

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Quetiapin Accord 50 mg Retardtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 140,925 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette.

Pfirsichfarbene, runde, bikonvexe Filmtablette, auf einer Seite mit der Prägung „Q50“ und glatt auf der anderen Seite. Die Tabletten haben einen Durchmesser von $11,2 \pm 0,2$ mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Quetiapin Accord Retardtabletten sind indiziert zur:

- Behandlung der Schizophrenie
- Behandlung von bipolaren Störungen:
 - Zur Behandlung von mäßigen bis schweren manischen Episoden bei bipolaren Störungen.
 - Zur Behandlung von depressiven Episoden (Episoden einer Major Depression) bei bipolaren Störungen.
 - Rezidivprophylaxe gegen manische oder depressive Episoden bei Patienten mit bipolaren Störungen, die in der Vergangenheit auf die Behandlung mit Quetiapin angesprochen haben.
- Behandlung depressiver Episoden (Episoden einer Major Depression) als Zusatztherapie bei Patienten mit Major Depression Erkrankung (MDD), die unzureichend auf die Monotherapie mit einem Antidepressivum angesprochen haben (siehe Abschnitt 5.1). Vor Einleiten der Behandlung sollte der behandelnde Arzt das Sicherheitsprofil von Quetiapin Accord Retardtabletten abwägen (siehe Abschnitt 4.4).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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

Erwachsene

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

Quetiapin Accord Retardtabletten sollten mindestens eine Stunde vor einer Mahlzeit eingenommen werden. Zu Behandlungsbeginn beträgt die Tagesdosis 300 mg Quetiapin am 1. Tag und 600 mg Quetiapin am 2. Tag. Die empfohlene Tagesdosis beträgt 600 mg Quetiapin, in

medizinisch begründeten Fällen kann die Tagesdosis jedoch auf 800 mg Quetiapin erhöht werden. Je nach Ansprechen des Patienten und der Verträglichkeit sollte die Dosis innerhalb des effektiven Dosisbereiches von 400 mg bis 800 mg Quetiapin pro Tag eingestellt werden. Für die Erhaltungstherapie bei Schizophrenie ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Zur Behandlung von schweren depressiven Episoden bei bipolaren Störungen

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

Zur Rezidivprophylaxe bei bipolaren Störungen

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

Zur Zusatztherapie bei depressiven Episoden (Episoden einer Major Depression, MDD)

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

Umstellung von Quetiapin Filmtabletten (rasch-freisetzende Tabletten)

Für eine einfachere Dosierung können Patienten, die gegenwärtig mit mehrfachen Dosen von rasch-freisetzenden Quetiapin Filmtabletten behandelt werden, auf Quetiapin Retardtabletten umgestellt werden. Die Tagesgesamtdosis ist äquivalent und wird einmal täglich

eingegenommen. Individuelle Dosisanpassungen können 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 Retardtabletten langsamer vorzunehmen und eine geringere therapeutische Tagesdosis zu wählen als bei jüngeren Patienten. Bei älteren Patienten war die mittlere Plasmaclearance von Quetiapin im Vergleich zu jüngeren Patienten um 30 – 50 % niedriger. Bei älteren Patienten sollte die Anfangsdosis 50 mg Quetiapin pro Tag betragen. Je nach individuellem Ansprechen des Patienten und der Verträglichkeit kann die Dosis in Schritten von 50 mg Quetiapin pro Tag bis zum Erreichen einer wirksamen Dosis gesteigert werden.

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

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

Pädiatrische Patienten

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Art der Anwendung

Quetiapin Accord Retardtabletten sind einmal täglich und nicht zusammen mit einer Mahlzeit einzunehmen. Die Retardtabletten sollen im Ganzen geschluckt und nicht geteilt, zerkaut oder zerkleinert werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Da Quetiapin Accord Retardtabletten bei mehreren Indikationen verordnet werden können, sollte beim einzelnen Patienten das Unbedenklichkeitsprofil individuell entsprechend der für ihn gestellten Diagnose und der angewendeten Dosierung berücksichtigt werden.

Die Langzeitwirksamkeit und -unbedenklichkeit wurden bei Patienten mit MDD nicht in der Zusatztherapie bewertet, allerdings wurden Langzeitwirksamkeit und -unbedenklichkeit in der Monotherapie bei erwachsenen Patienten untersucht (siehe Abschnitt 5.1).

Pädiatrische Patienten

Die Anwendung von Quetiapin wird bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen, da keine Daten vorliegen, die eine Anwendung unterstützen würden. Wie klinische Studien zeigten, traten zusätzlich zu dem bei Erwachsenen ermittelten Sicherheitsprofil (siehe Abschnitt 4.8) bestimmte unerwünschte Ereignisse bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu Erwachsenen mit einer höheren Frequenz auf (gesteigerter Appetit, erhöhtes Serumprolaktin, Erbrechen, Rhinitis und Synkope) und können bei Kindern und Jugendlichen andere Auswirkungen zeigen (extrapyramidalmotorische Symptome und Reizbarkeit). Außerdem wurde eine Nebenwirkung festgestellt, die in Studien mit Erwachsenen nicht aufgetreten war (Erhöhungen des Blutdrucks). In Schilddrüsenfunktionstests wurden zudem bei Kindern und Jugendlichen Veränderungen beobachtet.

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

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

Suizid/Suizidgedanken oder klinische Zustandsverschlechterung

Depressionen sind mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Suizidgedanken, selbstschädigendem Verhalten und Suizid (Suizid-bezogene Ereignisse) verbunden. Dieses erhöhte Risiko bleibt bestehen, bis es zu einer signifikanten Remission kommt. Nachdem diese möglicherweise nicht schon während der ersten Behandlungswochen auftritt, sollten die Patienten daher

bis zum Eintritt einer Besserung engmaschig überwacht werden. Nach allgemeiner klinischer Erfahrung kann das Suizidrisiko zu Beginn einer Behandlung ansteigen.

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

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

Bei Patienten mit suizidalem Verhalten in der Anamnese oder solchen, die vor der Therapie ausgeprägte Suizidabsichten hatten, ist das Risiko für die Auslösung von Suizidgedanken oder -versuchen erhöht. Sie sollten daher während der Behandlung besonders sorgfältig überwacht werden. Eine Meta-Analyse von Placebo-kontrollierten klinischen Studien zur Anwendung von Antidepressiva bei Erwachsenen mit psychiatrischen Störungen zeigte für Patienten unter 25 Jahren, die Antidepressiva einnahmen, ein erhöhtes Risiko für suizidales Verhalten im Vergleich zu Placebo.

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

In placebokontrollierten klinischen Kurzzeitstudien zu Episoden einer Major Depression bei bipolaren Störungen wurde bei jungen Erwachsenen (unter 25 Jahren) unter Quetiapin im Vergleich zu Placebo ein erhöhtes Risiko für Suizid-bezogene Ereignisse beobachtet (3,0 % versus 0 %). In klinischen Studien mit Patienten mit MDD betrug die Inzidenz der bei jungen erwachsenen Patienten (jünger als 25 Jahre) beobachteten Suizid-bezogenen Ereignisse 2,1 % (3/144) für Quetiapin und 1,3 % (1/75) für Placebo. Eine 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, sind die Stoffwechselfparameter der Patienten zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns zu bewerten und Änderungen dieser Parameter während der Behandlung regelmäßig zu kontrollieren. Verschlechterungen dieser Parameter sind klinisch entsprechend zu behandeln (siehe auch Abschnitt 4.8).

Extrapyramidalmotorische Symptome

In placebokontrollierten klinischen Studien zeigte Quetiapin bei erwachsenen Patienten, die wegen Episoden einer Major Depression bei bipolarer Störung bzw. wegen MDD behandelt wurden, im Vergleich zur Gabe von Placebo eine erhöhte Inzidenz von extrapyramidalmotorischen Symptomen (EPS, siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

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

Tardive Dyskinesie

Falls Zeichen oder Symptome einer tardiven Dyskinesie auftreten, ist eine Dosisreduzierung oder ein Absetzen der Quetiapin Accord Retardtabletten in Betracht zu ziehen. Nach Ende der Behandlung können sich die Symptome einer Spätdyskinesie verschlimmern oder sogar erstmalig auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

Somnolenz und Schwindel

Die Behandlung mit Quetiapin war mit Somnolenz und verwandten Symptomen wie Sedierung (siehe Abschnitt 4.8) assoziiert. In klinischen Prüfungen zur Behandlung von Patienten mit bipolaren Depressionen und MDD traten die Symptome normalerweise innerhalb der ersten 3 Behandlungstage auf und waren von leichter bis mittelschwerer Intensität.

