

## FACHINFORMATION

(Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Quetiapin G.L. 300 mg-Filmtabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Filmtablette enthält Quetiapinfumarat entsprechend 300 mg Quetiapin.

Sonstige Bestandteile:

1 Filmtablette enthält 12 mg Lactose-Monohydrat.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weißer, kapselförmige Filmtabletten mit einer Bruchrille auf einer Seite.

Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

- Behandlung von Schizophrenie.
- Behandlung moderater bis schwerer manischer Episoden. Es wurde nicht gezeigt, dass Quetiapin G.L. das wiederholte Auftreten manischer oder depressiver Episoden verhindern kann (siehe Abschnitt 5.1).

#### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Quetiapin G.L. sollte zweimal täglich eingenommen werden, mit oder ohne Nahrung.

##### Erwachsene

*Zur Behandlung von Schizophrenie:*

Die Tagesgesamtdosis während der ersten 4 Tage der Therapie beträgt 50 mg Quetiapin (1. Tag), 100 mg Quetiapin (2. Tag), 200 mg Quetiapin (3. Tag) und 300 mg Quetiapin (4. Tag).

Ab dem 4. Tag sollte die Dosis bis zur üblicherweise wirksamen Dosis von 300 auf 450 mg Quetiapin täglich titriert werden. Abhängig vom klinischen Ansprechen des jeweiligen Patienten und der Verträglichkeit, kann die Dosis innerhalb eines Dosisrahmens von 150 bis 750 mg Quetiapin täglich angepasst werden.

*Zur Behandlung von manischen Episoden in Zusammenhang mit bipolarer Erkrankung:*

Die Tagesgesamtdosis während der ersten 4 Tage der Therapie beträgt 100 mg (1. Tag), 200 mg (2. Tag), 300 mg (3. Tag) und 400 mg (4. Tag). Weitere Dosisanpassungen bis zu 800 mg Quetiapin täglich bis zum 6. Tag sollten in Einheiten von nicht mehr als 200 mg täglich erfolgen. Abhängig vom Ansprechen des jeweiligen Patienten und der Verträglichkeit, kann die Dosis innerhalb eines Dosisrahmens von 200 bis 800 mg Quetiapin täglich angepasst werden. Die üblicherweise wirksame Dosis beträgt 400 bis 800 mg täglich.

##### Ältere Patienten

Wie auch bei anderen Antipsychotika, sollte Quetiapin G.L. mit Vorsicht bei älteren Patienten angewendet werden, vor allem während der Anfangsphase der Behandlung. Abhängig vom klini-

schen Ansprechen des jeweiligen Patienten und der Verträglichkeit, kann es notwendig sein, die Dosis langsamer zu titrieren als bei jüngeren Patienten und eine geringere therapeutische Dosis zu wählen. Bei älteren Patienten ist die durchschnittliche Plasmaclearance von Quetiapin um etwa 30 bis 50% niedriger als bei jüngeren Patienten.

Die Anwendung bei älteren Patienten mit Demenz-bedingter Psychose ist nicht empfohlen.

#### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Quetiapin G.L. wurde bei Kindern und Jugendlichen nicht untersucht.

#### Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Eine Einschränkung der Nierenfunktion erfordert keine Dosisanpassung.

#### Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Quetiapin wird in der Leber extensiv metabolisiert, daher sollte Quetiapin G.L. mit Vorsicht bei Patienten mit bekannter Leberfunktionsstörung angewendet werden, vor allem während der Anfangsphase der Behandlung.

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sollte mit 25 mg Quetiapin täglich begonnen werden. Abhängig vom klinischen Ansprechen des jeweiligen Patienten und der Verträglichkeit sollte die Dosis täglich, in Schritten von 25 bis 50 mg, bis zur wirksamen Dosis gesteigert werden.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

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

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

#### Herz-Kreislaufkrankungen

Quetiapin G.L. sollte bei Patienten mit bekannten Herz-Kreislaufkrankungen, zerebrovaskulären Erkrankungen oder anderen eine Hypotonie prädisponierenden Zuständen mit Vorsicht angewendet werden. Quetiapin kann orthostatische Hypotonie auslösen, vor allem während der Anfangsphase der Dosistitration. Wenn das passiert, sollte eine Dosisreduktion oder stufenweise Titration überlegt werden.

#### Krampfanfälle

In kontrollierten klinischen Studien ergab sich kein Unterschied in der Häufigkeit von Krampfanfällen zwischen mit Quetiapin oder Placebo behandelten Patienten. Wie auch bei anderen Antipsychotika ist bei Patienten mit Schlaganfall in der Anamnese Vorsicht geboten.

#### Extrapyramidalmotorisches Syndrom

In kontrollierten klinischen Studien ergab sich kein Unterschied in der Häufigkeit eines extrapyramidalmotorischen Syndroms zwischen mit Quetiapin, innerhalb des empfohlenen Dosisrahmens, oder Placebo behandelten Patienten.

#### Tardive Dyskinesie

Wenn Anzeichen und Symptome einer tardiven Dyskinesie auftreten, sollte eine Dosisreduktion oder ein Absetzen von Quetiapin G.L. überlegt werden (siehe Abschnitt 4.8).

#### Malignes neuroleptisches Syndrom

Das maligne neuroleptische Syndrom wurde mit einer antipsychotischen Behandlung einschließlich Quetiapin (siehe Abschnitt 4.8) in Verbindung gebracht. Klinische Manifestationen beinhalten Hyperthermie, veränderten Geisteszustand, Muskelstarre, autonome Instabilität und erhöhte Krea-

tin-Phosphokinase. In solchen Fällen sollte Quetiapin abgesetzt und eine geeignete medikamentöse Behandlung eingeleitet werden.

#### Schwere Neutropenie:

Bei klinischen Studien mit Quetiapin wurde gelegentlich schwere Neutropenie (Neutrophilenzahl  $<0,5 \times 10^9/L$ ) berichtet. Die meisten Fälle von schwerer Neutropenie traten in den ersten Behandlungsmonaten mit Quetiapin auf, diese standen aber in keiner ersichtlichen Relation zur verabreichten Dosis. Übereinstimmend mit den Erfahrungen nach der Markteinführung von Quetiapin, beobachtete man einen Rückgang der Leukopenie und/oder Neutropenie nach Absetzen der Therapie. Mögliche Risikofaktoren für die Entwicklung einer Neutropenie sind eine bereits bestehende niedrige Zahl an weißen Blutkörperchen oder eine vorhergehende, arzneimittelbedingte Neutropenie. Quetiapin sollte in Patienten mit einer Neutrophilenzahl  $<1,0 \times 10^9/L$  abgesetzt werden. Patienten sollten auf Anzeichen von Infektionssymptomen und ihrer Neutrophilenzahl (bis zur Überschreitung von  $1,5 \times 10^9/L$ ) beobachtet werden (siehe Abschnitt 5.1).

#### Interaktionen

Siehe auch Abschnitt 4.5.

Die gleichzeitige Anwendung von Quetiapin mit potenten Leberenzyminduktoren, wie Carbamazepin oder Phenytoin, verringert die Plasmakonzentrationen von Quetiapin maßgeblich. Das kann die Wirksamkeit der Quetiapin-Behandlung beeinträchtigen.

Patienten, die mit Leberenzyminduktoren behandelt werden, sollten nur dann mit Quetiapin G.L. behandelt werden, wenn der behandelnde Arzt entscheidet, dass der Nutzen der Behandlung mit Quetiapin G.L. gegenüber dem Risiko eines Abbruchs der Behandlung mit Leberenzyminduktoren überwiegt. Es ist wichtig, dass jede Änderung in der Behandlung mit Leberenzyminduktoren schrittweise erfolgt. Wenn nötig, kann das Arzneimittel durch einen Wirkstoff ohne leberenzyminduzierende Wirkung ersetzt werden (z.B. Natriumvalproat).

#### Hyperglykämie

Hyperglykämie und die Verschlechterung einer im Vorhinein bestehenden Diabetes-Erkrankung wurden in sehr seltenen Fällen während der Behandlung mit Quetiapin berichtet. Eine adäquate klinische Beobachtung ist bei Diabetikern und Patienten mit Risikofaktoren zur Entwicklung eines Diabetes mellitus anzuraten (siehe Abschnitt 4.8.).

#### QT-Verlängerung

Quetiapin sollte mit Vorsicht bei Patienten mit QT-Verlängerung in der Anamnese angewendet werden. In klinischen Studien und bei der Verwendung gemäß der Fachinformation wurde Quetiapin bisher nicht mit einer anhaltenden Verlängerung des absoluten QT-Intervalls in Zusammenhang gebracht. Dennoch wurde eine QT-Verlängerung bei Überdosierung beobachtet (siehe Abschnitt 4.9).

Wie auch bei anderen Antipsychotika ist Vorsicht geboten, wenn Quetiapin zusammen mit Arzneimitteln eingenommen werden, die nachweislich das QT<sub>c</sub>-Intervall verlängern, speziell bei älteren Patienten, bei Patienten mit kongenitalem Long-QT-Syndrom, Stauungsinsuffizienz, Hypertrophie des Herzmuskels, Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie. Die gleichzeitige Anwendung anderer Neuroleptika sollte vermieden werden.

#### Akute Absetzreaktionen

Akute Absetzsymptome wie Übelkeit, Erbrechen und Schlaflosigkeit sind nach dem abrupten Absetzen von antipsychotischen Arzneimitteln einschließlich Quetiapin berichtet worden. Ein stufenweises Absetzen ist anzuraten.

#### Ältere Patienten mit Demenz-bedingter Psychose

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

Ein etwa 3fach erhöhtes Risiko für zerebrovaskuläre Nebenwirkungen wurde während placebo-kontrollierten Studien bei der Demenz-Gruppe mit einigen atypischen Antipsychotika beobachtet. Der Mechanismus dieses erhöhten Risikos ist nicht bekannt. Ein erhöhtes Risiko kann für andere

Antipsychotika und andere Patientengruppen nicht ausgeschlossen werden. Quetiapin sollte bei Patienten mit Risikofaktoren für einen Schlaganfall mit Vorsicht angewendet werden.

In einer Metaanalyse von atypischen antipsychotischen Arzneimitteln ist berichtet worden, dass ältere Patienten mit Demenz-bedingter Psychose einem erhöhten Risiko für Todesfälle im Vergleich zu Placebo ausgesetzt sind.

Dennoch war in zwei 10-wöchigen placebo-kontrollierten Quetiapin-Studien in derselben Patientenpopulation (n=710; Durchschnittsalter: 83 Jahre; Bereich: 56-99 Jahre) die Häufigkeit von Mortalität bei mit Quetiapin behandelten Patienten 5,5% gegenüber 3,2% in der Placebogruppe. Die Patienten in diesen Studien starben aufgrund einer Vielfalt an Gründen, die mit den Erwartungen für diese Gruppe übereinstimmten. Diese Daten können keinen ursächlichen Zusammenhang zwischen einer Quetiapin-Behandlung und Todesfällen bei älteren Patienten mit Demenz nachweisen.

#### Risiko venöser Thromboembolien

Fälle venöser Thromboembolien (VTE) wurden mit einigen Antipsychotika berichtet.

Patienten, die mit Antipsychotika behandelt werden, haben häufig erworbene Risikofaktoren für eine VTE und sind daher vor und während der Behandlung mit Quetiapin auf das Vorliegen etwaiger Risikofaktoren für VTE zu untersuchen. Entsprechende Maßnahmen zur Vorbeugung sollten gesetzt werden.

#### Lactoseintoleranz

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

#### Weitere Informationen

Die Studiendaten von Quetiapin G.L. in Kombination mit Natriumvalproat oder Lithium bei mäßigen bis schweren manischen Episoden sind limitiert; dennoch wurde die Kombinationstherapie gut vertragen (siehe Abschnitt 4.8 und 5.1). Die Studiendaten haben zusätzliche Effekte in der dritten Behandlungswoche gezeigt. Eine zweite Studie hat gezeigt, dass es keinen zusätzlichen Effekt in der sechsten Behandlungswoche gab. Es sind keine Daten zur Kombinationstherapie nach der sechsten Behandlungswoche verfügbar.

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

Angesichts der primären Wirkung von Quetiapin auf das Zentrale Nervensystem, sollte Quetiapin G.L. mit Vorsicht in Kombination mit anderen zentral wirkenden Arzneimitteln und Alkohol eingesetzt werden.

Vorsicht ist angeraten bei der gleichzeitigen Behandlung mit anderen Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern können, wie z.B. andere Neuroleptika, Klasse IA- und III-Antiarrhythmika, Halofantrin, Levomethadylacetat, Mesoridazin, Thioridazin, Pimosid, Sparfloxacin, Gatifloxacin, Moxifloxacin, Dolasetronmesilat, Mefloquin, Sertindol oder Cisarprid. Vorsicht ist angeraten, wenn Quetiapin gemeinsam mit anderen Arzneimitteln angewendet wird, die Elektrolytstörungen auslösen können, wie z.B. Thiaziddiuretika (Hypokaliämie), da diese das Risiko einer malignen Arrhythmie erhöhen.

Cytochrom P450 (CYP) 3A4 ist das Enzym, das vordergründig für den Cytochrom P450-vermittelten Metabolismus von Quetiapin verantwortlich ist. In einer Wechselwirkungsstudie an gesunden Freiwilligen bewirkte die gleichzeitige Anwendung von Quetiapin (in einer Dosierung von 25 mg) mit Ketoconazol, einem CYP 3A4-Inhibitor, einen 5- bis 8-fachen Anstieg der AUC von Quetiapin. Auf Basis dieser Ergebnisse ist die gemeinsame Anwendung von Quetiapin mit CYP 3A4-Inhibitoren kontraindiziert.

Es ist ebenfalls nicht empfohlen, Quetiapin gemeinsam mit Grapefruitsaft einzunehmen.

In einer Studie mit wiederholter Gabe an Patienten zur Bestimmung der Pharmakokinetik von Quetiapin vor und während der Behandlung mit Carbamazepin (ein bekannter Leberenzyminduktor)

erhöhte die gleichzeitige Gabe von Carbamazepin signifikant die Clearance von Quetiapin. Diese Erhöhung der Clearance reduzierte die systemische Quetiapin-Exposition (bestimmt durch die AUC) bis auf einen Durchschnittswert von 13% der Exposition während der Behandlung mit Quetiapin alleine; bei einigen Patienten ist auch ein größerer Effekt beobachtet worden. Als Konsequenz dieser Interaktion können niedrigere Plasmakonzentrationen auftreten. Das kann die Wirksamkeit der Behandlung mit Quetiapin G.L. beeinträchtigen.

Die gleichzeitige Verabreichung von Quetiapin und Phenytoin (ein weiterer mikrosomaler Enzyminduktor) bewirkte einen Anstieg der Quetiapin-Clearance von etwa 450%. Patienten, die mit Leberenzyminduktoren behandelt werden, sollten nur dann mit Quetiapin G.L. behandelt werden, wenn der behandelnde Arzt entscheidet, dass der Nutzen der Behandlung mit Quetiapin G.L. gegenüber dem Risiko eines Abbruchs der Behandlung mit Leberenzyminduktoren überwiegt. Es ist wichtig, dass jede Änderung in der Behandlung mit Leberenzyminduktoren schrittweise erfolgt. Wenn nötig, kann das Arzneimittel durch einen Wirkstoff ohne leberenzyminduzierende Wirkung ersetzt werden (z.B. Natriumvalproat) (siehe Abschnitt 4.4).

Die Pharmakokinetik von Quetiapin wurde nach gleichzeitiger Anwendung mit den Antidepressiva Imipramin (ein bekannter CYP 2D6-Inhibitor) oder Fluoxetin (ein bekannter CYP 3A4- und CYP 2D6-Inhibitor) nicht signifikant verändert.

Die Pharmakokinetik von Quetiapin wurde nach gleichzeitiger Anwendung mit den Antipsychotika Risperidon oder Haloperidol nicht signifikant verändert. Dennoch bewirkte die gemeinsame Anwendung von Quetiapin und Thioridazin einen Anstieg der Quetiapin-Clearance von etwa 70%.

Die Pharmakokinetik von Quetiapin wurde nach gleichzeitiger Anwendung mit Cimetidin nicht verändert.

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

Die Pharmakokinetik von Natriumvalproat und Quetiapin wurde bei gleichzeitiger Anwendung nicht in klinisch signifikantem Ausmaß verändert.

Keine Interaktionsstudien wurden mit Arzneimitteln durchgeführt, die in der Behandlung von Herz-Kreislaufkrankungen eingesetzt werden.

#### **4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**

##### *Schwangerschaft*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Quetiapin während der Schwangerschaft beim Menschen wurde nicht bewiesen. Tierstudien liefern keine Hinweise auf teratogene Wirkungen von Quetiapin, dennoch wurde der potentielle Effekt auf das fötale Auge nicht untersucht. Daher sollte Quetiapin G.L. während der Schwangerschaft nur dann eingesetzt werden, wenn der mögliche Nutzen die potentiellen Risiken rechtfertigt. Absetzsymptome wurden bei Neugeborenen beobachtet, deren Mütter während der Schwangerschaft mit Quetiapin behandelt worden waren.

##### *Stillzeit*

Das Ausmaß, in welchem Quetiapin in die Muttermilch übertritt, ist unbekannt. Stillenden Frauen sollte daher geraten werden, während der Behandlung mit Quetiapin G.L. nicht zu stillen.

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

Angesichts der primären Wirkung von Quetiapin auf das Zentrale Nervensystem können Aktivitäten beeinträchtigt sein, die Wachsamkeit erfordern. Daher müssen die Patienten davor gewarnt werden, Fahrzeuge zu lenken oder Maschinen zu bedienen, bevor ihr individuelles Ansprechen auf Quetiapin bekannt ist.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen von Quetiapin sind Somnolenz, Schwindelgefühl, Mundtrockenheit, Ermüdung, Obstipation, Tachykardie, orthostatische Hypotonie und Dyspepsie. Wie auch mit anderen Antipsychotika wurden Gewichtszunahme, Synkopen, malignes neuroleptisches Syndrom, Leukopenie, Neutropenie und periphere Ödeme mit Quetiapin in Zusammenhang gebracht.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

<b>Sehr häufig:</b>	≥ 1/10,
<b>Häufig:</b>	≥ 1/100, < 1/10,
<b>Gelegentlich:</b>	≥ 1/1.000, < 1/100,
<b>Selten:</b>	≥ 1/10.000, < 1/1.000,
<b>Sehr selten:</b>	< 1/10.000,
<b>Häufigkeit nicht bekannt:</b>	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

##### Untersuchungen

Häufig: Gewichtszunahme, Erhöhungen der Serum-Transaminasen (ALT, AST)<sup>4</sup>

Gelegentlich: Erhöhungen der Gamma-GT-Level<sup>4</sup>, Erhöhungen der nicht-nüchternen Serum-Triglyzerid-Level, Erhöhungen des Gesamtcholesterins (überwiegend LDL)

##### Herzerkrankungen

Häufig: Tachykardie<sup>5</sup>, Fälle von QT-Verlängerung, ventrikuläre Arrhythmien, plötzlicher unerklärlicher Tod, Herzstillstand und Torsade de Pointes sind während der Anwendung von Neuroleptika berichtet worden und werden als Wirkungen der Arzneistoffklasse betrachtet.

##### Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Häufig: Leukopenie<sup>3</sup>

Gelegentlich: Eosinophilie

Sehr selten: Neutropenie<sup>3</sup>

##### Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Schwindelgefühl<sup>5</sup>, Somnolenz<sup>5</sup>, Kopfschmerzen

Häufig: Synkopen<sup>5</sup>

Gelegentlich: Krampfanfälle<sup>1</sup>

Sehr selten: tardive Dyskinesie<sup>7</sup>

##### Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums

Häufig: Rhinitis

##### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Mundtrockenheit, Obstipation, Dyspepsie

##### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr selten: Angioödem<sup>7</sup>, Stevens-Johnson-Syndrom<sup>7</sup>

##### Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr selten: Hyperglykämie<sup>1,6,7</sup>, Diabetes mellitus<sup>1,6,7</sup>

##### Gefäßkrankungen

Häufig: orthostatische Hypotonie<sup>5</sup>

Häufigkeit nicht bekannt: Fälle venöser Thromboembolien (einschließlich Fälle von Lungenembolien und Fälle tiefer Venenthrombosen) wurden mit Antipsychotika berichtet.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Ermüdung, periphere Ödeme

Selten: malignes neuroleptisches Syndrom<sup>1</sup>

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Überempfindlichkeit

Sehr selten: Anaphylaktische Reaktion

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: Ikterus<sup>7</sup>

Sehr selten: Hepatitis<sup>7</sup>

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Selten: Priapismus

- (1) siehe Abschnitt 4.4
- (2) Somnolenz kann auftreten, üblicherweise während der ersten zwei Wochen der Behandlung, und verschwindet normalerweise im Laufe der Behandlung mit Quetiapin G.L.
- (3) Es wurden in klinischen Studien mit Quetiapin G.L. keine Fälle von anhaltender, schwerer Neutropenie oder Agranulozytose berichtet. Erfahrungswerte nach der Markteinführung belegen, dass sich diese nach Absetzen der Therapie mit Quetiapin G.L. wieder völlig zurückbilden. Mögliche Risikofaktoren für Leukopenie und/oder Neutropenie beinhalten eine geringe Zahl an weißen Blutkörperchen und Arzneimittel-induzierte Leukopenie und/oder Neutropenie in der Anamnese.
- (4) Asymptomatische Erhöhungen der Serumtransaminasen (ALT, AST) oder der Gamma-GT-Level sind bei einigen mit Quetiapin G.L. behandelten Patienten beobachtet worden. Diese Erhöhungen waren im Allgemeinen bei fortgesetzter Therapie reversibel.
- (5) Wie auch bei anderen Antipsychotika mit  $\alpha_1$ -hemmender Aktivität kann Quetiapin G.L. orthostatische Hypotonie, begleitet von Schwindelgefühl, Tachykardie und, bei einigen Patienten, Synkopen auslösen, vor allem während der initialen Dosistitration (siehe Abschnitt 4.4).
- (6) Hyperglykämie und die Verschlechterung eines bereits bestehenden Diabetes mellitus sind in sehr seltenen Fällen berichtet worden.
- (7) Die Berechnung der Häufigkeiten dieser Nebenwirkungen basieren auf Daten, die nach der Markteinführung erhoben wurden.

Die Behandlung mit Quetiapin wurde in Zusammenhang gebracht mit geringen dosisabhängigen Abnahmen der Schilddrüsenhormonspiegel, speziell von Gesamt-T<sub>4</sub> und freiem T<sub>4</sub>. Die Reduktion von Gesamt- und freiem T<sub>4</sub> war am höchsten während der ersten zwei bis vier Wochen der Quetiapin-Behandlung, ohne weitere Reduktion während der Langzeitbehandlung. In beinahe allen Fällen ging das Absetzen der Quetiapin-Behandlung einher mit einer Umkehrung der Wirkung auf Gesamt- und freies T<sub>4</sub>, unabhängig von der Dauer der Behandlung. Geringere Abnahmen in Gesamt-T<sub>3</sub> und reversem T<sub>3</sub> wurden nur bei höheren Dosierungen beobachtet. Die TBG-Level blieben unverändert und im Allgemeinen wurden reziproke Erhöhungen von TSH nicht beobachtet, ohne Anzeichen dafür, dass Quetiapin klinisch signifikanten Hypothyreoidismus auslöst.

#### 4.9 Überdosierung

Aus klinischen Prüfungen liegt ein Bericht einer akuten Überdosierung mit tödlichem Ausgang bei Einnahme von 13,6 g Quetiapin vor.

Nach Markteinführung traten nach Überdosierung ab 6 g Quetiapin Todesfälle auf. Im Gegensatz hierzu überlebten Patienten Überdosierungen von bis zu 30 g Quetiapin.

Sehr selten wurde nach Markteinführung berichtet, dass Überdosierungen mit ausschließlich Quetiapin einen tödlichen Ausgang nahmen oder im Koma endeten oder eine Verlängerung des QT-Intervalls hervorriefen.

Im Allgemeinen waren die berichteten Symptome jene, die aus einer Verstärkung der bekannten pharmakologischen Wirkungen des Arzneimittels resultieren wie z.B. Somnolenz und Sedierung, Tachykardie und Hypotonie.

Es gibt kein spezifisches Antidot zu Quetiapin. In Fällen von schwerer Intoxikation sollte die Möglichkeit einer Beteiligung mehrerer Arzneimittel in Betracht gezogen werden; intensivmedizinische Maßnahmen werden empfohlen, einschließlich des Freihaltens der Atemwege, das eine ausreichende Sauerstoffversorgung und Ventilation gewährleistet, und der Überwachung und Unterstützung des Kreislaufsystems.

Obwohl keine Daten zur Vorbeugung der Resorption während einer Überdosierung zur Verfügung stehen, sollte eine Magenspülung (nach Intubation von bewusstlosen Patienten) und die Verabreichung von Aktivkohle in Kombination mit Laxantien in Betracht gezogen werden.

Strenge medizinische Überwachung und Betreuung sollte solange fortgesetzt werden, bis sich der Patient erholt.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antipsychotika, Diazepine, Oxazepine und Thiazepine.

ATC-Code: N05A H04.

#### *Wirkmechanismus*

Quetiapin ist ein Wirkstoff mit atypischer antipsychotischer Aktivität, der mit einem breiten Spektrum von Neurotransmitterrezeptoren interagiert. Quetiapin weist Affinität zu zerebralen serotonergen (5HT<sub>2</sub>) und dopaminergen D<sub>1</sub> und D<sub>2</sub>-Rezeptoren auf. Es wird angenommen, dass diese Kombination eines Rezeptoragonisten mit hoher Selektivität für 5HT<sub>2</sub>- verglichen mit D<sub>2</sub>-Rezeptoren für die antipsychotischen Eigenschaften und das weniger ausgeprägte extrapyramidalmotorische Nebenwirkungsprofil von Quetiapin verantwortlich ist. Quetiapin weist auch hohe Affinität zu histaminergen und  $\alpha_1$ -adrenergen Rezeptoren, weniger zu  $\alpha_2$ -adrenergen Rezeptoren und vernachlässigbare Affinität zu muskarinischen Acetylcholinrezeptoren oder Benzodiazepinrezeptoren auf. Quetiapin ist wirksam in Tests zur Untersuchung des antipsychotischen Potentials wie dem konditionalen Vermeidungstest. Es blockiert außerdem die Aktivität von Dopaminagonisten, wie elektrophysiologisch und durch Verhaltensbeobachtungen festgestellt wurde. Zusätzlich erhöht es die Konzentration der Dopaminmetaboliten, welche einen neurochemischen Index für die D<sub>2</sub>-Rezeptorblockade darstellt.

#### *Pharmakodynamische Wirkungen*

In vorklinischen Untersuchungen, die es erlauben, Schlussfolgerungen über extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen zu ziehen, zeigt Quetiapin ein atypisches Profil, das sich von den Standard-Antipsychotika unterscheidet. Quetiapin führt nach chronischer Anwendung nicht zu einer Überempfindlichkeit des D<sub>2</sub>-Rezeptors. Quetiapin bewirkt in Dosierungen, die eine effektive D<sub>2</sub>-Rezeptorblockade bewerkstelligen, nur eine geringgradige Katalepsie. Nach dauerhafter Anwendung weist Quetiapin Selektivität für das limbische System auf, da es die Depolarisationsblockade in mesolimbischen, aber nicht in nigrostriatalen Neuronen auslöst, die Dopamin enthalten. Akut oder dauerhaft verabreichtes Quetiapin hat nur minimalen Effekt auf die Auslösung von Dystonie bei Kapuzineraffen, mit oder ohne Haloperidol-Vorbehandlung. Aus den Resultaten dieser Tests kann geschlossen werden, dass Quetiapin wahrscheinlich nur ein minimales Potential zur Auslösung von extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen besitzt. Darüber hinaus wird angenommen, dass Arzneistoffe mit einer minimalen Tendenz für die Auslösung von extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen ebenfalls ein nur geringes Potential zur Auslösung tardiver Dyskinesien besitzen (siehe Abschnitt 4.8).

#### *Klinische Wirksamkeit*

Drei placebo-kontrollierte Studien an schizophrenen Patienten mit unterschiedlichen Dosen Quetiapin fanden keine Unterschiede zwischen den Quetiapin- und den Placebo-Gruppen bezüglich der

Häufigkeit von extrapyramidalen Nebenwirkungen oder der zusätzlichen Anwendung von Anticholinergika. In einer placebo-kontrollierten Studie mit fixen Dosen zwischen 75 und 750 mg Quetiapin wurden keine Unterschiede zwischen den mit Quetiapin oder mit Placebo behandelten Gruppen bezüglich der Häufigkeit von extrapyramidalen Symptomen oder der zusätzlichen Anwendung von Anticholinergika gefunden. In vier placebo-kontrollierten Studien, zwei mit Quetiapin als Monotherapie und zwei mit Quetiapin in Kombination mit Lithium oder Natriumvalproat, wurde die Anwendung täglicher Dosen von bis zu 800 mg Quetiapin zur Behandlung von mäßigen bis schweren manischen Episoden untersucht. Es gab keinen Unterschied zwischen der mit Quetiapin und der mit Placebo behandelten Gruppe, was die Häufigkeit von extrapyramidalen Symptomen oder die zusätzliche Anwendung von Anticholinergika betraf. Die mangelnde Fähigkeit zur Auslösung von extrapyramidalen Symptomen wird als Charakteristikum atypischer Antipsychotika betrachtet.

Im Unterschied zu vielen anderen Antipsychotika bewirkt Quetiapin keinen permanenten Anstieg der Prolaktin-Konzentration, was ebenfalls als Charakteristikum für ein atypisches Antipsychotikum gilt. In einer klinischen Studie an schizophrenen Patienten mit unterschiedlichen fixen Dosen wurden keine Unterschiede zwischen Quetiapin (in der empfohlenen Dosis) und Placebo bezüglich der Prolaktin-Konzentration am Ende der Studie gefunden.

Zwei Studien an Patienten mit mäßigen bis schweren Episoden fanden heraus, dass Quetiapin als Monotherapie bei der Verbesserung manischer Symptome nach 3 und 12 Wochen aktiver war als Placebo. Derzeit gibt es keine Ergebnisse aus Langzeitstudien zur Wirksamkeit von Quetiapin in der Vorbeugung von manischen oder depressiven Episoden. Es gibt begrenzte Daten aus 3- und 6-wöchigen Studien zur Anwendung von Quetiapin in Kombination mit Natriumvalproat oder Lithium zur Behandlung von mäßigen bis schweren manischen Episoden. Dennoch wurde die Kombinationstherapie gut vertragen. Die Studiendaten wiesen auf einen Zusatzeffekt in der dritten Behandlungswoche hin. Eine zweite Studie fand keinen Zusatzeffekt in der sechsten Behandlungswoche. Es sind keine Daten zur Kombinationstherapie nach der sechsten Behandlungswoche verfügbar. Die durchschnittliche Quetiapindosis bei Patienten, die in den letzten Wochen auf die Therapie ansprachen, betrug etwa 600 mg pro Tag. Die tägliche Dosis bei ca. 85% der Patienten, die auf die Therapie ansprachen, betrug zwischen 400 und 800 mg.

Klinische Studien haben gezeigt, dass Quetiapin bei zweimal täglicher Verabreichung wirksam ist, obwohl die Halbwertszeit von Quetiapin etwa 7 Stunden beträgt. Das wurde in einer Untersuchung mittels Positronen-Emissions-Topographie (PET) bestätigt, die gezeigt hat, dass Quetiapin bis zu 12 Stunden an 5HT<sub>2</sub>- und D<sub>2</sub>-Rezeptoren bindet. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dosen über 800 mg ist nicht untersucht worden.

In placebo-kontrollierten Studien an älteren Patienten mit Demenz-bedingter Psychose war die Häufigkeit von zerebrovaskulären Nebenwirkungen pro 100 Patientenjahren bei mit Quetiapin behandelten Patienten nicht höher als bei mit Placebo behandelten Patienten.

Die Wirksamkeit einer Langzeitbehandlung mit Quetiapin zur Rezidivvorbeugung wurde in klinischen Blindstudien nicht untersucht. In offenen Studien an schizophrenen Patienten blieb die Wirksamkeit von Quetiapin in den Patienten aufrecht, die initial auf die Therapie angesprochen haben - dies weist darauf hin, dass eine Langzeitbehandlung wirksam ist.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### *Absorption*

Nach oraler Absorption wird Quetiapin gut resorbiert und extensiv metabolisiert. Die Hauptmetaboliten im menschlichen Plasma besitzen keine signifikante pharmakologische Aktivität. Die Bioverfügbarkeit von Quetiapin wird nicht signifikant beeinträchtigt, wenn Nahrung zur selben Zeit aufgenommen wird. Die Eliminationshalbwertszeit von Quetiapin beträgt etwa 7 Stunden. Die Plasmaproteinbindung von Quetiapin beträgt ungefähr 83%.

Die Pharmakokinetik von Quetiapin ist linear und ist bei Männern und Frauen gleich. Die durchschnittliche Clearance von Quetiapin bei älteren Patienten ist 30 bis 50% niedriger als bei Erwachsenen zwischen 18 und 65 Jahren.

Bei Patienten mit stark beeinträchtigter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) war die durchschnittliche Plasmaclearance etwa 25% erniedrigt, obwohl sich die individuellen Clearance-Werte noch im Rahmen für gesunde Probanden befanden.

### Metabolisation

Quetiapin wird in der Leber extensiv metabolisiert.

Bei Personen mit eingeschränkter Leberfunktion (stabile Alkohol-bedingte Zirrhose) ist die durchschnittliche Plasmaclearance um etwa 25% verringert. Da Quetiapin extensiv in der Leber metabolisiert wird, sind erhöhte Plasmakonzentrationen in Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion zu erwarten, sodass eine Anpassung der Dosis bei diesen Patienten nötig sein kann (siehe Abschnitt 4.2).

### Exkretion

Nach der Verabreichung von radioaktiv markiertem Quetiapin wird weniger als 5% der unveränderten Substanz im Urin oder über die Faeces ausgeschieden. Etwa 73% der Radioaktivität wird im Urin und 21% über die Faeces eliminiert.

*In vitro*-Studien haben bestätigt, dass das Enzym CYP 3A4 primär für den Metabolismus von Quetiapin über das Cytochrom P450-System verantwortlich ist. Es wurde gezeigt, dass Quetiapin und einige seiner Metaboliten eine schwache Hemmung der Aktivität der 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 und 3A4-Isoenzyme von Cytochrom P450 bewirkt, aber nur in Konzentrationen, die mindestens 10- bis 50fach höher als die Konzentrationen der normalerweise wirksamen Dosen von 300 bis 450 mg waren. Auf Basis dieser *in vitro*-Ergebnisse ist es unwahrscheinlich, dass Quetiapin eine klinisch signifikante Hemmung des Cytochrom P450-Metabolismus anderer Arzneistoffe bewirkt, wenn sie zur selben Zeit angewendet werden. Tierstudien legen nahe, dass Quetiapin Cytochrom P450-Enzyme aktivieren kann. Andererseits fand eine spezifische Interaktionsstudie an psychotischen Patienten keine Erhöhung der Aktivität von Cytochrom P450 nach Verabreichung von Quetiapin.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es gab keine Hinweise auf Genotoxizität bei einer Reihe von *in vitro*- und *in vivo*-Genotoxizitätsstudien. Tierstudien zeigten die folgenden Veränderungen nach klinisch signifikanter Exposition, wenngleich diese Veränderungen in Langzeitstudien nicht bestätigt wurden. Pigmenteinlagerungen wurden in den Schilddrüsen von Ratten gefunden. Bei Javaneraffen wurde eine Hypertrophie von follikulären Schilddrüsenzellen beobachtet, zusammen mit Abnahmen der T3-Plasmakonzentration, der Hämoglobinkonzentration sowie der Erythrocyten- und Leukozytenzahl. Linsentrübung und Katarakt wurden bei Hunden festgestellt. Diese Befunde müssen beim Aufwiegen der Vorteile und möglicher Risiken für Patienten berücksichtigt werden.

Adenokarzinome der Milchdrüsen waren bei weiblichen Ratten in allen getesteten Dosierungen signifikant erhöht, die 0,3, 0,9 und 3,0 mal so hoch waren wie die höchste empfohlene Dosierung bei Menschen bezogen auf mg/m<sup>2</sup>. Serummessungen im Rahmen einer 1jährigen Toxizitätsstudie zeigten, dass Quetiapin die mittleren Serum-Prolaktinspiegel auf maximal das 32fache bei männlichen bzw. das 13fache bei weiblichen Ratten erhöht. Erhöhungen im Neoplasma der Milchdrüsen wurden bei Nagetieren nach chronischer Gabe anderer antipsychotischer Arzneimittel gefunden und werden als Prolaktin-vermittelt betrachtet. Die Relevanz dieser erhöhten Häufigkeit von Prolaktin-abhängigen Milchdrüsentumoren bei Ratten für das Risiko beim Menschen ist unbekannt.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### Tablettenkern:

Calciumhydrogenphosphat, wasserfrei

Lactose-Monohydrat

mikrokristalline Cellulose

Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)

Povidon

Magnesiumstearat

#### Tablettenüberzug:

Hypromellose

Titandioxid (E 171)  
Macrogol 400

## **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

## **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

4 Jahre

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

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

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

10, 20, 30, 60, 90 Filmtabletten in PVC/PE/PVDC/Aluminium-Blisterpackung

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

1-27858

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

03.12.2008

## **10. STAND DER INFORMATION**

Februar 2010

## **VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig.

Wiederholte Abgabe verboten.