

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Quetiapin Accord 400 mg Retardtabletten

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 81,40 mg Lactose-Monohydrat und 7,1 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Retardtablette

Weiß, runde, bikonvexe Filmtablette, auf einer Seite mit der Prägung „14“. Die Tabletten haben einen Durchmesser von 12,8 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, 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, Art und Dauer der Anwendung**Dosierung

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

Erwachsene**Zur Behandlung der Schizophrenie und 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 Accord Retardtabletten sind einmal täglich und nicht zusammen mit einer Mahlzeit einzunehmen. 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 Quetiapin. In klinischen Studien wurde in der 600-mg-Gruppe im Vergleich zur 300-mg-Gruppe kein zusätzlicher Nutzen festgestellt (siehe Abschnitt 5.1). Einzelne Patienten können von einer 600-mg-Dosis profitieren. Eine Behandlung mit Dosen über 300 mg ist von Ärzten einzuleiten, die in der Behandlung von bipolaren Störungen erfahren sind. 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 Accord 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 individuellen Ansprechen des Patienten und der Verträglichkeit 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)**

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. In Kurzzeitstudien zur Zusatztherapie (zu Amitriptylin, Bupropion, Citalopram, Duloxetin, Escitalopram, Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin oder Venlafaxin – siehe Abschnitt 5.1) wurde bei Tagesdosen von 150 und 300 mg eine antidepressive Wirkung festgestellt, die sich in Kurzzeitstudien zur Monotherapie bei einer Tagesdosis von 50 mg einstellte. 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 Accord Filmtabletten (mit schneller Freisetzung)**

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

**Ältere Patienten**

Bei der Behandlung älterer Patienten mit Quetiapin Accord Retardtabletten ist, wie bei anderen Antipsychotika und Antidepressiva, vor allem in der initialen Behandlungsphase Vorsicht geboten. Es kann erforderlich sein, die Dosisanpassung von Quetiapin Accord 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 depressiven Episoden (Episoden einer Major Depression) 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 Accord Retardtabletten nicht für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren empfohlen. Die vorhandenen Ergebnisse aus placebo-kontrollierten Studien werden in den Abschnitten 4.4, 4.8, 5.1 und 5.2 vorgelegt.

**Eingeschränkte Nierenfunktion**

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

**Eingeschränkte Leberfunktion**

Quetiapin wird extensiv in der Leber metabolisiert. Daher sollten Quetiapin Accord Retardtabletten bei Patienten mit bekannten Leberfunktionsstörungen vor allem in der initialen Behandlungsphase mit Vorsicht angewendet werden. Die initiale Dosis sollte bei Patienten mit bekanntermaßen 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 (die) Wirkstoff(e) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen 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 depressiven Episoden (Episoden einer Major Depression) 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, Er-

brechen, 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 Schilddrüsenfunktions-tests 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. Da eine Verbesserung möglicherweise nicht schon während der ersten Behandlungswochen eintritt, 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 Kurzzeitstudien bei schweren depressiven Episoden bei bipolaren Störungen wurde bei jungen Erwachsenen (unter 25 Jahren) unter Quetiapin im Vergleich zu Placebo ein erhöhtes Risiko für Suizid-bezogene Ereignisse beobachtet (3,0 % versus 0 %). In klinischen Studien mit Patienten mit depressiven Episoden (Episoden einer Major Depression) betrug die Inzidenz der bei jungen erwachsenen Patienten (jünger als 25 Jahre) beobachteten Suizid-bezogenen Ereignisse 2,1 % (3/144) für Quetiapin und 1,3 % (1/75) für Placebo. 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 Studien zeigte Quetiapin bei erwachsenen Patienten mit bipolarer Störung, die wegen depressiver Episoden (Episoden einer Major Depression) 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 Dosisreduktion oder ein Absetzen von Quetiapin 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 depressiven Episoden (Episoden einer Major Depression) traten die Symptome normalerweise innerhalb der ersten 3 Behandlungstage auf und waren von leichter bis mittelschwerer Intensität.