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

Orthostatische Hypotonie

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

Quetiapin ist mit Vorsicht bei Patienten anzuwenden, bei denen bekannte kardiovaskuläre oder zerebrovaskuläre Erkrankungen oder andere Bedingungen vorliegen, die für Hypotonie prädisponieren. Tritt eine orthostatische Hypotonie auf, sollte eine Verringerung der Dosis oder

eine langsamere Dosisanpassung erwogen werden, besonders bei Patienten mit bestehenden kardiovaskulären Erkrankungen.

Schlafapnoesyndrom

Bei mit Quetiapin behandelten Patienten wurde das Schlafapnoesyndrom beobachtet. Bei Patienten, die gleichzeitig mit Medikamenten behandelt werden, die das Zentralnervensystem dämpfen oder bei denen in der Vergangenheit das Schlafapnoesyndrom aufgetreten ist oder bei denen ein Risiko für das Auftreten dieses Syndroms besteht, z.B. übergewichtige oder männliche Patienten, ist beim Einsatz von Quetiapin Vorsicht geboten.

Krampfanfälle

Kontrollierte klinische Prüfungen erbrachten keinen Unterschied in der Inzidenz von Krampfanfällen zwischen mit Quetiapin oder mit Placebo behandelten Patienten. Bislang liegen keine Daten über die Krampfanfallinzidenz bei Patienten mit Krampfanfällen in der Anamnese vor. Wie bei anderen Antipsychotika auch, muss die Behandlung von Patienten mit Krampfanfällen in der Vorgeschichte mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.8).

Malignes neuroleptisches Syndrom

Das maligne neuroleptische Syndrom ist mit der Antipsychotikagabe, einschließlich Quetiapin (siehe Abschnitt 4.8) in Zusammenhang gebracht worden. Zu den klinischen Zeichen zählen Hyperthermie, Bewusstseinsveränderungen, Rigidität der Muskulatur, autonome Instabilität und ein Anstieg der CPK-Werte (Kreatininphosphokinase). In derartigen Fällen ist die Anwendung von Quetiapin abzusetzen und eine angemessene medizinische Behandlung einzuleiten.

Schwere Neutropenie und Agranulozytose

Über schwere Neutropenie (Wert für neutrophile Granulozyten $<0,5 \times 10^9/l$) wurde aus klinischen Studien zu Quetiapin berichtet. Die meisten Fälle einer schweren Neutropenie traten innerhalb der ersten Monate einer Quetiapin-Therapie auf. Es gab keine offensichtliche Dosisabhängigkeit. Bei Anwendungsbeobachtungen nach Markteinführung verliefen einige Fälle tödlich. Mögliche Risikofaktoren für Neutropenie sind eine vorbestehende erniedrigte Anzahl weißer Blutzellen sowie Arzneimittel-induzierte Neutropenien in der Anamnese. Allerdings traten einige Fälle auch bei Patienten auf, auf die keine Risikofaktoren zutrafen. Die Behandlung mit Quetiapin sollte bei Patienten mit einem Wert der neutrophilen Granulozyten von $<1,0 \times 10^9/l$ abgebrochen werden. Patienten sind auf Zeichen und Symptome einer Infektion hin zu beobachten und der Wert der neutrophilen Granulozyten ist zu überwachen (bis dieser Parameter über $1,5 \times 10^9/l$ liegt, siehe Abschnitt 5.1).

Auf Neutropenie ist bei Patienten zu achten, bei denen Infektionen oder Fieber auftreten, insbesondere dort, wo keine prädisponierenden Faktoren zutreffen. Eine auftretende Neutropenie ist wie klinisch indiziert zu behandeln.

Patienten sind angehalten, Anzeichen/Symptome, die während der Behandlung mit Quetiapin auftreten und auf eine Agranulozytose oder Infektion hindeuten (z.B. Fieber, Schwäche, Lethargie, Halsschmerzen),

umgehend zu melden. Bei diesen Patienten ist sofort die Anzahl der weißen Blutzellen sowie die absolute Anzahl der Neutrophilen festzustellen, insbesondere dort, wo keine prädestinierenden Faktoren zutreffen.

Anticholinerge (muscarinische) Wirkung

Norquetiapin – der aktive Metabolit von Quetiapin – besitzt eine mittlere bis hohe Affinität für mehrere Subtypen von muscarinischen Rezeptoren. Dies trägt dazu bei, dass sich unter den Nebenwirkungen auch anticholinerge Wirkungen befinden, wenn Quetiapin in der empfohlenen Dosis gleichzeitig zu anderen Medikamenten mit anticholinergen Wirkungen angewendet wird, sowie bei Überdosis. Quetiapin ist bei Patienten, die Medikamente mit anticholinergen (muscarinischen) Wirkungen einnehmen, mit Vorsicht anzuwenden. Vorsicht ist auch bei Patienten geboten, bei denen gegenwärtig oder in der Vergangenheit Harnretention, klinisch signifikante Prostatahypertrophie, Darmobstruktion oder damit in Verbindung stehende Zustände, erhöhter Augeninnendruck oder Engwinkelglaukom aufgetreten ist (siehe Abschnitte 4.5, 4.8, 5.1 und 4.9).

Wechselwirkungen

Siehe auch Abschnitt 4.5.

Bei gleichzeitiger Einnahme von Quetiapin und stark leberenzyminduzierenden Substanzen wie Carbamazepin oder Phenytoin wird die Plasmakonzentration von Quetiapin erheblich verringert, was die Wirksamkeit der Quetiapin-Behandlung beeinflussen kann. Bei Patienten unter Behandlung mit Leberenzymen induzierenden Präparaten sollte die Therapie mit Quetiapin nur eingeleitet werden, wenn nach Entscheidung des behandelnden Arztes der mögliche Nutzen einer Behandlung mit Quetiapin größer ist als das Risiko des Absetzens des leberenzyminduzierenden Arzneimittels. Jede Veränderung einer Therapie mit einem leberenzyminduzierenden Präparat muss unbedingt ausschleichend erfolgen und es ist – falls erforderlich – durch einen nicht leberenzyminduzierenden Wirkstoff (z. B. Natriumvalproat) zu ersetzen.

Gewicht

Bei Patienten unter Quetiapin wurde über Gewichtszunahme berichtet und sie sollte – wie angemessen – anhand der genutzten Leitlinien für die Antipsychotika-Therapie überwacht und behandelt werden (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

Hyperglykämie

In seltenen Fällen wurde unter einer Behandlung mit Quetiapin über Hyperglykämie und/oder eine gelegentlich mit Ketoazidose oder Koma einhergehende Exazerbation oder Entwicklung von Diabetes mellitus beschrieben, einschließlich einiger Fälle mit tödlichem Ausgang (siehe Abschnitt 4.8). In einigen Fällen wurde eine vorherige Gewichtszunahme mitgeteilt, bei der es sich um einen prädisponierenden Faktor handeln könnte. Es ist eine angemessene klinische Überwachung in Übereinstimmung mit den genutzten Leitlinien für die Antipsychotika-Therapie ratsam. Patienten unter Antipsychotika-Therapie, einschließlich Quetiapin, sollten auf Zeichen einer Hyperglykämie (wie Polydipsie, Polyurie, Polyphagie und Schwäche) hin beobachtet und Patienten mit Diabetes mellitus oder Risikofaktoren für

diese Erkrankung sollten regelmäßig auf eine Verschlechterung der glykämischen Regulation untersucht werden. Das Gewicht ist in regelmäßigen Zeitabständen zu überwachen.

Lipide

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

QT-Verlängerung

In klinischen Studien und bei Anwendung gemäß der Fachinformation ging Quetiapin nicht mit einer anhaltenden Verlängerung des absoluten QT-Intervalls einher. Nach Markteinführung wurden Verlängerungen des QT-Intervalls unter therapeutischen Dosen (siehe Abschnitt 4.8) und bei Überdosierung (siehe Abschnitt 4.9) mitgeteilt.

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

Kardiomyopathie und Myokarditis

Im Rahmen von klinischen Studien sowie nach Markteinführung wurden Kardiomyopathie und Myokarditis berichtet. Eine kausale Verbindung zu Quetiapin wurde bislang nicht hergestellt. Die Behandlung mit Quetiapin sollte bei Patienten mit Verdacht auf Kardiomyopathie oder Myokarditis neu überprüft werden.

Absetzen der Behandlung

Nach plötzlicher Beendigung einer Behandlung mit Antipsychotika wie Quetiapin wurden akute Absetzsymptome wie Schlaflosigkeit, Übelkeit, Kopfschmerzen, Diarrhö, Erbrechen, Schwindel und Reizbarkeit beschrieben. Eine ausschleichende Behandlung über einen Zeitraum von mindestens 1 bis 2 Wochen wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.8).

Ältere Patienten mit Demenz-assoziiertes Psychose

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

Ein auf etwa das Dreifache erhöhtes Risiko für unerwünschte zerebrovaskuläre Ereignisse wurde in randomisierten, placebokontrollierten klinischen Studien mit an Demenz erkrankten Patienten ermittelt, die mit einigen atypischen Antipsychotika behandelt wurden. Der zu dieser Risikoerhöhung führende Mechanismus ist nicht bekannt. Eine Risiko-Erhöpfung für die Anwendung anderer Antipsychotika oder bei anderen Patientengruppen kann nicht ausgeschlossen werden. Bei Patienten mit Risikofaktoren für einen Schlaganfall muss Quetiapin mit Vorsicht angewendet werden.

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

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

Ältere Patienten mit 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

Über Dysphagie (siehe Abschnitt 4.8) wurde unter Behandlung mit Quetiapin berichtet. Quetiapin ist bei Patienten mit einem Risiko für eine Aspirationspneumonie mit Vorsicht anzuwenden.

Obstipation und Darmobstruktion

Obstipation ist ein Risikofaktor für eine Darmobstruktion. Das Auftreten von Obstipation und Darmobstruktion wurde bei der Behandlung mit Quetiapin berichtet (siehe Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen). Einige Fälle bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Darmobstruktion verliefen tödlich, darunter auch Patienten, die gleichzeitig mit mehreren anderen Medikamenten behandelt wurden, die die Darmmotilität verringern und/oder keine Symptome einer Verstopfung berichteten. Patienten mit Darmobstruktion/Ileus sind genau zu beobachten und dringlich zu behandeln.

Venöse Thromboembolien

Über Fälle von venösen Thromboembolien (VTE) ist bei Anwendung von Antipsychotika berichtet worden. Nachdem mit Antipsychotika behandelte Patienten häufig erworbene Risikofaktoren für VTE aufweisen, sollten alle möglichen Risikofaktoren für VTE vor und während der Behandlung mit Quetiapin identifiziert und präventive Maßnahmen eingeleitet werden.

Pankreatitis

In klinischen Prüfungen und nach Markteinführung wurde über Pankreatitis berichtet. Obwohl von den nach Markteinführung berichteten Fällen nicht alle von Risikofaktoren betroffen waren, wiesen viele Patienten Faktoren auf, die bekanntermaßen mit Pankreatitis in Zusammenhang stehen, z. B. erhöhte Triglyceridwerte (siehe Abschnitt 4.4), Gallensteine und Alkoholkonsum.

Weitere Informationen

Zu Quetiapin in Kombination mit Divalproex oder Lithium bei mäßigen bis schweren manischen Episoden liegen

nur begrenzte Daten vor. Die Kombinationstherapie wurde allerdings gut vertragen (siehe Abschnitte 4.8, und 5.1). Die Studien zeigten in der dritten Behandlungswoche eine additive Wirkung.

Lactose

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

Fehlanwendung und Missbrauch

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Nachdem Quetiapin primär zentralnervöse Wirkungen ausübt, ist Quetiapin nur mit Vorsicht in Kombination mit anderen zentral wirksamen Präparaten und Alkohol anzuwenden.

Vorsicht ist bei der Behandlung von Patienten geboten, die gleichzeitig mit anderen Medikamenten mit anticholinergen (muscarinischen) Wirkungen behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4).

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

In einer Pharmakokinetik-Studie, in der die Patienten mehrfach vor und während der Behandlung mit Carbamazepin (das als Leberenzyminduzierend bekannt ist) Quetiapin erhielten, führte die gleichzeitige Anwendung von Carbamazepin zu einem signifikanten Anstieg der Clearance von Quetiapin. Diese Zunahme der Clearance verringerte die systemische Exposition zu Quetiapin (Bestimmung der AUC) – und zwar auf durchschnittlich 13 % im Vergleich zur Exposition bei alleiniger Verabreichung von Quetiapin. Bei einigen Patienten wurde jedoch ein noch ausgeprägter Effekt beobachtet. Infolge dieser Wechselwirkung kann es zu erniedrigten Plasmakonzentrationen kommen, was die Wirksamkeit der Behandlung mit Quetiapin beeinflussen könnte.

Die gleichzeitige Verabreichung von Quetiapin und Phenytoin (eine weitere mikrosomale Enzyme induzierende Substanz) führte zu einem erheblichen Anstieg der Clearance von Quetiapin um ca. 450 %. Bei Patienten, die mit Leberenzyme induzierenden Arzneimitteln behandelt werden, sollte die Gabe von Quetiapin nur eingeleitet werden, wenn nach Entscheidung des behandelnden Arztes der mögliche

Nutzen einer Behandlung mit Quetiapin größer als das Risiko des Absetzens des leberenzyminduzierenden Arzneimittels ist. Jede Veränderung einer Behandlung mit einem leberenzyminduzierenden Präparat hat ausschließlich zu erfolgen und dieses Präparat ist, falls erforderlich, durch eine nicht leberenzyminduzierende Substanz (z. B. Natriumvalproat) zu ersetzen (siehe Abschnitt 4.4).

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

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

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

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

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

Die Pharmakokinetik von Natriumvalproat und Quetiapin wurde bei gemeinsamer Verabreichung nicht in klinisch relevantem Maß beeinflusst. Eine retrospektive Studie mit Kindern und Jugendlichen, die Valproat, Quetiapin oder beide Medikamente in Kombination erhielten, ergab in der Gruppe mit der Kombinationstherapie eine höhere Inzidenz an Leukopenien und Neutropenien als in den Monotherapiegruppen.

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien mit Arzneimitteln durchgeführt, die häufig im Rahmen der Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen eingesetzt werden.

Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Verabreichung von Quetiapin mit anderen Arzneimitteln, die Elektrolytstörungen verursachen oder das QT-Intervall verlängern können.

Es wurde über falsch-positive Ergebnisse in Enzym-Immunoassays auf Methadon und trizyklische Antidepressiva bei Patienten unter Quetiapin berichtet. Die Überprüfung fraglicher Immunoassay-Resultate mit angemessenen chromatographischen Verfahren wird empfohlen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Erstes Trimenon

Die geringe Menge an veröffentlichten Daten von Frauen, die in der Schwangerschaft mit Quetiapin behandelt wurden (d.h. zwischen 300 – 1000 Fällen), einschließlich Einzelberichte und Beobachtungsstudien, lassen nicht vermuten, dass die Behandlung mit Quetiapin das Risiko von Missbildungen erhöht. Auf Basis der verfügbaren Daten lässt sich dies jedoch nicht mit absoluter Sicherheit sagen. In Tierstudien wurde Reproduktionstoxizität nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.3). Quetiapin sollte daher in der Schwangerschaft nur dann angewendet werden, wenn der Nutzen die möglichen Risiken rechtfertigt.

Drittes Trimenon

Bei Neugeborenen, die während des dritten Schwangerschaftstrimenons Antipsychotika einschließlich Quetiapin ausgesetzt werden, besteht nach der Geburt ein Risiko für das Auftreten unerwünschter Ereignisse wie extrapyramidale Symptome und/oder Entzugssymptome, die in Schweregrad und Dauer unterschiedlich sein können. Es wurde über Unruhe, hoher und niedriger Muskeltonus, Tremor, Schläfrigkeit, Atemnot oder Fütterstörungen berichtet. Neugeborene sind daher sorgfältig zu überwachen.

Stillzeit

Auf Basis der wenigen Daten, die in veröffentlichten Berichten zur Verfügung stehen, wird Quetiapin in die Muttermilch ausgeschieden, das Ausmaß der Ausscheidung in Muttermilch war jedoch individuell unterschiedlich. Aufgrund des Mangels an robusten Daten muss eine individuelle Entscheidung getroffen werden, ob mit dem Stillen fortgesetzt werden soll oder die Behandlung mit Quetiapin Retardtabletten abgesetzt werden soll. Hier ist der Nutzen des Stillens für das Kind

gegen den Nutzen der Behandlung für die Mutter abzuwägen.

Fertilität

Die Auswirkungen von Quetiapin auf die Fertilität beim Menschen wurden nicht untersucht. Bei Ratten wurden Wirkungen beobachtet, die auf einen Prolactinanstieg zurückzuführen waren. Es ist aber zu bedenken, dass dies für den Menschen keine direkte Relevanz hat (siehe Abschnitt 5.3, Präklinische Daten).

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

Angesichts seiner primären Wirkungen auf das zentrale Nervensystem kann Quetiapin jene Tätigkeiten beeinträchtigen, die Wachsamkeit erfordern. Daher sollte Patienten vom Lenken eines Fahrzeugs oder dem Bedienen von Maschinen abgeraten werden, bis ihr individuelles Ansprechen auf das Präparat bekannt ist.

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen unter Quetiapin (> 10 %) sind Somnolenz, Schwindel, Kopfschmerzen, Mundtrockenheit, Entzugssymptome, Anstieg des Triglycerid-Serumspiegels, Anstieg des Gesamtcholesterins (vorwiegend LDL-Cholesterin), Abnahme des HDL-Cholesterins, Gewichtszunahme, verminderte Hämoglobinwerte und extrapyramidalmotorische Symptome.

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen, die mit einer Gabe von Quetiapin in Verbindung gebracht werden, sind gemäß dem vom Council for International Organisations of Medical Sciences (Arbeitsgruppe des CIOMS III; 1995) empfohlenen Schema im Folgenden aufgeführt (Tabelle 1).

Tabelle 1: Mit der Gabe von Quetiapin in Verbindung gebrachte Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten von Nebenwirkungen werden wie folgt eingestuft: sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100 bis <1/10); gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100); selten (≥1/10.000 bis <1/1.000); sehr selten (<1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit aufgrund der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

System-organklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Rückgang der Hämoglobinwerte ²²	Leukopenie ^{1,28} , verringerte Neutrophilenzahl, Zunahme der eosinophilen Granulozyten ²⁷	Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie, Rückgang der Thrombozytenwerte ¹³	Agranulozytose ²⁶		
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit (einschließlich allergischer Hautreaktionen)		Anaphylaktische Reaktion ⁵	

System-organklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Endokrine Erkrankungen		Hyperprolaktinämie ¹⁵ , Rückgang des Gesamt-T ₄ ²⁴ , Rückgang des freien T ₄ ²⁴ , Rückgang des Gesamt-T ₃ ²⁴ , Zunahme des TSH ²⁴	Rückgang des freien T ₃ ²⁴ , Hypothyroidismus ²¹		Inadäquate Sekretion des anti-diuretischen Hormons	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Anstieg der Triglycerid-Serumspiegel ^{10,30} Anstieg des Gesamtcholesterins (vorwiegend LDL-Cholesterin) ^{11,30} , Rückgang des HDL-Cholesterins ^{17,30} , Gewichtszunahme ^{8,30}	Gesteigerter Appetit, Anstieg des Blutzuckerspiegels auf hyperglykämische Werte ^{6,30}	Hyponatriämie ¹⁹ , Diabetes mellitus ^{1,5} Exazerbation eines bestehenden Diabetes	Metabolisches Syndrom ²⁹		
Psychiatrische Erkrankungen		Abnorme Träume und Alpträume; Suizidgedanken und Suizidverhalten ²⁰		Somnambulismus und verwandte Reaktionen, z. B. Somniloquie und schlafbedingte Essstörungen		
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel ^{4,16} , Somnolenz ^{2,16} , Kopfschmerzen, extrapyramidalmotorische Symptome ^{1,21}	Dysarthrie	Krampfanfälle ¹ , Restless-Leg-Syndrom (RLS), tardive Dyskinesie ^{1,5} , Synkope ^{4,16}			
Herzerkrankungen		Tachykardie ⁴ , Palpitationen ²³	QT-Verlängerung ^{1,12,18} Bradykardie ³²			
Augenerkrankungen		Verschwommenes Sehen				
Gefäßerkrankungen		Orthostatische Hypotonie ^{4,16}		Venöse Thromboembolie ¹		Schlaganfall ³⁴
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe ²³	Rhinitis			

System-organklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Mundtrockenheit	Obstipation, Dyspepsie, Erbrechen ²⁵	Dysphagie ⁷	Pankreatitis ¹ , Darmobstruktion/Ileus		
Leber- und Gallenerkrankungen		Erhöhung der Serum-Alanin-Aminotransferase (ALT) ³ Anstieg des Gamma-GT-Spiegels ³	Erhöhung der Serum-Aspartat-Aminotransferase (AST) ³	Ikterus ⁵ , Hepatitis		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes					Angioödem ⁵ , Stevens-Johnson-Syndrom ⁵	Toxische epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme, Arzneimittel-exanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) ³³
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen					Rhabdomyolyse	
Nieren- und Harnwegserkrankungen			Harnverhalt			
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen						Medikamentenentzugssyndrom beim Neugeborenen ³¹
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Sexuelle Dysfunktion	Priapismus, Galaktorrhö, Anschwellen der Brust, Menstruationsstörung		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Entzugssymptome ^{1,9}	Leichte Asthenie, peripheres Ödem, Reizbarkeit, Pyrexie		Malignes neuroleptisches Syndrom ¹ , Hypothermie		
Untersuchungen				Erhöhung der Kreatininphosphokinase im Blut ¹⁴		

