapie-Abbruch am häufigsten beobachtet: Schlaflosigkeit, Übelkeit, Kopfschmerzen, Diarrhö, Erbrechen, Schwindel und Gereiztheit. Die Inzidenz dieser Reaktionen war 1 Woche nach Behandlungsende signifikant abgeklungen.
- 10 Triglyceride  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 2,258$  mmol/l) (Patienten  $\geq 18$  Jahre) oder  $\geq 150$  mg/dl ( $\geq 1,694$  mmol/l) (Patienten  $< 18$  Jahre) zu mindestens einem Untersuchungszeitpunkt.
- 11 Cholesterin  $\geq 240$  mg/dl ( $\geq 6,2064$  mmol/l) (Patienten  $\geq 18$  Jahre) oder  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 5,172$  mmol/l) (Patienten  $< 18$  Jahre) zu mindestens einem Untersuchungszeitpunkt. Ein Anstieg des LDL-Cholesterins um  $\geq 30$  mg/dl ( $\geq 0,769$  mmol/l) wurde sehr häufig beobachtet. Bei Patienten mit dieser Erhöhung betrug die Änderung im Mittel  $41,7$  mg/dl ( $\geq 1,07$  mmol/l).
- 12 Siehe unten.
- 13 Thrombozyten  $\leq 100 \times 10^9/l$  zu mindestens einem Untersuchungszeitpunkt.
- 14 Anhand von Berichten zu Nebenwirkungen aus klinischen Studien über eine Erhöhung der Kreatinphosphokinase im Blut, die nicht mit einem malignen neuroleptischen Syndrom einherging.
- 15 Prolactinspiegel (Patienten  $> 18$  Jahre):  $> 20$   $\mu\text{g/l}$  ( $> 869,56$  pmol/l) Männer;  $> 30$   $\mu\text{g/l}$  ( $> 1.304,34$  pmol/l) Frauen zu irgendeinem Zeitpunkt.
- 16 Kann zu Stürzen führen.
- 17 HDL-Cholesterin:  $< 40$  mg/dl ( $1.025$  mmol/l) Männer;  $< 50$  mg/dl ( $1,282$  mmol/l) Frauen, zu irgendeinem Zeitpunkt.
- 18 Inzidenz von Patienten mit einer QTc-Verlängerung von  $< 450$  ms hin zu  $\geq 450$  ms und mit einer Erhöhung um  $\geq 30$  ms: In Placebo-kontrollierten Studien zu Quetiapin waren die mittlere Änderung der QTc-Zeit und die Inzidenz von Patienten mit einer Verlängerung auf einen klinisch relevanten Wert unter dem Prüfpräparat und unter Placebo vergleichbar.
- 19 Veränderung von  $> 132$  mmol/l auf  $\leq 132$  mmol/l zu mindestens einer Bestimmung.
- 20 Unter der Behandlung mit Quetiapin oder frühzeitig nach deren Absetzen wurden Fälle von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten mitgeteilt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).
- 21 Siehe Abschnitt 5.1.
- 22 Ein Abfall der Hämoglobinkonzentration auf  $\leq 13$  g/dl ( $8,07$  mmol/l) Männer,  $\leq 12$  g/dl ( $7,45$  mmol/l) Frauen trat in allen Studien, einschließlich offener Verlängerungsstudien, zu mindestens einer Gelegenheit bei 11 % der Patienten unter Quetiapin auf. Bei diesen Patienten lag der mittlere maximale Abfall des Hämoglobinwerts zu jedem beliebigen Zeitpunkt  $-1,50$  g/dl.
- 23 Diese Berichte traten häufig in Zusammenhang mit Tachykardie, Schwindel, orthostatischer Hypotonie und/oder einer zugrundeliegenden Herz- oder Atemwegserkrankung auf.
- 24 Basierend auf allen Änderungen von einem normalen Ausgangswert zu einem potenziell klinisch relevanten Wert, die zu den verschiedenen Messzeitpunkten nach Bestimmung des Ausgangswertes in allen Studien beobachten wurden. Änderungen des Gesamt-T4, des freien T4, des Gesamt-T3 und des freien T3 sind zu jeder Zeit definiert als  $< 0,8 \times \text{LLN}$  (pmol/l) und eine Änderung des TSH als  $> 5$  mIU/l.
- 25 Basierend auf einer erhöhten Anzahl von Fällen mit Erbrechen bei älteren Patienten ( $\geq 65$  Jahre).
- 26 Änderung der neutrophilen Granulozyten von  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  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 zu den verschiedenen Messzeitpunkten nach Bestimmung des