Patienten mit bipolarer Depression und Patienten mit depressiven Episoden (einer Major Depression), 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 Dosisanpassung 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. Übergewicht 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. In derartigen Fällen ist 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 Behand-

lung 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 Prostatahyperthropie, 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 eines vorbestehenden 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 Stoffwechseleinstellung bzw. -lage überwacht 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 wie 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 allen Neuroleptika 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 (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit Verdacht auf Kardiomyopathie oder 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) und Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und syste-

mischen Symptomen (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), berichtet, die lebensbedrohlich oder tödlich sein können. SCARs treten gewöhnlich als Kombination folgender Symptome auf: starker kutaner Ausschlag oder exfoliative Dermatitis, Fieber, Lymphadenopathie und möglicherweise Eosinophilie. 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 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 Risikoerhöhung für die Anwendung anderer Antipsychotika oder bei anderen Patientengruppen kann nicht ausgeschlossen werden. Quetiapin ist folglich bei Patienten mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko mit Vorsicht anzuwenden. Bei Patienten mit Risikofaktoren für einen Schlaganfall müssen Quetiapin Accord Retardtabletten mit Vorsicht angewendet werden.

In einer Meta-Analyse zu atypischen Antipsychotika wurde mitgeteilt, 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

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

### Weitere Informationen

Zu Quetiapin in Kombination mit Divalproex oder Lithium bei akuten, mäßigen bis schweren akuten 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 enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Quetiapin Accord 400 mg Retardtabletten nicht einnehmen.

**Natrium**

Quetiapin Accord 400 mg Retardtabletten enthalten weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h., sie sind nahezu „natriumfrei“.

**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**

Da Quetiapin primär auf das Zentralnervensystem wirkt, 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 hauptsächliche Enzym, das für den über Cytochrom P450 vermittelten Metabolismus von Quetiapin verantwortlich ist. In einer Interaktionsstudie mit gesunden Probanden führte die gleichzeitige Gabe von Quetiapin (Dosis: 25 mg) und Ketoconazol, einem CYP3A4-Inhibitor, zu einem Anstieg der AUC von Quetiapin um das 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 ausgeprägterer 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 ausschleichend 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 generell 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 die 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 unerwünschten Arzneimittelwirkungen unter Quetiapin ( $\geq 10\%$ ) sind Somnolenz, Benommenheit, Kopfschmerzen, Mundtrockenheit, Entzugssymptome, Anstieg des Triglycerid-Serumspiegels, Anstieg des Gesamtcholesterins (vorwiegend LDL-Cholesterin), Abnahme des HDL-Cholesterins, Gewichtszunahme, verminderte Hämoglobinwerte und extrapyramidal-motorische Symptome.

Die Häufigkeit der unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die mit einer Gabe von Quetiapin in Verbindung zu stehen scheinen, sind gemäß dem vom Council for International Organizations of Medical Sciences (Arbeitsgruppe des CIOMS III; 1995)

empfohlenen Schema im Folgenden aufgeführt (Tabelle 1).

Siehe Tabelle 1.

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.

**Pädiatrische Patienten**

Bei Kindern und Jugendlichen ist mit den gleichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen 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.

Siehe Tabelle 2 auf Seite 8.

**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.

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

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 ( $< 1/10.000$ ); nicht bekannt (Häufigkeit aufgrund der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

SOC	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	Rückgang der Hämoglobinwerte <sup>22</sup>	Leukopenie <sup>1,28</sup> , verringerte Neutrophilenzahl, Zunahme der eosinophilen Granulozyten <sup>27</sup>	Neutropenie <sup>1</sup> , Thrombozytopenie, Anämie, Rückgang der Thrombozytenwerte <sup>13</sup>	Agranulozytose <sup>26</sup>		
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>			Überempfindlichkeit (einschließlich allergischer Hautreaktionen)		Anaphylaktische Reaktion <sup>5</sup>	
<b>Endokrine Erkrankungen</b>		Hyperprolaktinämie <sup>15</sup> , Rückgang des Gesamt-T <sub>4</sub> <sup>24</sup> , Rückgang des freien T <sub>4</sub> <sup>24</sup> , Rückgang des Gesamt-T <sub>3</sub> <sup>24</sup> , Zunahme des TSH <sup>24</sup>	Rückgang des freien T <sub>3</sub> <sup>24</sup> , Hypothyroidismus <sup>21</sup>		Inadäquate Sekretion des antidiuretischen Hormons	
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	Anstieg der Triglycerid-Serumspiegel <sup>10,30</sup> , Anstieg des Gesamtcholesterins (vorwiegend LDL-Cholesterin) <sup>11,30</sup> , Rückgang des HDL-Cholesterins <sup>17,30</sup> , Gewichtszunahme <sup>8,30</sup>	Gesteigerter Appetit, Anstieg des Blutzuckerspiegels auf hyperglykämische Werte <sup>6,30</sup>	Hyponatriämie <sup>19</sup> , Diabetes mellitus <sup>1,5</sup> , Exazerbation eines bestehenden Diabetes	Metabolisches Syndrom <sup>29</sup>		
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>		Abnorme Träume und Alpträume, Suizidgedanken und Suizidverhalten <sup>20</sup>		Somnambulismus und verwandte Reaktionen, z. B. Somniloquie und schlafbedingte Essstörungen		
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	Schwindel <sup>4,16</sup> , Somnolenz <sup>2,16</sup> , Kopfschmerzen, extrapyramidal-motorische Symptome <sup>1,21</sup>	Dysarthrie	Krampfanfälle <sup>1</sup> , Restless-Leg-Syndrom (RLS), tardive Dyskinesie <sup>1,5</sup> , Synkope <sup>4,16</sup>			

SOC	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
<b>Herz- erkrankungen</b>		Tachykardie <sup>4</sup> , Palpitationen <sup>23</sup>	QT-Ver- längerung <sup>1,12, 18</sup> , Bradykardie <sup>32</sup>			Kardiomyopathie, Myokarditis
<b>Augen- erkrankungen</b>		Verschwomme- nes Sehen				
<b>Gefäß- erkrankungen</b>		Orthostatische Hypotonie <sup>4, 16</sup>		Venöse Throm- boembolie <sup>1</sup>		Schlaganfall <sup>34</sup>
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>		Dyspnoe <sup>23</sup>	Rhinitis			
<b>Erkrankungen des Gastro- intestinaltrakts</b>	Mundtrocken- heit	Obstipation, Dyspepsie, Erbrechen <sup>25</sup>	Dysphagie <sup>7</sup>	Pankreatitis <sup>1</sup> , Darmobstruktion/ Ileus		
<b>Leber- und Gallen- erkrankungen</b>		Erhöhung der Serum-Alanin- Aminotransferase (ALT) <sup>3</sup> , Anstieg des Gamma-GT- Spiegels <sup>3</sup>	Erhöhung der Serum-Aspartat- Transaminase (AST) <sup>3</sup>	Ikterus <sup>6</sup> , Hepatitis		
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- gewebes</b>					Angioödem <sup>5</sup> , Stevens-John- son-Syndrom <sup>5</sup>	Toxische epider- male Nekrolyse, Erythema multi- forme, Arzneimittel- exanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) <sup>33</sup> , kutane Vaskulitis
<b>Skelettmusku- latur-, Binde- gewebs- und Knochen- erkrankungen</b>					Rhabdomyolyse	
<b>Nieren- und Harnwegs- erkrankungen</b>			Harnverhalt			
<b>Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen</b>						Medikamenten- entzugssyndrom beim Neugebo- renen <sup>31</sup>
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brust- drüse</b>			Sexuelle Dysfunktion	Priapismus, Galaktorrhö, Anschwellen der Brust, Menstruations- störung		
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabrei- chungsort</b>	Entzugs- symptome <sup>1,9</sup>	Leichte Asthenie, peripheres Ödem, Reizbarkeit, Pyrexie		Malignes neu- roleptisches Syndrom <sup>1</sup> , Hypothermie		
<b>Untersuchungen</b>				Erhöhung der Kreatininphos- phokinase im Blut <sup>14</sup>		

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 (&gt; 3 X ULN) zu irgendeinem Zeitpunkt). In der Regel waren diese Erhöhungen bei fortgesetzter Einnahme von Quetiapin vorübergehend.

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

5 Die Berechnung der Häufigkeit dieser unerwünschten Arzneimittelwirkungen beruht ausschließlich auf den Daten nach Markteinführung zur Quetiapin-Formulierung mit sofortiger Wirkstofffreisetzung.

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

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

- 8 Basierend auf einem > 7%igen Anstieg des Körpergewichts relativ zum Ausgangswert vor Therapiebeginn. Tritt vorwiegend in den ersten Behandlungswochen bei Erwachsenen auf.
- 9 Die folgenden Entzugssymptome wurden in placebokontrollierten 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 ( $\geq 200$  mg/dl) (Patienten  $\geq 18$  Jahre) oder  $\geq 1,694$  mmol/l ( $\geq 150$  mg/dl) (Patienten  $< 18$  Jahre) zu mindestens einem Untersuchungszeitpunkt.
- 11 Cholesterin  $\geq 6,2064$  mmol/l ( $\geq 240$  mg/dl) (Patienten  $\geq 18$  Jahre) oder  $\geq 5,172$  mmol/l ( $\geq 200$  mg/dl) (Patienten  $< 18$  Jahre) zu mindestens einem Untersuchungszeitpunkt. Ein Anstieg des LDL-Cholesterins um  $\geq 0,769$  mmol/l ( $\geq 30$  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  $\geq 450$  ms und einer Erhöhung um  $\geq 30$  ms. In placebokontrollierten Studien zu Quetiapin waren die mittlere Änderung der QTc-Zeit und die Inzidenz von Patienten mit einer Verlängerung auf einen klinisch relevanten Wert unter dem Prüfpräparat und unter Placebo ähnlich.
- 19 Veränderung von  $> 132$  mmol/l auf  $\leq 132$  mmol/l zu mindestens einer Messung.
- 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 ( $\leq 13$  g/l) bei Männern und  $7,45$  mmol/l ( $\leq 12$  g/l) bei Frauen trat in allen Studien (einschließlich offener Verlängerungsstudien) zu mindestens einem Zeitpunkt bei 11 % der mit Quetiapin behandelten Patienten auf. Bei diesen Patienten lag der mittlere maximale Abfall des Hämoglobinwerts zu jedem beliebigen Zeitpunkt bei  $1,50$  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-T<sub>4</sub>, freiem T<sub>4</sub>, Gesamt-T<sub>3</sub> und freiem T<sub>3</sub> 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 ( $\geq 65$  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  $> 1 \times 10^9$  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 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.
- 34 Basierend auf einer retrospektiven nicht-randomisierten epidemiologischen Studie.

**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 ( $> 1/10$ ); häufig ( $> 1/100$  bis  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $> 1/1000$  bis  $< 1/100$ ); selten ( $> 1/10.000$  bis  $< 1/1000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ).

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

- 1 Prolactinspiegel (Patienten  $< 18$  Jahre):  $> 20 \mu\text{g/l}$  ( $> 869,56$  pmol/l) Männer;  $> 26 \mu\text{g/l}$  ( $> 1130,428$  pmol/l) Frauen zu irgendeiner Zeit. Der Prolactinspiegel stieg bei weniger als 1 % der Patienten auf  $> 100 \mu\text{g/l}$  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 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.



#### 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 und Hypotonie sowie anticholinerge Effekte.

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 anticholinergen 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 eines bewusstlosen Patienten) 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 Alpha-blockade 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 schnell freisetzendem 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. Eine routinemäßige Magenspülung zur Entfernung des Bezooars ist möglicherweise unwirksam aufgrund der kaugummiartigen Konsistenz der Masse.

In einigen Fällen konnte das Pharma-bezoar 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 (5HT<sub>2</sub>)- und dopaminergen D<sub>1</sub>- und D<sub>2</sub>-Rezeptoren. Diese Kombination eines Rezeptorantagonismus mit einer höheren Selektivität für 5HT<sub>2</sub>-vergleichen mit D<sub>2</sub>-Rezeptoren ist angenommenemmaßen für die klinischen antipsychotischen Eigenschaften und für das geringfügige extrapyramidal-motorische Nebenwirkungsprofil von Quetiapin Accord 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<sub>1A</sub> durch Norquetiapin trägt möglicherweise zur therapeutischen Wirksamkeit von Quetiapin Retardtabletten 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 D<sub>2</sub>-Rezeptorblockade.

In präklinischen Prüfungen mit Vorhersagekraft für extrapyramidal-motorische Störungen zeigt Quetiapin im Gegensatz zu typischen Antipsychotika ein atypisches Profil. Quetiapin ruft nach chronischer Gabe keine Überempfindlichkeit des D<sub>2</sub>-Rezeptors hervor. Bei Dosen, die eine effektive D<sub>2</sub>-Rezeptorblockade bewirken, ruft Quetiapin eine nur schwach ausgeprägte Katalepsie hervor. Nach chronischer 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 dystoniaauslösende Wirkung (siehe Abschnitt 4.8).

##### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

##### Schizophrenie

Die Wirksamkeit von Quetiapin Accord 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 Accord Filmtabletten auf Quetiapin Accord Retardtabletten.

Die primäre Ergebnisvariable der placebokontrollierten Prüfung bestand in einem Unterschied zwischen Baseline und letzter Kontrolle des PANSS-Gesamtscores. Quetiapin Accord 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 Accord Filmtabletten zwischen 400 mg und 800 mg einnahmen, wurde die Wirksamkeit erhalten, wenn sie auf eine äquivalente Dosis Quetiapin Accord Retardtabletten (einmal tägliche Einnahme) umgestellt wurden.

In einer Langzeitstudie mit stabilen schizophrener Patienten, die 16 Wochen lang mit Quetiapin Accord 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 Accord 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 Accord Retardtabletten berichtet. Insbesondere ergab sich bei der Langzeitbehandlung mit Quetiapin Accord 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 Accord 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 Accord Retardtabletten im Vergleich zu Placebo mit Signifikanz in einer zusätzlichen 3-Wochen-Studie gezeigt. Quetiapin Accord 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 Accord 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 Accord 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 Accord 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 Accord 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 Stimmungsereignisses verbunden zu sein scheint.

### Depressive Episoden (Episoden einer Major Depression)

Es wurden zwei Kurzzeitstudien (6 Wochen) mit Patienten durchgeführt, die auf mindestens ein Antidepressivum unzureichend angesprochen hatten. Quetiapin Accord Retardtabletten zeigte, wenn es in Tagesdosen von 150 mg und 300 mg als Zusatzthera-

pie 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 depressiven Episoden (Episoden einer Major Depression) 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 Accord Retardtabletten als Monotherapie durchgeführt, allerdings sind Quetiapin Accord Retardtabletten nur für die Anwendung als Zusatztherapie zugelassen:

In drei von vier Kurzzeitstudien (bis zu 8 Wochen) zur Monotherapie bei Patienten mit Episoden einer Major Depression zeigten tägliche Dosen von 50 mg, 150 mg und 300 mg, dass Quetiapin Accord 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 Accord Retardtabletten für mindestens 12 Wochen stabil waren, über einen Zeitraum von bis zu 52 Wochen randomisiert Quetiapin Accord Retardtabletten oder Placebo einmal täglich. Die mittlere Dosis von Quetiapin Accord Retardtabletten während der randomisierten Phase betrug 177 mg/Tag. Die Inzidenz für einen Rückfall betrug 14,2 % bei Patienten unter Quetiapin Accord Retardtabletten und 34,4 % bei Patienten unter Placebo.

In einer Kurzzeitstudie (9 Wochen) mit nicht-dementen älteren Patienten (Alter von 66 bis 89 Jahren) zeigten Quetiapin Accord 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 Accord 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 Accord 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 Accord 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 Accord Retardtabletten und 3,2 % bei Placebo. In einer Placebo-kontrollierten Kurzzeit-Monotherapie-studie bei älteren Patienten mit depressiven Episoden (Episoden einer Major Depression) betrug die Gesamthäufigkeit extrapyramidalmotorischer Symptome 9,0 % für Quetiapin Accord Retardtabletten und 2,3 % für Placebo. Bei bipolarer Depression und bei depressiven Episoden (Episoden einer Major Depression) betrug die Inzidenz spezifischer unerwünschter Ereignisse (z. B. Akathisie, extrapyramidalmotorische Störungen, Tremor, Dyskinesie, Dystonie, Ruhelosigkeit, unfreiwillige Muskelkontraktionen, psychomotorische Hyperaktivität und Muskelsteifheit) in keiner Behandlungsgruppe 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  $\geq 7$  % angestiegen war, schwankte zwischen 5,3 % bei einer Tagesdosis von 50 mg bis 15,5 % bei einer Tagesdosis von 400 mg (mit

geringerer Gewichtszunahme bei Tagesdosen von 600 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 extrapyramidalmotorischer 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 unverblindete 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 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.

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

In allen kurzzeitigen, placebokontrollierten Monotherapiestudien trat bei 1,9 % der mit Quetiapin behandelten Patienten mit einer anfänglichen Neutrophilenzahl von  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  bei Baseline 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 Patienten mit einem Ausgangswert für neutrophile Granulozyten  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  lag die Inzidenz für das mindestens einmalige Auftreten eines Wertes  $< 0,5 \times 10^9/l$  den mit bei 0,21 % für mit Quetiapin behandelten Patienten 2,9 %, während die Inzidenz des mindestens einmaligen Auftretens von Neutrophilenwerten  $< 0,5 \times 10^9/l$  im Vergleich zu 0 % bei Patienten unter Placebo. Die Häufigkeit für das Auftreten eines Wertes zwischen  $\geq 0,5 \times 10^9/l$  und  $< 1,0 \times 10^9/l$  belief sich bei Patienten unter Quetiapin auf 0,75 % und auf 0,11 % für Patienten unter Placebo. bei den mit Quetiapin behandelten Patienten 0,21 % betrug.

#### **Dosisabhängige Verringerung der Schilddrüsenhormonwerte**

In placebokontrollierten klinischen Kurzzeitstudien zu Quetiapin in Fixdosis ging die Behandlung mit Quetiapin mit einer dosisabhängigen Senkung des Schilddrüsenhormonspiegels einher. In placebokontrollierten klinischen Kurzzeitstudien ergaben sich folgende Inzidenzen für potentiell klinisch bedeutsame Veränderungen der Schilddrüsenwerte: Gesamt-T<sub>4</sub>: 3,4 % bei Quetiapin gegenüber 0,6 % bei Placebo; freies T<sub>4</sub>: 0,7 % bei Quetiapin gegenüber 0,1 % bei Placebo; Gesamt-T<sub>3</sub>: 0,54 % bei Quetiapin gegenüber 0,0 % bei Placebo, freies T<sub>3</sub>: 0,2 % bei Quetiapin gegenüber 0,0 % bei Placebo. Die Inzidenz von Veränderungen im TSH-Wert betrug 3,2 % bei Quetiapin gegenüber 2,7 % bei Placebo. In placebokontrollierten Kurzzeitstudien zu Quetiapin als Monotherapie betrug die Inzidenz von reziproken, potentiell klinisch bedeutsamen Veränderungen im T<sub>3</sub>- und TSH-Wert sowohl bei Quetiapin als auch bei Placebo 0,0 %. Bei Veränderungen im T<sub>4</sub>- und TSH-Wert betrug die Inzidenz 0,1 % bei Quetiapin gegenüber 0,0 % bei Placebo. Die Veränderungen in den Schilddrüsenhormonwerten gehen in der Regel nicht mit einem klinisch symptomatischen Hypothyreoidismus einher. Die Verringerung von Gesamt-T<sub>4</sub> und freiem T<sub>4</sub> erreichte in den ersten maximal sechs Wochen unter Quetiapin ihr Maximum, ohne dass es während der Langzeitbehandlung zu einer weiteren Abnahme kam. In fast allen Fällen waren die Veränderungen im Gesamt-T<sub>4</sub> und freiem T<sub>4</sub> nach Ende der Quetiapin-Behandlung unabhängig von der Behandlungsdauer reversibel. Bei acht Patienten blieben die TBG-Werte unverändert.

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<sub>3</sub> oder T<sub>4</sub> und des Thyreotropins TSH selten. Die beobachteten Änderungen der Schilddrüsenhormonspiegel waren nicht assoziiert mit einer klinisch symptomatischen Hypothyreose. Die Verringerung des Gesamt- und freien T<sub>4</sub> 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<sub>4</sub> 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 ansprachen. Die Behandlung wurde mit 50 mg Quetiapin/Tag eingeleitet und ab dem 2. Tag auf 100 mg/Tag erhöht, gefolgt von einer Anpassung auf die jeweilige Zieldosis (Manie: 400-600 mg/Tag; Schizophrenie: 400-800 mg/Tag), jeweils in Schritten von 100 mg/Tag bei 2- oder 3-mal täglicher Verabreichung.

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

chen auf die Therapie erzielten, war bei Behandlung mit Quetiapin weder die niedrige Dosis (400 mg/Tag) noch die hohe Dosierung (800 mg/Tag) gegenüber Placebo überlegen, wobei das Ansprechen auf die Behandlung definiert war als Rückgang PANSS-Gesamtscore um  $\geq$ 30 % relativ zum Ausgangswert. Sowohl bei der Manie als auch bei der Schizophrenie resultierten höhere Dosen in zahlenmäßig niedrigeren Raten des Ansprechens.

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

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

### Klinische Unbedenklichkeit

In den mit Quetiapin durchgeführten, oben beschriebenen Kurzzeitstudien an Kindern und Jugendlichen, betrug die EPS-Raten im aktiven Arm versus Placebo 12,9 % vs. 5,3 % in der Studie zur Schizophrenie, 3,6 % vs. 1,1 % in der Studie zur bipolaren Manie und 1,1 % vs. 0 % in der Studie zur bipolaren Depression. Die Raten an Gewichtszunahme  $\geq$  7 % vom Ausgangswert im aktiven Arm vs. Placebo betragen 17 % vs. 2,5 % in der Studie zur Schizophrenie und in der Studie zur bipolaren Manie, und 13,7 % vs. 6,8 % in der Studie zur bipolaren Depression. Der Anteil an suizidbezogenen Ereignissen im aktiven Arm vs. Placebo war 1,4 % vs. 1,3 % in der Studie zur Schizophrenie, 1,0 % vs. 0 % in der Studie zur bipolaren Manie und 1,1 % vs. 0 % in der Studie 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 Accord Retardtabletten werden die Plasmahöchstkonzentrationen von Quetiapin und N-Desalkyl-Quetiapin erreicht (T<sub>max</sub>). Steady-state-Maximalwerte molarer Konzentrationen des aktiven Metaboliten N-Desalkyl-Quetiapin liegen bei 35 % der für Quetiapin beobachteten Werte.

Die Pharmakokinetik von Quetiapin und N-Desalkyl-Quetiapin 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<sub>max</sub>) im Steady-state ist 13 % niedriger, wenn die tägliche Einmalgabe von Quetiapin Accord Retardtabletten mit derselben Tagesgesamt-dosis vom 2-mal täglich angewendetem, schnell freisetzenden Quetiapinhemifumarat (Quetiapin Accord Filmtabletten) verglichen werden. Werden Quetiapin Accord Retardtabletten mit Quetiapin Accord 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 Accord Retardtabletten, dass eine stark fetthaltige Mahlzeit statistisch signifikante Erhöhungen von C<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> oder die AUC von Quetiapin. Es wird empfohlen, Quetiapin Accord 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 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 m<sup>2</sup>) um etwa 25 % herabgesetzt, die individuellen Werte der Clearance bewegen sich jedoch innerhalb des Bereichs von gesunden Personen.

##### Eingeschränkte Leberfunktion

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

#### 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 Accord Filmbtabletten 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 T<sub>3</sub>-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, Pseudoschwangerschaft, ausgedehnten Diöstrus, ein verlängertes prä-koitales 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  
Talkum  
Magnesiumstearat (E572) (Ph.Eur.)  
[pflanzlich]

###### Überzug:

Opadry O3B58900, weiß, Zusammensetzung pro Doseinheit:  
Hypromellose 6 cp (E464)  
Titandioxid (E171)  
Macrogol 400 (E553b)

##### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

##### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

36 Monate

##### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Dieses Arzneimittel erfordert keine besonderen Bedingungen für die Aufbewahrung.

##### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Quetiapin Accord 400 mg Retardtabletten sind in PVC/PVDC-Alu-Blisterpäckungen verpackt. Packungsgrößen: 10, 30, 50, 60 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 beseitigen.

#### 7. INHABER DER ZULASSUNG

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

#### 8. ZULASSUNGSNUMMER

Quetiapin Accord 400 mg Retardtabletten: 80762.00.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 15.08.2011

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 28.11.2016

**10. STAND DER INFORMATION**

10/2022

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig