

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Quetiapin ratiopharm GmbH 50 mg Retardtabletten
Quetiapin ratiopharm GmbH 150 mg Retardtabletten
Quetiapin ratiopharm GmbH 200 mg Retardtabletten
Quetiapin ratiopharm GmbH 300 mg Retardtabletten
Quetiapin ratiopharm GmbH 400 mg Retardtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede 50 mg Retardtablette enthält 50 mg Quetiapin (als Quetiapinfumarat)

Jede 150 mg Retardtablette enthält 150 mg Quetiapin (als Quetiapinfumarat)

Jede 200 mg Retardtablette enthält 200 mg Quetiapin (als Quetiapinfumarat)

Jede 300 mg Retardtablette enthält 300 mg Quetiapin (als Quetiapinfumarat)

Jede 400 mg Retardtablette enthält 400 mg Quetiapin (als Quetiapinfumarat)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

50 mg: Braune, längliche Filmtablette, mit Prägung "Q 50" auf der einen Seite und glatter Oberfläche auf der anderen Seite.

150 mg: Weiße, längliche Filmtablette, mit Prägung "Q 150" auf der einen Seite und glatter Oberfläche auf der anderen Seite.

200 mg: Gelbe, längliche Filmtablette, mit Prägung "Q 200" auf der einen Seite und glatter Oberfläche auf der anderen Seite.

300 mg: Hellgelbe, längliche Filmtablette, mit Prägung "Q 300" auf der einen Seite und glatter Oberfläche auf der anderen Seite.

400 mg: Weiße, längliche Filmtablette, mit Prägung "Q 400" auf der einen Seite und glatter Oberfläche auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Quetiapin ist indiziert zur:

- Behandlung von Schizophrenie,
- Behandlung von bipolaren Störungen:
 - zur Behandlung von mäßigen bis schweren manischen Episoden bei bipolaren Störungen
 - zur Behandlung von schweren depressiven Episoden bei bipolaren Störungen

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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

Erwachsene:

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

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

Zur Behandlung depressiver Episoden bei bipolaren Störungen

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

Zur Prävention von Rückfällen bei bipolaren Störungen

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

Zur Zusatztherapie von depressiven Episoden (Episoden einer Major Depression)

Quetiapin Retardtabletten sind vor dem Schlafengehen zu verabreichen. 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 und 300 mg Quetiapin täglich (mit Amitriptylin, Bupropion, Citalopram, Duloxetin, Escitalopram, Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin und Venlafaxin, siehe Abschnitt 5.1) und bei 50 mg Quetiapin täglich in Kurzzeitstudien zur Monotherapie. Bei höheren Dosen besteht ein erhöhtes Nebenwirkungsrisiko. Daher ist vom behandelnden Arzt sicherzustellen, dass zur Therapie die niedrigste wirksame Dosis, beginnend mit 50 mg Quetiapin täglich, angewendet wird. Ob eine Erhöhung der Dosis von 150 auf 300 mg Quetiapin täglich notwendig ist, ist für jeden Patienten individuell zu entscheiden.

Umstellung von Quetiapin Filmtabletten (unmittelbar freisetzende Tabletten):

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

Ältere Patienten

Bei der Behandlung älterer Patienten mit Quetiapin Retardtabletten ist, wie bei anderen Antipsychotika und Antidepressiva, vor allem in der initialen Behandlungsphase Vorsicht geboten. Es kann erforderlich sein, die Dosisanpassung von Quetiapin langsamer vorzunehmen und eine geringere therapeutische Tagesdosis zu wählen als bei jüngeren Patienten. Bei älteren Patienten war die mittlere Plasmaclearance von Quetiapin im Vergleich zu den jüngeren Patienten um 30 – 50 % niedriger. Bei älteren Patienten hat die Anfangsdosis 50 mg Quetiapin pro Tag zu betragen. Je nach individuellem Ansprechen des Patienten und der Verträglichkeit kann die Dosis schrittweise von 50 mg Quetiapin pro Tag bis zum Erreichen einer wirksamen Dosis gesteigert werden.

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

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

Kinder und Jugendliche (10 bis 17 Jahre)

Die Anwendung von Quetiapin Retardtabletten bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wird nicht empfohlen, da keine Daten vorhanden sind, die die Anwendung in dieser Altersgruppe unterstützen. Die vorhandenen Ergebnisse aus Placebo-kontrollierten Studien mit Quetiapin werden in den Abschnitten 4.4, 4.8, 5.1 und 5.2 angeführt.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Eine Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist nicht erforderlich.

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Art der Anwendung

Quetiapin Retardtabletten sind 1-mal täglich einzunehmen, und zwar nicht zusammen mit einer Mahlzeit. Die Retardtabletten müssen im Ganzen geschluckt und dürfen nicht zerteilt, zerkaut oder zerkleinert werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Da Quetiapin Retardtabletten zur Behandlung von Schizophrenie, bipolaren Störungen und zur Zusatztherapie bei depressiven Episoden (Episoden einer Major Depression) indiziert sind, ist beim einzelnen Patienten das Unbedenklichkeitsprofil individuell entsprechend der bei ihm gestellten Diagnose und der angewendeten Dosierung zu berücksichtigen.

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

Kinder und Jugendliche (10 bis 17 Jahre)

Die Anwendung von Quetiapin bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wird nicht empfohlen, da keine Daten vorhanden sind, die die Anwendung in dieser Altersgruppe unterstützen.

Klinische Studien mit Quetiapin haben gezeigt, dass zusätzlich zu dem bei Erwachsenen ermittelten Sicherheitsprofil (siehe Abschnitt 4.8) bestimmte unerwünschte Ereignisse bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu Erwachsenen mit einer größeren Häufigkeit auftreten (Appetitzunahme, erhöhtes Serumprolaktin und extrapyramidal-motorische Symptome). Es wurde zudem eine Nebenwirkung festgestellt, die sich in Studien mit Erwachsenen nicht gezeigt hat (Erhöhung des Blutdrucks). Bei Kindern und Jugendlichen wurden außerdem Veränderungen in Schilddrüsenfunktionstests beobachtet.

Zudem sind die langfristigen Auswirkungen der Behandlung 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, bipolaren Manie oder bipolaren Depression mit Quetiapin behandelt wurden, kam es unter Quetiapin im Vergleich zu Placebo zu einem vermehrten Auftreten extrapyramidal-motorischer Symptome (EPS, siehe Abschnitt 4.8).

Suizid/Suizidgedanken oder klinische Verschlechterung

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

Zugleich müssen Ärzte das durch die bekannten, mit der behandelten Erkrankung verbundenen Risikofaktoren bedingte potenzielle Risiko für das Auftreten Suizid-bezogener Ereignisse nach abrupter Beendigung der Behandlung mit Quetiapin in Betracht ziehen.

Andere psychiatrische Erkrankungen, für die Quetiapin verschrieben wird, können ebenso mit einem erhöhten Risiko für Suizid-bezogene Ereignisse einhergehen. Außerdem können diese Erkrankungen zusammen mit depressiven Episoden (Episoden einer Major Depression) auftreten. Daher sind bei Behandlung von depressiven Episoden (Episoden einer Major Depression) die gleichen Vorsichtsmaßnahmen einzuhalten wie bei der Behandlung von anderen depressiven Erkrankungen.

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

versuchen erhöht. Sie sind daher während der Behandlung besonders sorgfältig zu überwachen. Eine Meta-Analyse von Placebo-kontrollierten klinischen Studien zur Anwendung von Antidepressiva bei Erwachsenen mit psychiatrischen Störungen zeigte für Patienten unter 25 Jahren, die Antidepressiva einnahmen, ein erhöhtes Risiko für suizidales Verhalten im Vergleich zu Placebo.

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

In Placebo-kontrollierten klinischen Kurzzeitstudien mit Patienten mit schweren depressiven Episoden bei bipolaren Störungen wurde bei jungen erwachsenen Patienten (jünger als 25 Jahre), die mit Quetiapin behandelt wurden, ein erhöhtes Risiko für Suizid-bezogene Ereignisse im Vergleich zur Placebo-Behandlung beobachtet (3,0 % vs. 0 %). In klinischen Studien mit Patienten mit depressiven Episoden (Episoden einer Major Depression) betrug die Inzidenz der bei jungen erwachsenen Patienten (jünger als 25 Jahre) beobachteten Suizid-bezogenen Ereignisse 2,1 % (3/144) für Quetiapin und 1,3 % (1/75) für Placebo.

Metabolisches Risiko

Angesichts der im Rahmen klinischer Studien beobachteten Änderungen hinsichtlich Gewicht, Blutzucker (siehe Hyperglykämie) und Lipide, kann es bei Patienten (einschließlich der Patienten mit normalen Ausgangswerten) möglicherweise zu Verschlechterungen ihres Stoffwechsel-Risikoprofils kommen. Dies ist klinisch adäquat zu behandeln (siehe auch Abschnitt 4.8).

Extrapyramidal-motorische Symptome

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

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

Spätdyskinesie

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

Somnolenz und Schwindel

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

Orthostatische Hypotonie

Unter Therapie mit Quetiapin trat orthostatische Hypotonie und damit zusammenhängend Schwindel auf (siehe Abschnitt 4.8). Diese Wirkung tritt, ebenso wie Schläfrigkeit, normalerweise während der anfänglichen Dosistitration auf und könnte, vor allem bei älteren Patienten, zu einem vermehrten Auftreten von unfallbedingten Verletzungen (aufgrund von Stürzen) führen. Daher muss Patienten zur Vorsicht geraten werden, bis sie mit den möglichen Wirkungen des Arzneimittels vertraut sind.

Quetiapin ist mit Vorsicht bei Patienten mit bekannten kardiovaskulären oder zerebrovaskulären Erkrankungen oder anderen Störungen, die für Hypotonie anfällig machen, anzuwenden. Quetiapin kann vor allem während der initialen Dosistitration eine orthostatische Hypotonie auslösen, daher ist in solchen Fällen eine Reduzierung der Dosis oder eine langsamere Dosisanpassung in Erwägung zu ziehen. Bei Patienten mit bestehenden kardiovaskulären Erkrankungen kann eine langsamere Dosisanpassung in Betracht gezogen werden.

Krampfanfälle

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

Malignes neuroleptisches Syndrom

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

Schwere Neutropenie und Agranulozytose

Über schwere Neutropenie (Neutrophilenzahl $< 0,5 \times 10^9/l$) wurde in klinischen Studien mit Quetiapin berichtet. Die meisten Fälle von schwerer Neutropenie haben sich innerhalb der ersten Monate nach Beginn der Behandlung mit Quetiapin ereignet. Es gab keine erkennbare Abhängigkeit zur Dosis. In Anwendungsbeobachtungen nach Markteinführung gingen Leukopenien und/oder Neutropenien nach der Beendigung der Therapie mit Quetiapin zurück. Mögliche Risikofaktoren für Neutropenie sind eine vorbestehende niedrige Anzahl weißer Blutkörperchen (White Cell Count – WBC) und Medikamenten-induzierte Neutropenie in der Vorgeschichte. Quetiapin darf Patienten mit einer Neutrophilenzahl von $< 1,0 \times 10^9/l$ nicht weiter verabreicht werden. Patienten müssen auf Zeichen und Symptome einer Infektion beobachtet werden und die Neutrophilenzahl muss verfolgt werden (bis sie $1,5 \times 10^9/l$ übersteigt, siehe Abschnitt 5.1).

Bei Patienten, die mit einer Infektion oder Fieber vorstellig werden, besonders bei Nichtvorhandensein von prädisponierenden Faktoren, ist an Neutropenie zu denken und entsprechende klinische Maßnahmen müssen getroffen werden.

Patienten ist dazu zu raten, das Aufkommen von Anzeichen/Symptomen einhergehend mit Agranulozytose oder Infektionen (wie Fieber, Schwäche, Lethargie oder Halsentzündungen) jederzeit während der Behandlung mit Quetiapin sofort zu melden. Bei solchen Patienten muss sofort die Anzahl der weißen Blutzellen (WBC) sowie die absolute Neutrophilenanzahl (ANC) untersucht werden, besonders wenn keine prädisponierende Faktoren zugrunde liegen.

Wechselwirkungen

Siehe auch Abschnitt 4.5.

Bei gleichzeitiger Einnahme von Quetiapin und stark leberenzyminduzierenden Substanzen wie Carbamazepin oder Phenytoin wird die Plasmakonzentration von Quetiapin erheblich verringert, was die Wirksamkeit der Behandlung mit Quetiapin beeinflussen kann. Bei Patienten, die mit Arzneimitteln behandelt werden, die Leberenzyme induzieren, darf die Behandlung mit Quetiapin nur

begonnen werden, wenn der behandelnde Arzt entscheidet, dass der mögliche Nutzen einer Behandlung mit Quetiapin größer ist als das Risiko des Absetzens des leberenzyminduzierenden Arzneimittels. Es ist wichtig, dass jede Veränderung einer Behandlung mit einem leberenzyminduzierenden Arzneimittel ausschleichend erfolgt und dieses Arzneimittel, falls erforderlich, durch eine nicht leberenzyminduzierende Substanz (z. B. Natriumvalproat) ersetzt wird.

Gewicht

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

Hyperglykämie

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

Lipide

In klinischen Studien mit Quetiapin wurde Zunahmen der Triglyceride, des LDL- und Gesamtcholesterins und Abnahmen des HDL-Cholesterins beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Änderungen der Lipide sind in angemessener Weise klinisch zu behandeln.

QT-Verlängerung

Weder in klinischen Studien noch bei Anwendung gemäß der Fachinformation war Quetiapin mit einer anhaltenden Verlängerung des absoluten QT-Intervalls verbunden. Nach Markteinführung wurden QT-Verlängerungen bei therapeutischen Quetiapindosen (siehe Abschnitt 4.8) und bei Überdosierung (siehe Abschnitt 4.9) berichtet.

Wie bei anderen Antipsychotika ist Vorsicht geboten, wenn Quetiapin bei Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder mit einer QT-Verlängerung in der Familienanamnese verordnet wird. Vorsicht ist auch geboten, wenn Quetiapin entweder mit Arzneimitteln verordnet wird, die bekanntermaßen zu einer Verlängerung des QT-Intervalls führen oder zusammen mit Neuroleptika, insbesondere bei älteren Patienten, Patienten mit kongenitalem QT-Syndrom, schwerer Herzinsuffizienz, Hypertrophie des Herzens, Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie (siehe Abschnitt 4.5).

Kardiomyopathie und Myokarditis

In klinischen Studien und nach Markteinführung wurde über Kardiomyopathie und Myokarditis berichtet, jedoch konnte kein kausaler Zusammenhang hinsichtlich der Einnahme von Quetiapin festgestellt werden. Die Behandlung mit Quetiapin muss bei Patienten mit Verdacht auf Kardiomyopathie oder Myokarditis neu eingeschätzt werden.

Absetzen

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

Ältere Patienten mit Demenz-assoziierten Psychose

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

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

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

Dysphagie

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

Obstipation und intestinale Obstruktion

Obstipation ist ein Risikofaktor für intestinale Obstruktion. Über Obstipation und intestinale Obstruktion in Verbindung mit Quetiapin wurde berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Das beinhaltet Berichte über Todesfälle bei Patienten mit erhöhtem Risiko für intestinale Obstruktion, einschließlich solcher Patienten, welche Begleitmedikamente erhalten, die die Darmmotilität vermindern, und/oder Symptome einer Obstipation berichten. Patienten mit intestinaler Obstruktion/Ileus müssen engmaschig überwacht und intensiv-medizinisch behandelt werden.

Venösen Thromboembolien (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, müssen alle möglichen Risikofaktoren für VTE vor und während der Behandlung mit Quetiapin identifiziert und Präventivmaßnahmen ergriffen werden.

Pankreatitis

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

Zusätzliche Information

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Der Metabolismus von Quetiapin erfolgt über das Cytochrom-P-450(CYP)-System, das vorrangig beteiligte Enzym ist CYP3A4. In einer Interaktionsstudie mit Ketoconazol, einem CYP3A4-Inhibitor, die an gesunden Probanden durchgeführt wurde, bewirkte die gleichzeitige Anwendung von Quetiapin

(Dosierung: 25 mg) eine 5- bis 8-fache Zunahme der AUC des Quetiapins. Aufgrund dieser Ergebnisse ist die gleichzeitige Anwendung von Quetiapin und CYP3A4-Inhibitoren kontraindiziert. Außerdem wird empfohlen, während der Therapie mit Quetiapin keinen Grapefruitsaft zu konsumieren.

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

Nach gleichzeitiger Gabe der Antidepressiva Imipramin (das als CYP 2D6-Hemmer bekannt ist) oder Fluoxetin (das als CYP 3A4- und CYP 2D6-Hemmer bekannt ist) war die Pharmakokinetik von Quetiapin nicht signifikant verändert.

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

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

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

In einer 6-wöchigen, randomisierten Studie mit Lithium und Quetiapin Retardtabletten versus Placebo und Quetiapin Retardtabletten bei erwachsenen Patienten mit akuter Manie wurde bei den Patienten, die zusätzlich Lithium erhielten im Vergleich zu der Gruppe von Patienten, die zusätzlich Placebo erhielten eine höhere Häufigkeit von extrapyramidal-bezogenen Ereignissen (besonders Tremor), Schläfrigkeit und Gewichtszunahme beobachtet (siehe Abschnitt 5.1).

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

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

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Erstes Trimenon

Die moderate Zahl an veröffentlichten Daten zu Schwangerschaften, in denen Quetiapin eingenommen wurde (z.B. zwischen 300-1000 Schwangerschaften), einschließlich individueller Berichte und einiger Beobachtungsstudien, lassen auf kein erhöhtes Risiko für Missbildungen infolge der Behandlung schließen. Basierend auf den verfügbaren Daten kann jedoch keine endgültige Aussage getroffen werden. Tierexperimentelle Untersuchungen ergaben Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Quetiapin ist daher in der Schwangerschaft nur dann anzuwenden, wenn der Nutzen die möglichen Risiken überwiegt.

Drittes Trimenon

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

Stillzeit

Es gibt veröffentlichte Berichte, dass Quetiapin in die Muttermilch übertritt. Die Angaben über das Ausmaß des Übertritts sind jedoch widersprüchlich. Stillenden Müttern ist daher zu raten, während der Behandlung mit Quetiapin nicht zu stillen. Aufgrund des Fehlens zuverlässiger Daten muss, unter Berücksichtigung der jeweiligen Vorteile des Stillens für das Kind und der Behandlung mit Quetiapin für die Frau, entschieden werden, ob das Stillen oder die Quetiapin-Therapie gestoppt werden soll.

Fertilität

Auswirkungen von Quetiapin auf die menschliche Fertilität konnten nicht festgestellt werden. Ein erhöhter Prolaktinspiegel wurde bei Ratten beobachtet, jedoch sind diese Ergebnisse nicht als direkt relevant für den Menschen zu betrachten (siehe Abschnitt 5.3)

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

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

4.8 Nebenwirkungen

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

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 I).

Tabelle 1 Nebenwirkungen in Verbindung mit Quetiapin-Therapie

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$) und sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

System- organklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	Reduzierte Hämoglobi- nwerte ²²	Leukopenie ^{1, 28} Abnahme der neutrophilen Granulo- zyten, Anstieg der eosinophilen Granulo- zyten ²⁷	Thrombozytop- enie, Anämie, Abnahme der Thrombozyten zahl ¹³	Agranulo- zytose ²⁶		Neutropenie ¹
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>			Überempfind- lichkeit (einschließlich allergischer Haut- reaktionen)		Anaphy- laktische Reaktion ⁵	
<i>Endokrine Erkrankungen</i>		Hyper- prolactin- ämie ¹⁵ Abnahme des Gesamt- T4 ²⁴ Abnahme des freien T4 ²⁴ Abnahme des Gesamt- T3 ²⁴ Zunahme des TSH ²⁴	Abnahme des freien T3 ²⁴ Hypothyreose ^{2 1}		Unpassende Sekretion des anti- diuretischen Hormons	
<i>Stoffwechsel und Ernährungs- störungen</i>	Erhöhung der Serum- triglycerid- werte ^{10, 30} Erhöhung des Gesamt- choleste- rins (über- wiegend LDL- Choleste- rin) ^{11,30} Abnahme des HDL- Choleste- rins ^{17,30} Gewichts- zunahme ^{8,3 0}	Appetit- zunahme, Erhöhung des Blutzucker- spiegels auf ein hyper- glykämi- sches Niveau ^{6,30}	Hyponatriämie ¹⁹ Diabetes mellitus ^{1,5}	Meta- bolisches Syndrom ²⁹	Verschlechte- rung eines bereits vorhandenen Diabetes	
<i>Psychiatri- sche Erkrankungen</i>		Abnormale Träume und Alpträume,		Somnambu- lismus und verwandte		

		Suizidgedanken und suizidales Verhalten ²⁰		Reaktionen wie Reden im Schlaf und Schlaf-bezogene Ess-störungen		
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Schwindel ^{4,16} Schläfrigkeit ^{2,16} Kopfschmerzen, extra-pyramidale Symptome ^{1,21}	Dysarthrie	Krampfanfall ¹ Syndrom der unruhigen Beine (Restless-legs-Syndrom) Spätdyskinesie ^{1,5} Synkope ^{4,16}			
<i>Herz-erkrankungen</i>		Tachykardie ⁴ Palpitationen ²³	QT-Verlängerung ^{1,12,18} Bradykardie ³²			
<i>Augen-erkrankungen</i>		Verschwommenes Sehen				
<i>Gefäß-erkrankungen</i>		Ortho-statische Hypotonie ^{4,16}		Venöse Thrombo-embolien ¹		
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>		Dyspnoe ²³	Rhinitis			
<i>Erkrankungen des Gastro-intestinaltrakts</i>	Mund-trockenheit	Obstipation, Dyspepsie, Erbrechen ²⁵	Dysphagie ⁷	Pankreatitis ¹ Darm-verschluss/-Ileus		
<i>Leber- und Gallen-erkrankungen</i>		Serum-alaninamino-transferase (ALT) ³ Anstieg des Gamma-GT Spiegels ³	Anstieg der Serum-aspartat-transaminase (AST) ³	Gelbsucht ⁵ Hepatitis		
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhaut-zellgewebes</i>					Angio-ödemie ⁵ Stevens-Johnson Syndrom ⁵	Toxische epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme
<i>Skelett-muskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen</i>					Rhabdo-myolyse	
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>			Harnretention			
<i>Schwanger-</i>						Entzugs-

<i>schaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen</i>						syndrom bei Neuge- borenen
<i>Erkrankungen der Geschlechts- organe und der Brustdrüse</i>			Sexuelle Störungen	Priapismus, Galaktorrhö, Schwel- lungen der Brüste, Menstrua- tions- störungen		
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreich- ungsort</i>	Absetz- symptome (bei abruptem Absetzen) ¹ , ⁹	Milde Asthenie, periphere Ödeme, Gereiztheit, Pyrexie		Malignes neuro- leptisches Syndrom ¹ Hypothermie		
<i>Unter- suchungen</i>				Erhöhung der Blutkreatin- phospho- kinase ¹⁵		

1. siehe Abschnitt 4.4
2. Es kann gewöhnlich während der ersten zwei Behandlungswochen Somnolenz auftreten, die aber im Allgemeinen bei fortgesetzter Einnahme von Quetiapin vorübergeht.
3. Bei einigen Patienten wurde während der Therapie mit Quetiapin ein asymptomatischer Anstieg (Verschiebung vom Normalwert bis >3x ULN zu irgendeinem Zeitpunkt) der Serumtransaminasen ALT (GPT) und AST (GOT) oder des Gamma-GT-Spiegels beobachtet. Dieser Anstieg war gewöhnlich bei fortgesetzter Behandlung mit Quetiapin reversibel.
4. Wie andere Antipsychotika, die die alpha-1-adrenerge Rezeptoren blockieren, kann Quetiapin besonders während der initialen Dosisanpassung (siehe Abschnitt 4.4) häufig eine orthostatische Hypotonie auslösen, die mit Schwindel, Tachykardie und bei einigen Patienten mit Synkopen einhergeht.
5. Berechnungsgrundlage der Häufigkeit dieser unerwünschten Ereignisse sind Daten der schnellfreisetzen-
Formulierung von Quetiapin nach der Markteinführung.
6. Nüchtern-Blutzuckerspiegel ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l) oder ein nicht-nüchtern-Blutzuckerspiegel ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) in mindestens einem Fall. Über eine Verschlechterung eines bestehenden Diabetes wurde sehr selten berichtet.
7. Eine Erhöhung der Dysphagie-Rate unter Quetiapin im Vergleich zu Placebo wurde nur in klinischen Studien zur bipolaren Depression beobachtet.
8. Basierend auf einer > 7 %-igen Erhöhung des Körpergewichts bezogen auf den Ausgangswert zu Therapiebeginn. Tritt hauptsächlich während der ersten Behandlungswochen bei Erwachsenen auf.
9. In akuten Placebo-kontrollierten Monotherapiestudien mit Bewertung von Symptomen bei Therapiebeendigung, wurden folgende Entzugssymptome am häufigsten beobachtet: Schlaflosigkeit, Übelkeit, Kopfschmerzen, Diarrhö, Erbrechen, Schwindel und Gereiztheit. Die Inzidenz dieser Reaktionen hat eine Woche nach Behandlungsende signifikant nachgelassen.
10. Triglyceride ≥ 200 mg/dl ($\geq 2,258$ mmol/l) (Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren) oder ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,694$ mmol/l) (Patienten im Alter von < 18 Jahren) bei mindestens einem Ereignis.
11. Cholesterin ≥ 240 mg/dl ($\geq 6,2064$ mmol/l) (Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren) oder ≥ 200 mg/dl ($\geq 5,172$ mmol/l) (Patienten im Alter von < 18 Jahren) bei mindestens einem Ereignis. Eine Erhöhung des LDL-Cholesterins von ≥ 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 einem Ereignis
14. Basierend auf Nebenwirkungsberichten aus klinischen Studien über eine Erhöhung der Blutkreatinphosphokinase, die nicht mit einem malignen neuroleptischen Syndrom in Verbindung gebracht wurde.
15. Prolactinspiegel (bei Patienten im Alter von >18 Jahren): > 20 $\mu\text{g/l}$ (>869,56 pmol/l) bei Männern; > 30 $\mu\text{g/l}$ (> 1304,34 pmol/l) bei Frauen zu irgendeiner Zeit.
16. Kann zu Stürzen führen.
17. HDL-Cholesterin: < 40 mg/dl (1,025 mmol/l) bei Männern; <50 mg/dl (1,282 mmol/l) bei Frauen bei mindestens einer Messung.
18. Inzidenz von Patienten mit einer QTc-Verlängerung von < 450 msec zu ≥ 450 msec und einer Erhöhung um ≥ 30 msec: In Placebo-kontrollierten Studien mit Quetiapin waren die mittlere Änderung der QTc-Zeit und die Inzidenz von Patienten mit einer Verlängerung auf einen klinisch relevanten Wert unter Quetiapin und Placebo ähnlich.

19. Verlängerung von > 132 mmol/l zu ≤ 132 mmol/l bei mindestens einem Ereignis
20. Suizidgedanken und suizidales Verhalten wurden während der Quetiapintherapie oder bald nach dem Absetzen der Behandlung berichtet (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).
21. siehe Abschnitt 5.1
22. Verringerung des Hämoglobins auf ≤ 13 g/dl (8,07 mmol/l) bei Männern, ≤ 12 g/dl (7,45 mmol/l) bei Frauen traten bei mindestens einem Ereignis bei 11 % der Quetiapin-Patienten in allen klinischen Studien einschließlich unverblindeten Ausweitungen auf. Bei diesen Patienten betrug die mittlere maximale Verringerung des Hämoglobins zu jeder Zeit -1,50 g/dl.
23. Diese Berichte traten häufig in Zusammenhang mit Tachykardie, Schwindel, orthostatischer Hypotonie und/oder einer zugrundeliegenden Herz- oder Atemwegserkrankung auf.
24. Basierend auf allen Änderungen von einem normalen Ausgangswert zu einem potentiell klinisch relevanten Wert, die zu den verschiedenen Messzeitpunkten nach Bestimmung des Ausgangswertes in allen Studien beobachtet wurden. Änderungen des Gesamt-T4, des freien T4, des Gesamt-T3 und des freien T3 zu irgendeinem Zeitpunkt sind definiert als $< 0,8 \times \text{LLN}$ (pmol/l) und eine Änderung des TSH als > 5 mIU/l.
25. Basierend auf einer erhöhten Anzahl von Fällen mit Erbrechen bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre).
26. Änderung der Neutrophilen von $\geq 1,5 \times 10^9$ /l als Ausgangswert auf $< 0,5 \times 10^9$ /l zu den verschiedenen Messzeitpunkten während der Behandlung.
27. Basierend auf allen Änderungen von einem normalen Ausgangswert zu einem potentiell klinisch relevanten Wert, die in allen Studien nach Bestimmung des Ausgangswertes zu verschiedenen Messzeitpunkten beobachtet wurden. Änderungen der eosinophilen Granulozyten zu irgendeinem Zeitpunkt sind definiert als $> 1 \times 10^9$ Zellen/l.
28. Basierend auf allen Änderungen von einem normalen Ausgangswert zu einem potentiell klinisch relevanten Wert, die zu den verschiedenen Messzeitpunkten nach Bestimmung des Ausgangswertes in allen Studien beobachtet wurden. Änderungen der Leukozyten zu irgendeinem Zeitpunkt sind definiert als $\leq 3 \times 10^9$ Zellen/l.
29. Basierend auf Berichten zur unerwünschten Nebenwirkung des metabolischen Syndroms von allen klinischen Studien mit Quetiapin.
30. Bei manchen Patienten wurde in klinischen Studien eine Verschlechterung von mehr als einem der metabolischen Faktoren Gewicht, Blutzucker und Lipide beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).
31. Siehe Abschnitt 4.6
32. Kann zu Beginn oder kurz nach Beginn der Behandlung auftreten und mit Hypotension und/oder Synkope verbunden sein. Die Häufigkeit basiert auf Nebenwirkungsmeldungen von Bradykardie und ähnlichen Ereignissen in allen klinischen Studien mit Quetiapin.

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 (10 bis 17 Jahre)

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

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

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$) und sehr selten ($< 1/10.000$).

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig
<i>Endokrine Erkrankungen</i>	Erhöhtes Prolaktin ¹	
<i>Stoffwechsel und Ernährungsstörungen</i>	Appetitzunahme	
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Extrapyramidale Symptome ^{3,4}	Synkope
<i>Gefäßerkrankungen</i>	Erhöhter Blutdruck ²	
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>		Rhinitis
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Erbrechen	
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am</i>		Reizbarkeit ³

Verabreichungsort		
-------------------	--	--

1. Prolaktinspiegel (Patienten im Alter von < 18 Jahren): > 20 µg/l (> 869,56 pmol/l) bei Männern; > 26 µg/l (> 1130,428 pmol/l) bei Frauen zu irgendeiner Zeit. Bei weniger als 1 % der Patienten kam es zu einem Anstieg des Prolactinspiegels auf > 100 µg/l.
2. Grundlage hierfür sind Veränderungen auf Werte oberhalb einer klinisch signifikanten Schwelle (nach Kriterien des National Institute of Health) oder eine Zunahme um >20mm Hg beim systolischen bzw. >10 mm Hg beim diastolischen Blutdruck, gemessen zu irgendeinem Zeitpunkt in zwei Placebo-kontrollierten Akutstudien (3-6 Wochen) mit Kindern und Jugendlichen.
3. Anmerkung: Die Häufigkeit ist übereinstimmend mit der bei Erwachsenen beobachteten, 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 direkt über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Symptome

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

Überdosierung kann zu Verlängerung des QT-Intervalls, Krampfanfälle, Status Epilepticus, Rhabdomyolyse, Atemdepression, Harnretention, Verwirrtheit, Delirium und/oder Agitation, Koma und Tod führen.

Patienten mit vorhandenen schweren Herz-Kreislauf-Erkrankungen können ein erhöhtes Risiko für die Überdosierungserscheinungen aufweisen (siehe Abschnitt 4.4, Orthostatische Hypotonie).

Behandlung einer Überdosierung

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

Basierend auf der veröffentlichten Literatur können Patienten mit Delirium, Agitation und eindeutigem anticholinergen Syndrom mit Physostigmin, 1-2mg (unter fortgesetzter EKG Kontrolle) behandelt werden. Wegen der möglichen negativen Wirkung von Physostigmin auf die kardiale Leitfähigkeit wird dies nicht als Standard-Therapie empfohlen. Wenn keine EKG-Abweichungen vorhanden sind, kann Physostigmin verwendet werden. Im Falle von Dysrhythmien, Herzblockaden jedes Grades oder QRS-Erweiterung darf Physostigmin nicht verwendet werden.

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

In Fällen einer Überdosierung von Quetiapin ist eine refraktäre Hypotonie mit angemessenen Methoden zu behandeln, wie z. B. intravenöse Gabe von Flüssigkeiten und/oder sympathomimetischen Wirkstoffen. Die Gabe von Epinephrin und Dopamin ist zu vermeiden, da eine

Stimulation des beta-sympathischen Systems eine Hypotonie aufgrund der von Quetiapin indizierten Blockade des alpha-sympathischen Systems verstärken könnte.

Eine enge medizinische Überwachung ist bis zur Erholung des Patienten fortzusetzen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Quetiapin ist eine atypische antipsychotisch wirksame Substanz. Quetiapin und der aktive menschliche Plasmametabolit N-Desalkylquetiapin interagieren mit einem breiten Spektrum von Neurotransmitterrezeptoren. Quetiapin und N-Desalkylquetiapin besitzen Affinität zu zerebralen serotonergen (5HT₂)- und dopaminergen D₁- und D₂-Rezeptoren. Es wird angenommen, dass diese Kombination eines Rezeptorantagonismus mit höherer Selektivität für 5HT₂- verglichen mit D₂-Rezeptoren für die klinischen antipsychotischen Eigenschaften und das gering ausgeprägte extrapyramidalmotorische Nebenwirkungsprofil (EPS) von Quetiapin im Vergleich zu typischen Antipsychotika mitverantwortlich ist. Zusätzlich besitzt N-Desalkylquetiapin eine hohe Affinität zu dem Norepinephrin-Transporter (NET). Quetiapin und N-Desalkylquetiapin haben auch eine hohe Affinität zu histaminergen und alpha-1-adrenergen Rezeptoren und eine mäßige Affinität zu alpha-2-adrenergen und serotonergen 5HT_{1A}- Rezeptoren. Quetiapin hat jedoch keine nennenswerte Affinität zu Muskarin- oder Benzodiazepinrezeptoren.

Pharmakodynamische Effekte

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

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

Klinische Wirksamkeit

Schizophrenie

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

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

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

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

Bipolare Störungen

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

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

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

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

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

In einer 6-wöchigen, randomisierten Studie mit Lithium und Quetiapin Retardtabletten versus Placebo und Quetiapin Retardtabletten mit erwachsenen Patienten mit akuter Manie betrug die Differenz der

mittleren Verbesserung des YMRS-Wertes (*Young Mania Rating Scale*) zwischen der Lithium-*Add-on*-Gruppe und der Placebo-*Add-on*-Gruppe 2,8 Punkte. Die Differenz des prozentualen Anteils der Responder (definiert als 50%ige Verbesserung in Bezug auf den YMRS-Ausgangswert) betrug 11 % (79 % in der Lithium-*Add-on*-Gruppe versus 68 % in der Placebo-*Add-on*-Gruppe).

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

Depressive Episoden (Episoden einer Major Depression)

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

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

Die folgenden Studien wurden zur Behandlung mit Quetiapin Retardtabletten als Monotherapie durchgeführt, allerdings 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 Episoden (Episoden einer Major Depression) zeigten tägliche Dosen von 50 mg, 150 mg und 300 mg, dass Quetiapin Retardtabletten bei der Verringerung depressiver Symptome besser wirkt als Placebo. Dies wurde als Verbesserung der Gesamtpunktzahl auf der Montgomery-Åsberg Depression Rating Skala (MADRS) ermittelt (mittlerer Unterschied gegenüber Placebo von 2-4 Punkten).

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

In einer Kurzzeitstudie (9 Wochen) mit nicht-dementen älteren Patienten (im Alter von 66 bis 89 Jahren) zeigte Quetiapin Retardtabletten in flexibler Dosierung mit Tagesdosen im Bereich zwischen 50 mg und 300 mg gegenüber Placebo bei der Verringerung depressiver Symptome eine bessere Wirksamkeit, die als Verbesserung der MADRS Gesamtpunktzahl ermittelt wurde (mittlerer Unterschied gegenüber Placebo -7,54). In dieser Studie erhielten Patienten, die in die Behandlungsgruppe mit Quetiapin Retardtabletten randomisiert wurden, eine Tagesdosis von 50 mg am 1. bis 3. Tag, die Tagesdosis konnte am 4. Tag auf 100 mg/Tag erhöht werden, am 8. Tag auf 150 mg/Tag und abhängig von klinischem Ansprechen und Verträglichkeit auf bis zu maximal 300

mg/Tag. Die mittlere Quetiapin Retardtabletten -Tagesdosis betrug 160 mg. Bis auf die Inzidenz extrapyramidalmotorischer Symptome (siehe Abschnitt 4.8 und „Klinische Unbedenklichkeit“ unten) war die Verträglichkeit einer einmal täglichen Verabreichung von Quetiapin Retardtabletten bei älteren Patienten und bei Erwachsenen (im Alter von 18 bis 65 Jahren) vergleichbar. Der Anteil der randomisierten Patienten über 75 Jahre betrug 19 %.

Klinische Sicherheit

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

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

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

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

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

Ausgangswert für neutrophilen Granulozyten $\geq 1,5 \times 10^9/l$ lag die Inzidenz für das Auftreten von wenigstens einem Ereignis mit einer Abnahme der neutrophilen Granulozyten auf einen Wert kleiner $1,5 \times 10^9/l$ bei 2,9 % und auf einen Wert kleiner $0,5 \times 10^9/l$ bei 0,21 % bei Patienten unter Quetiapin-Behandlung.

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

Katarakt / Linsentrübung

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

Kinder und Jugendliche (10 bis 17 Jahre)

Klinische Wirksamkeit

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

In der Maniestudie betrug die Differenz der mittleren Veränderung gegenüber den Ausgangswerten im YMRS Gesamtscore (Wirkstoff minus Placebo) -5,21 für Quetiapin 400 mg/Tag und -6,56 für Quetiapin 600 mg/Tag. Die jeweilige Responderrate (YMRS Verbesserung ≥ 50 %) betrug 64 % bei Quetiapin 400 mg/Tag, 58 % bei 600 mg/Tag und 37 % im Placeboarm.

In der Schizophreniestudie betrug die Differenz der mittleren Veränderung gegenüber den Ausgangswerten im PANSS Gesamtscore (Wirkstoff minus Placebo) -8,16 für Quetiapin 400 mg/Tag und -9,29 für Quetiapin 800 mg/Tag. Hinsichtlich des Anteils der Patienten, bei denen ein Ansprechen auf die Therapie erreicht wurde, war bei Behandlung mit Quetiapin weder die niedrige Dosis (400 mg/Tag) noch das hohe Dosisschema (800 mg/Tag) gegenüber Placebo überlegen. Ein Ansprechen auf die Therapie wurde als Verringerung des PANSS Gesamtscore um $\geq 30\%$ 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 Monotherapie-Kurzzeitstudie mit Seroquel XR bei Kindern und jugendlichen Patienten (10 bis 17 Jahre alt) mit bipolarer Depression wurde keine Wirksamkeit gezeigt.

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

Klinische Sicherheit

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

Langzeitsicherheit

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption:

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

Die Pharmakokinetik von Quetiapin und N-Desalkylquetiapin ist linear und proportional zur Dosis für Dosen bis zu 800 mg, 1x 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 angewendetem, schnellfreisetzenden Quetiapinhemifumarat (Quetiapin Filmtabletten) vergleicht. Wird Quetiapin Retardtabletten mit Quetiapin Filmtabletten verglichen, so ist die AUC des Metaboliten N-Desalkylquetiapin 18 % niedriger.

In einer Studie zur Untersuchung der Effekte von Nahrung auf die Bioverfügbarkeit von Quetiapin zeigte sich für Quetiapin Retardtabletten, dass eine sehr fetthaltige Mahlzeit statistisch signifikante Erhöhungen von 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 %.

Metabolismus:

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 CYP 3A4 für den Metabolismus von Quetiapin über das Cytochrom-P-450-System verantwortlich ist. N-Desalkylquetiapin wird primär über CYP 3A4 gebildet und abgebaut.

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

Elimination:

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

Spezielle Patientengruppen

Geschlecht:

Die Pharmakokinetik von Quetiapin ist bei Männern und Frauen gleich.

Ältere Menschen:

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

Nierenfunktionsstörungen:

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

Leberfunktionsstörungen:

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

Kinder und Jugendliche (10 bis 17 Jahre)

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

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

Bei einer embryofötalen Toxizitätsstudie an Kaninchen war die fötale Inzidenz einer Carpal/Tarsal-Flexur erhöht. Zu diesem Effekt kam es bei Vorhandensein von offenkundigen Auswirkungen auf den mütterlichen Organismus wie eine verminderte Gewichtszunahme. Dieser Effekt wurde offensichtlich bei mütterlicher Exposition mit Dosen, die ein 4-faches höher waren als die maximale therapeutische Dosis beim Menschen. Die Relevanz dieser Entdeckung für den Menschen ist unbekannt.

Bei einer Fruchtbarkeitsstudie an Ratten kam es zu einer marginalen Reduktion der männlichen Fertilität und zu Pseudoschwangerschaften. Ausgedehnte Perioden von Diestrus, vermehrte prekoitale Intervalle und eine verminderte Trächtigkeitsrate wurden beobachtet. Diese Effekte hängen mit erhöhten Prolaktinspiegeln zusammen und sind nicht unmittelbar relevant für Menschen aufgrund der Spezies-spezifischen Unterschiede der hormonellen Kontrolle der Reproduktion.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kern:

Hypromellose 2910
Hypromellose 2208
Mikrokristalline Cellulose
Natriumcitrat wasserfrei
Magnesiumstearat

Überzug:

Titandioxid (E171)
Hypromellose 2910
Macrogol 400
Polysorbat 80
Eisenoxid gelb (E172) (nur 50 mg, 200 mg, 300 mg)
Eisenoxid rot (E172) (nur 50 mg, 200 mg, 300 mg)
Eisenoxid schwarz (E172) (nur 50 mg, 300 mg)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aclar-Aluminium Blisterpackungen und 50 ml oder 75 ml weiße undurchsichtige HDPE-Flaschen mit weißen, undurchsichtigen PP-Verschlüssen mit Trocknungsmittel.

-PVC/Aclar-Aluminium Blisterpackungen in Kartons zu

50 mg: 10, 10x1 (perforierte Einzeldosis-Blisterpackung) 20, 30, 30x1 (perforierte Einzeldosis-Blisterpackungen), 50, 56 (Kalenderpackung), 60, 60x1 (perforierte Einzeldosis-Blisterpackung), 90 oder 100 Retardtabletten

150 mg: 10, 20, 30, 30x1 (perforierte Einzeldosis-Blisterpackung), 50, 56 (Kalenderpackung), 60, 60x1 (perforierte Einzeldosis-Blisterpackung), 90, oder 100 Retardtabletten

200 mg: 10, 10x1 (perforierte Einzeldosis-Blisterpackung), 20, 30, 30x1 (perforierte Einzeldosis-Blisterpackung), 50, 56 (Kalenderpackung), 60, 60x1 (perforierte Einzeldosis-Blisterpackung), 90, 100 oder 100x1 (perforierte Einzeldosis-Blisterpackung) Retardtabletten

300 mg: 10, 10x1 (perforierte Einzeldosis-Blisterpackung), 20, 30, 30x1 (perforierte Einzeldosis-Blisterpackung), 50, 56 (Kalenderpackung), 60, 60x1 (perforierte Einzeldosis-Blisterpackung), 90, 100 oder 100x1 (perforierte Einzeldosis-Blisterpackung) Retardtabletten

400 mg: 10, 10x1 (perforierte Einzeldosis-Blisterpackung), 20, 30, 30x1 (perforierte Einzeldosis-Blisterpackung), 50, 56 (Kalenderpackung), 60, 60x1 (perforierte Einzeldosis-Blisterpackung), 90, 100 oder 100x1 (perforierte Einzeldosis-Blisterpackung) Retardtabletten

-HDPE-Flaschen enthalten 60 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Albert-Schweitzer-Gasse 3
1140 Wien
Tel.: +43/1/97007-0
Fax: +43/1/97007-66
e-mail: info@ratiopharm.at

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Z.Nr.: Quetiapin ratiopharm GmbH 50 mg Retardtabletten:
Z.Nr.: Quetiapin ratiopharm GmbH 150 mg Retardtabletten:
Z.Nr.: Quetiapin ratiopharm GmbH 200 mg Retardtabletten:
Z.Nr.: Quetiapin ratiopharm GmbH 300 mg Retardtabletten:
Z.Nr.: Quetiapin ratiopharm GmbH 400 mg Retardtabletten:

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

11/2014

REZEPTPFLICHT/ APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.