- Ausgangswertes in allen Studien beobachtet wurden. Änderungen der eosinophilen Granulozyten sind zu allen Zeitpunkten definiert als  $> 1 \times 10^9$  Zellen/l.
- <sup>28</sup> Basierend auf allen Änderungen von einem normalen Ausgangswert zu einem potenziell klinisch relevanten Wert, die zu den verschiedenen Messzeitpunkten nach Bestimmung des Ausgangswertes in allen Studien beobachtet wurden. Änderungen der Leukozyten sind zu allen Zeitpunkten definiert als  $\leq 3 \times 10^9$  Zellen/l.
- <sup>29</sup> Basierend auf Berichten aus allen klinischen Studien mit Quetiapin über das unerwünschte Ereignis metabolischen Syndrom.
- <sup>30</sup> Bei einigen Patienten wurde in klinischen Studien eine Verschlechterung von mehr als einem der metabolischen Faktoren Gewicht, Blutzucker und Lipide beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).
- <sup>31</sup> Siehe Abschnitt 4.6.
- <sup>32</sup> Kann zu oder kurz nach Beginn der Behandlung auftreten und mit Hypotonie und/oder Synkopen assoziiert sein. Die Häufigkeit basiert auf den Nebenwirkungsmeldungen von Bradykardie und in diesem Zusammenhang aufgetretene Ereignisse in allen klinischen Studien zu Quetiapin.
- <sup>33</sup> Basierend auf einer retrospektiven, nicht-randomisierten epidemiologischen Studie

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

Über schwere kutane Nebenwirkungen (SCARs), wie Steven-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN), Arzneimittelreaktionen mit Eosinophilie und systematischen Manifestationen (DRESS) in Zusammenhang mit Quetiapin wurde berichtet.

### Kinder und Jugendliche

Bei Kindern und Jugendlichen ist mit den gleichen Nebenwirkungen wie bei Erwachsenen zu rechnen. Im Folgenden sind die Nebenwirkungen angeführt, die bei Kindern und Jugendlichen (10-17 Jahre) in einer höheren Häufigkeitskategorie als bei Erwachsenen auftreten oder die bei Erwachsenen nicht festgestellt wurden.

Die Häufigkeiten von Nebenwirkungen werden wie folgt eingestuft:

Sehr häufig	( $\geq 1/10$ )
Häufig	( $\geq 1/100, < 1/10$ )
Gelegentlich	( $\geq 1/1.000, < 1/100$ )
Selten	( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ )
Sehr selten	( $< 1/10.000$ )
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Nebenwirkungen nach Systemorganklassen und Häufigkeit		
MedDRA Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Endokrine Erkrankungen	Sehr häufig	Erhöhte Prolaktinwerte <sup>1</sup>
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Appetitzunahme
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Extrapyramidale Symptome <sup>3, 4</sup>
	häufig	Synkope
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig	erhöhter Blutdruck <sup>2</sup>
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Rhinitis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Erbrechen

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Reizbarkeit <sup>3</sup>
--	--------	--------------------------

**Nebenwirkungen nach Systemorganklassen und Häufigkeit**

MedDRA Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Endokrine Erkrankungen	Sehr häufig	Erhöhte Prolaktinwerte <sup>1</sup>
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Appetitzunahme
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Extrapyramidale Symptome <sup>3, 4</sup>
	häufig	Synkope
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig	erhöhter Blutdruck <sup>2</sup>
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Rhinitis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Erbrechen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Reizbarkeit <sup>3</sup>

- 1 Prolaktinspiegel (Patienten < 18 Jahre): > 20 µg/l (> 869,56 pmol/l) Männer; > 26 µg/l (> 1.130,428 pmol/l) Frauen zu jedem Zeitpunkt. Der Prolaktinspiegel stieg bei weniger als 1 % der Patienten auf > 100 µg/l an.
- 2 Auf Grundlage von Veränderungen auf Werte oberhalb klinisch bedeutsamer Schwellen (nach Kriterien des National Institute of Health) oder Anstiege um > 20 mm Hg beim systolischen oder > 10 mm Hg beim diastolischen Blutdruck, gemessen zu einem beliebigen Zeitpunkt in zwei Placebo-kontrollierten Akutstudien (3-6 Wochen) bei Kindern und Jugendlichen.
- 3 Hinweis: Die Häufigkeit ist mit der bei Erwachsenen beobachteten konsistent, kann jedoch bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu Erwachsenen mit unterschiedlichen klinischen Implikationen einhergehen.
- 4 Siehe Abschnitt 5.1.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

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

**4.9 Überdosierung**

Symptome

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

Eine Überdosierung 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- Kreislauferkrankungen können ein erhöhtes Risiko für die Effekte einer Überdosierung zeigen (siehe Abschnitt 4.4. orthostatische Hypotonie).

### **Behandlung einer Überdosierung**

Es gibt kein spezifisches Antidot gegen Quetiapin. In schwerwiegenden Fällen ist die Möglichkeit zu prüfen, ob mehrere Arzneimittel beteiligt sind. Es werden intensivmedizinische Maßnahmen empfohlen, einschließlich Öffnen und Freihalten der Atemwege, Sicherstellung adäquater Sauerstoffversorgung und Ventilation sowie Überwachung und Unterstützung des Herz-Kreislaufsystems.

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

Obwohl die Verhinderung der Resorption bei Überdosierung nicht untersucht wurde, kann eine Magenspülung bei schweren Vergiftungen 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.

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

Bei einer Überdosierung mit Quetiapin wurde über eine gastrische Bezoarbildung berichtet. Eine entsprechende diagnostische Bildgebung wird als Grundlage für die weitere Behandlung des Patienten empfohlen.

In einigen Fällen konnte das Pharmabezoar erfolgreich endoskopisch entfernt werden.

Eine engmaschige Überwachung und Kontrolle ist bis zur Wiederherstellung des Patienten fortzusetzen.

## **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 N-Desalkylquetiapin - der aktive Metabolit im menschlichen Plasma - interagieren mit einem breiten Spektrum von Neurotransmitterrezeptoren. Quetiapin und N-Desalkylquetiapin zeigen

Affinität zu zerebralen serotonergen (5HT<sub>2</sub>)- und dopaminergen D<sub>1</sub>- und D<sub>2</sub>-Rezeptoren. Diese Kombination eines Rezeptorantagonismus mit einer höheren Selektivität für 5HT<sub>2</sub>- verglichen mit D<sub>2</sub>-Rezeptoren ist angemessenermaßen für die klinischen antipsychotischen Eigenschaften und für das geringfügige extrapyramidalmotorische Nebenwirkungsprofil von Quetiapin im Vergleich zu den typischen Antipsychotika mitverantwortlich. Quetiapin und N-Desalkylquetiapin haben keine nennenswerte Affinität zu Benzodiazepinrezeptoren aber eine hohe Affinität zu histaminergen und alpha-1-adrenergen Rezeptoren. Quetiapin hat eine geringe oder keine Affinität zu muskarinergen Rezeptoren während Norquetiapin eine mäßige bis hohe Affinität zu mehreren Muskarin-Rezeptoren hat, was die anticholinergen (muskarinergen) Effekte erklären könnte. Die Inhibition des Norepinephrin-Transporters (NET) und die partielle agonistische Wirkung an den 5HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren durch N-Desalkylquetiapin könnten zur therapeutischen Wirkung von Seroquel Prolong als Antidepressivum beitragen.

### **Pharmakodynamische Wirkungen**

Quetiapin ist in Tests zur Untersuchung seiner antipsychotischen Aktivität - wie z. B. beim konditionierten Vermeidungstest - wirksam. Es blockiert zudem die Wirkung von Dopaminagonisten, erhoben anhand der Verhaltensbeobachtung oder durch elektrophysiologische Untersuchungen, und es erhöht die Konzentration von Dopamin-Metaboliten, ein neurochemischer Index für eine D<sub>2</sub>-Rezeptorblockade.

In präklinischen Prüfungen mit Vorhersagekraft für extrapyramidalmotorische Störungen zeigt Quetiapin im Gegensatz zu typischen Antipsychotika ein atypisches Profil. Quetiapin ruft nach chronischer Gabe keine Überempfindlichkeit des D<sub>2</sub>-Rezeptors hervor. Bei Dosen, die eine effektive D<sub>2</sub>-Rezeptorblockade bewirken, ruft Quetiapin eine nur 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. Nach akuter und chronischer Gabe an Cebusaffen mit oder ohne Sensibilisierung durch Haloperidol zeigt Quetiapin nur minimale dystonieauslösende Wirkung (siehe Abschnitt 4.8).

### **Klinische Wirksamkeit**

#### Schizophrenie

Die Wirksamkeit von Quetiapin Retardtabletten in der Schizophrenie-Therapie wurde in einer 6-wöchigen Placebo-kontrollierten Studie bei Patienten gezeigt, die die DSM-IV-Kriterien für Schizophrenie erfüllten, ebenso wie in einer weiteren aktiv-kontrollierten Studie zur Umstellung klinisch stabiler, ambulanter Schizophrenie-Patienten von Quetiapin Filmtabletten auf Quetiapin Retardtabletten.

Die primäre Ergebnisvariable der Placebo-kontrollierten Studie bestand im Unterschied zwischen Baseline und letzter Kontrolle des PANSS-Gesamtscores. Quetiapin Retardtabletten in Dosierungen von 400 mg/Tag, 600 mg/Tag und 800 mg/Tag bewirkten im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikante Verbesserung der psychotischen Symptome. Diese Verbesserung war unter Dosen von 600 mg und 800 mg ausgeprägter als unter 400 mg.

In der 6-wöchigen aktiv-kontrollierten Studie zur Therapieumstellung bestand die primäre Ergebnisvariable in dem Anteil der Patienten, bei denen die Wirksamkeit fehlte, d. h. die die Studie wegen fehlender Wirksamkeit beendeten oder deren PANSS-Gesamtscore um 20 % oder mehr vom Zeitpunkt der Randomisation bis zu irgendeiner Kontrolle anstieg. Bei Patienten, die unter einer Dosis Quetiapin Filmtabletten zwischen 400 mg und 800 mg stabil waren, blieb die Wirksamkeit erhalten, wenn sie auf eine äquivalente Dosis Quetiapin Retardtabletten zur 1-mal täglichen Einnahme umgestellt wurden.

In einer Langzeitstudie mit stabilen schizophrenen Patienten, die 16 Wochen lang mit Quetiapin Retardtabletten behandelt wurden, war Quetiapin wirksamer als Placebo bei der Vermeidung eines Rückfalls. Das ermittelte Rückfallrisiko nach 6-monatiger Behandlung betrug in der mit

Quetiapin Retardtabletten behandelten Gruppe 14,3 % und in der Placebo Gruppe 68,2 %. Die durchschnittliche Dosis betrug 669 mg. Über einen Behandlungszeitraum von bis zu 9 Monaten (durchschnittlich 7 Monate) wurden keine zusätzlichen Beobachtungen bezüglich der Sicherheit der Behandlung mit Quetiapin Retardtabletten berichtet. Insbesondere ergab sich bei der Langzeitbehandlung mit Quetiapin Retardtabletten kein Anstieg der Anzahl von Nebenwirkungsmeldungen in Bezug auf EPS und Gewichtszunahme.

### Bipolare Störung

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

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

In vier weiteren 8-wöchigen klinischen Studien mit Quetiapin bei Patienten mit mittelschweren bis schweren depressiven Episoden im Rahmen bipolarer Störungen vom Typ I oder II war eine Behandlung mit Quetiapin Filmtabletten in einer Dosierung von 300 mg und 600 mg der Gabe von Placebo hinsichtlich der relevanten Maße für das Outcome signifikant überlegen: mittlere Zustandsbesserung nach der MADRS-Skala und für das Ansprechen (definiert als mindestens 50%ige Verbesserung im MADRS-Gesamtscore relativ zum Ausgangswert). Zwischen Patienten unter Quetiapin Filmtabletten mit 300 mg und 600 mg zeigte sich kein Unterschied im Ausprägungsgrad der Wirkung.

In der Verlängerungsphase zweier dieser Studien wurde nachgewiesen, dass eine Langzeitbehandlung von Patienten, die auf Quetiapin 300 mg oder 600 mg Filmtabletten ansprachen, im Vergleich zu Placebo wirksam war bezüglich der depressiven Symptome, nicht aber hinsichtlich der manischen Symptome.

In zwei Studien zur Rezidivprophylaxe mit Quetiapin in Kombination mit Stimmungsstabilisatoren bei Patienten mit manischen, depressiven oder gemischten Episoden erwies sich die Kombination mit Quetiapin der alleinigen Gabe von Stimmungsstabilisatoren überlegen, indem es die Zeit bis zum Wiederauftreten einer akuten Episode (manisch, gemischt oder depressiv) verlängerte. Quetiapin wurde 2-mal täglich bei einer Gesamtdosis von 400-800 mg/Tag in Kombination mit Lithium oder Valproat verabreicht.

In einer 6-wöchigen, randomisierten Studie mit Lithium und Quetiapin versus Placebo und Quetiapin bei erwachsenen Patienten mit akuter Manie waren die Unterschiede der mittleren Verbesserung auf der YMRS zwischen der Gruppe von Patienten, die zusätzlich Lithium erhielten und der Gruppe von Patienten, die zusätzlich Placebo erhielten, 2,8 Punkte und der prozentuale Unterschied bezüglich Respondern (definiert als 50% Verbesserung des Wertes der YMRS gegenüber Baseline) betrug 11% (79% in der Gruppe von Patienten, die zusätzlich Lithium erhielten versus 68% in der Gruppe von Patienten, die zusätzlich Placebo erhielten).

Eine Langzeitstudie (bis zu 2 Jahren Behandlungsdauer) bewertete die Rezidivprophylaxe bei Patienten mit manischen, depressiven oder gemischten Episoden und ergab, dass die Behandlung mit Quetiapin der Placebo-Therapie überlegen war, indem unter Quetiapin die Zeit bis zum Wiederauftreten einer akuten Episode (manisch, gemischt oder depressiv) bei

Patienten mit bipolaren Störungen des Typ I verlängert wurde. Die Zahl der Patienten mit einer erneuten Episode betrug 91 (22,5 %) in der Gruppe unter Quetiapin, 208 Patienten (51,5 %) in der Placebo-Gruppe und 95 Patienten (26,1 %) in der Lithium-Gruppe. Bei Respondern auf Quetiapin zeigten die Ergebnisse, dass eine Umstellung der Behandlung auf Lithium im Vergleich zu fortgesetzter Quetiapin-Gabe nicht mit einer Verlängerung der Zeit bis zum erneuten Auftreten eines Stimmungsereignisses verbunden zu sein scheint.

#### Depressive Erkrankungen (Episoden einer Major Depression)

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

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

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

In drei von vier Kurzzeitstudien (bis zu 8 Wochen) zur Monotherapie bei Patienten mit Episoden einer Major Depression zeigten tägliche Dosen von 50 mg, 150 mg und 300 mg, dass Quetiapin Retardtabletten bei der Verringerung depressiver Symptome besser wirkt als Placebo. Dies wurde als Verbesserung des Gesamtscores auf der Montgomery-Åsberg Depression Rating Skala (MADRS) ermittelt (mittlerer Unterschied gegenüber Placebo von 2-4 Punkten).

In einer Monotherapiestudie zur Rückfallprävention erhielten Patienten mit depressiven Episoden, die unter einer offenen Therapie mit Quetiapin Retardtabletten für mindestens 12 Wochen stabil waren, über einen Zeitraum von bis zu 52 Wochen randomisiert Quetiapin Retardtabletten oder Placebo 1-mal täglich. Die mittlere Dosis von Quetiapin Retardtabletten während der randomisierten Phase betrug 177 mg/Tag. Die Inzidenz für einen Rückfall betrug 14,2 % bei Patienten unter Quetiapin Retardtabletten und 34,4 % bei Patienten unter Placebo.

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

#### **Klinische Sicherheit**

In Placebo-kontrollierten klinischen Kurzzeitstudien zur Schizophrenie und bipolaren Manie war die Gesamtinzidenz extrapyramidalmotorischer Symptome ähnlich wie unter 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 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 extrapyramidalmotorischer Symptome 9,0 % für Quetiapin Retardtabletten und 2,3 % für Placebo. Bei bipolarer Depression und MDD, betrug die Häufigkeit der einzelnen unerwünschten Ereignisse (z. B. Akathisie, extrapyramidale Störungen, Tremor, Dyskinesie, Dystonie, Ruhelosigkeit, unwillkürliche Muskelkontraktionen, psychomotorische Hyperaktivität und Muskelsteifheit) in keiner Behandlungsgruppe über 4 %.

In Placebo-kontrollierten Kurzzeitstudien (von 3-8 Wochen) mit fixer Dosierung (50-800 mg täglich) schwankte die mittlere Gewichtszunahme bei Patienten unter Quetiapin 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 mit 0,2 kg bei Patienten unter Placebo-Behandlung. Der prozentuale Anteil der mit Quetiapin behandelten Patienten, deren Körpergewicht um  $\geq 7$  % angestiegen war, schwankte zwischen 5,3 % bei einer Tagesdosis von 50 mg bis 15,5 % bei einer Tagesdosis von 400 mg (mit geringerer Gewichtszunahme bei Tagesdosen von 600 mg und 800 mg), verglichen mit 3,7 % bei Patienten unter Placebo-Behandlung.

Eine 6-wöchige, randomisierte Studie mit Lithium und Quetiapin versus Placebo und Quetiapin bei erwachsenen Patienten mit akuter Manie zeigte, dass die Kombination von Quetiapin mit Lithium zu mehr Nebenwirkungen (63% versus 48% bei Quetiapin in Kombination mit Placebo) führte. Die Ergebnisse zur Sicherheit zeigten eine höhere Häufigkeit extrapyramidaler Symptome, berichtet bei 16,8% der Patienten in der Gruppe, die zusätzlich Lithium erhielt und 6,6% in der Gruppe mit zusätzlicher Placebo-Gabe. Diese extrapyramidale Symptomatik trat mehrheitlich als Tremor auf, berichtet bei 15,6% der Patienten, die zusätzlich Lithium erhielten und 4,9% der Patienten, die zusätzlich Placebo verabreicht bekamen. Die Häufigkeit an Schläfrigkeit war höher in der Gruppe von Patienten, die Quetiapin und zusätzlich Lithium erhielten (12,7%) im Vergleich zur Gruppe, die Quetiapin und zusätzlich Placebo erhielt (5,5%). Weiters wiesen Patienten, die zusätzlich mit Lithium behandelt wurden (8,0%), am Ende der Behandlung zu einem höheren Prozentsatz Gewichtszunahme (>7%) auf im Vergleich zu Patienten, die zusätzlich Placebo erhielten (4,7%).

Langzeitstudien zur Rückfallprävention hatten eine unverblindete Phase (über 4-36 Wochen), in der die Patienten mit Quetiapin behandelt wurden, gefolgt von einer verblindeten Phase, in der die Patienten auf Quetiapin oder Placebo randomisiert wurden. Bei Patienten unter Quetiapin betrug die mittlere Gewichtszunahme während der offenen 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 unter Placebo betrug die mittlere Gewichtszunahme während der offenen 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 Studien bei älteren Patienten mit Demenz-assoziiertes Psychose lag bei Patienten unter Gabe von Quetiapin die Auftretshäufigkeit von zerebrovaskulären Nebenwirkungen pro 100 Patientenjahre nicht höher als bei Patienten unter Placebo.

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  $T_3$  oder  $T_4$  und des Thyreotropins 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 dass es während der Langzeitbehandlung zu einer weiteren Abnahme kam. In ungefähr 2/3 aller Fälle waren die Veränderungen des Gesamt- und freien  $T_4$  nach Beendigung der Behandlung mit Quetiapin unabhängig von der Behandlungsdauer reversibel.

#### Katarakte/Linsentrübungen

In einer klinischen Prüfung zur Bewertung des kataraktogenen Potentials von Quetiapin (200-800 mg/Tag) versus Risperidon (2-8 mg/Tag) bei Patienten mit Schizophrenie oder schizoaffektiver Störung lag nach mindestens 21 Monaten der Behandlung der Prozentsatz der Patienten mit erhöhtem Ausprägungsgrad einer Linsentrübung unter Quetiapin (4 %) nicht höher als im Vergleich zu Risperidon (10 %).

### **Kinder und Jugendliche**

#### Klinische Wirksamkeit

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 10-17 Jahre). Bei ungefähr 45 % der Patienten war zusätzlich ADHS diagnostiziert worden. Außerdem wurde eine 6-wöchige Placebo-kontrollierte Studie zur Behandlung der Schizophrenie durchgeführt (n=222; Alter 13-17 Jahre). In beiden Studien waren Patienten ausgeschlossen, die bekanntermaßen nicht auf Quetiapin ansprachen. Die Behandlung wurde mit 50 mg Quetiapin/Tag eingeleitet und ab dem 2. Tag auf 100 mg/Tag erhöht, gefolgt von einer Anpassung auf die jeweilige Zieldosis (Manie: 400-600 mg/Tag; Schizophrenie: 400-800 mg/Tag), jeweils in Schritten von 100 mg/Tag bei 2- oder 3-mal täglicher Verabreichung.

In der Studie zur Manie lag die Differenz der mittleren Veränderung gegenüber den Ausgangswerten im YMRS-Gesamtscore (Verum minus Placebo) bei -5,21 für Quetiapin 400 mg/Tag und -6,56 für Quetiapin 600 mg/Tag. Die jeweilige Responderrate (Verbesserung nach YMRS  $\geq 50$  %) betrug 64 % für 400 mg Quetiapin/Tag, 58 % für 600 mg/Tag und 37 % im Placebo-Arm.

In der Studie zur Schizophrenie lag die Differenz der mittleren Veränderung gegenüber den Baseline-Werten im PANSS-Gesamtscore (Verum minus Placebo) bei -8,16 für Quetiapin 400 mg/Tag und -9,29 für Quetiapin 800 mg/Tag. Im Hinblick auf den Anteil der Patienten, die ein Ansprechen auf die Therapie erzielten, war bei Behandlung mit Quetiapin weder die niedrige Dosis (400 mg/Tag) noch die hohe Dosierung (800 mg/Tag) gegenüber Placebo überlegen, wobei das Ansprechen auf die Behandlung definiert war als Rückgang PANSS-Gesamtscore

um  $\geq 30$  % relativ zum Ausgangswert. Sowohl bei der Manie als auch bei der Schizophrenie resultierten höhere Dosen in zahlenmäßig niedrigeren Raten des Ansprechens.

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

Es liegen für diese Altersgruppe keine Daten zur 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  $\geq 7\%$  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 13,7% vs. 6,8% 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 zu 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 wurden in einer 26-wöchigen offenen Verlängerungsphase der Studien zur Akutbehandlung (n=380) erhoben, während der Quetiapin flexibel bei Tagesdosen zwischen 400 mg und 800 mg angewendet wurde. Bei Kindern und Jugendlichen wurde über eine Erhöhung des Blutdrucks berichtet. Appetitzunahme, extrapyramidale Symptome und Anstiege der Serumprolaktin-Werte wurden bei Kindern und Jugendlichen häufiger berichtet als bei Erwachsenen (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. Ungefähr 6 Stunden nach Einnahme von Quetiapin Retardtabletten werden die Plasmahöchstkonzentrationen von Quetiapin und N-Desalkylquetiapin erreicht ( $t_{max}$ ). Steady-State-Maximalwerte molarer Konzentrationen des aktiven Metaboliten N-Desalkylquetiapin liegen bei 35 % der für Quetiapin beobachteten Werte.

Die Pharmakokinetik von Quetiapin und N-Desalkylquetiapin ist linear und proportional zur Dosis für Dosen bis zu 800 mg, 1-mal täglich eingenommen. Die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (AUC) ist äquivalent, aber die maximale Plasmakonzentration ( $C_{max}$ ) im Steady-State ist 13 % niedriger, wenn die tägliche Einmalgabe von Quetiapin Retardtabletten mit derselben Tagesgesamtosis vom 2-mal täglich angewendetem, schnell freisetzenden Quetiapinfumarat (Quetiapin Filmtabletten) verglichen wird. Werden Quetiapin Retardtabletten mit Quetiapin Filmtabletten verglichen, so liegt die AUC des Metaboliten N-Desalkylquetiapin 18 % niedriger.

In einer Studie zur Untersuchung der Effekte von Nahrung auf die Bioverfügbarkeit von Quetiapin zeigte sich für Quetiapin Retardtabletten, dass eine stark fetthaltige Mahlzeit statistisch signifikante Erhöhungen von  $C_{max}$  und der AUC hervorrief, und zwar von ca. 50 %

bzw. 20 %. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass der Effekt einer sehr fetthaltigen Mahlzeit auf das Arzneimittel auch größer sein kann. Im Gegensatz dazu zeigte eine leichte Mahlzeit keinen signifikanten Effekt auf  $C_{max}$  oder die AUC von Quetiapin. Es wird empfohlen, Quetiapin Retardtabletten 1-mal täglich, nicht zusammen mit einer Mahlzeit, einzunehmen.

### **Verteilung**

Quetiapin wird zu circa 83 % an Plasmaproteine gebunden.

### **Biotransformation**

Quetiapin wird extensiv in der Leber metabolisiert. Nach der Gabe von radioaktiv markiertem Quetiapin werden weniger als 5 % der Ausgangssubstanz unverändert mit dem Urin oder den Fäzes ausgeschieden.

Mit *In-vitro*-Untersuchungen wurde nachgewiesen, dass das Enzym CYP3A4 hauptsächlich für den Metabolismus von Quetiapin über das Cytochrom-P-450-System verantwortlich ist. N-Desalkylquetiapin wird primär über CYP3A4 gebildet und eliminiert.

Es wurde festgestellt, dass Quetiapin und einige seiner Metaboliten (einschließlich N-Desalkylquetiapin) schwache Hemmer der *In-vitro*-Aktivität der menschlichen Cytochrome P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 und 3A4 sind. Eine Hemmung von CYP wurde *in vitro* nur bei Konzentrationen beobachtet, die um ungefähr das 5-50-fache höher als diejenigen lagen, die bei einer Tagesdosis von 300-800 mg beim Menschen beobachtet wurden. Angesichts dieser *In-vitro*-Ergebnisse ist es unwahrscheinlich, dass die gleichzeitige Anwendung von Quetiapin mit anderen Arzneimitteln eine klinisch bedeutsame Hemmung des Cytochrom-P-450-vermittelten Metabolismus des anderen Präparats nach sich zieht. Tierexperimentelle Untersuchungen deuten darauf hin, dass Quetiapin Cytochrom-P-450-Enzyme induzieren kann. In einer speziellen Interaktionsstudie mit an einer Psychose erkrankten Patienten ist jedoch unter der Anwendung von Quetiapin kein Anstieg der Aktivität von Cytochrom-P450 festgestellt worden.

### **Elimination**

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

### **Besondere Patientengruppen**

#### Geschlecht

Bei Männern und Frauen bestehen keine Unterschiede hinsichtlich der Pharmakokinetik von Quetiapin.

#### Ältere Patienten

Die durchschnittliche Clearance von Quetiapin liegt bei älteren Menschen um 30-50 % unter derjenigen von Erwachsenen im Alter von 18-65 Jahren.

#### Eingeschränkte Nierenfunktion

Die mittlere Plasma-Clearance von Quetiapin war bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) um etwa 25 % herabgesetzt, die individuellen Werte der Clearance bewegen sich jedoch innerhalb des Bereichs von gesunden Personen.

#### Eingeschränkte Leberfunktion

Die mittlere Plasmaclearance von Quetiapin ist bei Personen mit eingeschränkter Leberfunktion (stabile alkoholbedingte Zirrhose) um annähernd 25 % reduziert. Nachdem Quetiapin extensiv

in der Leber metabolisiert wird, kann bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ein erhöhter Plasmaspiegel erwartet werden, so dass bei ihnen eine Dosisanpassung erforderlich sein kann (siehe Abschnitt 4.2).

#### Kinder und Jugendliche

Bei 9 Kindern im Alter von 10-12 Jahren und bei 12 Jugendlichen unter Steady-State-Behandlung mit 400 mg Quetiapin wurden 2-mal täglich pharmakokinetische Daten erhoben. Im Steady-State lagen die dosisnormalisierten Plasmaspiegel der Stammverbindung Quetiapin bei Kindern und Jugendlichen (10-17 Jahre) generell ähnlich wie die bei Erwachsenen erhobenen Werte, auch wenn  $C_{max}$  bei Kindern im oberen Bereich der bei Erwachsenen beobachteten Werte lag. Die AUC und  $C_{max}$  für den aktiven Metaboliten, N-Desalkylquetiapin, waren im Vergleich zu Erwachsenen höher, und zwar bei ungefähr 62 % bzw. 49 % bei Kindern (10-12 Jahre) und bei 28 % bzw. 14 % bei Jugendlichen (13-17 Jahre).

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

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

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

In der Schilddrüse von Ratten wurden Pigmentablagerungen nachgewiesen, bei Cynomolgus-Affen wurden eine Hypertrophie follikulärer Schilddrüsenzellen, erniedrigte  $T_3$ -Plasmaspiegel und eine Verminderung der Hämoglobin-Konzentration 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

Lactose-Monohydrat

Hypromellose (K4M und K100 Premium LV CR) (E 464)

Natriumchlorid

Povidon K30 (E 1201)

Verkieselte mikrokristalline Cellulose (Mikrokristalline Cellulose und wasserfreies hochdisperses Siliciumdioxid)

Talkum (E 553b)

Magnesiumstearat (E 470b)

#### Tablettenüberzug

Polyvinylalkohol (E 1203)

Titandioxid (E 171)

Macrogol 3350 (E 1521)

Talkum (E 553b)

Eisenoxid rot (E 172)

Eisenoxid gelb (E 172)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

30 Monate

**Haltbarkeit nach dem ersten Öffnen der Flasche: 6 Monate.**

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Die Retardtabletten sind in weißen, undurchsichtigen PVC/PVDC/Alu-Blistern oder Alu/Alu-Blistern **oder in einer HDPE-Flasche** und in einem Umkarton.

Packungsgrößen:

Blister: 6, 10, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 100 Retardtabletten.

**Flaschen: 120 Retardtabletten nur für den Gebrauch im Krankenhaus und zur Einzelausgabe.**

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

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

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Sandoz GmbH, 6250 Kundl, Österreich

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

Z.Nr.: 1-35049

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 19.07.2013

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 13.07.2018

## **10. STAND DER INFORMATION**

Juni 2020

## **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten