

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Quetiapin - 1 A Pharma 25 mg Filmtabletten
Quetiapin - 1 A Pharma 50 mg Filmtabletten
Quetiapin - 1 A Pharma 100 mg Filmtabletten
Quetiapin - 1 A Pharma 150 mg Filmtabletten
Quetiapin - 1 A Pharma 200 mg Filmtabletten
Quetiapin - 1 A Pharma 300 mg Filmtabletten
Quetiapin - 1 A Pharma 400 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Quetiapin - 1 A Pharma 25 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 25 mg Quetiapin (als Fumarat).
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede Filmtablette enthält 16,05 mg Lactose (als Monohydrat).

Quetiapin - 1 A Pharma 50 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 50 mg Quetiapin (als Fumarat).
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede Filmtablette enthält 32,08 mg Lactose (als Monohydrat).

Quetiapin - 1 A Pharma 100 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 100 mg Quetiapin (als Fumarat).
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede Filmtablette enthält 21,68 mg Lactose (als Monohydrat).

Quetiapin - 1 A Pharma 150 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 150 mg Quetiapin (als Fumarat).
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede Filmtablette enthält 32,56 mg Lactose (als Monohydrat).

Quetiapin - 1 A Pharma 200 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 200 mg Quetiapin (als Fumarat).
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede Filmtablette enthält 43,44 mg Lactose (als Monohydrat).

Quetiapin - 1 A Pharma 300 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 300 mg Quetiapin (als Fumarat).
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede Filmtablette enthält 65,16 mg Lactose (als Monohydrat).

Quetiapin - 1 A Pharma 400 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 400 mg Quetiapin (als Fumarat).
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede Filmtablette enthält 86,88 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Quetiapin - 1 A Pharma 25 mg Filmtabletten
Lachsrosafarbene, runde (6,0 mm Durchmesser) Filmtabletten.

Quetiapin - 1 A Pharma 50 mg Filmtabletten

Pfirsichfarbene, ovale (11 mm lange und 5,6 mm breite) Filmtabletten mit einer Bruchkerbe auf beiden Seiten.
Die Tablette kann in zwei gleiche Dosen geteilt werden.

Quetiapin - 1 A Pharma 100 mg Filmtabletten

Gelbe, runde (8,8 mm Durchmesser) Filmtabletten mit Bruchkerbe auf einer Seite.
Die Tablette kann in vier gleiche Dosen geteilt werden.

Quetiapin - 1 A Pharma 150 mg Filmtabletten

Cremefarbene, runde (10,5 mm Durchmesser) Filmtabletten mit Bruchkerbe auf einer Seite.
Die Tablette kann in zwei gleiche Dosen geteilt werden.

Quetiapin - 1 A Pharma 200 mg Filmtabletten

Weiß, runde (11,5 mm Durchmesser) Filmtabletten mit Bruchkerbe auf einer Seite.
Die Tablette kann in vier gleiche Dosen geteilt werden.

Quetiapin - 1 A Pharma 300 mg Filmtabletten

Weiß, ovale (18 mm Länge und 8,8 mm Breite) Filmtabletten mit Bruchkerbe auf beiden Seiten.
Die Tablette kann in zwei gleiche Dosen geteilt werden.

Quetiapin - 1 A Pharma 400 mg Filmtabletten

Weiß, runde (15,5 mm Durchmesser) Filmtabletten mit Bruchkerbe auf einer Seite.
Die Tablette kann in vier gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Quetiapin ist indiziert zur:

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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

Erwachsene

Zur Behandlung der Schizophrenie

Zur Behandlung der Schizophrenie sollte Quetiapin - 1 A Pharma 2-mal täglich eingenommen werden.
Die Tagesgesamtdosis für die ersten 4 Behandlungstage ist 50 mg (1. Tag), 100 mg (2. Tag), 200 mg (3. Tag) und 300 mg (4. Tag).

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

Zur Behandlung von mäßigen bis schweren manischen Episoden bei bipolarer Störung

Zur Behandlung manischer Episoden im Zusammenhang mit bipolaren Störungen sollte Quetiapin - 1 A Pharma 2-mal täglich eingenommen werden. Die Tagesgesamtdosis für die ersten 4 Tage ist 100 mg (1. Tag), 200 mg (2. Tag), 300 mg (3. Tag) und 400 mg (4. Tag).

Weitere Dosisanpassungen bis zur Tagesdosis von 800 mg Quetiapin am 6. Tag sollten in Schritten nicht größer als 200 mg pro Tag erfolgen.

Die Dosis kann je nach individuellem Ansprechen des Patienten und der Verträglichkeit zwischen 200 mg und 800 mg Quetiapin pro Tag liegen. Die üblich wirksame Dosis liegt zwischen 400 mg und 800 mg pro Tag.

Zur Behandlung von schweren depressiven Episoden bei bipolarer Störung

Quetiapin - 1 A Pharma sollte 1-mal täglich vor dem Schlafengehen eingenommen werden. Die Tagesgesamtdosis für die ersten 4 Tage 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 zur Akutbehandlung der bipolaren Störung angesprochen haben, die Behandlung mit gleicher Dosis fortsetzen. Die Dosis kann an das individuelle Ansprechen des Patienten und die Verträglichkeit im Bereich von 300 mg und 800 mg pro Tag bei 2-mal täglicher Gabe angepasst werden. Es ist wichtig, dass die niedrigste wirksame Dosis zur Erhaltungstherapie angewendet wird.

Ältere Patienten

Bei der Behandlung älterer Patienten mit Quetiapin - 1 A Pharma ist, wie bei anderen Antipsychotika, vor allem in der initialen Behandlungsphase Vorsicht geboten. Je nach individuellem Ansprechen des Patienten und der Verträglichkeit kann es erforderlich sein, die Dosisanpassung langsamer vorzunehmen und eine geringere therapeutische Tagesdosis zu wählen als bei jüngeren Patienten. Bei älteren Patienten war die mittlere Plasmaclearance von Quetiapin im Vergleich zu den jüngeren Patienten um etwa 30-50 % niedriger.

Die Wirksamkeit und Sicherheit wurden bei Patienten über 65 Jahren mit depressiven Episoden im Rahmen einer bipolaren Störung nicht beurteilt.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Eine Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist nicht erforderlich.

Eingeschränkte Leberfunktion

Quetiapin wird extensiv in der Leber metabolisiert. Daher sollte Quetiapin bei Patienten mit bekannter eingeschränkter Leberfunktion vor allem in der initialen Behandlungsphase mit Vorsicht angewendet werden. Bei Patienten mit bekannter eingeschränkter Leberfunktion sollte die Anfangsdosis 25 mg pro Tag betragen. Je nach individuellem Ansprechen des Patienten und der Verträglichkeit sollte die Dosis täglich schrittweise um 25-50 mg pro Tag bis zum Erreichen der wirksamen Dosis gesteigert werden.

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Quetiapin kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Kinder und Jugendliche

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 in 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 placebokontrollierten 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 extrapyramidalen Symptome (EPS) im Vergleich zu Placebo (siehe Abschnitt 4.8).

Suizid/Suizidgedanken oder klinische Verschlechterung

Depression bei bipolaren Störungen 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 daher 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 -versuchen erhöht. Sie sollten daher während der Behandlung besonders sorgfältig überwacht werden. Eine Metaanalyse von placebokontrollierten klinischen Studien zur Anwendung von Antidepressiva bei Erwachsenen mit psychiatrischen Störungen zeigte für Patienten unter 25 Jahren, die 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 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 sind zudem auf die Notwendigkeit hinzuweisen, unverzüglich ärztlichen Rat einholen, wenn derartige Symptome auftreten.

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

Risiko für den Stoffwechsel

Angesichts des in klinischen Studien beobachteten Risikos für die Verschlechterung des Stoffwechselprofils, einschließlich Änderungen des Gewichts, des Blutzuckerspiegels (siehe Hyperglykämie) und der Lipide, sollten die

Stoffwechselparameter der Patienten zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns bewertet und Änderungen dieser Parameter während der Behandlung regelmäßig kontrolliert werden. Verschlechterungen dieser Parameter sollten klinisch entsprechend behandelt werden (siehe auch Abschnitt 4.8).

Extrapyramidale Symptome

In placebokontrollierten klinischen Studien zeigte Quetiapin bei erwachsenen Patienten, die aufgrund schwerer depressiver Episoden bei bipolarer Störung 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 zwanghaftem 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 traten die Symptome normalerweise innerhalb der ersten drei Behandlungstage auf und waren überwiegend von leichter bis mittelschwerer Intensität.

Patienten, die unter Somnolenz mit hoher Intensität leiden, sollten engermaschiger 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 kardiovaskulären Grunderkrankungen.

Schlafapnoe-Syndrom

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

Krampfanfälle

In kontrollierten klinischen 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 einer 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 geeignete medizinische Behandlung eingeleitet werden.

Serotoninsyndrom

Die gleichzeitige Anwendung von Quetiapin - 1 A Pharma 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, sollte in Abhängigkeit vom Schweregrad der Symptome eine Dosisverringering 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 eine Neutropenie sind eine vorbestehende niedrige Anzahl weißer Blutzellen (*white blood cell count* - WBC) sowie arzneimittelinduzierte 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 (muskarinische) Wirkungen

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

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 vorangehende 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 allen 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 Antipsychotika, insbesondere bei älteren Patienten, Patienten mit kongenitalem QT-Syndrom, dekompenzierter 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.

Schwere kutane Nebenwirkungen

Während der Anwendung von Quetiapin wurde sehr selten über schwere kutane Nebenwirkungen (*severe cutaneous adverse reactions*, SCARs), einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxisch-epidermaler Nekrolyse (TEN), akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP), Erythema multiforme (EM) und Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), berichtet, die lebensbedrohlich oder tödlich sein können.

SCARs zeigen sich häufig mit einem oder mehreren der folgenden Symptome: starker kutaner Ausschlag, der mit Juckreiz oder mit Pusteln einhergehen kann, exfoliative Dermatitis, Fieber, Lymphadenopathie und möglicherweise Eosinophilie oder Neutrophilie. Die meisten dieser Reaktionen traten innerhalb von 4 Wochen nach Beginn der Quetiapin-Therapie auf, einige DRESS-Reaktionen traten innerhalb von 6 Wochen nach Beginn der Quetiapin-Therapie auf. Wenn Anzeichen und Symptome auftreten, die auf diese schweren Hautreaktionen hinweisen, sollte Quetiapin sofort abgesetzt werden und eine alternative Behandlung in Betracht gezogen werden.

Absetzen

Akute Absetzsymptome wie Schlaflosigkeit, Übelkeit, Kopfschmerzen, Durchfall, Erbrechen, Schwindel und Reizbarkeit wurden nach einem abrupten Absetzen von Quetiapin beschrieben. Ein ausschleichendes Absetzen über einen Zeitraum von mindestens 1-2 Wochen wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.8).

Ältere Patienten mit demenzassoziierte Psychose

Quetiapin ist nicht für die Behandlung von Patienten mit demenzassoziierte Psychose zugelassen.

In randomisierten placebokontrollierten klinischen Studien mit an Demenz erkrankten Patienten, die mit einigen atypischen Antipsychotika behandelt wurden, wurde ein etwa um das 3-fache erhöhtes 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 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 demenzassoziierten Psychose ein erhöhtes Risiko von Todesfällen im Vergleich zur Placebogruppe haben. In zwei 10-wöchigen placebokontrollierten Quetiapin-Studien bei der gleichen Patientenpopulation (n=710; Durchschnittsalter: 83 Jahre; Bereich: 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 entsprechen.

Ältere Patienten mit Morbus Parkinson oder Parkinsonismus

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

Dysphagie

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

Obstipation und Darmverschluss

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

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 im 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 Informationen

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 Woche 3.

Fehlgebrauch und Missbrauch

Über Fälle von Fehlgebrauch und Missbrauch wurde berichtet. Quetiapin sollte mit Vorsicht, bei Patienten mit bekanntem Alkohol- oder Drogenmissbrauch in der Vorgeschichte, verschrieben werden.

Quetiapin - 1 A Pharma enthält Natrium

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

Quetiapin - 1 A Pharma enthält Lactose

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In Anbetracht seiner primären Wirkungen auf das zentrale Nervensystem sollte Quetiapin mit Vorsicht in Kombination mit anderen zentral wirksamen Arzneimitteln und Alkohol angewendet werden.

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

Cytochrom-P450-3A4 (CYP3A4) ist das Enzym, das hauptsächlich für den Metabolismus von Quetiapin über das Cytochrom-P450-(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 8-fache Zunahme der AUC des Quetiapins. Aufgrund dieser Ergebnisse ist die gleichzeitige Anwendung von Quetiapin und CYP3A4-Inhibitoren kontraindiziert. Während der Therapie mit Quetiapin 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 Clearance von Quetiapin. 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 Wechselwirkung kann es zu erniedrigten Plasmakonzentrationen kommen, was die Wirksamkeit der Behandlung mit Quetiapin beeinflussen kann. Die gleichzeitige Anwendung von Quetiapin und Phenytoin (ein weiterer mikrosomaler Enzyminduktor) führte zu einem deutlichen Anstieg der Quetiapin-Clearance um etwa 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 Leberenzyminduktors. Es ist wichtig, dass jede Veränderung der Leberenzyminduktoren ausschleichend erfolgt und dieses Arzneimittel, falls erforderlich, durch eine nicht leberenzyminduzierende Substanz (z. B. Natriumvalproat) ersetzt wird (siehe auch Abschnitt 4.4).

Die Pharmakokinetik von Quetiapin war nach gleichzeitiger Gabe der Antidepressiva Imipramin (ein bekannter CYP2D6-Inhibitor) bzw. Fluoxetin (ein bekannter CYP3A4- und CYP2D6-Inhibitor) nicht signifikant verändert.

Die Pharmakokinetik von Quetiapin war nach gleichzeitiger Gabe der Antipsychotika Risperidon oder Haloperidol nicht signifikant verändert. Die gleichzeitige Anwendung von Quetiapin und Thioridazin führte zu einem Anstieg der Clearance von Quetiapin um etwa 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 Ereignisse 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 Symptome und/oder Entzugserscheinungen, deren Schwere und Dauer nach der Entbindung variieren können. Es gab 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 abzubrechen 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 Fruchtbarkeit bei Menschen wurden nicht untersucht. Bei Ratten wurde ein Einfluss bezogen auf erhöhte Prolaktinspiegel festgestellt, 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 der primären Wirkung auf das zentrale Nervensystem kann Quetiapin Tätigkeiten, die Aufmerksamkeit erfordern, beeinträchtigen. Daher sollte Patienten vom Autofahren oder dem Bedienen von Maschinen abgeraten werden, bis das individuelle 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.

Übersicht der Nebenwirkungen

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

Nebenwirkungen in Zusammenhang mit einer Quetiapin-Therapie

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben 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 $< 1/1.000$)
Sehr selten	($< 1/10.000$)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr häufig:

- erniedrigte Hämoglobinwerte ²²

Häufig:

- Leukopenie ^{1, 28}
- Verringerung der neutrophilen Granulozyten
- Eosinophilie ²⁷

Gelegentlich:

- Thrombozytopenie
- Neutropenie ¹
- Anämie
- Verringerung der Blutplättchenzahl ¹³

Selten:

- Agranulozytose ²⁶

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich:

- Überempfindlichkeit (einschließlich allergische Hautreaktionen)

Sehr selten:

- anaphylaktische Reaktionen ⁵

Endokrine Erkrankungen

Häufig:

- Hyperprolaktinämie ¹⁵
- Abnahme des Gesamt-T₄ ²⁴
- Abnahme des freien T₄ ²⁴
- Abnahme des Gesamt-T₃ ²⁴
- Zunahme des TSH ²⁴

Gelegentlich:

- Abnahme des freien T₃ ²⁴
- Hypothyreose ²¹

Sehr selten:

- unangemessene Sekretion des antidiuretischen Hormons

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr häufig:

- Erhöhung der Serumtriglyceridspiegel ^{10, 30}
- Erhöhung des Gesamtcholesterins (überwiegend LDL) ^{11, 30}
- Abnahme des HDL-Cholesterins ^{17, 30}
- Gewichtszunahme ^{8, 30}

Häufig:

- gesteigerter Appetit
- Erhöhung des Blutzuckerspiegels auf hyperglykämische Werte ^{6, 30}

Gelegentlich:

- Hyponatriämie ¹⁹
- Diabetes mellitus ^{1, 5}
- Verschlimmerung eines vorbestehenden Diabetes

Selten:

- metabolisches Syndrom ²⁹

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig:

- anormale Träume und Alpträume
- Suizidgedanken und suizidales Verhalten ²⁰

Selten:

- Somnambulismus und verwandte Reaktionen wie Reden im Schlaf und schlafbezogene Essstörungen

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig:

- Schwindel ^{4, 16}
- Somnolenz ^{2, 16}
- Kopfschmerzen
- extrapyramidale Symptome ^{1, 21}

Häufig:

- Dysarthrie

Gelegentlich:

- Krampfanfälle ¹
- Syndrom der unruhigen Beine (Restless Legs Syndrom)
- Spätdyskinesie ^{1, 5}
- Synkope ^{4, 16}
- Verwirrheitszustand

Augenerkrankungen

Häufig:

- Verschwommensehen

Herzerkrankungen

Häufig:

- Tachykardie ⁴
- Palpitationen ²³

Gelegentlich:

- QT-Verlängerung ^{1, 12, 18}
- Bradykardie ³²

Nicht bekannt:

- Kardiomyopathie, Myokarditis

Gefäßerkrankungen

Häufig:

- orthostatische Hypotonie ^{4, 16}

Selten:

- venöse Thromboembolien ¹

Nicht bekannt:

- Schlaganfall ³³

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig:

- Dyspnoe ²³

Gelegentlich:

- Rhinitis

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig:

- Mundtrockenheit

Häufig:

- Obstipation
- Dyspepsie
- Erbrechen ²⁵

Gelegentlich:

- Dysphagie ⁷

Selten:

- Pankreatitis ¹
- Darmverschluss/Ileus

Leber- und Gallenerkrankungen

Häufig:

- Erhöhung der Serum-Alaninaminotransferasen (ALT) ³
- Erhöhung der Gamma-GT Spiegel ³

Gelegentlich:

- Erhöhung der Serum-Aspartattransaminasen (AST) ³

Selten:

- Gelbsucht ⁵
- Hepatitis

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr selten:

- Angioödem ⁵
- Stevens-Johnson-Syndrom ⁵

Nicht bekannt:

- toxische epidermale Nekrolyse
- Erythema multiforme
- akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)
- Arzneimittellexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)
- kutane Vaskulitis

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Sehr selten:

- Rhabdomyolyse

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich:

- Harnretention

Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen

Nicht bekannt:

- Arzneimittelentzugssyndrom des Neugeborenen ³¹

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich:

- sexuelle Dysfunktion

Selten:

- Priapismus
- Galaktorrhö
- Schwellung der Brust
- Menstruationsstörungen

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig:

- Absetzsymptome (beim Beenden der Behandlung) ^{1, 9}

Häufig:

- leichte Asthenie

- periphere Ödeme
- Gereiztheit
- Pyrexie

Selten:

- malignes neuroleptisches Syndrom ¹
- Hypothermie

Untersuchungen

Selten:

- Erhöhung der Blutkreatinphosphokinase ¹⁴

¹ Siehe Abschnitt 4.4

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

³ Bei einigen Patienten wurde 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 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-adrenergen Rezeptoren blockieren, kann Quetiapin besonders während der initialen Dosisanpassung (siehe Abschnitt 4.4) häufig eine orthostatische Hypotonie auslösen, die mit Schwindelgefühl, Tachykardie und bei einigen Patienten mit Synkopen einhergeht (siehe Abschnitt 4.4).

⁵ Berechnungsgrundlage der Häufigkeit dieser unerwünschten Ereignisse ist die „post-marketing“-Datenbank.

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

⁷ Eine Erhöhung der Dysphagie-Rate unter Quetiapin im Vergleich zu Placebo wurde nur in klinischen Studien zur bipolaren Depression beobachtet.

⁸ Basierend auf einer $> 7\%$ igen Erhöhung des Körpergewichts bezogen auf den Ausgangswert zu Therapiebeginn. Tritt vorwiegend bei Erwachsenen in den ersten Behandlungswochen auf.

⁹ In akut placebokontrollierten Monotherapiestudien mit Bewertung von Symptomen bei Therapiebeendigung, wurden die folgenden Absetzsymptome am häufigsten beobachtet: Schlaflosigkeit, Übelkeit, Kopfschmerzen, Diarrhö, Erbrechen, Schwindel und Gereiztheit. Die Inzidenz dieser Reaktionen hat 1 Woche nach Behandlungsende signifikant nachgelassen.

¹⁰ Triglyceride ≥ 200 mg/dl ($\geq 2,258$ mmol/l) (Patienten ≥ 18 Jahre) oder ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,694$ mmol/l) (Patienten < 18 Jahre) bei mindestens einem Ereignis.

¹¹ Cholesterin ≥ 240 mg/dl ($\geq 6,2064$ mmol/l) (Patienten ≥ 18 Jahre) oder ≥ 200 mg/dl ($\geq 5,172$ mmol/l) (Patienten < 18 Jahre) bei mindestens einem Ereignis. Eine Erhöhung des LDL-Cholesterins um ≥ 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 wenigstens einem Ereignis.

¹⁴ Basierend auf Nebenwirkungsberichten aus klinischen Studien über eine Erhöhung der Blutkreatinphosphokinase, die nicht mit einem malignen neuroleptischen Syndrom in Verbindung gebracht wurde.

¹⁵ Prolaktinspiegel (Patienten > 18 Jahre): > 20 $\mu\text{g/l}$ ($> 869,56$ 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 allen Messungen.

¹⁸ Inzidenz von Patienten mit einer QTc-Verlängerung von < 450 ms zu ≥ 450 ms und einer Erhöhung um ≥ 30 ms: In placebokontrollierten Studien mit Quetiapin waren die mittlere Änderung der QTc-Zeit und die Inzidenz von Patienten mit einer Verlängerung auf einen klinisch relevanten Wert unter Quetiapin und Placebo ähnlich.

¹⁹ Änderung von > 132 mmol/l auf ≤ 132 mmol/l bei mindestens einer Messung.

²⁰ Es wurde über Fälle von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten während einer Therapie mit Quetiapin oder kurz nach Beendigung der Therapie berichtet (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

²¹ Siehe Abschnitt 5.1.

²² Bei 11 % aller in klinischen Studien (einschließlich der Studien mit der Möglichkeit einer offenen Anschlussbehandlung „open label extension“) mit Quetiapin behandelten Patienten wurde zu mindestens einem Messzeitpunkt eine Abnahme des Hämoglobins auf ≤ 13 g/dl ($8,07$ mmol/l) bei Männern und auf ≤ 12 g/dl ($7,45$ mmol/l) bei Frauen beobachtet. Bei diesen Patienten betrug die zu den verschiedenen Messzeitpunkten bestimmte mittlere Abnahme des Hämoglobins maximal $1,50$ g/dl.

²³ Diese Berichte traten häufig in Zusammenhang mit Tachykardie, Schwindel, orthostatischer Hypotonie und/oder einer zugrunde liegenden 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-T₄, des freien T₄, des Gesamt-T₃ und des freien T₃ sind zu jeder Zeit definiert als $< 0,8 \times \text{LLN}$ (pmol/L) und eine Änderung des TSH als > 5 mIU/L.

²⁵ Basierend auf einer erhöhten Anzahl von Fällen mit Erbrechen bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre).

²⁶ Basierend auf Änderung der neutrophilen Granulozyten von $\geq 1,5 \times 10^9/l$ als Ausgangswert auf $< 0,5 \times 10^9/l$ zu den verschiedenen Messzeitpunkten während der Behandlung und basierend auf Patienten mit schwerer Neutropenie ($< 0,5 \times 10^9/l$) und Infektion während aller klinischer Studien mit Quetiapin (siehe Abschnitt 4.4).

²⁷ Basierend auf allen Änderungen von einem normalen Ausgangswert zu einem potenziell klinisch relevanten Wert, die zu den verschiedenen Messzeitpunkten nach Bestimmung des Ausgangswertes in allen Studien beobachtet wurden. Änderungen der eosinophilen Granulozyten sind zu allen Zeitpunkten definiert als $> 1 \times 10^9$ Zellen/l.

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 allen Zeitpunkten 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 oder kurz nach Beginn der Therapie auftreten und von Hypotonie und/oder Synkope begleitet sein. Häufigkeit basierend auf Nebenwirkungsberichten von Bradykardie und verwandten Ereignissen in allen klinischen Studien mit Quetiapin.
- ³³ Basierend auf einer retrospektiven, nicht-randomisierten epidemiologischen Studie.

Im Rahmen der Anwendung von Antipsychotika wurde über QT-Verlängerung, ventrikuläre Arrhythmie, plötzlichen Tod unklarer Ursache, Herzstillstand und Torsade de pointes berichtet; diese Ereignisse gelten als Klasseneffekte.

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

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern und Jugendlichen sollte mit den gleichen Nebenwirkungen wie bei Erwachsenen gerechnet werden. 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.

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

Endokrine Erkrankungen

Sehr häufig:

- erhöhte Prolaktinwerte ¹

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr häufig:

- Appetitzunahme

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig:

- extrapyramidale Symptome ^{3, 4}

Häufig:

- Synkope

Gefäßerkrankungen

Sehr häufig:

- erhöhter Blutdruck ²

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig:

- Rhinitis

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig:

- Erbrechen

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig:

- Reizbarkeit ³

- ¹ Prolaktinspiegel (Patienten < 18 Jahre): > 20 µg/l (> 869,56 pmol/l) Männer; > 26 µg/l (> 1130,428 pmol/l) Frauen zu irgendeiner Zeit. Bei weniger als 1 % der Patienten kam es zu einem Anstieg des Prolaktinspiegels 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 > 20 mm Hg beim systolischen bzw. > 10 mm Hg beim diastolischen Blutdruck, gemessen zu irgendeinem Zeitpunkt in zwei placebokontrollierten Akutstudien (3-6 Wochen) mit Kindern und Jugendlichen.
- ³ Anmerkung: Die Häufigkeit stimmt mit der bei Erwachsenen beobachteten überein, kann aber bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu Erwachsenen mit unterschiedlichen klinischen Folgen einhergehen.
- ⁴ Siehe Abschnitt 5.1

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

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

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

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

Überdosierungen können zu Verlängerung des QT-Intervalls, Krampfanfällen, Status Epilepticus, Rhabdomyolyse, Atemdepression, Harnretention, Verwirrtheit, Delirium und/oder Agitation, Koma und Tod führen.

Bei Patienten mit vorbestehenden schweren kardiovaskulären Erkrankungen kann das Risiko der Wirkungen einer Überdosierung höher sein (siehe Abschnitt 4.4: Orthostatische Hypotonie).

Behandlung

Für Quetiapin existiert kein spezifisches Antidot. Im Fall einer schweren Intoxikation sollte an eine mögliche Beteiligung mehrerer Arzneimittel gedacht werden. Es sollten intensivmedizinische Maßnahmen ergriffen werden, d. h. Freihalten der Atemwege, Gewährleistung einer ausreichenden Sauerstoffversorgung und Ventilation sowie Überwachung und Unterstützung des Kreislaufsystems.

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

Obwohl keine Daten über die Verhinderung einer Resorption nach Überdosierung vorliegen, kann eine Magenspülung in Fällen einer schweren Vergiftung angezeigt sein, welche möglichst innerhalb einer Stunde nach der Einnahme durchgeführt werden sollte. Die Gabe von Aktivkohle sollte in Betracht gezogen werden.

In Fällen einer Überdosierung von 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.

Eine sorgfältige medizinische Überwachung und Beobachtung ist aufrechtzuerhalten, bis sich der Patient vollständig erholt hat.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antipsychotika; Diazepin, Oxazepin und Thiazepin
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 extrapyramidale Nebenwirkungsprofil (EPS) von Quetiapin im Vergleich zu typischen Antipsychotika mitverantwortlich ist. Quetiapin und N-Desalkylquetiapin haben keine nennenswerte Affinität zu Benzodiazepinrezeptoren, aber eine hohe Affinität zu histaminergen und alpha-1-adrenergen Rezeptoren und eine weniger ausgeprägte Affinität zu alpha-2-adrenergen Rezeptoren. Quetiapin hat zudem eine niedrige oder keine Affinität zu muskarinischen Rezeptoren, während N-Desalkylquetiapin eine mäßige bis hohe Affinität zu mehreren Muskarin-Rezeptoren hat, die möglicherweise der Grund für die anticholinergen (muskarinischen) Wirkungen ist. Eine NET-Blockade und eine partielle agonistische Wirkung der 5HT_{1A}-Rezeptoren durch N-Desalkylquetiapin könnten zur therapeutischen Wirksamkeit von Quetiapin als Antidepressivum beisteuern.

Pharmakodynamische Wirkungen

Quetiapin hat sich in Tests auf antipsychotische Aktivität als aktiv erwiesen, beispielsweise in konditionierten Vermeidungstests. Es hemmt auch die Wirkung von Dopaminagonisten, die entweder am Verhalten oder elektrophysiologisch gemessen wird, und erhöht die Konzentrationen von Dopaminmetaboliten, wobei es sich um einen neurochemischen Index für die D₂-Rezeptorblockade handelt.

In präklinischen Tests mit Vorhersagefunktion für extrapyramidale Symptome (EPS) unterscheidet sich Quetiapin von typischen Antipsychotika und zeigt ein atypisches Profil. Quetiapin verursacht nach chronischer Anwendung keine Dopamin-D₂-Rezeptor-Überempfindlichkeit. Quetiapin induziert in wirksamen Dopamin-D₂-Rezeptor hemmenden Dosen nur eine schwache Katalepsie. Quetiapin zeigt eine Selektivität hinsichtlich des limbischen Systems, indem es nach chronischer Anwendung eine Depolarisierungsblockade der mesolimbischen, nicht aber der nigrostriatalen dopaminhaltigen Neuronen auslöst. Quetiapin induzierte bei Haloperidol-sensibilisierten bzw. therapie-naiven Cebusaffen nach akuter und chronischer Anwendung nur eine minimale Dystonie (siehe Abschnitt 4.8).

Klinische Wirksamkeit

Schizophrenie

In drei placebokontrollierten klinischen Studien an Schizophreniepatienten mit verschiedenen Quetiapin-Dosen waren im Hinblick auf die Häufigkeit von EPS bzw. die zusätzliche Anwendung von Anticholinergika keine Unterschiede zwischen der Quetiapin- und der Placebo-Gruppe zu verzeichnen. Eine placebokontrollierte Studie, in der Quetiapin-Festdosen zwischen 75 mg und 750 mg/Tag beurteilt wurden, ergab keine Hinweise auf eine Zunahme von EPS bzw. Zunahme der gleichzeitigen Anwendung von Anticholinergika. Die Wirksamkeit der Langzeitbehandlung von Quetiapin zur Prävention von Rückfällen bei Schizophrenie wurde nicht in klinischen Blindstudien überprüft. In offenen Studien mit schizophrenen Patienten blieb die Wirksamkeit von Quetiapin bei Patienten, die anfänglich auf die Therapie angesprochen hatten, bei der Fortsetzung der Therapie erhalten, was auf eine Wirksamkeit der Langzeitbehandlung hindeutet.

Bipolare Störungen

In vier placebokontrollierten klinischen Studien zur Beurteilung von Quetiapin-Dosen bis zu 800 mg/Tag in der Behandlung von mäßigen bis schweren manischen Episoden, davon jeweils zwei Studien zur Monotherapie bzw. Kombinationstherapie mit Lithium oder Natriumvalproat, waren hinsichtlich der Inzidenz von EPS bzw. der zusätzlichen Anwendung von Anticholinergika keine Unterschiede zwischen der Quetiapin- und der Placebogruppe zu verzeichnen.

Quetiapin zeigte im Rahmen zweier Monotherapie-Studien zur Behandlung von mäßigen bis schweren manischen Episoden nach 3 und 12 Wochen eine bessere Wirksamkeit in der Verminderung von manischen Symptomen als Placebo. Es liegen keine Daten aus Langzeitstudien vor, welche die Wirksamkeit von Quetiapin in der Vorbeugung nachfolgender manischer oder depressiver Episoden belegen. Die Datenlage zu Quetiapin in Kombination mit Natriumvalproat oder Lithium bei akuten mäßigen bis schweren manischen Episoden nach 3 und 6 Wochen ist

begrenzt; die Kombinationstherapie wurde jedoch gut vertragen. Die Daten zeigten einen additiven Effekt in Woche 3. In einer zweiten Studie wurde in Woche 6 kein additiver Effekt verzeichnet.

Die durchschnittliche Dosis in der letzten Woche belief sich bei Respondern auf rund 600 mg/Tag, und etwa 85 % der Responder wurden mit Dosen in einem Bereich von 400 mg und 800 mg/Tag behandelt.

In vier klinischen Studien mit einer Dauer von 8 Wochen an Patienten mit mäßigen bis schweren depressiven Episoden bei bipolarer Störung I oder II hat sich unretardiertes Quetiapin in einer Dosis von 300 mg und 600 mg im Hinblick auf relevante Outcome-Parameter gegenüber Placebo als signifikant überlegen erwiesen: hinsichtlich der mittleren Verbesserung auf der MADRS sowie in Bezug auf das Ansprechen, definiert als Verbesserung des Gesamtwertes des MADRS um mindestens 50 % gegenüber Baseline. Zwischen Patienten, die 300 mg bzw. 600 mg unretardiertes Quetiapin erhielten, war kein Unterschied hinsichtlich der Größenordnung des Effekts zu beobachten.

Bei zwei von diesen Studien hat sich in der Fortsetzungsphase gezeigt, dass eine Langzeitbehandlung bei Patienten, die auf 300 mg bzw. 600 mg unretardiertes Quetiapin angesprochen hatten, im Vergleich mit Placebo im Fall depressiver Symptome, nicht aber im Fall manischer Symptome wirksam war.

In zwei Studien an Patienten mit manischen, depressiven oder gemischten Episoden zur Rückfallprävention mit Quetiapin in Kombination mit Stimmungsstabilisatoren hat sich die Kombination mit Quetiapin gegenüber einer Monotherapie mit Stimmungsstabilisatoren im Hinblick auf die Verlängerung der Zeit bis zum Wiederauftreten einer Episode mit Stimmungsstörungen (manisch, gemischt oder depressiv) als überlegen erwiesen. Quetiapin wurde 2-mal täglich mit einer Tagesgesamtdosis von 400-800 mg in Kombination mit Lithium oder Valproat angewendet.

In einer 6-wöchigen, randomisierten Studie mit Lithium und Quetiapin Retardtabletten versus Placebo und Quetiapin Retardtabletten mit erwachsenen Patienten mit akuter Manie betrug die Differenz der mittleren Verbesserung des YMRS-Wertes (Young Mania Rating Scale) zwischen der Lithium-Add-on-Gruppe und der Placebo-Add-on-Gruppe 2,8 Punkte. Die Differenz des prozentualen Anteils der Responder (definiert als 50%ige Verbesserung in Bezug auf den YMRS-Ausgangswert) betrug 11 % (79 % in der Lithium-Add-on-Gruppe versus 68 % in der Placebo-Add-on-Gruppe).

In einer Langzeitstudie (bis zu 2 Jahren Behandlungsdauer) zur Bewertung der Rückfallprävention bei Patienten mit manischen, depressiven oder gemischten Episoden war die Behandlung mit Quetiapin der Placebo-Behandlung überlegen, da sich unter Quetiapin die Zeit bis zum Wiederauftreten einer akuten Episode (manisch, gemischt oder depressiv) bei Patienten mit bipolaren Störungen des Typ I verlängerte. Die Zahl der Patienten mit erneuten Episoden betrug 91 (22,5 %) in der Gruppe mit Quetiapin-Behandlung, 208 (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 Stimmungseignisses verbunden zu sein scheint.

Klinische Studien haben ergeben, dass Quetiapin bei Schizophrenie und Manie wirksam ist, wenn es 2-mal täglich angewendet wird, obwohl die pharmakokinetische Halbwertszeit von Quetiapin bei etwa 7 Stunden liegt. Hierfür sprechen außerdem Daten aus einer Positronen-Emissionstomographie-(PET)Studie, in der sich gezeigt hat, dass die 5HT₂- und D₂-Rezeptorbesetzung unter Quetiapin über einen Zeitraum von bis zu 12 Stunden aufrechterhalten wird. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dosen über 800 mg/Tag wurden nicht ermittelt.

Klinische Sicherheit

In placebokontrollierten klinischen Kurzzeitstudien zur Behandlung der Schizophrenie und bipolaren Manie war die Gesamtinzidenz extrapyramidalen Symptome ähnlich wie unter Placebo (Schizophrenie: 7,8 % für Quetiapin und 8,0 % für Placebo; bipolare Manie: 11,2 % für Quetiapin und 11,4 % für Placebo). Höhere Raten für extrapyramidale Symptome waren unter Quetiapin im Vergleich zu Placebo bei Patienten in placebokontrollierten Kurzzeitstudien zur Behandlung von depressiven Erkrankungen (Episoden einer Major Depression) und bipolarer Depression zu beobachten.

In placebokontrollierten Kurzzeitstudien zur Behandlung der bipolaren Depression betrug die Gesamthäufigkeit extrapyramidalen Symptome 8,9 % für Quetiapin verglichen mit 3,8 % für Placebo. In placebokontrollierten Monotherapie-Kurzzeitstudien zu depressiven Erkrankungen (Episoden einer Major Depression) betrug die Gesamthäufigkeit extrapyramidalen Symptome 5,4 % bei Quetiapin Retardtabletten und 3,2 % bei Placebo. In einer placebokontrollierten Kurzzeit-Monotherapiestudie bei älteren Patienten mit depressiven Erkrankungen (Episoden einer Major Depression) betrug die Gesamthäufigkeit extrapyramidalen Symptome 9,0 % für Quetiapin Retardtabletten und 2,3 % für Placebo. Bei bipolarer Depression und Episoden einer Major Depression (MDD), betrug die Häufigkeit der

einzelnen unerwünschten Ereignisse (z. B. Akathisie, extrapyramidale Störungen, Tremor, Dyskinesie, Dystonie, Ruhelosigkeit, unwillkürliche Muskelkontraktionen, psychomotorische Hyperaktivität und Muskelsteifheit) in keiner Behandlungsgruppe über 4 %.

In placebokontrollierten Kurzzeitstudien (von 3-8 Wochen) mit fixer Dosierung (50-800 mg täglich) schwankte die mittlere Gewichtszunahme bei Patienten unter Quetiapin zwischen 0,8 kg bei einer Tagesdosis von 50 mg und 1,4 kg bei einer Tagesdosis von 600 mg (mit geringerer Zunahme bei einer Tagesdosis von 800 mg), verglichen mit 0,2 kg bei Patienten unter Placebo-Behandlung. Der prozentuale Anteil der mit Quetiapin behandelten Patienten deren Körpergewicht um ≥ 7 % angestiegen war, schwankte zwischen 5,3 % bei einer Tagesdosis von 50 mg bis 15,5 % bei einer Tagesdosis von 400 mg (mit geringerer Gewichtszunahme bei Tagesdosen von 600 mg und 800 mg), verglichen mit 3,7 % bei Patienten unter Placebo-Behandlung.

Eine 6-wöchige, randomisierte Studie mit Lithium und Quetiapin Retardtabletten versus Placebo und Quetiapin Retardtabletten bei erwachsenen Patienten mit akuter Manie hat gezeigt, dass die Kombination von Quetiapin Retardtabletten mit Lithium zu einem vermehrten Auftreten von Nebenwirkungen führt (63 % versus 48 % bei Quetiapin Retardtabletten in Kombination mit Placebo). Die Sicherheitsergebnisse zeigten eine erhöhte Inzidenz von extrapyramidalen Symptomen, die bei 16,8 % der Patienten in der Lithium-Add-on-Gruppe und bei 6,6 % in der Placebo-Add-on-Gruppe beobachtet wurden. Dabei traten mehrheitlich Fälle von Tremor auf, die bei 15,6 % der Patienten in der Lithium-Add-on-Gruppe und bei 4,9 % in der Placebo-Add-on-Gruppe beobachtet wurden. Die Inzidenz von Somnolenz war in der Gruppe erhöht, die Quetiapin Retardtabletten zusammen mit Lithium als Add-on erhielten (12,7 %), im Vergleich zur Gruppe, die Quetiapin Retardtabletten zusammen mit Placebo als Add-on (5,5 %) erhielten. Weiterhin war der prozentuale Anteil von Patienten, bei denen am Ende der Behandlung eine Gewichtszunahme (≥ 7 %) festgestellt wurde, in der Lithium-Add-on-Gruppe (8,0 %) im Vergleich zu den Patienten in der Placebo-Add-on-Gruppe (4,7 %) erhöht.

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

In placebokontrollierten Studien bei älteren Patienten mit Demenz-assoziiierter Psychose lag bei Patienten unter Gabe von Quetiapin die Auftrittshäufigkeit von zerebrovaskulären Nebenwirkungen pro 100 Patientenjahren nicht höher als bei Patienten unter Placebo.

In allen placebokontrollierten Monotherapie-Kurzzeitstudien mit Patienten mit einem Ausgangswert von $\geq 1,5 \times 10^9/l$ neutrophile Granulozyten trat bei 1,9 % der Patienten, die mit Quetiapin behandelt wurden, wenigstens ein Ereignis mit einer Abnahme auf einen Wert $< 1,5 \times 10^9/l$ für neutrophile Granulozyten auf, im Vergleich zu 1,5 % 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 (placebokontrolliert, offen, mit aktivem Vergleichspräparat; Patienten mit einem Ausgangswert für neutrophile Granulozyten $\geq 1,5 \times 10^9/l$) lag die Inzidenz für das Auftreten von wenigstens einem Ereignis mit einer Abnahme der neutrophilen Granulozyten auf einen Wert kleiner $1,5 \times 10^9/l$ bei 2,9 % und auf einen Wert kleiner $0,5 \times 10^9/l$ bei 0,21 % bei Patienten unter Quetiapin-Behandlung.

Die Behandlung mit Quetiapin war von einer dosisabhängigen Senkung der Schilddrüsenhormonspiegel begleitet. Die Inzidenz für das Auftreten einer Abnahme des Thyreotropins TSH betrug 3,2 % für Quetiapin im Vergleich zu 2,7 % für Placebo. In diesen Studien war die Inzidenz für das Auftreten von reziproken, potenziell klinisch signifikanten Änderungen des T_3 oder T_4 und des Thyreotropins selten. Die beobachteten Änderungen der Schilddrüsenhormonspiegel waren nicht assoziiert mit einer klinisch symptomatischen Hypothyreose. Die Verringerung des Gesamt- und freien T_4 erreichte in den ersten sechs Wochen der Behandlung mit Quetiapin ihr Maximum, ohne dass es während der Langzeitbehandlung zu einer weiteren Abnahme kam. In ungefähr $\frac{2}{3}$ aller Fälle waren die Veränderungen des Gesamt- und freien T_4 nach Beendigung der Behandlung mit Quetiapin unabhängig von der Behandlungsdauer reversibel.

Katarakte/Linsentrübungen

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

Kinder und Jugendliche

Klinische Wirksamkeit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Quetiapin wurde in einer 3-wöchigen placebokontrollierten Studie zur Behandlung der Manie untersucht (n=284 Patienten aus den USA, Alter 10-17 Jahre). Bei ungefähr 45 % der Patienten lag zusätzlich die Diagnose ADHS vor. Zusätzlich wurde eine 6-wöchige placebokontrollierte Studie zur Behandlung der Schizophrenie durchgeführt (n=222 Patienten im Alter von 13-17 Jahren). In beiden Studien waren Patienten ausgeschlossen, die bekanntermaßen nicht auf Quetiapin ansprachen. Die Behandlung wurde mit 50 mg Quetiapin/Tag begonnen und ab dem 2. Tag auf 100 mg/Tag erhöht; danach erfolgte Titration auf die jeweilige Zieldosis (Manie 400-600 mg/Tag; Schizophrenie 400-800 mg/Tag), jeweils in Schritten von 100 mg/Tag bei 2- oder 3-mal täglicher 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 Responderate (YMRS-Verbesserung ≥ 50 %) betrug 64 % bei Quetiapin 400 mg/Tag, 58 % bei 600 mg/Tag und 37 % im Placeboarm.

In der Schizophreniestudie betrug die Differenz der mittleren Veränderung gegenüber den Ausgangswerten im PANSS-Gesamtscore (Wirkstoff minus Placebo) -8,16 für Quetiapin 400 mg/Tag und -9,29 für Quetiapin 800 mg/Tag. Hinsichtlich des Anteils der Patienten, bei denen ein Ansprechen auf die Therapie erreicht wurde, war bei Behandlung mit Quetiapin weder die niedrige Dosis (400 mg/Tag) noch das hohe Dosisschema (800 mg/Tag) gegenüber Placebo überlegen. Ein Ansprechen auf die Therapie wurde als Verringerung des PANSS-Gesamtscore um ≥ 30 % gegenüber dem Ausgangswert definiert. Sowohl bei der Manie als auch bei der Schizophrenie führten höhere Dosen zu zahlenmäßig geringeren Ansprechraten.

In einer dritten placebokontrollierten Kurzzeitstudie mit Quetiapin Retardtabletten als Monotherapie bei Kindern und Jugendlichen (10-17 Jahre) mit bipolarer Depression wurde die Wirksamkeit nicht belegt.

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

Klinische Sicherheit

In den oben beschriebenen pädiatrischen Kurzzeitstudien mit Quetiapin betrug die Häufigkeit von 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 Häufigkeit der Gewichtszunahme von ≥ 7 % gegenüber dem Basalwert 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 Häufigkeit Suizid-bezogener 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 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, extrapyramidale Symptome und Erhöhungen des Serumprolaktins wurden bei Kindern und Jugendlichen mit einer größeren Häufigkeit angegeben als bei erwachsenen Patienten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). In Bezug auf die Gewichtszunahme war eine Zunahme um mindestens die Hälfte der Standardabweichung gegenüber dem Basalwert 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

Quetiapin wird nach oraler Anwendung gut resorbiert und umfassend metabolisiert. Die Bioverfügbarkeit von Quetiapin wird bei Einnahme zu den Mahlzeiten nicht wesentlich beeinflusst. Die molare Spitzenkonzentration des aktiven Metaboliten N-Desalkylquetiapin im Steady State beträgt 35 % der Konzentration von Quetiapin. Die Pharmakokinetik von Quetiapin und N-Desalkylquetiapin verhält sich innerhalb des zugelassenen Dosisbereichs linear.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von Quetiapin beläuft sich auf etwa 83 %.

Biotransformation

Quetiapin wird umfassend in der Leber metabolisiert, wobei die Muttersubstanz nach der Anwendung von radiomarkiertem Quetiapin weniger als 5 % der unveränderten vom Arzneimittel stammenden Substanzen in Urin und Fäzes ausmacht.

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

Etwa 73 % der Radioaktivität werden im Urin und 21 % in den Fäzes ausgeschieden.

Quetiapin und mehrere seiner Metaboliten (einschließlich N-Desalkylquetiapin) haben sich als schwache Inhibitoren der humanen Cytochrom-P450-1A2-, -2C9-, -2C19-, -2D6- und -3A4-Aktivität *in vitro* erwiesen. Eine CYP-Hemmung *in vitro* wird nur in Konzentrationen beobachtet, die etwa um den Faktor 5 bis 50 höher sind als jene, die in einem Dosisbereich von 300-800 mg/Tag beim Menschen beobachtet werden. Angesichts dieser *In-vitro*-Ergebnisse dürfte eine gleichzeitige Anwendung von Quetiapin und anderen Arzneimitteln nicht zu einer klinisch bedeutsamen Hemmung des Cytochrom-P450-vermittelten Metabolismus des anderen Arzneimittels führen. Tierversuchsstudien deuten darauf hin, dass Quetiapin Cytochrom-P450-Enzyme induzieren kann. In einer speziellen Wechselwirkungsstudie an psychotischen Patienten war nach Anwendung von Quetiapin jedoch keine Zunahme der Cytochrom-P450-Aktivität zu verzeichnen.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeiten betragen für Quetiapin annähernd 7 Stunden und für N-Desalkylquetiapin ca. 12 Stunden. Die mittlere molare Dosisfraktion von freiem Quetiapin und dem aktiven menschlichen Plasmametaboliten N-Desalkylquetiapin beträgt < 5 % im ausgeschiedenen Urin.

Besondere Patientengruppen

Geschlecht

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

Ältere Patienten

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die mittlere Plasma-Clearance von Quetiapin war bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min/1,73 m²) um etwa 25 % herabgesetzt, die individuellen Werte der Clearance bewegen sich jedoch innerhalb des Bereichs von gesunden Personen.

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Kinder und Jugendliche

Bei 9 Kindern im Alter von 10-12 Jahren und 12 Jugendlichen unter Steady-State-Behandlung mit 400 mg 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 $C_{\max}$ bei Kindern allerdings im oberen Bereich der bei Erwachsenen beobachteten Werte lag. Die AUC und $C_{\max}$ für den aktiven Metaboliten, N-Desalkylquetiapin, waren im Vergleich zu Erwachsenen höher, und lagen bei ungefähr 62 % bzw. 49 % bei Kindern (10-12 Jahre), und 28 % bzw. 14 % bei Jugendlichen (13-17 Jahre).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In mehreren *In-vitro*- und *In-vivo*-Studien zur Genotoxizität ergaben sich keine Hinweise auf Genotoxizität. Bei Versuchstieren wurden in klinisch relevanter Exposition die folgenden Anomalien beobachtet, die bisher noch nicht in klinischen Langzeitstudien belegt wurden: Bei Ratten zeigten sich Pigmentablagerungen in der Schilddrüse; bei Cynomolgusaffen wurde eine Hypertrophie der Schilddrüsenfollikelzellen, eine Verminderung der T_3 -Werte im Plasma, eine reduzierte Hämoglobinkonzentration sowie ein Absinken der Erythrozyten- und Leukozytenzahl beobachtet; bei Hunden ist es zu Linsentrübung und Katarakten gekommen (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 minimal 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 Schwangerschaftsraten beobachtet. Diese Wirkungen sind auf die erhöhten Prolaktinspiegel zurückzuführen. Sie sind aufgrund der Speziesunterschiede in Bezug auf die hormonelle Reproduktionskontrolle für den Menschen nicht direkt relevant.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

- Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat
- mikrokristalline Cellulose
- Lactose-Monohydrat
- Magnesiumstearat (Ph.Eur.)
- Povidon (K 29/32)
- Siliciumdioxid-Hydrat
- Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.)

Filmüberzug

- Hypromellose
- Lactose-Monohydrat
- Macrogol 4000
- Titandioxid (E 171)

zusätzlich für Quetiapin - 1 A Pharma 25/- 50 mg Filmtabletten

- Eisen(III)-oxid (E 172)
- Eisen(III)-hydroxid-oxid $\times$ H₂O (E 172)

zusätzlich für Quetiapin - 1 A Pharma 100/- 150 mg Filmtabletten

- Eisen(III)-hydroxid-oxid $\times$ H₂O (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Quetiapin - 1 A Pharma 25/- 50 mg Filmtabletten

Blister

4 Jahre

Flasche

3 Jahre

Quetiapin - 1 A Pharma 100/- 150/- 200/- 300/- 400 mg Filmtabletten

3 Jahre

Haltbarkeit nach Anbruch der HDPE-Flaschen: 6 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Filmtabletten sind in PVC/COC/PVDC/Aluminium-, PVC/PVDC/Aluminium- oder PVC/PE/PVDC/Aluminiumblisterpackungen in einer Faltschachtel oder einer HDPE-Flasche mit einem PP oder PE Schraubverschluss und Trockenmittel (Silikagel) verpackt.

Packungsgrößen:

Blister: 10, 20, 50 oder 100 Filmtabletten

HDPE-Flasche: 100 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

1 A Pharma GmbH

Industriestraße 18

83607 Holzkirchen

Telefon: (08024) 908-3030

E-Mail: medwiss@1apharma.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Quetiapin - 1 A Pharma 25 mg Filmtabletten

71236.00.00

Quetiapin - 1 A Pharma 50 mg Filmtabletten

71237.00.00

Quetiapin - 1 A Pharma 100 mg Filmtabletten

73497.00.00

Quetiapin - 1 A Pharma 150 mg Filmtabletten

73498.00.00

Quetiapin - 1 A Pharma 200 mg Filmtabletten

73499.00.00

Quetiapin - 1 A Pharma 300 mg Filmtabletten

73500.00.00

Quetiapin - 1 A Pharma 400 mg Filmtabletten

73501.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassungen

Quetiapin - 1 A Pharma 25/- 50 mg Filmtabletten

27. Juli 2009

Quetiapin - 1 A Pharma 100/- 150/- 200/- 300/- 400 mg Filmtabletten

30. November 2009

Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen

Quetiapin - 1 A Pharma 25/- 50 mg Filmtabletten

11. September 2013

Quetiapin - 1 A Pharma 100/- 150/- 200/- 300/- 400 mg Filmtabletten

21. Oktober 2013

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig