

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Quetiapin HCS 50 mg Retardtabletten

Quetiapin HCS 150 mg Retardtabletten

Quetiapin HCS 200 mg Retardtabletten

Quetiapin HCS 300 mg Retardtabletten

Quetiapin HCS 400 mg Retardtabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

*50 mg Retardtabletten:*

Jede Retardtablette enthält 50 mg Quetiapin (als Quetiapinhemifumarat).

*150 mg Retardtabletten:*

Jede Retardtablette enthält 150 mg Quetiapin (als Quetiapinhemifumarat).

*200 mg Retardtabletten:*

Jede Retardtablette enthält 200 mg Quetiapin (als Quetiapinhemifumarat).

*300 mg Retardtabletten:*

Jede Retardtablette enthält 300 mg Quetiapin (als Quetiapinhemifumarat).

*400 mg Retardtabletten:*

Jede Retardtablette enthält 400 mg Quetiapin (als Quetiapinhemifumarat).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

*50 mg Retardtabletten:*

Jede Retardtablette enthält 119,44 mg Lactose und 8,44 mg Natrium.

*150 mg Retardtabletten:*

Jede Retardtablette enthält 37,57 mg Lactose und 14,53 mg Natrium.

*200 mg Retardtabletten:*

Jede Retardtablette enthält 50,09 mg Lactose und 19,38 mg Natrium.

*300 mg Retardtabletten:*

Jede Retardtablette enthält 75,15 mg Lactose und 29,06 mg Natrium.

*400 mg Retardtabletten:*

Jede Retardtablette enthält 14,73 mg Lactose und 23,46 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### **3. DARREICHUNGSFORM**

Retardtablette

*50 mg Retardtabletten:*

Weiß bis fast weiß, kapselförmige leicht bikonvexe Retardtablette mit abgeschrägten Kanten, mit der Markierung 50 auf einer Seite der Retardtablette. Tablettendimensionen: die Länge ist 16,2 mm und die Stärke ist 4,0-5,2 mm.

*150 mg Retardtabletten:*

Pink Orange, runde, bikonvexe Filmtablette mit abgeschrägten Kanten. Tablettendimensionen: der Durchmesser ist 10 mm und die Stärke ist 4,6-6,0 mm.

*200 mg Retardtabletten:*

Gelb braune, ovale, bikonvexe Filmtablette. Tablettendimensionen: die Länge ist 16 mm und die Stärke ist 5,6-7,1 mm.

*300 mg Retardtabletten:*

Hellbraun gelbe, kapselförmige bikonvexe Filmtablette. Tablettendimensionen: die Länge ist 19,1 mm und die Stärke ist 5,9-7,4 mm.

*400 mg Retardtabletten:*

Weiß bis fast weiß, kapselförmige, bikonvexe Retardtablette mit abgeschrägten Kanten, mit der Markierung 400 auf einer Seite der Retardtablette. Tablettendimensionen: die Länge ist 18,7-19,5 mm und die Stärke ist 5,5-7,1 mm.

### **4. KLINISCHE ANGABEN**

#### **4.1 Anwendungsgebiete**

Quetiapin HCS ist indiziert zur:

- Behandlung der Schizophrenie
- Behandlung von bipolaren Störungen:
  - o zur Behandlung von mäßigen bis schweren manischen Episoden bei bipolaren Störungen
  - o zur Behandlung von schweren depressiven Episoden bei bipolaren Störungen
  - o zur Rückfallprävention von manischen oder depressiven Episoden bei Patienten mit bipolaren Störungen, die zuvor auf eine Quetiapin-Behandlung 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 Beginn der Behandlung sollte der behandelnde Arzt das Sicherheitsprofil von Quetiapin HCS beachten (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 Informationen zur geeigneten Dosierung für ihre Erkrankung erhalten.

## **Erwachsene:**

### **Zur Behandlung der Schizophrenie und mittelschweren bis schweren manischen Phasen bei bipolaren Störungen**

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

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

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

### **Zur Rückfallprävention bei bipolaren Störungen**

Zur Rückfallprävention von manischen, gemischten oder depressiven Episoden bei bipolaren Störungen sollten Patienten, die auf Quetiapin HCS zur Akutbehandlung der bipolaren Störung angesprochen haben, die Behandlung mit gleicher Dosis fortsetzen. Die Einnahme erfolgt vor dem Schlafengehen. Die Quetiapin HCS Dosis kann an das individuelle Ansprechen des Patienten und die Verträglichkeit im Bereich von 300 und 800 mg pro Tag angepasst werden. Es ist wichtig, dass die niedrigste wirksame Dosis zur Erhaltungstherapie angewendet wird.

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

Quetiapin HCS sollte vor dem Schlafengehen eingenommen werden. Zu Behandlungsbeginn beträgt die Tagesdosis 50 mg am 1. und 2. Tag und 150 mg am 3. und 4. Tag. In Kurzzeitstudien zur Zusatztherapie zeigte sich eine antidepressive Wirkung bei 150 mg und 300 mg pro Tag (mit Amitriptylin, Bupropion, Citalopram, Duloxetin, Escitalopram, Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin und Venlafaxin - siehe Abschnitt 5.1) und bei 50 mg pro Tag 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 pro Tag, angewendet wird. Die Notwendigkeit, die Dosis von 150 mg auf 300 mg pro Tag zu erhöhen, sollte basierend auf der individuellen Bewertung des einzelnen Patienten entschieden werden.

### ***Umstellung von den Quetiapin Filmtabletten (schnellfreisetzende Tabletten):***

Für eine einfachere Dosierung können Patienten, die zurzeit mit mehrfachen Dosen der schnellfreisetzenden Quetiapin HCS Filmtabletten behandelt werden, auf Quetiapin HCS 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 Quetiapin HCS ist, wie bei anderen Antipsychotika und Antidepressiva, vor allem in der initialen Behandlungsphase Vorsicht geboten. Es kann erforderlich sein, die Dosisanpassung von Quetiapin HCS 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 pro Tag betragen. Je nach individuellem Ansprechen des Patienten und der Verträglichkeit kann die Dosis in Schritten von 50 mg pro 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 pro Tag am 1. Tag bis 3. Tag beginnen, danach auf 100 mg pro Tag am 4. Tag und auf 150 mg pro Tag am 8. Tag erhöht werden. Es sollte die niedrigste wirksame Dosis, beginnend mit 50 mg pro Tag, angewendet werden. Falls, basierend auf der individuellen Beurteilung des einzelnen Patienten, eine Steigerung der Dosis auf 300 mg pro Tag erforderlich ist, sollte diese nicht vor dem 22. Behandlungstag erfolgen.

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

### **Kinder und Jugendliche**

Die Anwendung von Quetiapin HCS 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 klinischen Studien werden in den Abschnitten 4.4, 4.8, 5.1 und 5.2 dargestellt.

### **Eingeschränkte Nierenfunktion**

Eine Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist nicht erforderlich.

### **Eingeschränkte Leberfunktion**

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

### Art der Anwendung

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

## **4.3 Gegenanzeigen**

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

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

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

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

Die Langzeitwirksamkeit und -sicherheit wurde bei Patienten mit depressiven Erkrankungen (Episoden einer Major Depression) nicht als Zusatztherapie untersucht. Die Langzeitwirksamkeit und

-sicherheit wurde jedoch in der Monotherapie bei erwachsenen Patienten untersucht (siehe Abschnitt 5.1).

### ***Kinder und Jugendliche***

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

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

Depression ist mit einem erhöhten Risiko für die Auslösung von Suizidgedanken, selbstschädigendem Verhalten und Suizid (Suizid-bezogenen Ereignissen) verbunden. Dieses erhöhte Risiko besteht, bis eine signifikante Remission eintritt. Da eine Besserung nicht unbedingt schon während der ersten Behandlungswochen auftritt, sollten die Patienten bis zum Eintritt einer Besserung engmaschig überwacht werden. Die bisherige klinische Erfahrung zeigt, dass das Suizidrisiko zu Beginn der Genesung ansteigen kann. Außerdem müssen Ärzte das durch die bekannten, mit der behandelten Erkrankung verbundenen Risikofaktoren bedingte potenzielle Risiko für das Auftreten Suizid-bezogener Ereignisse nach abrupter Beendigung der Behandlung mit Quetiapin berücksichtigen.

Andere psychiatrische Erkrankungen, für die Quetiapin verschrieben wird, können ebenso mit einem erhöhten Risiko für Suizid-bezogene Ereignisse einhergehen. Außerdem können diese Erkrankungen zusammen mit depressiven Erkrankungen (Episoden einer Major Depression) auftreten. Daher 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 Vorgeschichte oder solchen, die vor der Therapie ausgeprägte Suizidabsichten hatten, ist das Risiko für die Auslösung von Suizidgedanken oder für Suizidversuche erhöht. Sie sollten während der Behandlung besonders sorgfältig überwacht werden. Eine Metaanalyse von Placebo-kontrollierten klinischen Studien zur Anwendung von Antidepressiva bei Erwachsenen mit psychiatrischen Störungen zeigte für Patienten unter 25 Jahren, die mit Antidepressiva behandelt worden sind, ein erhöhtes Risiko für suizidales Verhalten im Vergleich zu Placebo.

Die Arzneimitteltherapie sollte mit einer engmaschigen Überwachung der Patienten, vor allem der Patienten mit hohem Risiko, insbesondere zu Beginn der Behandlung und nach Dosisanpassungen einhergehen. Patienten (und deren Betreuer) sind auf die Notwendigkeit einer Überwachung hinsichtlich jeder klinischen Verschlechterung, des Auftretens von suizidalem Verhalten oder Suizidgedanken und ungewöhnlicher Verhaltensänderungen hinzuweisen. Sie sind zudem auf die

Notwendigkeit hinzuweisen, unverzüglich ärztlichen Rat einzuholen, wenn derartige Symptome auftreten.

In Placebo-kontrollierten klinischen Kurzzeitstudien mit Patienten mit schweren depressiven Episoden bei bipolaren Störungen wurde bei jungen erwachsenen Patienten (jünger als 25 Jahre), die mit Quetiapin behandelt wurden, ein erhöhtes Risiko für Suizid-bezogene Ereignisse im Vergleich zu denen beobachtet, die mit Placebo behandelt worden sind (3,0 % vs. 0 %). 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 Stoffwechselfparameter 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 Studien zeigte Quetiapin bei erwachsenen Patienten, die aufgrund schwerer depressiver Episoden bei bipolarer Störung und depressiver Erkrankungen (Episoden einer Major Depression) behandelt wurden, eine erhöhte Inzidenz von extrapyramidalen Symptomen (EPS) im Vergleich zur Placebo-Behandlung (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 zwanghaften Bewegungsdrang charakterisiert ist, oft begleitet durch eine Unfähigkeit, still zu sitzen oder still zu stehen. Dies tritt am wahrscheinlichsten innerhalb der ersten Behandlungswochen auf. Bei Patienten, bei denen diese Symptome auftreten, kann eine Dosiserhöhung schädlich sein.

### ***Spätdyskinesie***

Falls Anzeichen und Symptome einer Spätdyskinesie auftreten, sollte eine Dosisreduktion oder die Beendigung der Quetiapin-Behandlung erwogen werden. Nach dem Ende der Behandlung können die Symptome einer Spätdyskinesie schlimmer werden oder sogar erstmalig auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

### ***Somnolenz und Schwindel***

Die Behandlung mit Quetiapin wurde mit Somnolenz und verwandten Symptomen wie Sedierung (siehe Abschnitt 4.8) in Verbindung gebracht. In klinischen Studien zur Behandlung von Patienten mit bipolaren Depressionen und depressiven Erkrankungen (Episoden einer Major Depression) traten die Symptome normalerweise innerhalb der ersten 3 Behandlungstage auf und waren überwiegend von leichter bis mittelschwerer Intensität. Patienten, die unter Somnolenz mit hoher Intensität leiden, sollten engmaschiger kontrolliert werden, mindestens für die ersten 2 Wochen nach Auftreten der Somnolenz oder bis sich die Symptome bessern bzw. bis ein Abbruch der Behandlung in Betracht gezogen wird.

### ***Orthostatische Hypotonie***

Die Behandlung mit Quetiapin wurde mit orthostatischer Hypotonie und damit zusammenhängendem Schwindel in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.8). Diese traten, ebenso wie Somnolenz, normalerweise während der anfänglichen Dosistitration auf und könnten, vor allem bei älteren Patienten, zu einem vermehrten Auftreten von unfallbedingten Verletzungen (aufgrund von Stürzen) führen. Daher sollte Patienten zur Vorsicht geraten werden, bis sie mit den möglichen Wirkungen des Arzneimittels vertraut sind.

Quetiapin sollte mit Vorsicht bei Patienten mit bekannter kardiovaskulärer oder zerebrovaskulärer Erkrankung oder anderen Erkrankungen, 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.

### ***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 Studien gab es keinen Unterschied in der Inzidenz von Krampfanfällen zwischen mit Quetiapin oder mit Placebo behandelten Patienten. Es sind keine Daten bezüglich der Inzidenz von Krampfanfällen bei Patienten mit Anfallsleiden in der Vorgeschichte vorhanden. Bei 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 wurde mit der antipsychotischen Therapie einschließlich Quetiapin in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.8). Zu den klinischen Anzeichen gehören Hyperthermie, veränderter mentaler Zustand, Muskelrigidität, autonome Instabilität und ein Anstieg der Kreatinphosphokinase-Werte. In einem derartigen Fall sollte Quetiapin abgesetzt und eine entsprechende medizinische Behandlung eingeleitet werden.

### **Serotoninsyndrom**

Die gleichzeitige Anwendung von Quetiapin Krka und anderen serotonergen Wirkstoffen, wie MAO-Hemmern, selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRI) oder trizyklischen Antidepressiva, kann zu einem Serotoninsyndrom führen, einem potenziell lebensbedrohlichen Zustand (siehe Abschnitt 4.5). Falls eine gleichzeitige Behandlung mit anderen serotonergen Wirkstoffen klinisch angezeigt ist, ist eine sorgfältige Beobachtung des Patienten geboten, insbesondere zu Behandlungsbeginn und bei Dosiserhöhungen. Symptome eines Serotoninsyndroms können unter anderem veränderte Gemütszustände, autonome Instabilität, neuromuskuläre Anomalien und/oder gastrointestinale Symptome sein. Wird ein Serotoninsyndrom vermutet, soll in Abhängigkeit vom Schweregrad der Symptome eine Dosisverringerung oder ein Abbruch der Therapie in Erwägung gezogen werden.

### ***Schwere Neutropenie und Agranulozytose***

Über schwere Neutropenie (Wert für neutrophile Granulozyten  $< 0,5 \times 10^9/l$ ) wurde in klinischen Studien mit Quetiapin berichtet. Die meisten Fälle von schwerer Neutropenie traten innerhalb der ersten Behandlungsmonate nach Beginn der Behandlung mit Quetiapin auf. Es gab keine erkennbare Abhängigkeit von der Dosis. Im Rahmen von Erfahrungen seit Markteinführung traten einige tödliche Fälle auf. Mögliche Risikofaktoren für Neutropenie sind eine vorbestehende niedrige Anzahl weißer Blutzellen (white blood cell count – WBC) sowie Arzneimittel-induzierte Neutropenien in der Vorgeschichte. Allerdings traten einige Fälle bei Patienten ohne vorbestehende Risikofaktoren auf.

Quetiapin sollte bei Patienten mit einer Anzahl neutrophiler Granulozyten von  $< 1,0 \times 10^9/l$  nicht weiter angewendet werden. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Infektion hin beobachtet werden, und die absolute Anzahl neutrophiler Granulozyten sollte überwacht werden (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 (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 (muskarinerge) 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 mit einer stark Leberenzym-induzierenden Substanz wie Carbamazepin oder Phenytoin wird die Plasmakonzentration von Quetiapin erheblich verringert, was die Wirksamkeit der Quetiapin-Therapie beeinflussen kann. Bei Patienten, die Arzneimittel erhalten, die Leberenzyme induzieren, sollte die Behandlung mit Quetiapin nur begonnen werden, wenn der behandelnde Arzt den möglichen Nutzen einer Behandlung mit Quetiapin als größer ansieht als das Risiko des Absetzens des Leberenzym-induzierenden Arzneimittels. Es ist wichtig, dass jede Veränderung der Leberenzym-induzierenden Arzneimittel ausschleichend erfolgt und dieses Arzneimittel, falls erforderlich, durch eine nicht Leberenzym-induzierende Substanz (z. B. Natriumvalproat) ersetzt wird.

### ***Gewicht***

Bei Patienten, die mit Quetiapin behandelt wurden, wurde über Gewichtszunahme berichtet, die entsprechend der üblichen Behandlungsrichtlinien für psychotische Erkrankungen klinisch überwacht 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. Darunter waren einige tödliche Fälle (siehe Abschnitt 4.8). In einigen Fällen wurde eine vorangegangene Zunahme des Körpergewichts berichtet, die möglicherweise ein prädisponierender Faktor ist. Eine entsprechende klinische Überwachung in Übereinstimmung mit den üblichen Behandlungsrichtlinien für psychotische Erkrankungen ist ratsam. Patienten, die mit einem antipsychotischen Arzneimittel, einschließlich Quetiapin, behandelt werden, sollten auf Anzeichen und Symptome einer

Hyperglykämie (wie Polydipsie, Polyurie, Polyphagie und Schwäche) hin beobachtet werden. Patienten mit Diabetes mellitus oder Risikofaktoren für Diabetes mellitus sollten regelmäßig auf 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 klinisch entsprechend behandelt werden.

### ***QT-Verlängerung***

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

### ***Kardiomyopathie und Myokarditis***

In klinischen Studien und im Rahmen von Erfahrungen nach Markteinführung wurde über Kardiomyopathie und Myokarditis berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit Verdacht auf Kardiomyopathie und Myokarditis sollte ein Abbruch der Behandlung mit Quetiapin in Betracht gezogen werden.

### ***Schwerwiegende Hautreaktionen***

Schwerwiegende Hautreaktionen (SCARs) einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN), akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP), Erythema Multiforme (EM) und Arzneimittelreaktionen mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), die lebensbedrohlich oder tödlich verlaufen können, wurden sehr selten unter Quetiapin Behandlung berichtet. SCARs zeigen sich im Allgemeinen als eines oder mehrere der folgenden Symptome: ausgedehnter Hautauschlag der juckend oder in Verbindung mit Pusteln sein kann, exfoliative Dermatitis, Fieber, Lymphadenopathie und mögliche Eosinophilie oder Neutrophilie. Die meisten dieser Reaktionen traten innerhalb von 4-6 Wochen nach Beginn der Quetiapintherapie auf, einige DRESS Reaktionen traten innerhalb von 6 Wochen nach Beginn der Quetiapintherapie auf. Wenn sich Zeichen und Symptome dieser schwerwiegenden Hautreaktion zeigen, muss Quetiapin umgehend abgesetzt und eine alternative Behandlung in Betracht gezogen werden.

### ***Absetzen***

Akute Absetzsymptome, wie Schlaflosigkeit, Übelkeit, Kopfschmerzen, Diarrhö, Erbrechen, Schwindel und Reizbarkeit wurden nach einem abrupten Absetzen von Quetiapin beschrieben. Ein ausschleichendes Absetzen über einen Zeitraum von mindestens 1 bis 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.

In randomisierten, Placebo-kontrollierten klinischen Studien mit an Demenz erkrankten Patienten, die mit einigen atypischen Antipsychotika behandelt wurden, wurde ein etwa um das 3-fache erhöhte Risiko für unerwünschte zerebrovaskuläre Ereignisse beobachtet. Der Mechanismus, der zu dieser Risikoerhöhung führt, ist nicht bekannt. Ein erhöhtes Risiko kann auch bei der Anwendung anderer Antipsychotika oder bei anderen Patientengruppen nicht ausgeschlossen werden. Quetiapin sollte bei Patienten mit Schlaganfallrisiko mit Vorsicht angewendet werden.

Im Rahmen einer Metaanalyse von atypischen Antipsychotika wurde berichtet, dass ältere Patienten mit einer Demenz-assoziierten Psychose ein erhöhtes Risiko von Todesfällen im Vergleich zur Placebogruppe haben. Bei zwei 10-wöchigen Placebo-kontrollierten Quetiapin-Studien bei der gleichen Patientenpopulation (n=710; mittleres Alter: 83 Jahre; Range: 56-99 Jahre) betrug die 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 aufgrund einer Vielzahl von Ursachen, die den Erwartungen für diese Population entsprachen. Einen kausalen Zusammenhang zwischen einer Behandlung mit Quetiapin und den Todesfällen bei älteren Demenz-Patienten belegen diese Daten nicht.

### ***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***

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 Nebenwirkungen) berichtet. Dazu zählen tödliche Fälle bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für Darmverschluss, einschließlich Patienten, bei denen aufgrund mehrerer gleichzeitig angewendeter Arzneimittel die Darmmotilität herabgesetzt ist, und/oder Patienten, die Anzeichen einer Obstipation nicht mitteilen können. Patienten mit einem Darmverschluss/Ileus müssen unter engmaschiger Kontrolle notfallmäßig behandelt werden.

### ***Venöse Thromboembolie (VTE)***

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

### ***Pankreatitis***

In klinischen Studien und in Rahmen von Erfahrungen 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 erhöhte Triglyceridwerte (siehe Abschnitt 4.4), Gallensteine und Alkoholkonsum.

### ***Zusätzliche Information***

Daten über die Anwendung von Quetiapin in Kombination mit Natriumvalproat oder Lithium bei akuten mäßigen bis 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.

### ***Falsche Anwendung und Missbrauch***

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.

### ***Lactose***

Quetiapin HCS Retardtabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, totalem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

### ***Natrium***

#### ***50 mg Retardtabletten:***

Dieses Arzneimittel enthält 8,44 mg Natrium pro Tablette, entsprechend 0,42 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

#### ***150 mg Retardtabletten:***

Dieses Arzneimittel enthält 14,53 mg Natrium pro Tablette, entsprechend 0,73 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

#### ***200 mg Retardtabletten:***

Dieses Arzneimittel enthält 19,38 mg Natrium pro Tablette, entsprechend 0,97 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

#### ***300 mg Retardtabletten:***

Dieses Arzneimittel enthält 29,06 mg Natrium pro Tablette, entsprechend 1,45 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

#### ***400 mg Retardtabletten:***

Dieses Arzneimittel enthält 23,46 mg Natrium pro Tablette, entsprechend 1,17 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

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

In Anbetracht seiner primären Wirkungen auf das Zentralnervensystem sollte Quetiapin mit Vorsicht in Kombination mit anderen zentralwirksamen Arzneimitteln und Alkohol angewendet werden.

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

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

Cytochrom-P-450 3A4 (CYP3A4) ist das Enzym, das hauptsächlich für den Metabolismus von Quetiapin über das Cytochrom-P-450(CYP)-System verantwortlich ist. In einer Studie zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Ketoconazol, einem CYP3A4-Inhibitor, die an Probanden durchgeführt wurde, bewirkte die gleichzeitige Anwendung von Quetiapin (Dosierung: 25 mg) eine 5- bis 8fache Zunahme der AUC des Quetiapins. Aufgrund dieser Ergebnisse ist die gleichzeitige Anwendung von Quetiapin und CYP3A4-Inhibitoren kontraindiziert. Während der Quetiapin-Therapie Grapefruitsaft zu trinken, wird ebenfalls nicht empfohlen.

In einer Studie mit Mehrfachdosierungen zur Bewertung der Pharmakokinetik von Quetiapin, in der die Patienten vor und während der Behandlung mit Carbamazepin (das als Leberenzym-induzierend bekannt ist) Quetiapin erhielten, führte die gleichzeitige Gabe von Carbamazepin zu einem signifikanten Anstieg der Quetiapin-Clearance. Dieser Anstieg der Clearance reduzierte die systemische Quetiapin-Exposition (gemessen anhand der AUC) auf durchschnittlich 13 % im Vergleich zur Exposition bei der Anwendung von Quetiapin allein; bei einigen Patienten wurde sogar ein noch stärkerer Effekt beobachtet. Infolge dieser Interaktion kann es zu erniedrigten Plasmakonzentrationen kommen, was die Wirksamkeit der Behandlung mit Quetiapin beeinflussen kann. Die gleichzeitige Anwendung von Quetiapin und Phenytoin (eine weitere Substanz, die mikrosomale Enzyme induziert) führte zu einem deutlichen Anstieg der Quetiapin-Clearance um ca. 450 %. Bei Patienten, die mit Arzneimitteln behandelt werden, die Leberenzyme induzieren, sollte die Behandlung mit Quetiapin nur begonnen werden, wenn der behandelnde Arzt den möglichen Nutzen einer Behandlung mit Quetiapin als größer ansieht als das Risiko des Absetzens des Leberenzym-induzierenden Arzneimittels. Es ist wichtig, dass jede Veränderung der Leberenzym-induzierenden Arzneimittel ausschleichend erfolgt und dieses Arzneimittel, falls erforderlich, durch eine nicht Leberenzym-induzierende Substanz (z. B. Natriumvalproat) ersetzt wird (siehe Abschnitt 4.4).

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

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

Die Pharmakokinetik von Quetiapin war nach gleichzeitiger Gabe von Cimetidin nicht verändert.

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

In einer 6-wöchigen, randomisierten Studie mit Lithium und Quetiapin 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 war 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.

Formale Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit allgemein verwendeten Arzneimitteln zur Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen wurden nicht durchgeführt.

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

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

Dementsprechend sollten Neugeborene sorgfältig überwacht werden.

##### Stillzeit

Basierend auf sehr begrenzten Daten publizierter Berichte über die Exkretion von Quetiapin in die Muttermilch beim Menschen, scheint diese bei therapeutischen Dosen inkonsistent zu sein. Aufgrund des Fehlens von aussagekräftigen Daten muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen oder die Behandlung mit Quetiapin HCS 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 primären Wirkungen auf das zentrale Nervensystem kann Quetiapin Tätigkeiten, die Aufmerksamkeit erfordern, beeinträchtigen. Daher sollte Patienten vom Autofahren oder dem Bedienen von Maschinen abgeraten werden, bis ihr individuelles Ansprechen auf das Präparat bekannt ist.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

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

#### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen, die mit einer Quetiapin-Therapie in Verbindung gebracht werden, sind gemäß dem vom Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS III Arbeitsgruppe; 1995) empfohlenen Schema nachfolgend aufgelistet (Tabelle 1).

**Tabelle 1: Nebenwirkungen in Zusammenhang mit einer Quetiapin-Therapie**

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>Sehr häufig</b>	<b>Häufig</b>	<b>Gelegentlich</b>	<b>Selten</b>	<b>Sehr selten</b>	<b>Nicht bekannt</b>
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	Verringerter Hämoglobinwert <sup>22</sup>	Leukopenie <sup>1, 28</sup> , Abnahme der neutrophilen Granulozyten, Erhöhung der eosinophilen Granulozyten <sup>27</sup>	Neutropenie <sup>1</sup> , Thrombozytenpenie, Anämie, Abnahme der Blutplättchenzahl <sup>13</sup>	Agranulozytose <sup>26</sup>		
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>			Hyper-sensibilität (einschließlich allergischer Hautreaktionen)		Anaphylaktische Reaktionen <sup>5</sup>	
<i>Endokrine Erkrankungen</i>		Hyperprolaktinämie <sup>15</sup> , Abnahme des Gesamt-T <sub>4</sub> <sup>24</sup> , Abnahme des freien T <sub>4</sub> <sup>24</sup> , Abnahme des Gesamt-T <sub>3</sub> <sup>24</sup> , Zunahme des TSH <sup>24</sup>	Abnahme des freien T <sub>3</sub> <sup>24</sup> , Hypothyreose <sup>21</sup>		Unangemessene Sekretion des antidiuretischen Hormons	
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	Erhöhung der Serumtriglyceridspiegel <sup>10, 30</sup> , Erhöhung	gesteigerter Appetit, Erhöhung des	Hyponatriämie <sup>19</sup> , Diabetes mellitus <sup>1,5</sup>	Metabolisches Syndrom <sup>29</sup>		

	<b>Sehr häufig</b>	<b>Häufig</b>	<b>Gelegentlich</b>	<b>Selten</b>	<b>Sehr selten</b>	<b>Nicht bekannt</b>
	des Gesamtcholesterins (überwiegend LDL-Cholesterin) <sup>1, 30</sup> , Abnahme des HDL-Cholesterins <sup>1, 7, 30</sup> , Gewichtszunahme <sup>8, 30</sup>	Blutzuckerspiegels auf ein hyperglykämisches Niveau <sup>6, 30</sup>	Verschlechterung eines bestehenden Diabetes			
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>		anormale Träume und Alpträume, Suizidgedanken und suizidales Verhalten <sup>20</sup>		Somnambulismus und verwandte Reaktionen wie Reden im Schlaf und schlafbezogene Essstörungen		
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Schwindel <sup>4, 16</sup> , Somnolenz <sup>2, 16</sup> , Kopfschmerzen, extrapyramidale Symptome <sup>1, 21</sup>	Dysarthrie	Krampfanfälle <sup>1</sup> , Syndrom der unruhigen Beine (Restless Legs Syndrom), Spätdyskinesie <sup>1, 5</sup> , Synkope <sup>4, 16</sup> , Verwirrungszustand			
<i>Augenerkrankungen</i>		Verschwommenes Sehen				
<i>Herzerkrankungen</i>		Tachykardie <sup>4</sup> , Palpitationen <sup>23</sup>	QT-Verlängerung <sup>1, 12, 18</sup> , Bradykardie <sup>32</sup>			Kardiomyopathie, Myokarditis
<i>Gefäßerkrankungen</i>		Orthostatische Hypotonie <sup>4, 16</sup>		venöse Thromboembolien <sup>1</sup>		Schlaganfall <sup>33</sup>
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>		Dyspnoe <sup>23</sup>	Rhinitis			

	<b>Sehr häufig</b>	<b>Häufig</b>	<b>Gelegentlich</b>	<b>Selten</b>	<b>Sehr selten</b>	<b>Nicht bekannt</b>
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Mund-trockenheit	Obstipation, Dyspepsie, Erbrechen <sup>25</sup>	Dysphagie <sup>7</sup>	Pankreatitis <sup>1</sup> , Darmverschluss/Ileus		
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>		Erhöhung der Serum-Alanin-aminotransferasen (ALT) <sup>3</sup> , Erhöhung der Gamma-GT-Spiegel <sup>3</sup>	Erhöhung der Serum-Asparataminotransferasen (AST) <sup>3</sup>	Gelbsucht <sup>5</sup> , Hepatitis		
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>					Angio-ödeme <sup>5</sup> , Stevens-Johnson-Syndrom <sup>5</sup>	Toxische epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme, akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP), Arzneimittel-exanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), kutane Vaskulitis
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen</i>					Rhabdomyolyse	
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>			Harnretention			
<i>Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen</i>						Arzneimittel-entzugssyndrom des Neugeborenen <sup>31</sup>
<i>Erkrankungen der</i>			sexuelle Dysfunktion	Priapismus, Galaktorrhö,		

	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
<i>Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>				Schwellung der Brust, Menstruationsstörungen		
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	Absetzsymptome (beim Beenden der Behandlung) <sup>1</sup> , <sup>9</sup>	milde Asthenie, periphere Ödeme, Reizbarkeit, Pyrexie		malignes neuroleptisches Syndrom <sup>1</sup> , Hypothermie		
<i>Untersuchungen</i>				Erhöhung der Blutkreatinphosphokinase <sup>14</sup>		

- (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 mit blockierender Wirkung auf die alpha-1-adrenergen Rezeptoren kann Quetiapin besonders während der initialen Dosisanpassung 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 der schnellfreisetzenden Formulierung von Quetiapin.
- (6) Nüchtern-Blutzuckerspiegel  $\geq 126$  mg/dl ( $\geq 7,0$  mmol/l) oder Nicht-Nüchtern-Blutzuckerspiegel  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 11,1$  mmol/l) bei mindestens einer Messung.
- (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. Tritt vorwiegend in den 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 Reizbarkeit. Die Inzidenz dieser Reaktionen hat 1 Woche nach Behandlungsende signifikant nachgelassen.
- (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) bei mindestens einer Messung.
- (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) bei mindestens einer Messung. Eine Erhöhung des LDL-Cholesterins auf  $\geq 30$  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) Blutplättchen  $\leq 100 \times 10^9/l$  bei mindestens einer Messung.
- (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) männlich;  $> 30$  Mikrogramm/l ( $> 1304,34$  pmol/l) weiblich, zu jeglichem Zeitpunkt.
- (16) Kann zu Stürzen führen.
- (17) HDL-Cholesterin:  $< 40$  mg/dl ( $1,025$  mmol/l) männlich;  $< 50$  mg/dl ( $1,282$  mmol/l) weiblich, zu jeglichem Zeitpunkt.
- (18) Inzidenz von Patienten mit einer QTc-Verlängerung von  $< 450$  ms zu  $\geq 450$  ms mit einer Erhöhung um  $\geq 30$  ms: In Placebo-kontrollierten Studien mit Quetiapin waren die mittlere Änderung 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  $\leq 132$  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  $\leq 13$  g/dl ( $8,07$  mmol/l) bei Männern und auf  $\leq 12$  g/dl ( $7,45$  mmol/l) bei Frauen beobachtet. Bei diesen Patienten betrug die zu den verschiedenen Messzeitpunkten bestimmte mittlere maximale Abnahme des Hämoglobins  $-1,50$  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 beobachtet wurden. Änderungen des Gesamt-T 4, des freien T 4, des Gesamt-T 3 und des freien T 3 sind zu den verschiedenen Messzeitpunkten definiert als  $< 0,8 \times \text{LLN}$  (pmol/l) und eine Änderung des TSH als  $> 5 \text{ mIU/l}$ .
- (25) Basierend auf einer erhöhten Anzahl von Fällen mit Erbrechen bei älteren Patienten ( $\geq 65$  Jahre).
- (26) Basierend auf Änderung der neutrophilen Granulozyten von  $\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$  als Ausgangswert auf  $< 0,5 \times 10^9/\text{l}$  zu den verschiedenen Messzeitpunkten während der Behandlung und basierend auf Patienten mit schwerer Neutropenie ( $< 0,5 \times 10^9/\text{l}$ ) und Infektion während aller klinischer Studien mit Quetiapin (siehe Abschnitt 4.4).
- (27) Basierend auf allen Änderungen von einem normalen Ausgangswert zu einem potenziell klinisch relevanten Wert, die zu den verschiedenen Messzeitpunkten nach Bestimmung des Ausgangswertes in allen Studien beobachtet wurden. Änderungen der eosinophilen Granulozyten sind zu den verschiedenen Messzeitpunkten definiert als  $> 1 \times 10^9$  Zellen/l.
- (28) 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 den verschiedenen Messzeitpunkten definiert als  $\leq 3 \times 10^9$  Zellen/l.
- (29) Basierend auf Berichten aus allen klinischen Studien mit Quetiapin über das unerwünschte Ereignis metabolisches Syndrom.
- (30) 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).
- (31) Siehe Abschnitt 4.6.
- (32) Kann bei Behandlungsbeginn oder kurz danach auftreten und mit Hypotonie und/oder Synkope einhergehen. Die Häufigkeitsangabe basiert auf Nebenwirkungsberichten über Bradykardie und hiermit in Zusammenhang stehenden Ereignissen aus allen klinischen Studien mit Quetiapin.
- (33) Basierend auf einer retrospektiven, nicht-randomisierten epidemiologischen Studie

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

### Kinder und Jugendliche

Bei Kindern und Jugendlichen sollte mit den gleichen Nebenwirkungen wie oben beschrieben bei Erwachsenen gerechnet werden. In der folgenden Tabelle sind die Nebenwirkungen zusammengestellt, die bei Kindern und Jugendlichen (10-17 Jahre) in einer höheren Häufigkeitskategorie auftreten als bei Erwachsenen, bzw. Nebenwirkungen, die bei Erwachsenen nicht festgestellt wurden.

**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 ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ).

SOC	Sehr häufig	Häufig
<i>Endokrine Erkrankungen</i>	erhöhte Prolaktinwerte <sup>1</sup>	
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	Appetitzunahme	
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	extrapyramidale Symptome <sup>3,4</sup>	Synkope
<i>Gefäßerkrankungen</i>	erhöhter Blutdruck <sup>2</sup>	
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>		Rhinitis
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Erbrechen	

SOC	Sehr häufig	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Reizbarkeit <sup>3</sup>

- (1) Prolaktinspiegel (Patienten < 18 Jahre): > 20 Mikrogramm/l (> 869,56 pmol/l) männlich; > 26 Mikrogramm/l (> 1130,428 pmol/l) weiblich zu den verschiedenen Messzeitpunkten. 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 mmHg beim systolischen bzw. > 10 mmHg beim diastolischen Blutdruck, gemessen zu den verschiedenen Messzeitpunkten in zwei Placebo-kontrollierten 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.

### 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.

### Österreich

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

Die berichteten Anzeichen und Symptome resultierten im Allgemeinen aus einer Verstärkung der bekannten pharmakologischen Wirkungen des Wirkstoffs, d. h. Benommenheit und Sedierung, Tachykardie, Hypotonie und anticholinerge 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 einer vorbestehenden schweren Herz-Kreislauf-Erkrankung können ein erhöhtes Risiko für die Überdosierungserscheinungen aufweisen (siehe Abschnitt 4.4, Orthostatische Hypotonie).

### Behandlung einer Überdosierung

Es gibt kein spezifisches Antidot gegen Quetiapin. Bei schwerwiegenden Anzeichen sollte die Möglichkeit der Beteiligung mehrerer Arzneimittel in Betracht gezogen werden. Intensivmedizinische Maßnahmen, zu denen das Öffnen und Freihalten der Atemwege, die Sicherstellung adäquater Sauerstoffversorgung und Ventilation sowie Überwachung und Unterstützung des kardiovaskulären Systems gehören, werden empfohlen.

Veröffentlichter Literatur zufolge können Patienten mit Delirium und Agitiertheit und einem eindeutigen anticholinergen Syndrom mit 1-2 mg Physostigmin (unter kontinuierlicher EKG-Überwachung) behandelt werden. Als Standardtherapie wird diese Behandlung aufgrund des

potenziell negativen Effektes von Physostigmin auf die Erregungsleitung des Herzens nicht empfohlen. Physostigmin kann angewendet werden, wenn es keine Abweichungen im EKG gibt. Physostigmin darf nicht im Falle von Herzrhythmusstörungen, Herzblock jeglichen Grades oder QRS-Erweiterung angewendet werden.

Obwohl die Verhinderung der Resorption bei Überdosierung nicht untersucht worden ist, kann eine Magenspülung in Fällen einer schweren Vergiftung angezeigt sein und sollte, wenn möglich, innerhalb einer Stunde nach Einnahme erfolgen. Die Gabe von Aktivkohle sollte erwogen werden.

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

Im Falle einer Überdosierung mit Quetiapin Retardtabletten 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 Retardtabletten wurde über eine gastrische Bezoarbildung berichtet. Eine entsprechende diagnostische Bildgebung wird als Grundlage für die weitere Behandlung des Patienten empfohlen. Aufgrund der gummiartigen Konsistenz des Bezoars kann eine routinemäßige Magenspülung bei seiner Entfernung unwirksam sein. In einigen Fällen konnte das Pharmabezoar erfolgreich endoskopisch entfernt werden.

Eine enge medizinische Überwachung und Kontrolle sollte fortgesetzt werden, bis sich der Patient erholt hat.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antipsychotika; Diazepine, Oxazepine und Thiazepine

ATC-Code: N05A H04

#### **Wirkmechanismus**

Quetiapin ist eine atypische antipsychotisch wirksame Substanz. Quetiapin und der aktive menschliche Plasmametabolit N-Desalkylquetiapin interagieren mit einem breiten Spektrum von Neurotransmitterrezeptoren. Quetiapin und N-Desalkylquetiapin besitzen Affinität zu zerebralen serotonergen (5HT<sub>2</sub>)- und dopaminergen D<sub>1</sub> - und D<sub>2</sub> -Rezeptoren. Es wird angenommen, dass diese Kombination eines Rezeptorantagonismus mit höherer Selektivität für 5HT<sub>2</sub> - verglichen mit D<sub>2</sub> - 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 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 1A -Rezeptoren durch N-Desalkylquetiapin könnten zur therapeutischen Wirkung von Quetiapin als Antidepressivum beitragen.

## **Pharmakodynamische Wirkungen**

In Tests zur Untersuchung des antipsychotischen Potenzials, wie z. B. im konditionierten Vermeidungstest, ist Quetiapin wirksam. Es blockiert auch die Wirkung von Dopaminagonisten, durch Verhaltensbeobachtung oder elektrophysiologisch gemessen, und erhöht die Konzentration von Dopaminmetaboliten, ein neurochemischer Index für eine D<sub>2</sub>-Rezeptorblockade.

In präklinischen Prüfungen, die Schlüsse auf EPS ziehen lassen, unterscheidet sich Quetiapin von typischen Antipsychotika und weist ein atypisches Profil auf. Quetiapin führt nach chronischer Anwendung nicht zu D<sub>2</sub>-Rezeptorüberempfindlichkeit. Bei Dosen, die eine effektive D<sub>2</sub>-Rezeptorblockade bewirken, ruft Quetiapin nur eine schwach ausgeprägte Katalepsie hervor. Nach chronischer Anwendung zeigt Quetiapin Selektivität für das limbische System, indem es eine Depolarisationsblockade der mesolimbischen, nicht aber der nigrostriatalen dopaminhaltigen Neuronen hervorruft. Bei Cebusaffen, die entweder gegen Haloperidol sensibilisiert oder medikamentennaiv sind, wirkt Quetiapin nach akuter und chronischer Anwendung nur minimal dystoniauslösend (siehe Abschnitt 4.8).

## **Klinische Wirksamkeit**

### **Schizophrenie**

Die Wirksamkeit von Quetiapin Retardtabletten bei der Behandlung der Schizophrenie wurde in einer 6-wöchigen Placebo-kontrollierten Studie mit Patienten gezeigt, welche die DSM-IV Kriterien für Schizophrenie erfüllten, sowie in einer aktiv-kontrollierten „Umstellungsstudie“, bei der klinisch stabile ambulante Patienten mit Schizophrenie von Quetiapin Filmtabletten auf Quetiapin Retardtabletten umgestellt wurden.

Die primäre Ergebnisvariable der Placebo-kontrollierten Studie war die Veränderung vom Ausgangswert in der Gesamtpunktzahl im PANSS-Test. Quetiapin Retardtabletten in Dosen von 400 mg/Tag, 600 mg/Tag und 800 mg/Tag war mit statistisch signifikanten Verbesserungen der psychotischen Symptomatik im Vergleich zu Placebo verbunden. Die Ausprägung dieses Effektes war bei 600-mg-Dosen und 800-mg-Dosen größer als bei 400-mg-Dosen.

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

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

### **Bipolare Störungen**

In zwei Monotherapie-Studien zur Behandlung von mittelschweren bis schweren manischen Episoden zeigte Quetiapin nach 3 und 12 Wochen im Vergleich zu Placebo eine höhere Wirksamkeit bei der Reduktion von manischen Symptomen. Weiterhin wurde die Wirksamkeit von Quetiapin Retardtabletten im Vergleich zu Placebo mit Signifikanz in einer zusätzlichen 3-Wochen-Studie

gezeigt. Quetiapin Retardtabletten wurde zwischen 400 und 800 mg/Tag dosiert, wobei die durchschnittliche Dosis ungefähr 600 mg/Tag betrug. Studiendaten zu Quetiapin in Kombination mit Natriumvalproat oder Lithium bei akuten mittelschweren bis schweren manischen Episoden nach 3 und 6 Wochen sind begrenzt; jedoch wurde die Kombinationstherapie gut toleriert. Die Daten zeigten eine additive Wirkung in Woche 3. Eine zweite Studie zeigte keine additive Wirkung in Woche 6.

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

In 4 weiteren klinischen Studien mit Quetiapin von 8 Wochen Dauer bei Patienten mit mäßigen bis schweren depressiven Episoden im Rahmen bipolarer Störungen des Typs I oder II war eine Behandlung mit Quetiapin Filmtabletten in einer Dosierung von 300 mg und 600 mg der Behandlung mit Placebo signifikant überlegen in Bezug auf die relevanten Ergebnisgrößen: mittlere Verbesserungen der Werte auf der MADRS-Skala und der Ansprechrate, definiert als mindestens 50 % Verbesserung im MADRS-Gesamtwert bezogen auf den Ausgangswert. Zwischen Patienten, die mit 300 mg und Patienten, die mit 600 mg Quetiapin Filmtabletten behandelt wurden, zeigte sich kein Unterschied in Bezug auf das Ausmaß des Effekts.

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

In zwei Rückfallpräventions-Studien zur Bewertung der Kombination von Quetiapin mit Stimmungsaufhellern bei Patienten mit manischen, depressiven oder stimmungsgemischten Episoden war die Kombination mit Quetiapin der alleinigen Gabe von Stimmungsaufhellern überlegen, in dem es die Zeit bis zum Wiederauftreten einer Stimmungsepisode (manisch, gemischt oder depressiv) verlängerte. Quetiapin wurde 2-mal täglich in einer Tagesgesamt-dosis 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 bei 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 Behandlung) zur Bewertung der Rückfallprävention bei Patienten mit manischen, depressiven oder stimmungsgemischten Episoden war Quetiapin der Placebo-Behandlung überlegen in Bezug auf die Zeit, die sich bis zum Wiederauftreten einer Stimmungsepisode (manisch, gemischt oder depressiv) bei Patienten mit bipolaren Störungen des Typ I verlängerte. Die Zahl der Patienten mit einer Stimmungsepisode betrug 91 (22,5 %) in der Quetiapin-Gruppe, 208 (51,5 %) in der Placebo-Gruppe bzw. 95 (26,1 %) in der Gruppe mit Lithium-Behandlung. Bei Patienten, die auf Quetiapin ansprachen, zeigten die Ergebnisse, dass ein Wechsel der Behandlung auf Lithium im Vergleich zu fortgesetzter Quetiapin-Behandlung nicht mit einer Verlängerung der Zeit bis zum Wiederauftreten eines 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 zeigte, wenn es in Tagesdosen von 150 mg und 300 mg als Zusatztherapie zu einer laufenden Antidepressiva-Therapie (Amitriptylin, Bupropion, Citalopram, Duloxetin, Escitalopram, Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin oder Venlafaxin) gegeben wurde, im Vergleich zur Antidepressiva-Monotherapie eine Überlegenheit in der Verringerung depressiver Symptome, die als Verbesserung der MADRS-Gesamtpunktzahl gemessen wurde (mittlerer Unterschied gegenüber Placebo von 2-3,3 Punkten).

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

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

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

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

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

### **Klinische Sicherheit**

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

In Placebo-kontrollierten Kurzzeitstudien (über 3 bis 8 Wochen) mit fixer Dosierung (50 mg bis 800 mg täglich) schwankte die mittlere Gewichtszunahme bei Patienten, die mit Quetiapin behandelt wurden, zwischen 0,8 kg bei einer Tagesdosis von 50 mg und 1,4 kg bei einer Tagesdosis von 600 mg (mit geringerer Zunahme bei einer Tagesdosis von 800 mg), verglichen zu 0,2 kg bei Patienten unter Placebo-Behandlung. Der prozentuale Anteil der mit Quetiapin behandelten Patienten, bei denen das Körpergewicht um  $\geq 7\%$  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 ( $\geq 7\%$ ) festgestellt wurde, in der Lithium-Add-on-Gruppe (8,0 %) im Vergleich zu den Patienten in der Placebo-Add-on-Gruppe (4,7 %) erhöht.

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

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

In allen Placebo-kontrollierten Monotherapie-Kurzzeitstudien mit Patienten mit einem Ausgangswert für neutrophile Granulozyten  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  lag die Inzidenz für das Auftreten von wenigstens einem Ereignis mit einer Abnahme der neutrophilen Granulozyten auf einen Wert  $< 1,5 \times 10^9/l$  bei 1,9 % der Patienten, die mit Quetiapin behandelt wurden, im Vergleich zu 1,5 % bei Patienten unter Placebo.

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

Die Behandlung mit Quetiapin war von einer dosisabhängigen Abnahme der Schilddrüsenhormonspiegel begleitet. Die Inzidenz für das Auftreten einer Änderung des TSH betrug 3,2 % für Quetiapin im Vergleich zu 2,7 % für Placebo. In diesen Studien war die Inzidenz für das Auftreten von reziproken, potenziell klinisch signifikanten Änderungen des T<sub>3</sub> oder T<sub>4</sub> und des TSH selten. Die beobachteten Änderungen der Schilddrüsenhormonspiegel waren nicht assoziiert mit einer klinisch symptomatischen Hypothyreose. Die Verringerung des Gesamt- und freien T<sub>4</sub> erreichte in den ersten sechs Wochen der Behandlung mit Quetiapin ihr Maximum, ohne eine weitere Abnahme

während der Langzeitbehandlung. In ungefähr 2/3 aller Fälle waren die Wirkungen auf Gesamt- und freies T 4 nach Beendigung der Behandlung mit Quetiapin unabhängig von der Behandlungsdauer reversibel.

#### Katarakte/Linsentrübungen

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

### **Kinder und Jugendliche**

#### **Klinische Wirksamkeit**

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Quetiapin wurde in einer 3-wöchigen Placebo-kontrollierten Studie zur Behandlung der Manie untersucht (n=284 Patienten aus den USA, Alter 10-17 Jahre). Bei ungefähr 45 % der Patienten lag zusätzlich die Diagnose ADHS vor. Zusätzlich wurde eine 6-wöchige Placebo-kontrollierte Studie zur Behandlung der Schizophrenie durchgeführt (n=222 Patienten, Alter 13-17 Jahre). In beiden Studien waren Patienten ausgeschlossen, die bekanntermaßen nicht auf Quetiapin ansprechen. Die Behandlung wurde mit 50 mg Quetiapin/Tag begonnen und ab dem 2. Tag auf 100 mg/Tag erhöht; danach erfolgte Titration auf die Zieldosis (Manie 400-600 mg/Tag; Schizophrenie 400-800 mg/Tag), jeweils in Schritten von 100 mg/Tag bei 2- oder 3-mal täglicher Anwendung.

In der Maniestudie betrug die Differenz der mittleren Veränderung gegenüber den Ausgangswerten im YMRS-Gesamtscore (Wirkstoff minus Placebo) -5,21 für Quetiapin 400 mg/Tag und -6,56 für Quetiapin 600 mg/Tag. Die jeweilige Responderate (YMRS-Verbesserung  $\geq$  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  $\geq$  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 sind in dieser Altersgruppe keine Daten über die Aufrechterhaltung der Wirksamkeit oder zur Rückfallprävention verfügbar.

#### **Klinische Sicherheit**

In den oben beschriebenen pädiatrischen Kurzzeitstudien mit Quetiapin betrug die Rate für EPS im aktiven Arm versus Placebo 12,9 % versus 5,3 % in der Studie zu Schizophrenie, 3,6 % versus 1,1 % in der Studie zu bipolarer Manie und 1,1 % versus 0 % in der Studie zu bipolarer Depression. Die Rate für die Gewichtszunahme von  $\geq$  7 % gegenüber dem Ausgangswert des Körpergewichtes im aktiven Arm versus Placebo betrug 17 % versus 2,5 % in den Studien zu Schizophrenie und bipolarer Manie und 13,7 % versus 6,8 % in der Studie zu bipolarer Depression. Die Rate für Suizid-bezogene Ereignisse betrug im aktiven Arm 1,4 % versus Placebo 1,3 % in der Studie zu Schizophrenie, 1,0 % versus 0 % in der Studie zu bipolarer Manie und 1,1 % versus 0 % in der Studie zu bipolarer

Depression. Während der verlängerten Nachbeobachtungsphase der Studie zu bipolarer Depression traten zwei weitere Suizid-bezogene Ereignisse bei zwei Patienten auf, wobei einer der Patienten zur Zeit des Ereignisses mit Quetiapin behandelt worden ist.

### **Langzeitsicherheit**

Zusätzliche Daten zur Sicherheit lieferte eine 26-wöchige offene Verlängerungsphase zu den Akutstudien (n=380 Patienten), während der Quetiapin flexibel in Dosen von 400-800 mg/Tag eingesetzt wurde. Bei Kindern und Jugendlichen wurde über eine Erhöhung des Blutdrucks berichtet. Appetitzunahme, extrapyramidale Symptome und Erhöhungen des Serumprolaktinwerts wurden bei Kindern und Jugendlichen mit einer größeren Häufigkeit berichtet als bei erwachsenen Patienten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). In Bezug auf die Gewichtszunahme war eine Zunahme um mindestens die Hälfte der Standardabweichung gegenüber dem Ausgangswert des Body Mass Index (BMI) das Maß für eine klinisch signifikante Veränderung, wobei die Gewichtszunahme auf normales 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. Ungefähr 6 Stunden nach Einnahme von Quetiapin HCS werden die Plasmahöchstkonzentrationen von Quetiapin und N-Desalkylquetiapin erreicht ( $T_{max}$ ). Steady-state-Maximalwerte molarer Konzentrationen des aktiven Metaboliten N-Desalkylquetiapin betragen 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 man die tägliche Einmalgabe von Quetiapin Retardtabletten mit derselben Tagesgesamtdosis vom 2-mal täglich angewendeten, schnellfreisetzenden Quetiapinhemifumarat (Quetiapin Filmtabletten) vergleicht. Wird Quetiapin Retardtabletten mit Quetiapin Filmtabletten verglichen, so ist die AUC des Metaboliten N-Desalkylquetiapin 18 % niedriger.

In einer Studie zur Untersuchung der Effekte von Nahrung auf die Bioverfügbarkeit von Quetiapin zeigte sich für Quetiapin Retardtabletten, dass eine sehr fetthaltige Mahlzeit statistisch signifikante Erhöhungen von  $C_{max}$  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**

Die Plasmaproteinbindung von Quetiapin liegt bei etwa 83 %.

### **Biotransformation**

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

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

Es wurde festgestellt, dass Quetiapin und einige seiner Metaboliten (inkl. N-Desalkylquetiapin) eine schwache Hemmung der *In-vitro*-Aktivität der humanen Cytochrome-P-450-1A2, -2C9, -2C19, -2D6 und -3A4 bewirkten. Eine CYP-Hemmung *in-vitro* ist nur in Konzentrationen beobachtet worden, die ungefähr 5- bis 50-mal so hoch waren wie die, die bei einer Tagesdosis von 300 mg bis 800 mg beim Menschen beobachtet worden. Aufgrund dieser *In-vitro*-Ergebnisse ist es unwahrscheinlich, dass die gleichzeitige Anwendung von Quetiapin mit anderen Arzneimitteln eine klinisch signifikante Hemmung des Cytochrom-P-450-abhängigen Metabolismus des anderen Arzneimittels zur Folge hat. Tierexperimentellen Untersuchungen zufolge scheint Quetiapin Cytochrom-P-450-Enzyme induzieren zu können. In einer speziellen Interaktionsstudie mit Psychose-Patienten ist jedoch nach der Anwendung von Quetiapin kein Anstieg der Cytochrom-P-450-Aktivität festgestellt worden.

### Elimination

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

### *Spezielle Patientengruppen*

#### Geschlecht

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

#### Ältere Patienten

Die durchschnittliche Quetiapin-Clearance liegt bei älteren Patienten um ca. 30 bis 50 % unter der von Erwachsenen im Alter von 18 bis 65 Jahren.

#### Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Personen mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) war die mittlere Plasma-Clearance von Quetiapin um etwa 25 % reduziert, die individuellen Clearance-Werte liegen jedoch innerhalb des Bereichs gesunder Personen.

#### Eingeschränkte Leberfunktion

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

#### Kinder und Jugendliche

Bei 9 Kindern im Alter von 10-12 Jahren und 12 Jugendlichen unter Steady-state-Behandlung mit 400 mg Quetiapin (Quetiapin) 2-mal täglich wurden pharmakokinetische Daten erhoben. Im Steady State waren die Dosis-normalisierten Plasmaspiegel der Ausgangsverbindung Quetiapin bei Kindern und Jugendlichen (10-17 Jahre) im Allgemeinen ähnlich wie die bei Erwachsenen erreichten Werte, wobei C<sub>max</sub> bei Kindern jedoch im oberen Bereich der bei Erwachsenen beobachteten Werte lag. Die AUC und C<sub>max</sub> für den aktiven Metaboliten, N-Desalkylquetiapin, waren im Vergleich zu Erwachsenen ungefähr 62 % bzw. 49 % bei Kindern (10-12 Jahre) und 28 % bzw. 14 % bei Jugendlichen (13-17 Jahre) höher.

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 ergab sich kein Hinweis auf eine Genotoxizität. Im Tierversuch sind nach klinisch relevanter Exposition folgende Veränderungen festgestellt worden, die jedoch bisher nicht in klinischen Langzeituntersuchungen bestätigt worden sind:

In der Schilddrüse von Ratten wurden Pigmentablagerungen nachgewiesen; bei Cynomolgus-Affen wurden eine Hypertrophie follikulärer Schilddrüsenzellen, erniedrigte T<sub>3</sub>-Plasmaspiegel und eine Verminderung der Hämoglobinkonzentration sowie der Erythrozyten- und Leukozyten-Werte beobachtet; und 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:*

Hypromellose  
Lactose-Monohydrat  
Mikrokristalline Cellulose  
Natriumcitratdihydrat - nur in 50 mg und 400 mg Retardtabletten  
Dinatriumphosphatdihydrat - nur in 150 mg, 200 mg und 300 mg Retardtabletten  
Magnesiumstearat

*Tablettenüberzug von 50 mg und 400 mg Retardtabletten*

Hypromellose  
Titandioxid (E171)  
Macrogol 400

*Tablettenüberzug von 150 mg Retardtabletten*

Polyvinyl Alkohol  
Titandioxid (E171)  
Macrogol 3000  
Talkum  
Eisenoxid rot (E172)  
Eisenoxid gelb (E172)

*Tablettenüberzug von 200 mg und 300 mg Retardtabletten*

Polyvinyl Alkohol  
Titandioxid (E171)  
Macrogol 3000  
Talkum  
Eisenoxid gelb (E172)

## **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

## **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

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

In der Faltschachtel aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen hinsichtlich der Temperatur erforderlich.

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

OPA/Alu/PVC/Alu Blister

Packungsgrößen: 10, 30, 50, 60, 90 und 100 Retardtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Keine besonderen Anforderungen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

HCS BV  
H. Kennisstraat 53  
2650 Edegem  
Belgien

## **8. ZULASSUNGSNUMMERN**

50 mg: 136656

150mg: 136094

200 mg: 136095  
300 mg: 136096  
400 mg: 138388

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

Datum der Erteilung der Zulassung:

50 mg: 18.11.2015  
150mg 30.03.2015  
200mg 30.03.2015  
300mg 30.03.2015  
400 mg: 12.07.2018

Datum der Verlängerung der Zulassung: 03.05.2019

## **10. STAND DER INFORMATION**

04/2025

### **VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten des BASG - Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (<https://www.basg.gv.at/>) verfügbar.