1. Siehe Abschnitt 4.4.
2. Es kann – gewöhnlich während der ersten zwei Behandlungswochen – Schläfrigkeit auftreten, die aber im Allgemeinen bei fortgesetzter Einnahme von Quetiapin vorübergeht.
3. Unter Quetiapin wurde bei einigen Patienten ein asymptomatischer Anstieg der Serumtransaminasen ALT (GPT) und AST (GOT) oder des Gamma-GT-Spiegels beobachtet (Veränderung vom Normalwert auf mehr als das Dreifache des oberen Normwerts ($>3 \times \text{ULN}$) zu irgendeinem Zeitpunkt). In der Regel waren diese Erhöhungen bei fortgesetzter Einnahme von Quetiapin reversibel.
4. Wie andere Antipsychotika mit alpha-1-adrenerge Rezeptoren blockierender Wirkung kann Quetiapin insbesondere während der initialen Dosistitration häufig eine orthostatische Hypotonie auslösen, die mit Schwindelgefühl, Tachykardie und bei einigen Patienten mit Synkopen einhergeht (siehe Abschnitt 4.4).
5. Die Berechnung der Häufigkeit dieser Nebenwirkungen beruht ausschließlich auf den Daten nach Markteinführung zur Quetiapin-Formulierung mit rascher Wirkstofffreisetzung.
6. Nüchtern-Blutzuckerspiegel $\geq 7,0$ mmol/l (≥ 126 mg/dl) oder nicht-nüchtern Blutzuckerspiegel $\geq 11,1$ mmol/l (≥ 200 mg/dl) zu mindestens einem Untersuchungszeitpunkt.
7. Eine Erhöhung der Häufigkeit einer Dysphagie unter Quetiapin im Vergleich zu Placebo wurde nur in klinischen Studien zur bipolaren Depression beobachtet.
8. Basierend auf einem $>7\%$ igen Anstieg des Körpergewichts relativ zum Ausgangswert vor Therapiebeginn. Tritt vorwiegend bei Erwachsenen in den ersten Behandlungswochen auf.
9. Die folgenden Entzugssymptome wurden in placebokontrollierten klinischen Studien zur Monotherapie akuter Episoden mit einer Bewertung der Symptome bei Therapie-Abbruch am häufigsten beobachtet: Schlaflosigkeit, Übelkeit, Kopfschmerzen, Diarrhö, Erbrechen, Schwindel und Gereiztheit. Die Inzidenz dieser Reaktionen war 1 Woche nach Behandlungsende signifikant abgeklungen.
10. Triglyceride $\geq 2,258$ mmol/l (≥ 200 mg/dl) (Patienten ≥ 18 Jahre) oder $\geq 1,694$ mmol/l (≥ 150 mg/dl) (Patienten <18 Jahre) zu mindestens einem Untersuchungszeitpunkt.
11. Cholesterin $\geq 6,2064$ mmol/l (≥ 240 mg/dl) (Patienten ≥ 18 Jahre) oder $\geq 5,172$ mmol/l (≥ 200 mg/dl) (Patienten <18 Jahre) zu mindestens einem Untersuchungszeitpunkt. Ein Anstieg des LDL-Cholesterins um $\geq 0,769$ mmol/l (≥ 30 mg/dl) wurde sehr häufig beobachtet. Bei Patienten mit dieser Erhöhung betrug die Änderung im Mittel $\geq 1,07$ mmol/l (41,7 mg/dl).
12. Siehe unten.
13. Thrombozyten $\leq 100 \times 10^9/l$ zu mindestens einem Untersuchungszeitpunkt.
14. Anhand von Berichten zu Nebenwirkungen aus klinischen Studien über eine Erhöhung der Kreatinphosphokinase im Blut ging diese nicht mit einem malignen neuroleptischen Syndrom einher.
15. Prolactinspiegel (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: $\leq 1,025$ mmol/l (<40 mg/dl) bei Männern; $\leq 1,282$ mmol/l (<50 mg/dl) bei Frauen zu irgendeiner Zeit.
18. Inzidenz von Patienten mit einer QTc-Verlängerung von <450 ms hin zu ≥ 450 ms und Verlängerung um ≥ 30 ms: In placebokontrollierten Studien zu Quetiapin waren die mittlere Änderung der QTc-Zeit und die Inzidenz von Patienten mit einer klinisch relevanten Verlängerung bei Quetiapin und Placebo ähnlich.
19. Veränderung von >132 mmol/l auf ≤ 132 mmol/l zu mindestens einem Untersuchungszeitpunkt.
20. Unter der Behandlung mit Quetiapin oder frühzeitig nach deren Absetzen wurden Fälle von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten mitgeteilt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).
21. Siehe Abschnitt 5.1.
22. Ein Abfall der Hämoglobinkonzentration auf 8,07 mmol/L (≤ 13 g/l) bei Männern und 7,45 mmol/L (≤ 12 g/l) bei Frauen trat in allen Studien, einschließlich offener Verlängerungsstudien, zu mindestens einer Gelegenheit bei 11 % der Patienten unter Quetiapin auf. Bei diesen Patienten lag der mittlere maximale Abfall des Hämoglobinwerts zu jedem beliebigen Zeitpunkt 1,50 g/l.
23. Diese Beobachtungen traten häufig im Zusammenhang mit Tachykardie, Schwindel, orthostatischer Hypotonie und/oder einer zugrunde liegenden Herz-/Atemwegserkrankung auf.
24. Basierend auf einem Absinken normaler Baseline-Werte auf potentiell klinisch bedeutsame Werte zu irgendeinem Zeitpunkt nach der Baseline in allen klinischen Studien. Eine Verringerung von Gesamt-T₄, freiem T₄, Gesamt-T₃ und freiem T₃ ist definiert als weniger als das 0,8-Fache des unteren Normwerts ($<0,8 \times \text{LLN}$ (pmol/L)), Veränderungen des TSH sind definiert als >5 mIU/l zu irgendeinem Zeitpunkt während der Behandlung.
25. Basierend auf einer erhöhten Erbrechenrate bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre).
26. Basierend auf einer Verringerung der Neutrophilenwerte von $\geq 1,5 \times 10^9/l$ an der Baseline auf $<0,5 \times 10^9/l$ zu irgendeinem Zeitpunkt 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 Veränderungen von normalen Baseline-Werten auf potentiell klinisch bedeutsame Werte zu irgendeinem Zeitpunkt nach der Baseline in allen Studien. Ein Abfall der eosinophilen Granulozyten ist definiert als $\geq 1 \times 10^9$ Zellen/l zu irgendeinem Zeitpunkt.
28. Basierend auf Veränderungen von normalen Baseline-Werten auf potentiell klinisch bedeutsame Werte zu irgendeinem Zeitpunkt nach der Baseline

- in allen Studien. Eine Zunahme der Leukozytenwerte ist definiert als $\leq 3 \times 10^9$ Zellen/l zu irgendeinem Zeitpunkt.
29. Basierend auf Berichten unerwünschter Reaktionen in Form eines metabolischen Syndroms aus allen klinischen Studien zu Quetiapin.
 30. Bei einigen Patienten wurde in klinischen Studien eine Verschlechterung von mehr als einem der Stoffwechselfaktoren Körpergewicht, Blutzucker- und Lipidwerte beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).
 31. Siehe Abschnitt 4.6
 32. Kann zu Beginn oder kurz nach Beginn der Behandlung auftreten und mit Hypotonie und/oder Synkope einhergehen. Häufigkeitsdaten basierend auf Berichten unerwünschter Reaktionen in Form von Bradykardie und damit zusammenhängenden Ereignissen in allen klinischen Studien zu Quetiapin.
 33. Über Nebenwirkungen mit schweren arzneimittel-induzierten Hautreaktionen (SCAR), einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxisch-epidermaler Nekrolyse (TEN), Arzneimittelexanthem

mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) wurde im Zusammenhang mit der Behandlung mit Quetiapin berichtet.

34. Basierend auf einer retrospektiven nicht-randomisierten epidemiologischen Studie.

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

Pädiatrische Patienten

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

Tabelle 2: Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen, die mit der Gabe von Quetiapin in Verbindung gebracht werden und in einer höheren Häufigkeitskategorie als bei Erwachsenen auftreten oder die bei Erwachsenen nicht festgestellt wurden

Die Häufigkeiten von Nebenwirkungen werden wie folgt eingestuft: **sehr häufig ($\geq 1/10$)**, **häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)**; **gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)**; **selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)**; **sehr selten ($< 1/10.000$)**.

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig
Endokrine Erkrankungen	Erhöhtes Prolactin ¹	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Gesteigerter Appetit	
Erkrankungen des Nervensystems	Extrapyramidalmotorische Symptome ^{3,4}	Synkope
Gefäßerkrankungen	Erhöhter Blutdruck ²	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Rhinitis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Reizbarkeit ³

- (1) Prolactinspiegel (Patienten <18 Jahre): >20 µg/l (>869,56 pmol/l) Männer; >26 µg/l (>1130,428 pmol/l) Frauen zu irgendeiner Zeit. Der Prolactinspiegel stieg bei weniger als 1 % der Patienten auf >100 µg/l an.
- (2) Auf Grundlage von Veränderungen auf Werte oberhalb klinisch bedeutsamer Schwellen (nach Kriterien des National Institute of Health) oder Anstiege um >20 mmHg beim systolischen oder >10 mmHg beim diastolischen Blutdruck, gemessen zu einem beliebigen Zeitpunkt in zwei placebokontrollierten klinischen Studien zur akuten Phase (3 – 6 Wochen) bei Kindern und Jugendlichen.
- (3) Hinweis: Die Häufigkeit ist mit der bei Erwachsenen beobachteten konsistent, Reizbarkeit kann jedoch bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu Erwachsenen mit unterschiedlichen klinischen Implikationen einhergehen.
- (4) Siehe Abschnitt 5.1.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung 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 wurden Zeichen und Symptome berichtet, die aus einer Verstärkung der bekannten pharmakologischen Wirkungen des Wirkstoffs resultieren, d. h. Benommenheit und Sedierung, Tachykardie, Hypotonie und anticholinerge Wirkungen.

Eine Überdosierung kann zu QT-Verlängerung, Krampfanfällen, Status epilepticus, Rhabdomyolyse, Atemdepression, Harnverhalt, Verwirrung, Delirium und/oder Unruhe, Koma und Tod führen. Patienten mit vorbestehenden schweren Herz-Kreislaufkrankungen können ein erhöhtes Risiko für die Effekte einer Überdosierung zeigen (siehe Abschnitt 4.4 Orthostatische Hypotonie).

Behandlung bei Überdosierung

Es gibt kein spezifisches Antidot gegen Quetiapin. In schwerwiegenden Fällen ist die Möglichkeit zu prüfen, ob mehrere Arzneimittel beteiligt sind. Es werden intensivmedizinische Maßnahmen empfohlen, einschließlich Öffnen und Freihalten der Atemwege, Sicherstellung adäquater Sauerstoffversorgung und Ventilation sowie Überwachung und Unterstützung des Herz-Kreislaufsystems. Auf Basis der veröffentlichten Literatur können Patienten mit Delirium und Unruhe und einem klaren anti-cholinergen Syndrom mit Physostigmin, 1-2 mg behandelt werden (bei kontinuierlicher EKG-Überwachung). Aufgrund der potentiellen negativen Auswirkungen von Physostigmin auf das Reizleitungssystem des Herzens wird dies nicht als standardmäßige Behandlung empfohlen. Physostigmin kann eingesetzt werden, wenn das EKG keine Aberrationen aufweist. Bei Dysrhythmien, Herzblockaden in jeglicher Ausprägung oder QRS-Erweiterungen darf Physostigmin nicht verwendet werden.

Eine Prävention der Resorption bei einer Überdosis wurde zwar nicht untersucht, es sollten allerdings eine Magenspülung (nach Intubation, falls der Patient bewusstlos ist) und die Gabe von Aktivkohle erwogen werden.

Eine refraktäre Hypotonie nach Überdosierung von Quetiapin sollte mit geeigneten Maßnahmen wie intravenöser Flüssigkeitszufuhr und/oder sympathomimetisch wirkenden Substanzen behandelt werden. Epinephrin und Dopamin sind zu vermeiden, da die Betastimulation bei einer durch Quetiapin induzierten Alphanblockade eine Hypotonie verschlimmern kann.

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

Bei einer Überdosierung mit Quetiapin mit verzögerter Wirkstofffreisetzung wurde über eine gastrische Bezoarbildung berichtet. Eine entsprechende diagnostische Bildgebung wird als Grundlage für die weitere Behandlung des Patienten empfohlen. In einigen Fällen konnte das Pharmabezoar erfolgreich endoskopisch entfernt werden.

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Quetiapin ist eine atypische, antipsychotisch wirksame Substanz. Quetiapin und Norquetiapin – der aktive Metabolit im menschlichen Plasma – interagieren mit einem breiten Spektrum von Neurotransmitterrezeptoren. Quetiapin und Norquetiapin zeigen Affinität zu zerebralen serotonergen (5HT₂)- und dopaminergen D1- und D2-Rezeptoren. Diese Kombination eines Rezeptor-antagonismus mit einer höheren Selektivität für 5HT₂-verglichen mit D2-Rezeptoren ist angemennermaßen für die klinischen antipsychotischen Eigenschaften und für das geringfügige extrapyramidalmotorische Nebenwirkungsprofil von Quetiapin Retardtabletten im Vergleich zu den typischen Antipsychotika mitverantwortlich.

Quetiapin und Norquetiapin weisen keine nennenswerte Affinität zu Benzodiazepin-Rezeptoren auf, besitzen 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 Norquetiapin eine mäßige bis hohe Affinität zu mehreren Muskarin-Rezeptoren hat, die möglicherweise der Grund für die anticholinergen (muskarinischen) Wirkungen ist. Die Inhibition von NET sowie einiger partieller Agonisten an 5HT_{1A} durch Norquetiapin trägt möglicherweise zur therapeutischen Wirksamkeit von Quetiapin als Antidepressivum bei.

Pharmakodynamische Wirkungen

Quetiapin ist in Tests zur Untersuchung seiner antipsychotischen Aktivität – wie z. B. beim konditionierten Vermeidungstest – wirksam. Es blockiert zudem die Wirkung von Dopaminagonisten, erhoben anhand der Verhaltensbeobachtung oder durch elektrophysiologische Untersuchungen, und es erhöht die Konzentration von Dopamin-Metaboliten, ein neurochemischer Index für eine D2-Rezeptorblockade.

In präklinischen Prüfungen mit Vorhersagekraft für extrapyramidalmotorische Störungen zeigt Quetiapin im Gegensatz zu typischen Antipsychotika ein atypisches Profil. Quetiapin ruft nach chronischer Gabe keine Überempfindlichkeit des D₂-Rezeptors hervor. Bei Dosen, die eine effektive D₂-Rezeptorblockade bewirken, ruft Quetiapin eine nur schwach ausgeprägte Katalepsie hervor. Nach chronischer Applikation zeigt Quetiapin Selektivität für das limbische System, indem es eine Depolarisationsblockade der mesolimbischen, nicht aber der nigrostriatalen dopaminhaltigen Neuronen hervorruft. Nach akuter und chronischer Gabe an Cebusaffen mit oder ohne Sensibilisierung durch Haloperidol zeigt

Quetiapin nur minimale dystonieauslösende Wirkung (siehe Abschnitt 4.8).

Klinische Wirksamkeit

Schizophrenie

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

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

In einer weiteren 6-wöchigen aktiv-kontrollierten Studie zur Therapieumstellung bestand die primäre Ergebnisvariable in dem Anteil der Patienten, bei denen die Wirksamkeit fehlte, d. h. die die Studie wegen fehlender Wirksamkeit beendeten oder deren PANSS-Gesamtscore um 20 oder mehr Prozente vom Zeitpunkt der Randomisation bis zu irgendeiner Kontrolle anstieg. Bei Patienten, die eine konstante Dosis Quetiapin Filmtabletten zwischen 400 mg und 800 mg einnahmen, wurde die Wirksamkeit erhalten, wenn sie auf eine äquivalente Dosis Quetiapin Retardtabletten (einmal tägliche Einnahme) umgestellt wurden.

In einer Langzeitstudie mit stabilen schizophrenen Patienten, die 16 Wochen lang mit Quetiapin Retardtabletten behandelt wurden, war Quetiapin wirksamer als Placebo bei der Vermeidung eines Rückfalls.

Das ermittelte Rückfallrisiko nach 6-monatiger Behandlung betrug in der mit Quetiapin Retardtabletten behandelten Gruppe 14,3 % und in der Placebo Gruppe 68,2 %. Die durchschnittliche Dosis betrug 669 mg. Über einen Behandlungszeitraum von bis zu 9 Monaten (durchschnittlich 7 Monate) wurden keine zusätzlichen Beobachtungen bezüglich der Sicherheit der Behandlung mit Quetiapin Retardtabletten berichtet. Insbesondere ergab sich bei der Langzeitbehandlung mit Quetiapin Retardtabletten kein Anstieg der Anzahl von Nebenwirkungsmeldungen in Bezug auf EPS und Gewichtszunahme.

Bipolare Störungen

In zwei Monotherapie-Studien zur Behandlung von mittelschweren bis schweren manischen Episoden zeigten Quetiapin Retardtabletten nach 3 und 12 Wochen im Vergleich zu Placebo eine höhere Wirksamkeit bei der Reduktion von manischen Symptomen. Weiterhin wurde die Wirksamkeit von Quetiapin Retardtabletten im Vergleich zu Placebo mit Signifikanz in einer zusätzlichen 3-Wochen-Studie gezeigt. Quetiapin Retardtabletten wurde zwischen 400 und 800 mg/Tag dosiert, wobei die durchschnittliche Dosis bei ungefähr 600 mg/Tag lag.

Daten über die Anwendung von Quetiapin in Kombination mit Divalproex oder Lithium in akuten mittelschweren bis schweren manischen Episoden nach 3 und 6 Wochen sind begrenzt, die Kombinationstherapie wurde jedoch gut vertragen. Die Daten zeigten einen additiven Effekt in Woche drei. Eine zweite Studie erbrachte keinen additiven Effekt in Woche sechs.

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

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

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

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

In einer 6-wöchigen, randomisierten Studie mit Lithium und Quetiapin Retardtabletten versus Placebo und Quetiapin Retardtabletten bei erwachsenen Patienten mit akuter Manie zeigte sich bei der mittleren Verbesserung im YMRS (Young Mania Rating Score) ein Unterschied von 2,8 Punkten zwischen der Gruppe von Patienten, die zusätzlich Lithium erhielten, und der Gruppe von Patienten, die zusätzlich Placebo erhielten. Der prozentuale Unterschied im Prozentsatz der Responder (definiert als 50 % Verbesserung im YMRS gegenüber Baseline) betrug 11 % (79 % in der Gruppe von Patienten, die zusätzlich Lithium erhielten, versus 68 % in der Gruppe von Patienten, die zusätzlich Placebo erhielten).

Eine Langzeitstudie (bis zu 2 Jahren Behandlungsdauer) bewertete die Rezidivprophylaxe bei Patienten mit manischen, depressiven oder gemischten Episoden und ergab, dass die Behandlung mit Quetiapin der Placebo-

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

Episoden einer Major Depression bei MDD

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 Gabe von Antidepressiva (Amitriptylin, Bupropion, Citalopram, Duloxetin, Escitalopram, Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin oder Venlafaxin) verabreicht wurde, im Vergleich zur Antidepressiva-Monotherapie eine Überlegenheit in der Verringerung depressiver Symptome, ermittelt als Verbesserung des MADRS-Gesamtscore (mittlerer Unterschied gegenüber Placebo von 2 bis 3,3 Punkten).

Die Langzeitwirksamkeit und -unbedenklichkeit wurden bei Patienten mit MDD nicht in der Zusatztherapie bewertet, 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 sind Quetiapin Retardtabletten nur für die Anwendung als Zusatztherapie zugelassen:

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

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

In einer Kurzzeitstudie (9 Wochen) mit nicht-dementen älteren Patienten (Alter von 66 bis 89 Jahren) mit MDD zeigten Quetiapin Retardtabletten in flexibler Dosierung mit Tagesdosen im Bereich zwischen 50 mg und 300 mg gegenüber Placebo bei der Verringerung depressiver Symptome eine bessere Wirksamkeit, die als

Verbesserung des MADRS Gesamtscores ermittelt wurde (mittlerer Unterschied gegenüber Placebo -7,54).

In dieser Studie erhielten Patienten, die in die Behandlungsgruppe unter Quetiapin Retardtabletten randomisiert wurden, eine Tagesdosis von 50 mg am 1. 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 300 mg/Tag. Die mittlere Tagesdosis Quetiapin Retardtabletten lag bei 160 mg. Bis auf die Inzidenz extrapyramidalmotorischer Symptome (siehe Abschnitt 4.8 und „Klinische Unbedenklichkeit“ unten) war die Verträglichkeit einer einmal täglichen Gabe von Quetiapin Retardtabletten bei älteren Patienten derjenigen bei Erwachsenen (im Alter von 18 bis 65 Jahren) vergleichbar. Der Anteil der randomisierten Patienten über 75 Jahre betrug 19 %.

Klinische Unbedenklichkeit

In placebokontrollierten klinischen Kurzzeitstudien zur Schizophrenie und bipolaren Manie verlief die Gesamtinzidenz extrapyramidalmotorischer Symptome ähnlich wie unter Placebo (Schizophrenie: 7,8 % für Quetiapin und 8,0 % für Placebo; bipolare Manie: 11,2 % für Quetiapin und 11,4 % für Placebo). Höhere Raten für extrapyramidalmotorische Symptome waren unter Quetiapin im Vergleich zu Placebo bei Patienten in Placebo-kontrollierten Kurzzeitstudien zur Behandlung von depressiven 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 Nebenwirkungen (z. B. Akathisie, extrapyramidalmotorische Störungen, Tremor, Dyskinesie, Dystonie, Ruhelosigkeit, unfreiwillige Muskelkontraktionen, psychomotorische Hyperaktivität und Muskelsteifheit) in keiner Behandlungsgruppe über 4 %.

In placebokontrollierten Kurzzeitstudien (von 3 bis 8 Wochen) mit fixer Dosierung (50 mg bis 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 zu 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 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 zeigte, dass die Kombination aus Quetiapin Retardtabletten und Lithium zu mehr Nebenwirkungen führte (63 % versus 48 % bei Quetiapin Retardtabletten in Kombination mit Placebo). Die Ergebnisse zur Sicherheit zeigten eine höhere Häufigkeit extrapyramidaler Symptome, berichtet bei 16,8 % der Patienten in der Gruppe, die zusätzlich Lithium erhielt, und 6,6 % in der Gruppe mit zusätzlicher Placebo-Gabe. Diese extrapyramidale Symptomatik trat mehrheitlich als Tremor auf, berichtet bei 15,6 % der Patienten, die zusätzlich Lithium erhielten, und 4,9 % der Patienten, die zusätzlich Placebo verabreicht bekamen. Die Häufigkeit von Somnolenz war höher in der Gruppe von Patienten, die Quetiapin Retardtabletten und zusätzlich Lithium erhielten (12,7 %), im Vergleich zur Gruppe, die Quetiapin Retardtabletten und zusätzlich Placebo erhielt (5,5 %). Des Weiteren wiesen Patienten, die zusätzlich mit Lithium behandelt wurden (8,0 %), am Ende der Behandlung zu einem höheren Prozentsatz Gewichtszunahme (>7 %) auf im Vergleich zu Patienten, die zusätzlich Placebo erhielten 4,7 %).

Langzeitstudien zur Rückfallprävention hatten eine nicht verblindete Phase (über 4 bis 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 nicht verblindeten Phase 2,56 kg, und bis zu Woche 48 der verblindeten Phase betrug die mittlere Gewichtszunahme 3,22 kg, verglichen mit dem Ausgangswert der nicht verblindeten 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 nicht verblindeten Phase.

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

In allen kurzzeitigen, placebokontrollierten Monotherapiestudien trat bei 1,9 % der mit Quetiapin behandelten Patienten mit einer anfänglichen Neutrophilenzahl von $\geq 1,5 \times 10^9/l$ mindestens ein Ereignis auf, bei dem die Neutrophilenzahl auf $< 1,5 \times 10^9/l$ abfiel, während die Häufigkeit bei Patienten unter Placebo 1,5 % betrug. Die Häufigkeit von Veränderungen auf $> 0,5 - < 1,0 \times 10^9/l$ war bei den mit Quetiapin behandelten Patienten gleich (0,2 %) wie bei den mit Placebo behandelten Patienten. In allen klinischen Studien (placebokontrolliert, Open-Label, mit aktivem Vergleichspräparat) belief sich die Inzidenz des mindestens einmaligen Auftretens von Neutrophilenwerten $< 1,5 \times 10^9/l$ bei den mit Quetiapin behandelten Patienten 2,9 %, während die Inzidenz des mindestens einmaligen Auftretens von Neutrophilenwerten $< 0,5 \times 10^9/l$ bei den mit Quetiapin behandelten Patienten 0,21 % betrug.

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 T_3 oder T_4 und des Thyreotropins TSH war in diesen Studien selten. Die beobachteten Änderungen der Schilddrüsenhormonspiegel waren nicht assoziiert mit einer klinisch symptomatischen Hypothyreose. Die Verringerung des Gesamt- und freien T_4 erreichte in den ersten sechs Wochen der Behandlung mit Quetiapin ihr Maximum, ohne dass es während der Langzeitbehandlung zu einer weiteren Abnahme kam. In ungefähr 2/3 aller Fälle waren die Veränderungen des Gesamt- und freien T_4 nach Beendigung der Behandlung mit Quetiapin unabhängig von der Behandlungsdauer reversibel.

Katarakte/Linsentrübungen

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

Pädiatrische Patienten

Klinische Wirksamkeit

Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Quetiapin wurden 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 war zusätzlich eine ADHS diagnostiziert worden. Außerdem wurde eine 6-wöchige placebokontrollierte Studie zur Behandlung der Schizophrenie durchgeführt (n= 222; 13–17 Jahren). Von beiden Studien waren Patienten ausgeschlossen, die bekanntermaßen nicht auf Quetiapin ansprechen.

Die Behandlung wurde mit 50 mg Quetiapin /Tag eingeleitet und ab dem 2. Tag auf 100 mg/Tag erhöht, gefolgt von einer 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 Studie zur Manie lag die Differenz der mittleren Veränderung gegenüber den Ausgangswerten im YMRS-Gesamtscore (Verum minus Placebo) bei -5,21 für Quetiapin 400 mg/Tag und -6,56 für Quetiapin 600 mg/Tag. Die jeweilige Responderrate (Verbesserung nach YMRS ≥ 50 %) betrug 64 % für 400 mg Quetiapin/Tag, 58 % für 600 mg/ Tag und 37 % im Placeboarm.

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

gegenüber Placebo überlegen, wobei das Ansprechen auf die Behandlung definiert war als Rückgang PANSS-Gesamtscore um ≥ 30 % relativ zum Ausgangswert. Sowohl bei der Manie als auch bei der Schizophrenie resultierten höhere Dosen in zahlenmäßig niedrigeren Raten des Ansprechens.

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

Es liegen für diese Altersgruppe keine Daten zur Aufrechterhaltung der Wirksamkeit oder zur Rezidivprophylaxe vor.

Klinische Unbedenklichkeit

In den mit Quetiapin durchgeführten, oben beschriebenen Kurzzeitstudien an Kindern und Jugendlichen, betragen die EPS-Raten im aktiven Arm versus Placebo 12,9 % vs. 5,3 % in der Studie zur Schizophrenie, 3,6 % vs. 1,1 % in der Studie zur bipolaren Manie und 1,1 % vs. 0 % in der Studie zur bipolaren Depression. Die Raten an Gewichtszunahme ≥ 7 % vom Ausgangswert im aktiven Arm vs. Placebo betragen 17 % vs. 2,5 % in der Studie zur Schizophrenie und in der Studie zur bipolaren Manie, und 13,7 % vs. 6,8 % in der Studie zur bipolaren Depression. Der Anteil an suizidbezogenen Ereignissen im aktiven Arm vs. Placebo war 1,4 % vs. 1,3 % in der Studie zur Schizophrenie, 1,0 % vs. 0 % in der Studie zur bipolaren Manie und 1,1 % vs. 0 % in der Studie 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 wurden in einer 26-wöchigen offenen Verlängerungsphase der Studien zur Akutbehandlung (n=380) erhoben, während der Quetiapin flexibel bei Tagesdosen zwischen 400 und 800 mg angewendet wurde. Bei Kindern und Jugendlichen wurde über eine Erhöhung des Blutdrucks berichtet. Appetitzunahme, extrapyramidale Symptome und Anstiege der Serumprolaktin-Werte wurden bei Kindern und Jugendlichen häufiger mitgeteilt als bei Erwachsenen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Bezüglich der Gewichtszunahme wurde nach Anpassung an ein normales Wachstum über einen längeren Zeitraum eine Erhöhung um mindestens 0,5 Standardabweichungen vom Ausgangswert des Body Mass Index (BMI) als Maß für eine klinisch signifikante Änderung angewendet. 18,3 % der Patienten, die für mindestens 26 Wochen mit Quetiapin behandelt wurden, erfüllten dieses Kriterium.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Anwendung wird Quetiapin gut resorbiert. Ungefähr 6 Stunden nach Einnahme von Quetiapin Retardtabletten werden die Plasmahöchstkonzentrationen von Quetiapin und Norquetiapin erreicht (T_{max}). Steady-state-Maximalwerte molarer

Konzentrationen des aktiven Metaboliten N-Desalkyl-Quetiapin liegen bei 35 % der für Quetiapin beobachteten Werte.

Die Pharmakokinetik von Quetiapin und Norquetiapin 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 die tägliche Einmalgabe von Quetiapin Retardtabletten mit derselben Tagesgesamtosis vom 2-mal täglich angewendetem, schnell freisetzenden Quetiapinhemifumarat (Quetiapin Accord Filmtabletten) verglichen werden. Werden Quetiapin Retardtabletten mit Quetiapin Filmtabletten verglichen, so liegt die AUC des Metaboliten N-Desalkyl-Quetiapin 18 % niedriger.

In einer Studie zur Untersuchung der Effekte von Nahrung auf die Bioverfügbarkeit von Quetiapin zeigte sich für Quetiapin Retardtabletten, dass eine stark fetthaltige Mahlzeit statistisch signifikante Erhöhungen von C_{max} und der AUC hervorrief, und zwar von ca. 50 % bzw. 20 %. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass der Effekt einer sehr fetthaltigen Mahlzeit auf das Arzneimittel auch größer sein kann. Im Gegensatz dazu zeigte eine leichte Mahlzeit keinen signifikanten Effekt auf C_{max} oder die AUC von Quetiapin. Es wird empfohlen, Quetiapin Retardtabletten 1-mal täglich und nicht zusammen mit einer Mahlzeit einzunehmen.

Verteilung

Quetiapin wird zu circa 83 % an Plasmaproteine gebunden.

Biotransformation

Quetiapin wird extensiv in der Leber metabolisiert. Nach der Gabe von radioaktiv markiertem Quetiapin werden weniger als 5 % der Ausgangssubstanz unverändert mit dem Urin oder den Fäzes ausgeschieden. Mit *In-vitro*-Untersuchungen wurde nachgewiesen, dass das Enzym CYP3A4 hauptsächlich für den Metabolismus von Quetiapin über das Cytochrom-P-450-System verantwortlich ist. Norquetiapin wird primär über CYP3A4 gebildet und eliminiert.

Es wurde festgestellt, dass Quetiapin und einige seiner Metaboliten (einschließlich Norquetiapin) schwache Hemmer der *In-vitro*-Aktivität der menschlichen Cytochrome P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 und 3A4 sind.

Eine Hemmung von CYP wurde *in vitro* nur bei Konzentrationen beobachtet, die um ungefähr das 5- bis 50-Fache höher als diejenigen lagen, die bei einer Tagesdosis von 300 mg bis 800 mg beim Menschen beobachtet wurden. Angesichts dieser *In-vitro*-Ergebnisse ist es unwahrscheinlich, dass die gleichzeitige Anwendung von Quetiapin mit anderen Arzneimitteln eine klinisch bedeutsame Hemmung des Cytochrom-P-450-vermittelten Metabolismus des anderen Präparats nach sich zieht. Nach Tierstudien kann Quetiapin anscheinend Cytochrom-P450-Enzyme induzieren. In einer speziellen Interaktionsstudie mit an einer Psychose erkrankten Patienten ist jedoch unter der Anwendung von Quetiapin kein Anstieg der Aktivität von Cytochrom-P450 festgestellt worden.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeiten betragen für Quetiapin annähernd 7 Stunden und für Norquetiapin ca. 12 Stunden. Ungefähr 73 % der radioaktiv markierten Substanz wurden mit dem Urin ausgeschieden und 21 % mit den Fäzes, weniger als 5 % der Gesamtradioaktivität sind unveränderte Substanz. Die mittlere molare Dosisfraktion von freiem Quetiapin und dem aktiven menschlichen Plasmametaboliten N-Desalkyl-Quetiapin 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 bis 50 % unter derjenigen von Erwachsenen im Alter von 18 bis 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 intensiv 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).

Pädiatrische Patienten

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

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In einer Reihe von *In-vitro*- und *In-vivo*-Studien zur Genotoxizität ergaben sich keine Hinweise auf eine solche. Nach klinisch relevanter Exposition ergaben sich tierexperimentell folgende Veränderungen, die allerdings bislang nicht in klinischen Langzeituntersuchungen bestätigt wurden:

In der Schilddrüse von Ratten wurden Pigmentablagerungen nachgewiesen, bei Cynomolgus-Affen wurden eine Hypertrophie follikulärer Schilddrüsenzellen, erniedrigte T₃-Plasmaspiegel, eine Verminderung der Hämoglobin-Konzentration sowie der Erythrozyten- und Leukozyten-Werte beobachtet, während bei Hunden Linsentrübung und Katarakte auftraten (zu Katarakten und Linsentrübungen siehe Abschnitt 5.1.).

In einer Studie zur embryo-fetalen Toxizität bei Hasen war die fetale Inzidenz von karpalen/tarsalen Krümmungen erhöht. Diese Wirkung stellte sich bei Präsenz von offensichtlichen Auswirkungen auf die Mutter ein, wie reduzierte Gewichtszunahme. Diese Auswirkungen traten bei einem mütterlichen Expositionspegel ein, der in etwa der maximalen therapeutischen Dosis beim Menschen entsprach bzw. diesen übertraf. Die Relevanz dieser Ergebnisse für den Menschen ist unbekannt.

Eine Fertilitätsstudie mit Ratten ergab eine marginale Reduktion der männlichen Fertilität, Pseudo-schwangerschaft, ausgedehnten Diöstrus, ein verlängertes präkoitales Intervall sowie verringerte Schwangerschaftsraten. Diese Wirkungen sind auf einen erhöhten Prolactinspiegel zurückzuführen und für Menschen aufgrund von Artunterschieden bei der hormonellen Steuerung der Fortpflanzung nicht direkt relevant.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile****Tablettenkern:**

Lactose-Monohydrat
Hypromellose
Natriumchlorid
Povidon K-30
Silifizierte mikrokristalline Cellulose (Siliciumdioxid und mikrokristalline Cellulose)
Talkum
Magnesiumstearat

Überzug:**Opadry II 85F54003 Pink enthält**

Polyvinylalkohol
Titandioxid (E171)
Macrogol 3350 (E1521)
Talkum
Eisenoxid rot (E172)
Eisenoxid gelb (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Dieses Arzneimittel erfordert keine besonderen Bedingungen für die Aufbewahrung.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC-Alu-Blisterpackung oder OPA/Alu/PVC-Alu-Blisterpackung. Packungsgrößen: 6, 10, 20, 28, 30, 50, 60, 90 und 100 Tabletten pro Packung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Niederlande

Mitvertrieb:
Glenmark Arzneimittel GmbH
Industriestr. 31
82194 Gröbenzell

8. ZULASSUNGSNUMMER

88137.00.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 06.11.2013

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
28.09.2018

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2019

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig