

Anhang III

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage

Hinweis:

Diese Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage sind das Ergebnis des Referral Verfahrens.

Die Produktinformation kann nachfolgend von den zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten, gegebenenfalls in Abstimmung mit dem Referenzmitgliedstaat, gemäß der in Kapitel 4, Titel III der Richtlinie 2001/83/EG festgelegten Verfahren, aktualisiert werden.

**ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS,
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Seroquel 25 mg Filmtabletten
Seroquel 100 mg Filmtabletten
Seroquel 150 mg Filmtabletten
Seroquel 200 mg Filmtabletten
Seroquel 300 mg Filmtabletten
Seroquel 3-Tage Starterpackung (kombinierte Packung)
Seroquel 4-Tage Starterpackung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Seroquel 25 mg enthält 25 mg Quetiapin (als Quetiapinhemifumarat)
Sonstiger Bestandteil: 18 mg Lactose pro Tablette

Seroquel 100 mg enthält 100 mg Quetiapin (als Quetiapinhemifumarat)
Sonstiger Bestandteil: 20 mg Lactose pro Tablette

Seroquel 150 mg enthält 150 mg Quetiapin (als Quetiapinhemifumarat)
Sonstiger Bestandteil: 29 mg Lactose pro Tablette

Seroquel 200 mg enthält 200 mg Quetiapin (als Quetiapinhemifumarat)
Sonstiger Bestandteil: 39 mg Lactose pro Tablette

Seroquel 300 mg enthält 300 mg Quetiapin (als Quetiapinhemifumarat)
Sonstiger Bestandteil: 59 mg Lactose pro Tablette

Seroquel 3-Tage Starterpackung (kombinierte Packung) enthält 6 Tabletten Seroquel 25 mg und 2 Tabletten Seroquel 100 mg

Seroquel 4-Tage Starterpackung enthält 6 Tabletten Seroquel 25 mg, 3 Tabletten Seroquel 100 mg und 1 Tablette Seroquel 200 mg

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Seroquel 25 mg Filmtabletten sind pfirsichfarben, rund, bikonvex und auf der einen Seite mit der Prägung SEROQUEL 25 versehen

Seroquel 100 mg Filmtabletten sind gelb, rund, bikonvex und auf der einen Seite mit der Prägung SEROQUEL 100 versehen

Seroquel 150 mg Filmtabletten sind hellgelb, rund, bikonvex und auf der einen Seite mit der Prägung SEROQUEL 150 versehen

Seroquel 200 mg Filmtabletten sind weiß, rund, bikonvex und auf der einen Seite mit der Prägung SEROQUEL 200 versehen

Seroquel 300 mg Filmtabletten sind weiß, kapselförmig und auf der einen Seite mit der Prägung SEROQUEL und auf der anderen Seite mit der Prägung 300 versehen

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Seroquel ist indiziert zur:

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Seroquel kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Erwachsene:

Zur Behandlung der Schizophrenie

Zur Behandlung der Schizophrenie sollte Seroquel 2-mal täglich eingenommen werden. Die Tagesgesamtdosis für die ersten vier Behandlungstage ist 50 mg (1. Tag), 100 mg (2. Tag), 200 mg (3. Tag) und 300 mg (4. Tag). Nach dem 4. Tag sollte die Dosis bis zur üblichen wirksamen Dosis von 300 bis 450 mg pro Tag angepasst werden. Die Dosis kann je nach individuellem Ansprechen des Patienten und der Verträglichkeit zwischen 150 und 750 mg Quetiapin pro Tag liegen.

Zur Behandlung von mäßigen bis schweren manischen Episoden bei bipolaren Störungen

Zur Behandlung manischer Episoden im Zusammenhang mit bipolaren Störungen sollte Seroquel 2-mal täglich eingenommen werden. Die Tagesgesamtdosis für die ersten vier Behandlungstage ist 100 mg (1. Tag), 200 mg (2. Tag), 300 mg (3. Tag) und 400 mg (4. Tag). Weitere Dosisanpassungen bis zur Tagesdosis von 800 mg Quetiapin am 6. Tag sollten in Schritten nicht größer als 200 mg pro Tag erfolgen.

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

Zur Behandlung von schweren depressiven Episoden bei bipolaren Störungen

Seroquel sollte 1-mal täglich vor dem Schlafengehen eingenommen werden. Die Tagesgesamtdosis für die ersten vier Behandlungstage ist 50 mg (1. Tag), 100 mg (2. Tag), 200 mg (3. Tag) und 300 mg (4. Tag). Die empfohlene Tagesdosis ist 300 mg. In klinischen Studien wurde in der 600-mg-Gruppe im Vergleich zur 300-mg-Gruppe kein zusätzlicher Nutzen beobachtet (siehe Abschnitt 5.1). Einzelne Patienten können von einer 600-mg-Dosis profitieren. Dosierungen von mehr als 300 mg sollten durch Ärzte initiiert werden, die Erfahrung in der Behandlung von bipolaren Störungen haben. Klinische Studien haben gezeigt, dass bei einzelnen Patienten eine Dosisverringerung auf ein Minimum von 200 mg in Betracht gezogen werden kann, wenn Bedenken zur Verträglichkeit bestehen.

Zur Rückfallprävention bei bipolaren Störungen

Zur Rückfallprävention von manischen, gemischten oder depressiven Episoden bei bipolaren Störungen sollten Patienten, die auf Quetiapin zur Akutbehandlung der bipolaren Störung angesprochen haben, die Behandlung mit gleicher Dosis fortsetzen. Die Dosis kann an das individuelle Ansprechen des Patienten und die Verträglichkeit im Bereich von 300 und 800 mg pro Tag bei 2-mal täglicher Gabe angepasst werden. Es ist wichtig, dass die niedrigste wirksame Dosis zur Erhaltungstherapie angewendet wird.

Ältere Patienten:

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

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

Kinder und Jugendliche

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

Eingeschränkte Nierenfunktion:

Eine Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist nicht erforderlich.

Eingeschränkte Leberfunktion:

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

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels.

Die gleichzeitige Anwendung von Cytochrom-P-450-3A4-Hemmern wie HIV-Proteasehemmern, Antimykotika vom Azoltyp, Erythromycin, Clarithromycin und Nefazodon ist kontraindiziert (siehe auch Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Quetiapin bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wird nicht empfohlen, da keine Daten vorhanden sind, die die Anwendung in dieser Altersgruppe unterstützen. Klinische Studien mit Quetiapin haben gezeigt, dass zusätzlich zu dem bei Erwachsenen ermittelten Sicherheitsprofil (siehe Abschnitt 4.8) bestimmte unerwünschte Ereignisse bei Kindern und Jugendlichen mit einer größeren Häufigkeit im Vergleich zu Erwachsenen auftreten (Appetitzunahme, erhöhtes Serumprolaktin, Erbrechen, Rhinitis und Synkope) oder andere Auswirkungen bei Kindern und Jugendlichen haben können (extrapyramidale Symptome und Reizbarkeit). Ferner wurde eine Nebenwirkung festgestellt, die sich in vorhergehenden Studien mit Erwachsenen nicht gezeigt hat (Erhöhung des Blutdrucks). Bei Kindern und Jugendlichen wurden außerdem Veränderungen bei Schilddrüsenfunktionstests beobachtet.

Außerdem sind die langfristigen sicherheitsrelevanten Auswirkungen der Behandlung mit Quetiapin auf das Wachstum und den Reifeprozess nicht über 26 Wochen hinaus untersucht worden. Die langfristigen Auswirkungen auf die kognitive Entwicklung sowie auf die Entwicklung des Verhaltens sind nicht bekannt.

In Placebo-kontrollierten Studien mit Kindern und Jugendlichen, die aufgrund einer Schizophrenie, einer bipolaren Manie oder einer bipolaren Depression behandelt wurden, kam es unter Quetiapin zu einem vermehrten Auftreten extrapyramidalen Symptome (EPS) im Vergleich zu Placebo (siehe Abschnitt 4.8).

Suizid/Suizidgedanken oder klinische Verschlechterung:

Depression bei bipolaren Störungen ist mit einem erhöhten Risiko für die Auslösung von Suizidgedanken, selbstschädigendem Verhalten und Suizid (Suizid-bezogenen Ereignissen) verbunden. Dieses erhöhte Risiko besteht, bis eine signifikante Remission eintritt. Da eine Besserung nicht unbedingt schon während der ersten Behandlungswochen auftritt, sollten die Patienten bis zum Eintritt einer Besserung engmaschig überwacht werden. Die bisherige klinische Erfahrung zeigt, dass das Suizidrisiko zu Beginn der Genesung ansteigen kann.

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

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

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

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

In Placebo-kontrollierten klinischen Kurzzeitstudien mit Patienten mit schweren depressiven Episoden bei bipolaren Störungen wurde bei jungen erwachsenen Patienten (jünger als 25 Jahre), die mit Quetiapin behandelt wurden, ein erhöhtes Risiko für Suizid-bezogene Ereignisse im Vergleich zu denen beobachtet, die mit Placebo behandelt worden sind (3,0 % vs. 0 %).

Risiko für den Stoffwechsel

Angesichts des in klinischen Studien beobachteten Risikos für die Verschlechterung des Stoffwechselprofils, einschließlich Änderungen des Gewichts, des Blutzuckerspiegels (siehe Hyperglykämie) und der Lipide, sollten die Stoffwechselparameter der Patienten zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns bewertet und Änderungen dieser Parameter während der Behandlung regelmäßig kontrolliert werden. Verschlechterungen dieser Parameter sollten klinisch entsprechend behandelt werden (siehe auch Abschnitt 4.8).

Extrapyramidale Symptome:

In Placebo-kontrollierten klinischen Studien zeigte Quetiapin bei erwachsenen Patienten, die aufgrund schwerer depressiver Episoden bei bipolarer Störung behandelt wurden, eine erhöhte Inzidenz von

extrapyramidalen Symptomen (EPS) im Vergleich zur Placebo-Behandlung (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

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

Spätdyskinesie:

Falls Anzeichen und Symptome einer Spätdyskinesie auftreten, sollte eine Dosisreduktion oder die Beendigung der Quetiapin-Behandlung erwogen werden. Nach dem Ende der Behandlung können die Symptome einer Spätdyskinesie schlimmer werden oder sogar erstmalig auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

Somnolenz und Schwindel:

Die Behandlung mit Quetiapin wurde mit Somnolenz und verwandten Symptomen wie Sedierung (siehe Abschnitt 4.8) in Verbindung gebracht. In klinischen Studien zur Behandlung von Patienten mit bipolaren Depressionen traten die Symptome normalerweise innerhalb der ersten 3 Behandlungstage auf und waren überwiegend von leichter bis mittelschwerer Intensität. Patienten, die unter Somnolenz mit hoher Intensität leiden, sollten engmaschiger kontrolliert werden, mindestens für die ersten 2 Wochen nach Auftreten der Somnolenz oder bis sich die Symptome bessern bzw. bis ein Abbruch der Behandlung in Betracht gezogen wird.

Orthostatische Hypotonie:

Die Behandlung mit Quetiapin wurde mit orthostatischer Hypotonie und damit zusammenhängendem Schwindel in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.8). Diese traten, ebenso wie Somnolenz, normalerweise während der anfänglichen Dosistitration auf und könnten, vor allem bei älteren Patienten, zu einem vermehrten Auftreten von unfallbedingten Verletzungen (aufgrund von Stürzen) führen. Daher sollte Patienten zur Vorsicht geraten werden, bis sie mit den möglichen Wirkungen des Arzneimittels vertraut sind.

Quetiapin sollte mit Vorsicht bei Patienten mit bekannter kardiovaskulärer oder zerebrovaskulärer Erkrankung oder anderen Erkrankungen, die für Hypotonie anfällig machen, angewendet werden. Eine Dosisreduktion oder eine langsamere Dosisanpassung sollte in Erwägung gezogen werden, wenn eine orthostatische Hypotonie auftritt, insbesondere bei Patienten mit kardiovaskulärer Grunderkrankung.

Krampfanfälle:

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

Malignes neuroleptisches Syndrom:

Das maligne neuroleptische Syndrom wurde mit der antipsychotischen Therapie einschließlich Quetiapin in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.8). Zu den klinischen Anzeichen gehören Hyperthermie, veränderter mentaler Zustand, Muskelrigidität, autonome Instabilität und ein Anstieg der Kreatinphosphokinase-Werte. In einem derartigen Fall sollte Quetiapin abgesetzt und eine entsprechende medizinische Behandlung eingeleitet werden.

Schwere Neutropenie und Agranulozytose:

Über schwere Neutropenie (Wert für neutrophile Granulozyten $< 0,5 \times 10^9/l$) wurde in klinischen Studien mit Quetiapin berichtet. Die meisten Fälle von schwerer Neutropenie traten innerhalb der ersten Behandlungsmonate nach Beginn der Behandlung mit Quetiapin auf. Es gab keine erkennbare

Abhängigkeit von der Dosis. Im Rahmen von Erfahrungen seit Markteinführung traten einige tödliche Fälle auf. Mögliche Risikofaktoren für Neutropenie sind eine vorbestehende niedrige Anzahl weißer Blutzellen (*white blood cell count* – WBC) sowie Arzneimittel-induzierte Neutropenien in der Vorgeschichte. Allerdings traten einige Fälle bei Patienten ohne vorbestehende Risikofaktoren auf. Quetiapin sollte bei Patienten mit einer Anzahl neutrophiler Granulozyten von $< 1,0 \times 10^9/l$ nicht weiter angewendet werden. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Infektion hin beobachtet werden, und die absolute Anzahl neutrophiler Granulozyten sollte überwacht werden (bis die Anzahl $1,5 \times 10^9/l$ übersteigt) (siehe Abschnitt 5.1).

Eine Neutropenie sollte bei Patienten mit einer Infektion oder Fieber, insbesondere wenn keine offensichtlichen prädisponierenden Faktoren vorliegen, in Betracht gezogen und entsprechend klinisch behandelt werden.

Patienten sollte geraten werden, das Auftreten von Anzeichen/Symptomen, die auf eine Agranulozytose oder eine Infektion hinweisen (z. B. Fieber, Schwächegefühl, Lethargie oder Halsschmerzen), zu jeglichem Zeitpunkt während der Behandlung mit Seroquel umgehend zu melden. Die Anzahl weißer Blutzellen und neutrophiler Granulozyten sollte bei diesen Patienten unverzüglich untersucht werden, insbesondere wenn keine prädisponierenden Faktoren vorliegen.

Wechselwirkungen

Siehe auch Abschnitt 4.5

Bei gleichzeitiger Einnahme von Quetiapin mit einer stark Leberenzym-induzierenden Substanz wie Carbamazepin oder Phenytoin wird die Plasmakonzentration von Quetiapin erheblich verringert, was die Wirksamkeit der Quetiapin-Therapie beeinflussen kann. Bei Patienten, die Arzneimittel erhalten, die Leberenzyme induzieren, sollte die Behandlung mit Quetiapin nur begonnen werden, wenn der behandelnde Arzt den möglichen Nutzen einer Behandlung mit Quetiapin als größer ansieht als das Risiko des Absetzens des Leberenzym-induzierenden Arzneimittels. Es ist wichtig, dass jede Veränderung der Leberenzym-induzierenden Arzneimittel ausschleichend erfolgt und dieses Arzneimittel, falls erforderlich, durch eine nicht Leberenzym-induzierende Substanz (z. B. Natriumvalproat) ersetzt wird.

Gewicht

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

Hyperglykämie

Über eine Hyperglykämie und/oder eine Entwicklung oder Verschlechterung eines Diabetes, gelegentlich zusammen mit Ketoazidose oder Koma, wurde selten berichtet. Darunter waren einige tödliche Fälle (siehe Abschnitt 4.8). In einigen Fällen wurde eine vorangegangene Zunahme des Körpergewichts berichtet, die möglicherweise ein prädisponierender Faktor ist. Eine entsprechende klinische Überwachung in Übereinstimmung mit den üblichen Behandlungsrichtlinien für psychotische Erkrankungen ist ratsam. Patienten, die mit einem antipsychotischen Arzneimittel, einschließlich Quetiapin, behandelt werden, sollten auf Anzeichen und Symptome einer Hyperglykämie (wie Polydipsie, Polyurie, Polyphagie und Schwäche) hin beobachtet werden. Patienten mit Diabetes mellitus oder Risikofaktoren für Diabetes mellitus sollten regelmäßig auf eine Verschlechterung der glykämischen Regulation untersucht werden. Das Körpergewicht sollte regelmäßig kontrolliert werden.

Lipide

In klinischen Studien mit Quetiapin wurden Zunahmen der Triglyceride, des LDL- und Gesamtcholesterins und Abnahmen des HDL-Cholesterins beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Änderungen der Lipide sollten klinisch entsprechend behandelt werden.

QT-Verlängerung

Weder in klinischen Studien noch bei Anwendung gemäß der Fachinformation war Quetiapin mit einer anhaltenden Verlängerung des absoluten QT-Intervalls verbunden. Nach Markteinführung wurden QT-Verlängerungen bei therapeutischen Quetiapin-Dosen (siehe Abschnitt 4.8) und bei Überdosierung (siehe Abschnitt 4.9) berichtet. Wie bei anderen Antipsychotika ist Vorsicht geboten, wenn Quetiapin bei Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung oder mit einer QT-Verlängerung in der Familienvorgeschichte verordnet wird. Vorsicht ist auch geboten, wenn Quetiapin entweder mit Arzneimitteln verordnet wird, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, oder zusammen mit Neuroleptika, insbesondere bei älteren Patienten, Patienten mit kongenitalem QT-Syndrom, dekompensierter Herzinsuffizienz, Hypertrophie des Herzens, Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie (siehe Abschnitt 4.5).

Kardiomyopathie und Myokarditis

In klinischen Studien und im Rahmen von Erfahrungen nach Markteinführung wurde über Kardiomyopathie und Myokarditis berichtet. Ein kausaler Zusammenhang mit Quetiapin wurde allerdings nicht belegt. Die Behandlung mit Quetiapin sollte bei Patienten mit Verdacht auf eine Kardiomyopathie oder Myokarditis überdacht werden.

Absetzen

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

Ältere Patienten mit Demenz-assoziierte Psychose

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

In randomisierten, Placebo-kontrollierten klinischen Studien mit an Demenz erkrankten Patienten, die mit einigen atypischen Antipsychotika behandelt wurden, wurde ein etwa um das 3-fache erhöhte Risiko für unerwünschte zerebrovaskuläre Ereignisse beobachtet. Der Mechanismus, der zu dieser Risikoerhöhung führt, ist nicht bekannt. Ein erhöhtes Risiko kann auch bei der Anwendung anderer Antipsychotika oder bei anderen Patientengruppen nicht ausgeschlossen werden. Quetiapin sollte bei Patienten mit Schlaganfallrisiko mit Vorsicht angewendet werden.

Im Rahmen einer Metaanalyse von atypischen Antipsychotika wurde berichtet, dass ältere Patienten mit einer Demenz-assoziierten Psychose ein erhöhtes Risiko von Todesfällen im Vergleich zur Placebogruppe haben. Bei zwei 10-wöchigen Placebo-kontrollierten Quetiapin-Studien bei der gleichen Patientenpopulation (n=710; mittleres Alter: 83 Jahre; Range: 56-99 Jahre) betrug die Anzahl der Todesfälle bei den mit Quetiapin behandelten Patienten 5,5 % im Vergleich zu 3,2 % bei der Placebogruppe. Die Patienten in diesen Studien starben aufgrund einer Vielzahl von Ursachen, die den Erwartungen für diese Population entsprachen. Einen kausalen Zusammenhang zwischen einer Behandlung mit Quetiapin und den Todesfällen bei älteren Demenz-Patienten belegen diese Daten nicht.

Dysphagie

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

Obstipation und Darmverschluss

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

Venöse Thromboembolie (VTE)

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Antipsychotika sind Fälle von venösen Thromboembolien (VTE) berichtet worden. Da Patienten, die mit Antipsychotika behandelt werden, häufig erworbene Risikofaktoren für VTE aufweisen, sollten alle möglichen Risikofaktoren für VTE vor und während der Behandlung mit Quetiapin identifiziert und Präventivmaßnahmen ergriffen werden.

Pankreatitis

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

Zusätzliche Information

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

Lactose

Seroquel Filmtabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galaktose-Intoleranz, Laktasemangel oder Glukose-Galaktose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In Anbetracht seiner primären Wirkungen auf das Zentralnervensystem sollte Quetiapin mit Vorsicht in Kombination mit anderen zentralwirksamen Arzneimitteln und Alkohol angewendet werden.

Cytochrom-P-450 3A4 (CYP3A4) ist das Enzym, das hauptsächlich für den Metabolismus von Quetiapin über das Cytochrom-P-450(CYP)-System verantwortlich ist. In einer Studie zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Ketoconazol, einem CYP3A4-Inhibitor, die an Probanden durchgeführt wurde, bewirkte die gleichzeitige Anwendung von Quetiapin (Dosierung: 25 mg) eine 5- bis 8fache Zunahme der AUC des Quetiapins. Aufgrund dieser Ergebnisse ist die gleichzeitige Anwendung von Quetiapin und CYP3A4-Inhibitoren kontraindiziert. Während der Quetiapin-Therapie Grapefruitsaft zu trinken, wird ebenfalls nicht empfohlen.

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

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

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

Die Pharmakokinetik von Quetiapin war nach gleichzeitiger Gabe von Cimetidin nicht verändert.

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

In einer 6-wöchigen, randomisierten Studie mit Lithium und Seroquel Prolong versus Placebo und Seroquel Prolong bei erwachsenen Patienten mit akuter Manie wurde in der Lithium-Add-on-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Add-on-Gruppe eine erhöhte Inzidenz von extrapyramidal assoziierten Ereignissen (insbesondere Tremor), Somnolenz und Gewichtszunahme beobachtet (siehe Abschnitt 5.1).

Die Pharmakokinetik von Natriumvalproat und Quetiapin war bei gleichzeitiger Gabe nicht in klinisch relevantem Ausmaß verändert. In einer retrospektiven Studie mit Kindern und Jugendlichen, die Valproat, Quetiapin oder beides erhielten, wurde eine höhere Inzidenz von Leukopenie und Neutropenie in der Kombinationsgruppe im Vergleich zu der Monotherapiegruppe festgestellt.

Formale Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit allgemein verwendeten Arzneimitteln zur Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen wurden nicht durchgeführt.

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

Es gibt Berichte über falsch positive Ergebnisse beim Nachweis von Methadon und trizyklischen Antidepressiva mittels enzymatischer Immunoassays bei Patienten, die Quetiapin eingenommen haben. Eine Bestätigung der fraglichen Ergebnisse aus den Screenings mit Immunoassays durch eine angemessene chromatographische Methode wird empfohlen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Erstes Trimenon

Die mäßige Anzahl von veröffentlichten Daten zu exponierten Schwangerschaften (d. h. 300-1000 Schwangerschaftsausgänge), einschließlich Einzelfallberichten und einiger Beobachtungsstudien, sprechen nicht für ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen aufgrund der Behandlung. Allerdings kann auf Grundlage der verfügbaren Daten keine definitive Schlussfolgerung gezogen werden. Tierexperimentelle Untersuchungen haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Daher sollte Quetiapin während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der Nutzen die möglichen Risiken rechtfertigt.

Drittes Trimenon

Bei Neugeborenen, die während des dritten Trimenons der Schwangerschaft Antipsychotika (einschließlich Quetiapin) ausgesetzt sind, besteht das Risiko für Nebenwirkungen, einschließlich extrapyramidalen Symptomen und/oder Entzugserscheinungen, deren Schwere und Dauer nach der Entbindung variieren können. Es gibt Berichte über Agitiertheit, erhöhten oder erniedrigten Muskeltonus, Tremor, Somnolenz, Atemnot oder Störungen bei der Nahrungsaufnahme. Dementsprechend sollten Neugeborene sorgfältig überwacht werden.

Stillzeit

Basierend auf sehr begrenzten Daten publizierter Berichten über die Exkretion von Quetiapin in die Muttermilch beim Menschen, scheint diese bei therapeutischen Dosen inkonsistent zu sein. Aufgrund des Fehlens von aussagekräftigen Daten muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen oder die Behandlung mit Seroquel zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

Die Auswirkungen von Quetiapin auf die menschliche Fertilität wurden nicht untersucht. Auswirkungen in Bezug auf erhöhte Prolaktinspiegel wurden bei Ratten beobachtet, obgleich diese nicht direkt relevant für den Menschen sind (siehe Abschnitt 5.3).

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen mit Quetiapin ($\geq 10\%$) sind Somnolenz, Schwindel, Kopfschmerzen, Mundtrockenheit, Absetzsymptome (beim Beenden der Behandlung), Erhöhung der Serumtriglyceridspiegel, Erhöhung des Gesamtcholesterins (überwiegend LDL-Cholesterin), Abnahme des HDL-Cholesterins, Gewichtszunahme, verringerter Hämoglobinwert und extrapyramidale Symptome.

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen, die mit einer Quetiapin-Therapie in Verbindung gebracht werden, sind gemäß dem vom Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS III Arbeitsgruppe; 1995) empfohlenen Schema nachfolgend aufgelistet (Tabelle 1).

Tabelle 1: Nebenwirkungen in Zusammenhang mit einer Quetiapin-Therapie

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

SOC	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	verringertes Hämoglobinwert ²²	Leukopenie ¹ , ²⁸ , Abnahme der neutrophilen Granulozyten, Erhöhung der eosinophilen Granulozyten ²⁷	Thrombozytopenie, Anämie, Abnahme der Blutplättchenzahl ¹³	Agranulozytose ²⁶		Neutropenie ¹
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>			Hypersensibilität (einschließlich allergischer Hautreaktionen)		anaphylaktische Reaktionen ⁵	
<i>Endokrine Erkrankungen</i>		Hyperprolaktinämie ¹⁵ , Abnahme des Gesamt-T ₄ ²⁴ ,	Abnahme des freien T ₃ ²⁴ , Hypothyreose ²¹		unangemessene Sekretion des	

SOC	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
		Abnahme des freien T ₄ ²⁴ , Abnahme des Gesamt-T ₃ ²⁴ , Zunahme des TSH ²⁴			antidiuretischen Hormons	
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	Erhöhung der Serumtriglyceridspiegel ^{10, 30} Erhöhung des Gesamtcholesterins (überwiegend LDL-Cholesterin) ^{11, 30} Abnahme des HDL-Cholesterins ^{17, 30} , Gewichtszunahme ^{8, 30}	gesteigerter Appetit, Erhöhung des Blutzuckerspiegels auf ein hyperglykämisches Niveau ^{6, 30}	Hyponatriämie ¹⁹ , Diabetes mellitus ¹	Metabolisches Syndrom ²⁹	Verschlechterung eines bestehenden Diabetes	
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>		anormale Träume und Albträume, Suizidgedanken und suizidales Verhalten ²⁰		Somnambulismus und verwandte Reaktionen wie Reden im Schlaf und schlafbezogene Essstörungen		
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Schwindel ^{4, 16} , Somnolenz ^{2, 16} , Kopfschmerzen, extrapyramidale Symptome ^{1, 21}	Dysarthrie	Krampfanfälle ¹ , Syndrom der unruhigen Beine (Restless Legs Syndrom), Spätdyskinesie ^{1, 5} , Synkope ^{4, 16}			
<i>Herzerkrankungen</i>		Tachykardie ⁴ , Palpitationen ²³	QT-Verlängerung ^{1, 12, 18} , Bradykardie ³²			
<i>Augenerkrankungen</i>		verschwommenes Sehen				
<i>Gefäßerkrankungen</i>		orthostatische Hypotonie ^{4, 16}		venöse Thromboembolien ¹		
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>		Dyspnoe ²³	Rhinitis			
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Mundtrockenheit	Obstipation, Dyspepsie, Erbrechen ²⁵	Dysphagie ⁷	Pankreatitis ¹ , Darmverschluss /Ileus		
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>		Erhöhung der Serum-Alanin-aminotransferasen	Erhöhung der Serum-Aspartataminotransferasen	Gelbsucht ⁵ , Hepatitis		

SOC	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
		(ALT) ³ , Erhöhung der Gamma-GT- Spiegel ³	(AST) ³			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell gewebes					Angio- ödeme ⁵ , Stevens- Johnson- Syndrom ⁵	Toxische epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme
Skelettmusku- latur-, Bindegewebs- und Knochener- krankungen					Rhabdomy- olyse	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Harnretention			
Schwanger- schaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen						Arzneimittel- entzugssyn- drom des Neuge- borenen ³¹
Erkrankungen der Geschlechts- organe und der Brustdrüse			sexuelle Dysfunktion	Priapismus, Galaktorrhö, Schwellung der Brust, Menstruations- störungen		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verab- reichungsort	Absetzsymp- tome (beim Beenden der Behandlung) ¹ , ⁹	milde Asthenie, periphere Ödeme, Reizbarkeit, Pyrexie		malignes neuroleptisches Syndrom ¹ , Hypothermie		
Untersuchun- gen				Erhöhung der Blutkreatin- phospho- kinase ¹⁴		

1. Siehe Abschnitt 4.4.
2. Es kann Somnolenz auftreten, gewöhnlich während der ersten zwei Behandlungswochen, die aber im Allgemeinen bei fortgesetzter Einnahme von Quetiapin vorübergeht.
3. Bei einigen Patienten wurde während der Therapie mit Quetiapin ein asymptomatischer Anstieg (Änderung von einem normalen Ausgangswert zu einem Wert größer als das 3-Fache des oberen Grenzwertes des Normalbereichs [ULN] zu den verschiedenen Messzeitpunkten) der Serumtransaminasen ALAT (GPT) und ASAT (GOT) oder des Gamma-GT-Spiegels beobachtet. Dieser Anstieg war gewöhnlich bei fortgesetzter Behandlung mit Quetiapin reversibel.
4. Wie andere Antipsychotika mit blockierender Wirkung auf die alpha-1-adrenergen Rezeptoren kann Quetiapin besonders während der initialen Dosisanpassung häufig eine orthostatische Hypotonie auslösen, die mit Schwindel, Tachykardie und bei einigen Patienten mit Synkopen einhergeht (siehe Abschnitt 4.4).
5. Berechnungsgrundlage der Häufigkeit dieser unerwünschten Ereignisse sind nur Daten nach Markteinführung.
6. Nüchtern-Blutzuckerspiegel ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l) oder Nicht-Nüchtern-Blutzuckerspiegel ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) bei mindestens einer Messung.
7. Eine Erhöhung der Dysphagie-Rate unter Quetiapin im Vergleich zu Placebo wurde nur in klinischen Studien zur bipolaren Depression beobachtet.
8. Basierend auf einer $> 7\%$ igen Erhöhung des Körpergewichts bezogen auf den Ausgangswert. Tritt vorwiegend in den ersten Behandlungswochen bei Erwachsenen auf.
9. In akuten Placebo-kontrollierten Monotherapiestudien mit Bewertung von Symptomen bei Therapiebeendigung, wurden die folgenden Absetzsymptome am häufigsten beobachtet: Schlaflosigkeit,

- Übelkeit, Kopfschmerzen, Diarrhö, Erbrechen, Schwindel und Reizbarkeit. Die Inzidenz dieser Reaktionen hat 1 Woche nach Behandlungsende signifikant nachgelassen.
10. Triglyceride ≥ 200 mg/dl ($\geq 2,258$ mmol/l) (Patienten ≥ 18 Jahre) oder ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,694$ mmol/l) (Patienten < 18 Jahre) bei mindestens einer Messung.
 11. Cholesterin ≥ 240 mg/dl ($\geq 6,2064$ mmol/l) (Patienten ≥ 18 Jahre) oder ≥ 200 mg/dl ($\geq 5,172$ mmol/l) (Patienten < 18 Jahre) bei mindestens einer Messung. Eine Erhöhung des LDL-Cholesterins auf ≥ 30 mg/dl ($\geq 0,769$ mmol/l) wurde sehr häufig beobachtet. Bei Patienten mit dieser Erhöhung betrug die Änderung im Mittel 41,7 mg/dl ($\geq 1,07$ mmol/l).
 12. Siehe unten.
 13. Blutplättchen $\leq 100 \times 10^9/l$ bei mindestens einer Messung.
 14. Basierend auf Nebenwirkungsberichten aus klinischen Studien über eine Erhöhung der Blutkreatinphosphokinase, die nicht mit einem malignen neuroleptischen Syndrom in Verbindung gebracht wurde.
 15. Prolaktinspiegel (Patienten > 18 Jahre): > 20 Mikrogramm/l ($> 869,56$ pmol/l) männlich; > 30 Mikrogramm/l ($> 1304,34$ pmol/l) weiblich, zu jeglichem Zeitpunkt.
 16. Kann zu Stürzen führen.
 17. HDL-Cholesterin: < 40 mg/dl (1,025 mmol/l) männlich; < 50 mg/dl (1,282 mmol/l) weiblich, zu jeglichem Zeitpunkt.
 18. Inzidenz von Patienten mit einer QTc-Verlängerung von < 450 ms zu ≥ 450 ms mit einer Erhöhung um ≥ 30 ms: In Placebo-kontrollierten Studien mit Quetiapin waren die mittlere Änderung und die Inzidenz von Patienten mit einer Verlängerung auf einen klinisch relevanten Wert unter Quetiapin und Placebo ähnlich.
 19. Änderung von > 132 mmol/l auf ≤ 132 mmol/l bei mindestens einer Messung.
 20. Es wurde über Fälle von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten während einer Therapie mit Quetiapin oder kurz nach Beendigung der Therapie berichtet (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).
 21. Siehe Abschnitt 5.1.
 22. Bei 11 % aller in klinischen Studien (einschließlich der Studien mit der Möglichkeit einer offenen Anschlussbehandlung [„open-label extension“]) mit Quetiapin behandelten Patienten wurde zu mindestens einem Messzeitpunkt eine Abnahme des Hämoglobins auf ≤ 13 g/dl (8,07 mmol/l) bei Männern und auf ≤ 12 g/dl (7,45 mmol/l) bei Frauen beobachtet. Bei diesen Patienten betrug die zu den verschiedenen Messzeitpunkten bestimmte mittlere maximale Abnahme des Hämoglobins -1,50 g/dl.
 23. Diese Berichte traten häufig in Zusammenhang mit Tachykardie, Schwindel, orthostatischer Hypotonie und/oder einer zugrundeliegenden Herz- oder Atemwegserkrankung auf.
 24. Basierend auf allen Änderungen von einem normalen Ausgangswert zu einem potenziell klinisch relevanten Wert, die zu den verschiedenen Messzeitpunkten nach Bestimmung des Ausgangswertes in allen Studien beobachtet wurden. Änderungen des Gesamt- T_4 , des freien T_4 , des Gesamt- T_3 und des freien T_3 sind zu den verschiedenen Messzeitpunkten definiert als $< 0,8 \times \text{LLN}$ (pmol/l) und eine Änderung des TSH als > 5 mIU/l.
 25. Basierend auf einer erhöhten Anzahl von Fällen mit Erbrechen bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre).
 26. Basierend auf Änderung der neutrophilen Granulozyten von $\geq 1,5 \times 10^9/l$ als Ausgangswert auf $< 0,5 \times 10^9/l$ zu den verschiedenen Messzeitpunkten während der Behandlung und basierend auf Patienten mit schwerer Neutropenie ($< 0,5 \times 10^9/l$) und Infektion während aller klinischer Studien mit Quetiapin (siehe Abschnitt 4.4).
 27. Basierend auf allen Änderungen von einem normalen Ausgangswert zu einem potenziell klinisch relevanten Wert, die zu den verschiedenen Messzeitpunkten nach Bestimmung des Ausgangswertes in allen Studien beobachtet wurden. Änderungen der eosinophilen Granulozyten sind zu den verschiedenen Messzeitpunkten definiert als $> 1 \times 10^9$ Zellen/l.
 28. Basierend auf allen Änderungen von einem normalen Ausgangswert zu einem potenziell klinisch relevanten Wert, die zu den verschiedenen Messzeitpunkten nach Bestimmung des Ausgangswertes in allen Studien beobachtet wurden. Änderungen der Leukozyten sind zu den verschiedenen Messzeitpunkten definiert als $\leq 3 \times 10^9$ Zellen/l.
 29. Basierend auf Berichten aus allen klinischen Studien mit Quetiapin über das unerwünschte Ereignis metabolisches Syndrom.
 30. Bei einigen Patienten wurde in klinischen Studien eine Verschlechterung von mehr als einem der metabolischen Faktoren Gewicht, Blutzucker und Lipide beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).
 31. Siehe Abschnitt 4.6.
 32. Kann bei Behandlungsbeginn oder kurz danach auftreten und mit Hypotonie und/oder Synkope einhergehen. Die Häufigkeitsangabe basiert auf Nebenwirkungsberichten über Bradykardie und hiermit in Zusammenhang stehenden Ereignissen aus allen klinischen Studien mit Quetiapin.

Es wurde über Fälle von Verlängerungen des QT-Intervalls, ventrikulären Arrhythmien, plötzlichen Todesfällen ungeklärter Ursache, Herzstillstand und Torsade de pointes unter der Einnahme von Neuroleptika berichtet. Sie gelten als Klasseneffekt.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern und Jugendlichen sollte mit den gleichen Nebenwirkungen wie oben beschrieben bei Erwachsenen gerechnet werden. In der folgenden Tabelle sind die Nebenwirkungen zusammengestellt, die bei Kindern und Jugendlichen (10-17 Jahre) in einer höheren Häufigkeitskategorie auftreten als bei Erwachsenen, bzw. Nebenwirkungen, die bei Erwachsenen nicht festgestellt wurden.

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

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

SOC	Sehr häufig	Häufig
Endokrine Erkrankungen	erhöhte Prolaktinwerte ¹	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Appetitzunahme	
Erkrankungen des Nervensystems	extrapyramidale Symptome ^{3,4}	Synkope
Gefäßerkrankungen	erhöhter Blutdruck ²	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Rhinitis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Reizbarkeit ³

1. Prolaktinspiegel (Patienten < 18 Jahre): > 20 Mikrogramm/l ($> 869,56$ pmol/l) männlich; > 26 Mikrogramm/l ($> 1130,428$ pmol/l) weiblich zu den verschiedenen Messzeitpunkten. Bei weniger als 1% der Patienten kam es zu einem Anstieg des Prolaktinspiegels auf > 100 Mikrogramm/l.
2. Grundlage hierfür sind Veränderungen auf Werte oberhalb einer klinisch signifikanten Schwelle (nach Kriterien des National Institute of Health) oder eine Zunahme um > 20 mmHg beim systolischen bzw. > 10 mmHg beim diastolischen Blutdruck, gemessen zu den verschiedenen Messzeitpunkten in zwei Placebo-kontrollierten Akutstudien (3-6 Wochen) mit Kindern und Jugendlichen.
3. Anmerkung: Die Häufigkeit stimmt mit der bei Erwachsenen beobachteten überein, kann aber bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu Erwachsenen mit unterschiedlichen klinischen Folgen einhergehen.
4. Siehe Abschnitt 5.1.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Die berichteten Anzeichen und Symptome resultierten im Allgemeinen aus einer Verstärkung der bekannten pharmakologischen Wirkungen des Wirkstoffs, d. h. Benommenheit und Sedierung, Tachykardie und Hypotonie.

Eine Überdosierung könnte zu Verlängerung des QT-Intervalls, Krampfanfällen, Status epilepticus, Rhabdomyolyse, Atemdepression, Harnretention, Verwirrtheit, Delirium und/oder Agitiertheit, Koma und Tod führen. Patienten mit einer vorbestehenden schweren Herz-Kreislauf-Erkrankung können ein erhöhtes Risiko für die Überdosierungserscheinungen aufweisen (siehe Abschnitt 4.4, Orthostatische Hypotonie).

Behandlung einer Überdosierung

Es gibt kein spezifisches Antidot gegen Quetiapin. Bei schwerwiegenden Anzeichen sollte die Möglichkeit der Beteiligung mehrerer Arzneimittel in Betracht gezogen werden. Intensivmedizinische Maßnahmen, zu denen das Öffnen und Freihalten der Atemwege, die Sicherstellung adäquater Sauerstoffversorgung und Ventilation sowie Überwachung und Unterstützung des kardiovaskulären Systems gehören, werden empfohlen.

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

Obwohl die Verhinderung der Resorption bei Überdosierung nicht untersucht worden ist, kann eine Magenspülung in Fällen einer schweren Vergiftung angezeigt sein und sollte, wenn möglich, innerhalb einer Stunde nach Einnahme erfolgen. Die Gabe von Aktivkohle sollte erwogen werden.

In Fällen einer Überdosierung mit Quetiapin sollte eine refraktäre Hypotonie mit geeigneten Methoden behandelt werden, wie z. B. intravenöse Gabe von Flüssigkeiten und/oder sympathomimetischen Wirkstoffen. Die Gabe von Epinephrin und Dopamin sollte vermieden werden, da eine Stimulation des beta-sympathischen Systems eine Hypotonie aufgrund der von Quetiapin induzierten Blockade des alpha-sympathischen Systems verstärken könnte.

Eine enge medizinische Überwachung und Kontrolle sollte fortgesetzt werden, bis sich der Patient erholt hat.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antipsychotika
ATC-Code: N05A H04

Wirkmechanismus:

Quetiapin ist eine atypische antipsychotisch wirksame Substanz. Quetiapin und der aktive menschliche Plasmametabolit N-Desalkylquetiapin interagieren mit einem breiten Spektrum von Neurotransmitterrezeptoren. Quetiapin und N-Desalkylquetiapin besitzen Affinität zu zerebralen serotonergen (5HT₂)- und dopaminergen D₁- und D₂-Rezeptoren. Es wird angenommen, dass diese Kombination eines Rezeptorantagonismus mit höherer Selektivität für 5HT₂- verglichen mit D₂-Rezeptoren für die klinischen antipsychotischen Eigenschaften und das gering ausgeprägte extrapyramidale Nebenwirkungsprofil (EPS) von Seroquel im Vergleich zu typischen Antipsychotika mitverantwortlich ist. Quetiapin und N-Desalkylquetiapin haben keine nennenswerte Affinität zu

Benzodiazepin-Rezeptoren, aber eine hohe Affinität zu histaminergen und alpha-1-adrenergen Rezeptoren, eine mäßige Affinität zu alpha-2-adrenergen Rezeptoren und eine mäßige bis hohe Affinität zu mehreren Muskarin-Rezeptoren. Die Inhibition des Norepinephrin-Transporters (NET) und die partielle agonistische Wirkung an den 5HT_{1A}-Rezeptoren durch N-Desalkylquetiapin könnten zur therapeutischen Wirkung von Seroquel als Antidepressivum beitragen.

Pharmakodynamische Wirkungen:

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

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

Klinische Wirksamkeit:

Schizophrenie

In drei Placebo-kontrollierten klinischen Studien mit schizophrenen Patienten gab es bei Anwendung von unterschiedlichen Quetiapin-Dosen in Bezug auf die Inzidenz von EPS oder die gleichzeitige Anwendung von Anticholinergika keine Unterschiede zwischen den Seroquel- und Placebogruppen. In einer Placebo-kontrollierten Studie, in der fixe Dosen zwischen 75 und 750 mg Quetiapin pro Tag bewertet wurden, zeigte sich kein Hinweis auf ein vermehrtes Auftreten von EPS oder gleichzeitig angewendete Anticholinergika. Die Wirksamkeit der Langzeitbehandlung von Seroquel Filmtabletten zur Rückfallprävention bei Schizophrenie wurde nicht in klinischen Blindstudien überprüft. In offenen Studien mit schizophrenen Patienten blieb die Wirksamkeit von Quetiapin bei Patienten, die anfänglich auf die Therapie angesprochen hatten, bei der Fortsetzung der Therapie erhalten, was auf eine Wirksamkeit der Langzeitbehandlung hindeutet.

Bipolare Störungen

In vier Placebo-kontrollierten klinischen Studien, je zwei in der Monotherapie und in der Kombinationstherapie mit Lithium oder Natriumvalproat, in denen die Anwendung von Seroquel in Tagesdosen bis zu 800 mg für die Behandlung von mäßigen bis schweren manischen Episoden ausgewertet wurde, traten keine Unterschiede zwischen der mit Seroquel und der mit Placebo behandelten Gruppe bezüglich der Inzidenz von EPS oder der gleichzeitigen Anwendung von Anticholinergika auf.

Bei der Behandlung mäßiger bis schwerer manischer Episoden hat Seroquel in zwei Monotherapie-Studien gegenüber Placebo überlegene Wirksamkeit bei der Verbesserung manischer Symptome nach 3 und nach 12 Wochen gezeigt. Bisher liegen keine Ergebnisse aus Langzeitstudien mit Seroquel vor, die bei der Prävention nachfolgender manischer oder depressiver Episoden eine Wirksamkeit zeigen. Die Studiendaten zu Seroquel in Kombination mit Natriumvalproat oder Lithium bei akuten mäßigen bis schweren manischen Episoden nach 3 und nach 6 Wochen sind begrenzt; jedoch wurde die Kombinationstherapie gut vertragen. Die Studiendaten zeigten eine additive Wirkung in der dritten Behandlungswoche. In einer zweiten Studie zeigte sich in der sechsten Behandlungswoche keine additive Wirkung.

Die durchschnittliche Quetiapin-Dosis bei Respondern in der letzten Behandlungswoche betrug annähernd 600 mg pro Tag; bei annähernd 85 % der Responder lag der Dosisbereich zwischen 400 mg und 800 mg täglich.

In 4 klinischen Studien von 8 Wochen Dauer bei Patienten mit mäßigen bis schweren depressiven Episoden im Rahmen bipolarer Störungen des Typs I oder II war eine Behandlung mit Seroquel Filmtabletten in einer Dosierung von 300 mg und 600 mg der Behandlung mit Placebo signifikant überlegen in Bezug auf die relevanten Ergebnisgrößen: mittlere Verbesserungen der Werte auf der MADRS-Skala und der Ansprechrates, definiert als mindestens 50 % Verbesserung im MADRS-Gesamtwert bezogen auf den Ausgangswert. Zwischen Patienten, die mit 300 mg und Patienten, die mit 600 mg Seroquel Filmtabletten behandelt wurden, zeigte sich kein Unterschied in Bezug auf das Ausmaß des Effekts.

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

In zwei Rückfallpräventions-Studien zur Bewertung der Kombination von Seroquel mit Stimmungsaufhellern bei Patienten mit manischen, depressiven oder stimmungsgemischten Episoden war die Kombination mit Seroquel der alleinigen Gabe von Stimmungsaufhellern überlegen, in dem es die Zeit bis zum Wiederauftreten einer Stimmungsepisode (manisch, gemischt oder depressiv) verlängerte. Seroquel wurde 2-mal täglich in einer Tagesgesamtdosis von 400 mg bis 800 mg in Kombination mit Lithium oder Valproat angewendet.

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

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

Klinische Studien haben gezeigt, dass Seroquel bei 2-mal täglicher Gabe bei Schizophrenie und Manie wirksam ist, obwohl Quetiapin eine Halbwertszeit von ca. 7 Stunden hat. Dies wird auch durch Daten einer Positron-Emissions-Tomographie-(PET)-Untersuchung bestätigt, in der nachgewiesen wurde, dass Quetiapin an 5HT₂- und D₂-Rezeptoren bis zu 12 Stunden bindet. Sicherheit und Wirksamkeit von Dosen über 800 mg pro Tag sind nicht untersucht worden.

Klinische Sicherheit

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

beobachten. In Placebo-kontrollierten Kurzzeitstudien zur Behandlung der bipolaren Depression betrug die Gesamthäufigkeit extrapyramidalen Symptome 8,9 % für Quetiapin verglichen mit 3,8 % für Placebo. In Placebo-kontrollierten Monotherapie-Kurzzeitstudien zu depressiven Erkrankungen (Episoden einer *Major Depression*) betrug die Gesamthäufigkeit extrapyramidalen Symptome 5,4 % bei Seroquel Prolong und 3,2 % bei Placebo. In einer Placebo-kontrollierten Kurzzeit-Monotherapiestudie bei älteren Patienten mit depressiven Erkrankungen (Episoden einer *Major Depression*) betrug die Gesamthäufigkeit extrapyramidalen Symptome 9,0 % für Seroquel Prolong und 2,3 % für Placebo. Bei bipolarer Depression und bei depressiven Erkrankungen (Episoden einer *Major Depression*) betrug die Inzidenz individueller unerwünschter Ereignisse (z. B. Akathisie, extrapyramidale Störung, Tremor, Dyskinesie, Dystonie, Ruhelosigkeit, unfreiwillige Muskelkontraktionen, psychomotorische Hyperaktivität und Muskelsteifheit) in keiner Behandlungsgruppe mehr als 4 %.

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

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

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

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

In allen Placebo-kontrollierten Monotherapie-Kurzzeitstudien mit Patienten mit einem Ausgangswert für neutrophile Granulozyten $\geq 1,5 \times 10^9/l$ lag die Inzidenz für das Auftreten von wenigstens einem Ereignis mit einer Abnahme der neutrophilen Granulozyten auf einen Wert $< 1,5 \times 10^9/l$ bei 1,9 % der Patienten, die mit Quetiapin behandelt wurden, im Vergleich zu 1,5 % bei Patienten unter Placebo. Die Inzidenz für einer Abnahme auf einen Wert von $> 0,5$ bis $< 1,0 \times 10^9/l$ war bei Patienten, die mit Quetiapin behandelt wurden und bei Patienten unter Placebo gleich (0,2 %). In allen klinischen

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

Die Behandlung mit Quetiapin war von einer dosisabhängigen Abnahme der Schilddrüsenhormonspiegel begleitet. Die Inzidenz für das Auftreten einer Änderung des TSH betrug 3,2 % für Quetiapin im Vergleich zu 2,7 % für Placebo. In diesen Studien war die Inzidenz für das Auftreten von reziproken, potenziell klinisch signifikanten Änderungen des T_3 oder T_4 und des TSH selten. Die beobachteten Änderungen der Schilddrüsenhormonspiegel waren nicht assoziiert mit einer klinisch symptomatischen Hypothyreose.

Die Verringerung des Gesamt- und freien T_4 erreichte in den ersten sechs Wochen der Behandlung mit Quetiapin ihr Maximum, ohne eine weitere Abnahme während der Langzeitbehandlung. In ungefähr 2/3 aller Fälle waren die Wirkungen auf Gesamt- und freies T_4 nach Beendigung der Behandlung mit Quetiapin unabhängig von der Behandlungsdauer reversibel.

Katarakte/Linsentrübungen

In einer klinischen Studie zur Evaluierung des kataraktogenen Potenzials von Seroquel (200-800 mg/Tag) im Vergleich zu Risperidon (2-8 mg/Tag) bei Patienten mit Schizophrenie oder schizoaffektiven Störungen, war bei Patienten mit einer Exposition von mindestens 21 Monaten der prozentuale Anteil der Patienten mit verstärkter Linsentrübung unter Behandlung mit Seroquel (4 %) verglichen mit der Inzidenz unter Behandlung mit Risperidon (10 %) nicht erhöht.

Kinder und Jugendliche

Klinische Wirksamkeit

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

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

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

In einer dritten Placebo-kontrollierten Kurzzeitstudie mit Seroquel Prolong als Monotherapie bei Kindern und Jugendlichen (10-17 Jahre) mit bipolarer Depression wurde die Wirksamkeit nicht belegt.

Es sind in dieser Altersgruppe keine Daten über die Aufrechterhaltung der Wirksamkeit oder zur Rückfallprävention verfügbar.

Klinische Sicherheit

In den oben beschriebenen pädiatrischen Kurzzeitstudien mit Quetiapin betrug die Rate für EPS im aktiven Arm versus Placebo 12,9 % versus 5,3 % in der Studie zu Schizophrenie, 3,6 % versus 1,1 % in der Studie zu bipolarer Manie und 1,1 % versus 0 % in der Studie zu bipolarer Depression. Die Rate für die Gewichtszunahme von ≥ 7 % gegenüber dem Ausgangswert des Körpergewichtes im aktiven Arm versus Placebo betrug 17 % versus 2,5 % in den Studien zu Schizophrenie und bipolarer Manie und 12,5 % versus 6 % in der Studie zu bipolarer Depression. Die Rate für Suizid-bezogene Ereignisse betrug im aktiven Arm 1,4 % versus Placebo 1,3 % in der Studie zu Schizophrenie, 1,0 % versus 0 % in der Studie zu bipolarer Manie und 1,1 % versus 0 % in der Studie zu bipolarer Depression. Während der verlängerten Nachbeobachtungsphase der Studie zu bipolarer Depression traten zwei weitere Suizid-bezogene Ereignisse bei zwei Patienten auf, wobei einer der Patienten zur Zeit des Ereignisses mit Quetiapin behandelt worden ist.

Langzeitsicherheit

Zusätzliche Daten zur Sicherheit lieferte eine 26-wöchige offene Verlängerungsphase zu den Akutstudien (n=380 Patienten), während der Seroquel flexibel in Dosen von 400-800 mg/Tag eingesetzt wurde. Bei Kindern und Jugendlichen wurde über eine Erhöhung des Blutdrucks berichtet. Appetitzunahme, extrapyramidale Symptome und Erhöhungen des Serumprolaktinwerts wurden bei Kindern und Jugendlichen mit einer größeren Häufigkeit berichtet als bei erwachsenen Patienten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). In Bezug auf die Gewichtszunahme war eine Zunahme um mindestens die Hälfte der Standardabweichung gegenüber dem Ausgangswert des *Body Mass Index* (BMI) das Maß für eine klinisch signifikante Veränderung, wobei die Gewichtszunahme auf normales Wachstum über einen längeren Zeitraum adjustiert wurde; 18,3 % der Patienten, die mindestens 26 Wochen lang mit Quetiapin behandelt wurden, erfüllten dieses Kriterium.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Anwendung wird Quetiapin gut resorbiert und extensiv metabolisiert. Die Bioverfügbarkeit von Quetiapin wird durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme nicht signifikant beeinträchtigt. *Steady-state*-Maximalwerte molarer Konzentrationen des aktiven Metaboliten N-Desalkylquetiapin betragen 35 % der für Quetiapin beobachteten Werte. Die Pharmakokinetik von Quetiapin und N-Desalkylquetiapin ist linear über den zugelassenen Dosierungsbereich.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von Quetiapin liegt bei etwa 83 %.

Biotransformation

Quetiapin wird extensiv in der Leber metabolisiert; nach der Gabe von radioaktiv markiertem Quetiapin werden weniger als 5 % der ursprünglichen Substanz unverändert mit dem Urin oder den Fäzes ausgeschieden. *In-vitro*-Untersuchungen haben bestätigt, dass in erster Linie das Enzym CYP3A4 für den Metabolismus von Quetiapin über das Cytochrom-P-450-System verantwortlich ist. N-Desalkylquetiapin wird primär über CYP3A4 gebildet und abgebaut.

Ungefähr 73 % der Radioaktivität wird mit dem Urin ausgeschieden, 21 % mit den Fäzes.

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

Tierexperimentellen Untersuchungen zufolge scheint Quetiapin Cytochrom-P-450-Enzyme induzieren zu können. In einer speziellen Interaktionsstudie mit Psychose-Patienten ist jedoch nach der Anwendung von Quetiapin kein Anstieg der Cytochrom-P-450-Aktivität festgestellt worden.

Elimination

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

Spezielle Patientengruppen

Geschlecht

Die Pharmakokinetik von Quetiapin ist bei Männern und Frauen nicht unterschiedlich.

Ältere Patienten

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Kinder und Jugendliche

Bei 9 Kindern im Alter von 10-12 Jahren und 12 Jugendlichen unter *Steady-state*-Behandlung mit 400 mg Quetiapin 2-mal täglich wurden pharmakokinetische Daten erhoben. Im *Steady State* waren die Dosis-normalisierten Plasmaspiegel der Ausgangsverbindung Quetiapin bei Kindern und Jugendlichen (10-17 Jahre) im Allgemeinen ähnlich wie die bei Erwachsenen erreichten Werte, wobei C_{max} bei Kindern jedoch im oberen Bereich der bei Erwachsenen beobachteten Werte lag. Die AUC und C_{max} für den aktiven Metaboliten, N-Desalkylquetiapin, waren im Vergleich zu Erwachsenen ungefähr 62 % bzw. 49 % bei Kindern (10-12 Jahre) und 28 % bzw. 14 % bei Jugendlichen (13-17 Jahre) höher.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

In einer Toxizitätsstudie an Kaninchen zur embryonalen und fetalen Entwicklung wurde ein vermehrtes Auftreten von karpalen/tarsalen Flexuren beim Fetus beobachtet. Diese Wirkung trat bei offenkundigen Effekten aufseiten der Mutter, wie erniedrigte Gewichtszunahme, auf. Diese Wirkungen traten nach Expositionen in Erscheinung, die gleich oder leicht höher waren als die beim

Menschen unter maximaler therapeutischer Dosis. Die Relevanz dieser Ergebnisse für den Menschen ist nicht bekannt.

In einer Fertilitätsstudie an Ratten wurden eine marginal reduzierte Fruchtbarkeit beim Männchen sowie Scheinschwangerschaften, länger andauernde Diöstrusperioden, verlängertes präkoitales Intervall und reduzierte Schwangerschaftsrate beobachtet. Diese Wirkungen sind auf die erhöhten Prolaktinspiegel zurückzuführen. Sie sind aufgrund der Speziesunterschiede in Bezug auf die hormonelle Reproduktionskontrolle für den Menschen nicht direkt relevant.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Povidon K 29-32

Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat

Mikrokristalline Cellulose

Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.)

Lactose-Monohydrat

Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Tablettenüberzug

Hypromellose 2910

Macrogol 400

Titandioxid (E 171)

Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172) (25 mg, 100 mg und 150 mg Filmtabletten)

Eisen(III)-oxid (E 172) (25 mg Filmtabletten)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC-/Aluminium-Blisterpackungen

Packungsgrößen

Blisterpackungen:

Tablettenstärke	Faltschachtel (Packung) Inhalt	Blisterpackungen
25 mg Tabletten	6 Tabletten	1 Blister mit 6 Tabletten

Tablettenstärke	Faltschachtel (Packung) Inhalt	Blisterpackungen
100 mg, 150 mg, 200 mg und 300 mg Tabletten	20 Tabletten	2 Blister mit 10 Tabletten
	30 Tabletten	3 Blister mit 10 Tabletten
	50 Tabletten	10 Blister mit 5 Tabletten
	50 Tabletten	5 Blister mit 10 Tabletten
	60 Tabletten	6 Blister mit 10 Tabletten
		12 Blister mit 5 Tabletten
	100 Tabletten	10 Blister mit 10 Tabletten
	10 Tabletten	1 Blister mit 10 Tabletten
	20 Tabletten	2 Blister mit 10 Tabletten
	30 Tabletten	3 Blister mit 10 Tabletten
	50 Tabletten	10 Blister mit 5 Tabletten
	50 Tabletten	5 Blister mit 10 Tabletten
	60 Tabletten	6 Blister mit 10 Tabletten
	90 Tabletten	9 Blister mit 10 Tabletten
	100 Tabletten	10 Blister mit 10 Tabletten
	120 Tabletten	12 Blister mit 10 Tabletten (nur 150 mg und 300 mg Tabletten)
	180 Tabletten	18 Blister mit 10 Tabletten (nur 150 mg und 300 mg Tabletten)
	240 Tabletten	24 Blister mit 10 Tabletten (nur 150 mg und 300 mg Tabletten)
3-Tage Starterpackung (kombinierte Packung)	8 Tabletten	1 Blister enthält 6 x 25 mg und 2 x 100 mg Tabletten
4-Tage Starterpackung	10 Tabletten	1 Blister enthält 6 x 25 mg, 3 x 100 mg und 1 x 200 mg Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

10. STAND DER INFORMATION

ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS

FALTSCHACHTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Seroquel 25 mg Filmtabletten
Quetiapin

2. WIRKSTOFF(E)

1 Filmtablette enthält 25 mg Quetiapin (als Quetiapinhemifumarat)

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose-Monohydrat. Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

6 Filmtabletten
20 Filmtabletten
30 Filmtabletten
50 Filmtabletten
60 Filmtabletten
100 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Bitte Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30 °C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN
--

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

[ist national auszufüllen]

{Name und Anschrift}

<{Tel.:}>

<{Fax-:}>

<{E-Mail:}>

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[ist national auszufüllen]

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Seroquel 25 mg

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN
--

BLISTERPACKUNGEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Seroquel 25 mg Filmtabletten
Quetiapin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS
--

AstraZeneca GmbH

3. VERFALLDATUM

verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS

FALTSCHACHTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Seroquel 100 mg (oder 150 mg oder 200 mg oder 300 mg) Filmtabletten
Quetiapin

2. WIRKSTOFF(E)

1 Filmtablette enthält 100 mg (oder 150 mg oder 200 mg oder 300 mg) Quetiapin (als Quetiapinhemifumarat)

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose-Monohydrat. Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

10 Filmtabletten
20 Filmtabletten
30 Filmtabletten
50 Filmtabletten
60 Filmtabletten
90 Filmtabletten
100 Filmtabletten
120 Filmtabletten (nur 150 mg und 300 mg Tabletten)
180 Filmtabletten (nur 150 mg und 300 mg Tabletten)
240 Filmtabletten (nur 150 mg und 300 mg Tabletten)

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Bitte Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30 °C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

[ist national auszufüllen]

{Name und Anschrift}

<{Tel.:}>

<{Fax-:}>

<{E-Mail:}>

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[ist national auszufüllen]

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Seroquel 100 mg (oder 150 mg oder 200 mg oder 300 mg)

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN
--

BLISTERPACKUNGEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Seroquel 100 mg (oder 150 mg oder 200 mg oder 300 mg) Filmtabletten
Quetiapin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS
--

AstraZeneca GmbH

3. VERFALLDATUM

verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL 3-Tage Starterpackung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Seroquel 25 mg und 100 mg Filmtabletten
Quetiapin

2. WIRKSTOFF(E)

1 Filmtablette enthält 25 mg Quetiapin (als Quetiapinhemifumarat)
1 Filmtablette enthält 100 mg Quetiapin (als Quetiapinhemifumarat)

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose-Monohydrat. Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

8 Filmtabletten

Kombinierte Packung

Diese Packung enthält:
6 x 25 mg Filmtabletten
2 x 100 mg Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Bitte Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30 °C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN
--

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

[ist national auszufüllen]

{Name und Anschrift}

<{Tel.:}>

<{Fax-:}>

<{E-Mail:}>

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[ist national auszufüllen]

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Seroquel 25 mg und 100 mg

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**BLISTERPACKUNGEN 3-Tage Starterpackung****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Seroquel 25 mg und 100 mg Filmtabletten
Quetiapin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AstraZeneca GmbH

3. VERFALLDATUM

verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN

Tag 1
Tag 2
Tag 3
Morgens
Abends
25 mg
2 x 25 mg
100 mg

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL 4-Tage Starterpackung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Seroquel 25 mg, 100 mg und 200 mg Filmtabletten
Quetiapin

2. WIRKSTOFF(E)

1 Filmtablette enthält 25 mg Quetiapin (als Quetiapinhemifumarat)
1 Filmtablette enthält 100 mg Quetiapin (als Quetiapinhemifumarat)
1 Filmtablette enthält 200 mg Quetiapin (als Quetiapinhemifumarat)

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose-Monohydrat. Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

10 Filmtabletten

Kombinierte Packung

Diese Packung enthält:
6 x 25 mg Filmtabletten
3 x 100 mg Filmtabletten
1 x 200 mg Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Bitte Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG
--

Nicht über 30 °C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN
--

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

[ist national auszufüllen]

{Name und Anschrift}

<{Tel.:}>

<{Fax-:}>

<{E-Mail:}>

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[ist national auszufüllen]

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Seroquel 25 mg, 100 mg und 200 mg

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNGEN 4-Tage Starterpackung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Seroquel 25 mg, 100 mg und 200 mg Filmtabletten
Quetiapin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AstraZeneca GmbH

3. VERFALLDATUM

verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN

Tag 1
Tag 2
Tag 3
Tag 4
Morgens
Abends
25 mg
2 x 25 mg
100 mg
200 mg

PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Seroquel 25 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg Filmtabletten Seroquel 3-Tage Starterpackung (kombinierte Packung) Seroquel 4-Tage Starterpackung

Quetiapin

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Seroquel und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Seroquel beachten?
3. Wie ist Seroquel einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Seroquel aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Seroquel und wofür wird es angewendet?

Seroquel enthält den Wirkstoff Quetiapin. Dieser gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die Antipsychotika genannt werden. Seroquel kann zur Behandlung verschiedener Krankheiten angewendet werden, wie:

- Bipolare Depression: Hier fühlen Sie sich traurig. Es kann vorkommen, dass Sie sich niedergeschlagen fühlen, sich schuldig fühlen, ohne Kraft sind, Ihren Appetit verlieren oder nicht schlafen können.
- Manie: Hier können Sie sich möglicherweise sehr aufgeregt, in Hochstimmung, aufgewühlt, enthusiastisch oder überaktiv fühlen oder ein vermindertes Urteilsvermögen haben und dabei aggressiv oder aufbrausend sein.
- Schizophrenie: Hier können Sie möglicherweise Dinge hören oder fühlen, die nicht da sind, Dinge glauben, die nicht wahr sind oder Sie können sich ungewöhnlich argwöhnisch, ängstlich, verwirrt, schuldig, angespannt oder niedergeschlagen fühlen.

Auch wenn Sie sich besser fühlen, kann es sein, dass Ihr Arzt Ihnen weiterhin Seroquel verordnet.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Seroquel beachten?

Seroquel darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch (überempfindlich) gegen Quetiapin oder einen der sonstigen Bestandteile von Seroquel sind (aufgeführt in Abschnitt 6)
- wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:
 - o bestimmte Arzneimittel gegen HIV-Infektionen
 - o Azol-haltige Arzneimittel (bestimmte Arzneimittel gegen Pilzinfektionen)

- Erythromycin- oder Clarithromycin-haltige Arzneimittel (bestimmte Arzneimittel zur Behandlung von Infektionen)
- Nefazodon-haltige Arzneimittel (bestimmte Arzneimittel gegen Depressionen).

Nehmen Sie Seroquel nicht ein, wenn die obigen Angaben auf Sie zutreffen. Wenn Sie nicht sicher sind, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker, bevor Sie Seroquel einnehmen.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Seroquel einnehmen, wenn:

- Sie oder jemand in Ihrer Familie an Herzproblemen, z. B. Herzrhythmusstörungen, Herzmuskelschwäche oder Herzmuskelentzündung leiden oder gelitten haben oder wenn Sie Arzneimittel einnehmen, die Ihren Herzschlag beeinflussen können.
- Sie niedrigen Blutdruck haben.
- Sie bereits einen Schlaganfall erlitten haben, insbesondere wenn Sie älter sind.
- Sie Probleme mit Ihrer Leber haben.
- Sie jemals einen Krampfanfall hatten.
- Sie an der Zuckerkrankheit leiden oder bei Ihnen das Risiko einer Zuckerkrankheit besteht. Wenn dies bei Ihnen der Fall ist, überprüft Ihr Arzt möglicherweise Ihre Blutzuckerwerte, solange Sie Seroquel einnehmen.
- Sie wissen, dass die Anzahl Ihrer weißen Blutzellen schon einmal erniedrigt war (verursacht durch Arzneimittel oder aus anderer Ursache entstanden).
- Sie ein älterer Patient mit Demenz (Verlust von Hirnfunktionen) sind. Wenn dieses auf Sie zutrifft, sollte Seroquel nicht eingenommen werden, da die Gruppe der Arzneimittel, zu der Seroquel gehört, bei älteren Patienten mit Demenz das Risiko für Schlaganfälle oder in einigen Fällen das Sterberisiko erhöhen kann.
- Sie oder jemand in Ihrer Familie schon einmal Blutgerinnsel hatten, denn Arzneimittel wie dieses werden mit dem Auftreten von Blutgerinnseln in Zusammenhang gebracht.

Informieren Sie Ihren Arzt unverzüglich, wenn bei Ihnen eines der folgenden Anzeichen auftritt, nachdem Sie Seroquel eingenommen haben:

- eine Kombination aus Fieber, starker Muskelsteifheit, Schwitzen oder eingetrübtem Bewusstsein (eine Störung, die als "malignes neuroleptisches Syndrom" bezeichnet wird). Es kann eine sofortige medizinische Behandlung erforderlich sein.
- unkontrollierbare Bewegungen, hauptsächlich Ihres Gesichtes oder der Zunge.
- Schwindel oder ein starkes Schläfrigkeitsgefühl. Dies kann bei älteren Patienten zu einem erhöhten Risiko für unfallbedingte Verletzungen (Stürzen) führen.
- Krampfanfälle.
- eine lang andauernde und schmerzhafte Erektion (Priapismus).

Diese Beschwerden können durch diesen Arzneimitteltyp verursacht werden.

Informieren Sie Ihren Arzt so schnell wie möglich, wenn Sie eine der folgenden Beschwerden haben:

- Fieber, grippeähnliche Symptome, Halsschmerzen oder eine andere Infektion, da die Ursache hierfür eine sehr verringerte Anzahl an weißen Blutzellen sein kann. Möglicherweise ist es daher erforderlich, Seroquel abzusetzen und/oder die Beschwerden zu behandeln.
- Verstopfung mit anhaltenden Bauchschmerzen oder Verstopfung, die auf eine Behandlung nicht angesprochen hat, da dies möglicherweise zu einem schwerwiegenden Darmverschluss führt.

Gedanken sich das Leben zu nehmen und Verschlimmerung Ihrer Depression

Wenn Sie depressiv sind, können Sie manchmal Gedanken daran haben, sich selbst zu verletzen oder sich das Leben zu nehmen. Solche Gedanken können bei der erstmaligen Behandlung verstärkt sein, denn alle diese Arzneimittel brauchen einige Zeit, bis sie wirken, gewöhnlich etwa zwei Wochen, manchmal auch länger. Diese Gedanken können auch verstärkt sein, wenn Sie plötzlich aufhören, Ihre Arzneimittel einzunehmen. Das Auftreten derartiger Gedanken ist wahrscheinlicher, wenn Sie ein junger Erwachsener sind. Ergebnisse aus klinischen Studien haben ein erhöhtes Risiko für das

Auftreten von Gedanken, sich das Leben zu nehmen und/oder der Neigung, sich selbst zu verletzen, bei jungen Erwachsenen mit Depressionen im Alter bis 25 Jahre gezeigt.

Gehen Sie zu Ihrem Arzt oder suchen Sie unverzüglich ein Krankenhaus auf, wenn Sie zu irgendeinem Zeitpunkt Gedanken daran haben, sich selbst zu verletzen oder sich das Leben zu nehmen. Sie können es möglicherweise als hilfreich empfinden, einem Verwandten oder guten Freund zu erzählen, dass Sie depressiv sind und sie zu bitten, die Packungsbeilage zu lesen. Fordern Sie sie gegebenenfalls auf, Ihnen mitzuteilen, wenn sie den Eindruck haben, dass sich Ihre Depression verschlimmert oder wenn sie sich Sorgen über Verhaltensänderungen bei Ihnen machen.

Gewichtszunahme

Bei Patienten, die Seroquel einnehmen, wurde eine Gewichtszunahme beobachtet. Sie und Ihr Arzt sollten regelmäßig Ihr Gewicht überprüfen.

Kinder und Jugendliche

Seroquel ist nicht für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren vorgesehen.

Einnahme von Seroquel zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden oder kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben.

Nehmen Sie Seroquel nicht ein, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- bestimmte Arzneimittel gegen HIV-Infektionen.
- Azol-haltige Arzneimittel (bestimmte Arzneimittel gegen Pilzinfektionen).
- Erythromycin- oder Clarithromycin-haltige Arzneimittel (bestimmte Arzneimittel zur Behandlung von Infektionen).
- Nefazodon-haltige Arzneimittel (bestimmte Arzneimittel gegen Depressionen).

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie (wie Phenytoin oder Carbamazepin).
- Arzneimittel zur Behandlung von Bluthochdruck.
- Arzneimittel, die Barbiturate enthalten (bestimmte Arzneimittel zur Behandlung von Schlafstörungen).
- Thioridazin-haltige oder Lithium-haltige Arzneimittel (andere antipsychotisch wirkende Arzneimittel).
- Arzneimittel, die einen Einfluss auf Ihren Herzschlag haben, z. B. Arzneimittel, die ein Ungleichgewicht der Elektrolyte (niedrige Kalium- oder Magnesiumspiegel) auslösen können, wie Diuretika (harntreibende Tabletten) oder bestimmte Antibiotika (Arzneimittel gegen Infektionen).
- Arzneimittel, die eine Verstopfung verursachen können.

Sprechen Sie bitte zunächst mit Ihrem Arzt, bevor Sie eines Ihrer Arzneimittel absetzen.

Einnahme von Seroquel zusammen mit Nahrungsmitteln, Getränken und Alkohol

- Sie können Seroquel zu den Mahlzeiten oder unabhängig von den Mahlzeiten einnehmen.
- Achten Sie darauf, wie viel Alkohol Sie trinken, weil die Kombination von Seroquel und Alkohol Sie schläfrig machen kann.
- Trinken Sie keinen Grapefruitsaft, während Sie Seroquel einnehmen. Dies könnte die Wirkung des Arzneimittels beeinflussen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme von Seroquel Ihren Arzt um Rat.

Sie sollten Seroquel in der Schwangerschaft nicht einnehmen, außer wenn es mit Ihrem Arzt besprochen wurde. Seroquel sollte nicht eingenommen werden, wenn Sie stillen.

Bei neugeborenen Babys von Müttern, die Seroquel im letzten Trimenon (letzte drei Monate der Schwangerschaft) einnahmen, können folgende Symptome, die möglicherweise Entzugssymptome sind, auftreten: Zittern, Muskelsteifheit und/oder -schwäche, Schläfrigkeit, Ruhelosigkeit, Atembeschwerden und Schwierigkeiten beim Stillen. Wenn Ihr Baby eines dieser Symptome entwickelt, sollten Sie Ihren Arzt konsultieren.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Ihre Tabletten können Sie schläfrig machen. Führen Sie kein Fahrzeug und bedienen Sie keine Werkzeuge oder Maschinen, solange Sie Ihre individuelle Reaktion auf die Tabletten nicht kennen.

Seroquel enthält Lactose

Seroquel enthält Lactose, eine Zuckerart. Bitte nehmen Sie Seroquel daher erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

Auswirkungen auf Untersuchungen zu Arzneimitteln im Urin

Wenn bei Ihnen eine Urinuntersuchung auf Arzneimittel durchgeführt wird, kann die Einnahme von Seroquel bei Verwendung bestimmter Testmethoden positive Ergebnisse für Methadon oder bestimmte Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen, die trizyklische Antidepressiva (TZA) genannt werden, zur Folge haben, auch wenn Sie Methadon oder TZA nicht einnehmen. In diesem Fall kann ein gezielterer Test durchgeführt werden.

3. Wie ist Seroquel einzunehmen?

Nehmen Sie Seroquel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie sich nicht sicher sind. Ihr Arzt wird über Ihre Anfangsdosis entscheiden. Die Erhaltungsdosis (tägliche Dosis) ist von Ihrer Erkrankung und Ihrem Bedarf abhängig. Sie liegt üblicherweise zwischen 150 mg und 800 mg.

- Je nachdem, welche Erkrankung Sie haben, nehmen Sie Ihre Tabletten einmal täglich vor dem Schlafengehen oder verteilt auf 2 Einnahmen täglich ein.
- Schlucken Sie Ihre Tabletten im Ganzen mit einem Glas Wasser.
- Sie können Seroquel unabhängig von den Mahlzeiten einnehmen.
- Trinken Sie keinen Grapefruitsaft, während Sie Seroquel einnehmen. Dies könnte die Wirkung des Arzneimittels beeinflussen.
- Beenden Sie die Einnahme der Tabletten nicht, auch nicht, wenn Sie sich besser fühlen, außer auf Anraten Ihres Arztes.

Leberprobleme

Wenn Sie Leberprobleme haben, ändert Ihr Arzt möglicherweise Ihre Dosis.

Ältere Patienten

Wenn Sie älter sind, ändert Ihr Arzt möglicherweise Ihre Dosis.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Seroquel sollte von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden.

Wenn Sie eine größere Menge von Seroquel eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie eine größere Menge von Seroquel eingenommen haben, als von Ihrem Arzt verordnet wurde, können Sie sich schläfrig und schwindelig fühlen und bei Ihnen können unregelmäßige Herzschläge auftreten. Wenden Sie sich bitte unverzüglich an Ihren Arzt oder das nächstgelegene Krankenhaus. Bitte nehmen Sie die Seroquel-Tabletten mit.

Wenn Sie die Einnahme von Seroquel vergessen haben

Sollten Sie die Einnahme einer Dosis vergessen haben, nehmen Sie diese ein, sobald Sie es bemerken. Wenn es schon fast Zeit für die Einnahme der nächsten Dosis ist, dann warten Sie so lange. Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, um die vergessene Tabletteneinnahme nachzuholen.

Wenn Sie die Einnahme von Seroquel abbrechen

Wenn Sie die Einnahme von Seroquel plötzlich abbrechen, kann es sein, dass Sie nicht schlafen können (Insomnie) oder Ihnen ist schlecht (Übelkeit) oder Sie können an Kopfschmerzen, Durchfall, Erbrechen, Schwindel oder Gereiztheit leiden. Ihr Arzt wird Ihnen unter Umständen empfehlen, die Dosis schrittweise zu reduzieren, bevor die Behandlung beendet wird.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann Seroquel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Schwindel (kann zu Stürzen führen), Kopfschmerzen, Mundtrockenheit
- Schläfrigkeit (sie kann vergehen, wenn Sie Seroquel länger einnehmen) (kann zu Stürzen führen)
- Absetzsymptome (d. h. Beschwerden, die auftreten, wenn Sie die Einnahme von Seroquel beenden) beinhalten Schlaflosigkeit (Insomnie), Übelkeit, Kopfschmerzen, Durchfall, Erbrechen, Schwindel und Gereiztheit. Schrittweises Absetzen über einen Zeitraum von mindestens 1 bis 2 Wochen ist ratsam.
- Gewichtszunahme
- ungewöhnliche Muskelbewegungen. Dies beinhaltet Schwierigkeiten zu Beginn einer Bewegung, Zittern und Gefühl der Ruhelosigkeit oder Steifheit der Muskulatur ohne Schmerzen.
- Änderungen bestimmter Blutfettwerte (Triglyceride und Gesamtcholesterin)

Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- erhöhter Herzschlag
- ein Gefühl von Herzklopfen, Herzrasen oder Herzstolpern
- Verstopfung, Magenbeschwerden (Verdauungsstörungen)
- Schwächegefühl
- Anschwellen von Armen oder Beinen
- niedriger Blutdruck, wenn Sie aufstehen. Dies kann zu Schwindel oder Ohnmacht führen (kann zu Stürzen führen).
- erhöhte Blutzuckerwerte
- verschwommenes Sehen
- ungewöhnliche Träume und Albträume
- vermehrtes Hungergefühl
- Gefühl der Gereiztheit
- Schwierigkeiten beim Sprechen und mit der Sprache
- Gedanken sich das Leben zu nehmen und eine Verschlimmerung Ihrer Depression
- Kurzatmigkeit
- Erbrechen (hauptsächlich bei älteren Patienten)
- Fieber
- Veränderung der Menge an Schilddrüsenhormonen in Ihrem Blut
- Verminderung der Anzahl bestimmter Blutzellen
- Anstieg der Leberenzymwerte gemessen in Ihrem Blut

- Anstieg der Menge des Hormons Prolaktin im Blut. Der Anstieg des Hormons Prolaktin kann in seltenen Fällen zu folgenden Nebenwirkungen führen:
 - Bei Männern und Frauen schwellen die Brüste an, und es kommt unerwartet zu Milchproduktion in den Brüsten.
 - Frauen haben keine monatliche Regelblutung oder unregelmäßige Regelblutungen.

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Krampfanfälle
- Überempfindlichkeitsreaktionen, die Blasenbildung, Schwellungen der Haut und Schwellungen im Mundbereich umfassen können
- unangenehme Empfindungen in den Beinen (das so genannte Restless Legs Syndrom)
- Schluckschwierigkeiten
- unkontrollierbare Bewegungen, hauptsächlich Ihres Gesichtes oder der Zunge
- Potenzstörungen
- Zuckerkrankheit (Diabetes)
- Veränderung der elektrischen Aktivität des Herzens, sichtbar im EKG (QT-Verlängerung)
- langsamere Herzfrequenz als normal, die zu Beginn der Behandlung auftreten kann und mit niedrigem Blutdruck und Ohnmacht einhergeht
- Schwierigkeiten beim Wasserlassen
- Ohnmacht (kann zu Stürzen führen)
- verstopfte Nase
- Verminderung der Anzahl an roten Blutzellen
- Verminderung des Natriumgehaltes im Blut

Seltene Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen):

- eine Kombination aus hoher Körpertemperatur (Fieber), Schwitzen, Muskelsteifheit, Gefühl starker Benommenheit oder Ohnmacht (eine Erkrankung, die als „malignes neuroleptisches Syndrom“ bezeichnet wird)
- gelbliche Verfärbung von Haut und Augen (Gelbsucht)
- Leberentzündung (Hepatitis)
- lang anhaltende und schmerzhaftere Erektion (Priapismus)
- Anschwellen der Brüste und unerwartete Milchproduktion in den Brüsten (Galaktorrhö)
- Menstruationsstörungen
- Blutgerinnsel in den Venen, vor allem in den Beinen (mit Schwellungen, Schmerzen und Rötungen der Beine), die möglicherweise über die Blutbahn in die Lunge gelangen und dort Brustschmerzen sowie Schwierigkeiten beim Atmen verursachen können. Wenn Sie eine dieser Beschwerden bei sich beobachten, holen Sie bitte unverzüglich ärztlichen Rat ein.
- Gehen, Sprechen, Essen oder andere Aktivitäten, während Sie schlafen
- verminderte Körpertemperatur (Hypothermie)
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse
- eine Erkrankung (so genanntes „metabolisches Syndrom“), bei der eine Kombination aus drei oder mehr der folgenden Veränderungen auftreten kann: Zunahme von Fetteinlagerungen im Bauchbereich, Verringerung des Blutwertes von „gutem Cholesterin“ (HDL-Cholesterin), Anstieg bestimmter Blutfettwerte, genannt Triglyceride, hoher Blutdruck und Anstieg Ihres Blutzuckerwertes
- eine Kombination aus Fieber, grippeähnlichen Symptomen, Halsschmerzen oder einer anderen Infektion mit einer sehr verringerten Anzahl an weißen Blutzellen, eine Erkrankung, die als Agranulozytose bezeichnet wird.
- Darmverschluss
- Anstieg der Kreatinphosphokinase im Blut (eine Substanz, die in den Muskeln vorkommt)

Sehr seltene Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen):

- starker Hautausschlag, Blasen oder rote Flecken auf der Haut

- schwere Überempfindlichkeitsreaktion (so genannte Anaphylaxie), die eine erschwerte Atmung oder einen Schock auslösen kann
- schnelles Anschwellen der Haut, üblicherweise im Bereich der Augen, Lippen und des Halses (Angioödem)
- schwerwiegende blasenbildende Hauterkrankung im Bereich von Mund, Augen und Genitalien („Stevens-Johnson-Syndrom“)
- unangemessene Ausschüttung eines Hormons, das das Urinvolumen kontrolliert
- Zersetzen von Muskelfasern und Muskelschmerzen (Rhabdomyolyse)
- Verschlechterung einer bestehenden Zuckerkrankheit

Nicht bekannte Nebenwirkungen (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

- Hautausschlag mit unregelmäßigen roten Flecken (Erythema multiforme)
- Schwere, plötzliche allergische Reaktion mit Symptomen wie Fieber und Blasenbildung auf der Haut und Abschälen der Haut (Toxische epidermale Nekrolyse)
- Entzugssymptome können bei neugeborenen Babys auftreten, deren Mütter Seroquel während der Schwangerschaft einnahmen.

Die Gruppe von Arzneimitteln, zu der Seroquel gehört, kann Herzrhythmusstörungen verursachen, die erheblich sein können und in schwerwiegenden Fällen tödlich verlaufen.

Manche der Nebenwirkungen können nur erkannt werden, wenn ein Bluttest durchgeführt wird. Dazu gehören Änderungen bestimmter Blutfettwerte (Triglyceride und Gesamtcholesterin) oder des Blutzuckerwertes, Veränderungen der Menge an Schilddrüsenhormonen in Ihrem Blut, erhöhte Leberenzymwerte, eine Verminderung der Anzahl bestimmter Blutzellen, Verminderung der Anzahl an roten Blutzellen, Anstieg der Kreatinphosphokinase im Blut (eine Substanz, die in den Muskeln vorkommt), Verminderung des Natriumgehaltes im Blut und ein Anstieg der Menge des Hormons Prolaktin im Blut. Der Anstieg des Hormons Prolaktin kann in seltenen Fällen zu folgenden Nebenwirkungen führen:

- Bei Männern und Frauen schwellen die Brüste an, und es kommt unerwartet zu Milchproduktion in den Brüsten.
- Frauen haben keine monatliche Regelblutung oder unregelmäßige Regelblutungen.

Ihr Arzt wird Sie auffordern, von Zeit zu Zeit Bluttests durchführen zu lassen.

Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen

Die gleichen Nebenwirkungen, die bei Erwachsenen auftreten können, können auch bei Kindern und Jugendlichen auftreten.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden häufiger oder ausschließlich bei Kindern und Jugendlichen beobachtet:

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Zunahme der Menge des Hormons Prolaktin im Blut. Der Anstieg des Hormons Prolaktin kann in seltenen Fällen zu folgenden Nebenwirkungen führen:
 - Bei Jungen und Mädchen schwellen die Brüste an, und es kommt unerwartet zu Milchproduktion in den Brüsten.
 - Mädchen haben keine monatliche Regelblutung oder unregelmäßige Regelblutungen.
- gesteigerter Appetit
- Erbrechen
- ungewöhnliche Muskelbewegungen. Dies beinhaltet Schwierigkeiten zu Beginn einer Bewegung, Zittern und Gefühl der Ruhelosigkeit oder Steifheit der Muskulatur ohne Schmerzen.
- Erhöhung des Blutdrucks

Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Schwächegefühl, Ohnmacht (kann zu Stürzen führen)
- verstopfte Nase
- Gefühl der Reizbarkeit

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Seroquel aufzubewahren?

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
- Sie dürfen Seroquel nach dem auf dem Behältnis und dem Umkarton nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.
- Nicht über 30 °C lagern.
- Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**Was Seroquel enthält**

- Der Wirkstoff ist: Quetiapin. Seroquel Filmtabletten enthalten 25 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg oder 300 mg Quetiapin (als Quetiapinhemifumarat).

Die sonstigen Bestandteile sind:

Tablettenkern: Povidon K 29-32, Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat, mikrokristalline Cellulose, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.), Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Lactose-Monohydrat. Tablettenüberzug: Hypromellose, Macrogol 400, Titandioxid (E 171). Die 25 mg und 100 mg Filmtabletten enthalten Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172) und die 25 mg Filmtablette dazu Eisen(III)-oxid (E 172).

Wie Seroquel aussieht und Inhalt der Packung

Seroquel 25 mg Filmtabletten sind pfirsichfarben, rund, nach außen gewölbt und auf der einen Seite mit der Prägung SEROQUEL 25 versehen

Seroquel 100 mg Filmtabletten sind gelb, rund, nach außen gewölbt und auf der einen Seite mit der Prägung SEROQUEL 100 versehen

Seroquel 150 mg Filmtabletten sind hellgelb, rund, nach außen gewölbt und auf der einen Seite mit der Prägung SEROQUEL 150 versehen

Seroquel 200 mg Filmtabletten sind weiß, rund, nach außen gewölbt und auf der einen Seite mit der Prägung SEROQUEL 200 versehen

Seroquel 300 mg Filmtabletten sind weiß, kapselförmig und auf der einen Seite mit der Prägung SEROQUEL und auf der anderen Seite mit der Prägung 300 versehen

Packungsgrößen mit 20, 30, 50, 60 und 100 Tablette sind für alle Stärken zugelassen. Zusätzlich ist für 25 mg Tabletten die Packungsgröße mit 6 Tabletten zugelassen. Für 100 mg, 150 mg, 200 mg und 300 mg Tabletten sind die Packungsgrößen mit 10 und 90 Tabletten zugelassen. Für 150 mg und 300 mg Tabletten sind die Packungsgrößen mit 120, 180 und 240 Tabletten zugelassen. Für die 3-Tage Starterpackung ist die Packungsgröße mit 8 Tabletten zugelassen und für die 4-Tage

Starterpackung ist die Packungsgröße mit 10 Tabletten zugelassen. Es sind möglicherweise nicht alle Packungsgrößen erhältlich.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

[ist national auszufüllen]

{Name und Anschrift}

<{Tel.:}>

<{Fax:}>

<{ E-Mail:}>

Dieses Arzneimittel ist in den Mitgliedsstaaten des Europäischen Wirtschaftsraumes (EWR) unter den folgenden Bezeichnungen zugelassen:

LAND	HANDELSNAME
Österreich	Seroquel
Belgien	Seroquel
Zypern	Seroquel
Dänemark	Seroquel
Estland	Seroquel
Finnland	Seroquel
Deutschland	Seroquel 25 mg Filmtabletten, Seroquel 100 mg Filmtabletten, Seroquel 200 mg Filmtabletten, Seroquel 300 mg Filmtabletten
Griechenland	Seroquel
Island	Seroquel
Irland	Seroquel
Italien	Seroquel
Lettland	Seroquel
Litauen	Seroquel
Luxemburg	Seroquel
Malta	Seroquel
Niederlande	Seroquel
Norwegen	Seroquel
Portugal	Seroquel
Rumänien	Seroquel
Slowakische Republik	Seroquel
Spanien	Seroquel
Schweden	Seroquel
Vereinigtes Königreich	Seroquel

[Siehe Annex I - ist national auszufüllen]

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM.JJJJ}.

[ist national auszufüllen]

**ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS,
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Seroquel Prolong 50 mg Retardtabletten
Seroquel Prolong 150 mg Retardtabletten
Seroquel Prolong 200 mg Retardtabletten
Seroquel Prolong 300 mg Retardtabletten
Seroquel Prolong 400 mg Retardtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Seroquel Prolong 50 mg enthält 50 mg Quetiapin (als Quetiapinhemifumarat)
Sonstiger Bestandteil: 119 mg Lactose pro Tablette
Seroquel Prolong 150 mg enthält 150 mg Quetiapin (als Quetiapinhemifumarat)
Sonstiger Bestandteil: 71 mg Lactose pro Tablette
Seroquel Prolong 200 mg enthält 200 mg Quetiapin (als Quetiapinhemifumarat)
Sonstiger Bestandteil: 50 mg Lactose pro Tablette
Seroquel Prolong 300 mg enthält 300 mg Quetiapin (als Quetiapinhemifumarat)
Sonstiger Bestandteil: 47 mg Lactose pro Tablette
Seroquel Prolong 400 mg enthält 400 mg Quetiapin (als Quetiapinhemifumarat)
Sonstiger Bestandteil: 15 mg Lactose pro Tablette

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

Seroquel Prolong 50 mg Retardtabletten sind pfirsichfarben und auf einer Seite mit „XR 50“ geprägt
Seroquel Prolong 150 mg Retardtabletten sind weiß und auf einer Seite mit „XR 150“ geprägt
Seroquel Prolong 200 mg Retardtabletten sind gelb und auf einer Seite mit „XR 200“ geprägt
Seroquel Prolong 300 mg Retardtabletten sind hellgelb und auf einer Seite mit „XR 300“ geprägt
Seroquel Prolong 400 mg Retardtabletten sind weiß und auf einer Seite mit „XR 400“ geprägt

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Seroquel Prolong ist indiziert zur:

- Behandlung der Schizophrenie
- Behandlung von bipolaren Störungen:
 - o zur Behandlung von mäßigen bis schweren manischen Episoden bei bipolaren Störungen
 - o zur Behandlung von schweren depressiven Episoden bei bipolaren Störungen
 - o zur Rückfallprävention von manischen oder depressiven Episoden bei Patienten mit bipolaren Störungen, die zuvor auf eine Quetiapin-Behandlung angesprochen haben.
- Behandlung depressiver Erkrankungen (Episoden einer *Major Depression*) als Zusatztherapie bei Patienten, die unzureichend auf die Monotherapie mit einem Antidepressivum angesprochen haben (siehe Abschnitt 5.1). Vor Beginn der Behandlung sollte der behandelnde Arzt das Sicherheitsprofil von Seroquel Prolong beachten (siehe Abschnitt 4.4).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Seroquel Prolong sollte 1-mal täglich eingenommen werden, und zwar nicht zusammen mit einer Mahlzeit. Die Retardtabletten sollen im Ganzen geschluckt und nicht geteilt, zerkaut oder zerkleinert werden.

Erwachsene:

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

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

Zur Behandlung von schweren depressiven Episoden bei bipolaren Störungen

Seroquel Prolong sollte vor dem Schlafengehen eingenommen werden. Die Tagesgesamtdosis für die ersten vier Behandlungstage ist 50 mg (1. Tag), 100 mg (2. Tag), 200 mg (3. Tag) und 300 mg (4. Tag). Die empfohlene Tagesdosis ist 300 mg. In klinischen Studien wurde in der 600-mg-Gruppe im Vergleich zur 300-mg-Gruppe kein zusätzlicher Nutzen beobachtet (siehe Abschnitt 5.1). Einzelne Patienten können von einer 600-mg-Dosis profitieren. Dosierungen von mehr als 300 mg sollten durch Ärzte initiiert werden, die Erfahrung in der Behandlung von bipolaren Störungen haben. Klinische Studien haben gezeigt, dass bei einzelnen Patienten eine Dosisverringerung auf ein Minimum von 200 mg in Betracht gezogen werden kann, wenn Bedenken zur Verträglichkeit bestehen.

Zur Rückfallprävention bei bipolaren Störungen

Zur Rückfallprävention von manischen, gemischten oder depressiven Episoden bei bipolaren Störungen sollten Patienten, die auf Seroquel Prolong zur Akutbehandlung der bipolaren Störung angesprochen haben, die Behandlung mit gleicher Dosis fortsetzen. Die Einnahme erfolgt vor dem Schlafengehen. Die Seroquel Prolong Dosis kann an das individuelle Ansprechen des Patienten und die Verträglichkeit im Bereich von 300 und 800 mg pro Tag angepasst werden. Es ist wichtig, dass die niedrigste wirksame Dosis zur Erhaltungstherapie angewendet wird.

Zur Zusatztherapie bei depressiven Erkrankungen (Episoden einer *Major Depression*):

Seroquel Prolong sollte vor dem Schlafengehen eingenommen werden. Zu Behandlungsbeginn beträgt die Tagesdosis 50 mg am 1. und 2. Tag und 150 mg am 3. und 4. Tag. In Kurzzeitstudien zur Zusatztherapie zeigte sich eine antidepressive Wirkung bei 150 mg und 300 mg pro Tag (mit Amitriptylin, Bupropion, Citalopram, Duloxetin, Escitalopram, Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin und Venlafaxin - siehe Abschnitt 5.1) und bei 50 mg pro Tag in Kurzzeitstudien zur Monotherapie. Bei höheren Dosen besteht ein erhöhtes Nebenwirkungsrisiko. Daher sollte der behandelnde Arzt sicherstellen, dass zur Therapie die niedrigste wirksame Dosis, beginnend mit 50 mg pro Tag, angewendet wird. Die Notwendigkeit, die Dosis von 150 mg auf 300 mg pro Tag zu erhöhen, sollte basierend auf der individuellen Bewertung des einzelnen Patienten entschieden werden.

Umstellung von den Seroquel Filmdtabletten (schnellfreisetzende Tabletten):

Für eine einfachere Dosierung können Patienten, die zurzeit mit mehrfachen Dosen der schnellfreisetzenden Seroquel Filmdtabletten behandelt werden, auf Seroquel Prolong umgestellt werden. Die Tagesgesamtdosis ist äquivalent und wird 1-mal täglich eingenommen. Individuelle Dosisanpassungen können erforderlich sein.

Ältere Patienten:

Bei der Behandlung älterer Patienten mit Seroquel Prolong ist, wie bei anderen Antipsychotika und Antidepressiva, vor allem in der initialen Behandlungsphase Vorsicht geboten. Es kann erforderlich sein, die Dosisanpassung von Seroquel Prolong 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 der von jüngeren Patienten um 30-50 % niedriger. Bei älteren Patienten sollte die Anfangsdosis 50 mg pro Tag betragen. Je nach individuellem Ansprechen des Patienten und der Verträglichkeit kann die Dosis in Schritten von 50 mg pro Tag bis zum Erreichen einer wirksamen Dosis gesteigert werden.

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

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

Kinder und Jugendliche:

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

Eingeschränkte Nierenfunktion:

Eine Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist nicht erforderlich.

Eingeschränkte Leberfunktion:

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

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels.

Die gleichzeitige Anwendung von Cytochrom-P-450-3A4-Hemmern 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 Seroquel Prolong mehrere Indikationen hat, sollte beim Patienten das Sicherheitsprofil entsprechend der bei ihm individuell gestellten Diagnose und der angewendeten Dosierung berücksichtigt werden.

Die Langzeitwirksamkeit und -sicherheit wurde bei Patienten mit depressiven Erkrankungen (Episoden einer *Major Depression*) nicht als Zusatztherapie untersucht. Die Langzeitwirksamkeit und -sicherheit wurde jedoch in der Monotherapie bei erwachsenen Patienten untersucht (siehe Abschnitt 5.1).

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Quetiapin bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wird nicht empfohlen, da keine Daten vorhanden sind, die die Anwendung in dieser Altersgruppe unterstützen. Klinische Studien mit Quetiapin haben gezeigt, dass zusätzlich zu dem bei Erwachsenen ermittelten Sicherheitsprofil (siehe Abschnitt 4.8) bestimmte unerwünschte Ereignisse bei Kindern und Jugendlichen mit einer größeren Häufigkeit im Vergleich zu Erwachsenen auftreten (Appetitzunahme, erhöhtes Serumprolaktin, Erbrechen, Rhinitis und Synkope) oder andere Auswirkungen bei Kindern

und Jugendlichen haben können (extrapyramidale Symptome und Reizbarkeit). Ferner wurde eine Nebenwirkung festgestellt, die sich in vorhergehenden Studien mit Erwachsenen nicht gezeigt hat (Erhöhung des Blutdrucks). Bei Kindern und Jugendlichen wurden außerdem Veränderungen bei Schilddrüsenfunktionstests beobachtet.

Außerdem sind die langfristigen sicherheitsrelevanten Auswirkungen der Behandlung mit Quetiapin auf das Wachstum und den Reifeprozess nicht über 26 Wochen hinaus untersucht worden. Die langfristigen Auswirkungen auf die kognitive Entwicklung sowie auf die Entwicklung des Verhaltens sind nicht bekannt.

In Placebo-kontrollierten Studien mit Kindern und Jugendlichen, die aufgrund einer Schizophrenie, einer bipolaren Manie oder einer bipolaren Depression behandelt wurden, kam es unter Quetiapin zu einem vermehrten Auftreten extrapyramidaler Symptome (EPS) im Vergleich zu Placebo (siehe Abschnitt 4.8).

Suizid/Suizidgedanken oder klinische Verschlechterung:

Depression ist mit einem erhöhten Risiko für die Auslösung von Suizidgedanken, selbstschädigendem Verhalten und Suizid (Suizid-bezogenen Ereignissen) verbunden. Dieses erhöhte Risiko besteht, bis eine signifikante Remission eintritt. Da eine Besserung nicht unbedingt schon während der ersten Behandlungswochen auftritt, sollten die Patienten bis zum Eintritt einer Besserung engmaschig überwacht werden. Die bisherige klinische Erfahrung zeigt, dass das Suizidrisiko zu Beginn der Genesung ansteigen kann.

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

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

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

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

In Placebo-kontrollierten klinischen Kurzzeitstudien mit Patienten mit schweren depressiven Episoden bei bipolaren Störungen wurde bei jungen erwachsenen Patienten (jünger als 25 Jahre), die mit Quetiapin behandelt wurden, ein erhöhtes Risiko für Suizid-bezogene Ereignisse im Vergleich zu denen beobachtet, die mit Placebo behandelt worden sind (3,0 % vs. 0 %). In klinischen Studien mit Patienten mit depressiven Erkrankungen (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.

Risiko für den Stoffwechsel

Angeichts des in klinischen Studien beobachteten Risikos für die Verschlechterung des Stoffwechselprofils, einschließlich Änderungen des Gewichts, des Blutzuckerspiegels (siehe Hyperglykämie) und der Lipide, sollten die Stoffwechsellparameter der Patienten zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns bewertet und Änderungen dieser Parameter während der Behandlung regelmäßig kontrolliert werden. Verschlechterungen dieser Parameter sollten klinisch entsprechend behandelt werden (siehe auch Abschnitt 4.8).

Extrapyramidale Symptome:

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

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

Spätdyskinesie:

Falls Anzeichen und Symptome einer Spätdyskinesie auftreten, sollte eine Dosisreduktion oder die Beendigung der Quetiapin-Behandlung erwogen werden. Nach dem Ende der Behandlung können die Symptome einer Spätdyskinesie schlimmer werden oder sogar erstmalig auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

Somnolenz und Schwindel:

Die Behandlung mit Quetiapin wurde mit Somnolenz und verwandten Symptomen wie Sedierung (siehe Abschnitt 4.8) in Verbindung gebracht. In klinischen Studien zur Behandlung von Patienten mit bipolaren Depressionen und depressiven Erkrankungen (Episoden einer *Major Depression*) traten die Symptome normalerweise innerhalb der ersten 3 Behandlungstage auf und waren überwiegend von leichter bis mittelschwerer Intensität. Patienten, die unter Somnolenz mit hoher Intensität leiden, sollten engmaschiger kontrolliert werden, mindestens für die ersten 2 Wochen nach Auftreten der Somnolenz oder bis sich die Symptome bessern bzw. bis ein Abbruch der Behandlung in Betracht gezogen wird.

Orthostatische Hypotonie

Die Behandlung mit Quetiapin wurde mit orthostatischer Hypotonie und damit zusammenhängendem Schwindel in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.8). Diese traten, ebenso wie Somnolenz, normalerweise während der anfänglichen Dosistitration auf und könnten, vor allem bei älteren Patienten, zu einem vermehrten Auftreten von unfallbedingten Verletzungen (aufgrund von Stürzen) führen. Daher sollte Patienten zur Vorsicht geraten werden, bis sie mit den möglichen Wirkungen des Arzneimittels vertraut sind.

Quetiapin sollte mit Vorsicht bei Patienten mit bekannter kardiovaskulärer oder zerebrovaskulärer Erkrankung oder anderen Erkrankungen, die für Hypotonie anfällig machen, angewendet werden. Eine Dosisreduktion oder eine langsamere Dosisanpassung sollte in Erwägung gezogen werden, wenn eine orthostatische Hypotonie auftritt, insbesondere bei Patienten mit kardiovaskulärer Grunderkrankung.

Krampfanfälle:

In kontrollierten klinischen Studien gab es keinen Unterschied in der Inzidenz von Krampfanfällen zwischen mit Quetiapin oder mit Placebo behandelten Patienten. Es sind keine Daten bezüglich der

Inzidenz von Krampfanfällen bei Patienten mit Anfallsleiden in der Vorgeschichte vorhanden. Bei der Behandlung von Patienten mit Krampfanfällen in der Vorgeschichte wird, wie bei anderen Antipsychotika auch, Vorsicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.8).

Malignes neuroleptisches Syndrom:

Das maligne neuroleptische Syndrom wurde mit der antipsychotischen Therapie einschließlich Quetiapin in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.8). Zu den klinischen Anzeichen gehören Hyperthermie, veränderter mentaler Zustand, Muskelrigidität, autonome Instabilität und ein Anstieg der Kreatinphosphokinase-Werte. In einem derartigen Fall sollte Quetiapin abgesetzt und eine entsprechende medizinische Behandlung eingeleitet werden.

Schwere Neutropenie und Agranulozytose:

Über schwere Neutropenie (Wert für neutrophile Granulozyten $< 0,5 \times 10^9/l$) wurde in klinischen Studien mit Quetiapin berichtet. Die meisten Fälle von schwerer Neutropenie traten innerhalb der ersten Behandlungsmonate nach Beginn der Behandlung mit Quetiapin auf. Es gab keine erkennbare Abhängigkeit von der Dosis. Im Rahmen von Erfahrungen seit Markteinführung traten einige tödliche Fälle auf. Mögliche Risikofaktoren für Neutropenie sind eine vorbestehende niedrige Anzahl weißer Blutzellen (*white blood cell count* – WBC) sowie Arzneimittel-induzierte Neutropenien in der Vorgeschichte. Allerdings traten einige Fälle bei Patienten ohne vorbestehende Risikofaktoren auf. Quetiapin sollte bei Patienten mit einer Anzahl neutrophiler Granulozyten von $< 1,0 \times 10^9/l$ nicht weiter angewendet werden. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Infektion hin beobachtet werden, und die absolute Anzahl neutrophiler Granulozyten sollte überwacht werden (bis die Anzahl $1,5 \times 10^9/l$ übersteigt) (siehe Abschnitt 5.1).

Eine Neutropenie sollte bei Patienten mit einer Infektion oder Fieber, insbesondere wenn keine offensichtlichen prädisponierenden Faktoren vorliegen, in Betracht gezogen und entsprechend klinisch behandelt werden.

Patienten sollte geraten werden, das Auftreten von Anzeichen/Symptomen, die auf eine Agranulozytose oder eine Infektion hinweisen (z. B. Fieber, Schwächegefühl, Lethargie oder Halsschmerzen), zu jeglichem Zeitpunkt während der Behandlung mit Seroquel umgehend zu melden. Die Anzahl weißer Blutzellen und neutrophiler Granulozyten sollte bei diesen Patienten unverzüglich untersucht werden, insbesondere wenn keine prädisponierenden Faktoren vorliegen.

Wechselwirkungen:

Siehe auch Abschnitt 4.5.

Bei gleichzeitiger Einnahme von Quetiapin mit einer stark Leberenzym-induzierenden Substanz wie Carbamazepin oder Phenytoin wird die Plasmakonzentration von Quetiapin erheblich verringert, was die Wirksamkeit der Quetiapin-Therapie beeinflussen kann. Bei Patienten, die Arzneimittel erhalten, die Leberenzyme induzieren, sollte die Behandlung mit Quetiapin nur begonnen werden, wenn der behandelnde Arzt den möglichen Nutzen einer Behandlung mit Quetiapin als größer ansieht als das Risiko des Absetzens des Leberenzym-induzierenden Arzneimittels. Es ist wichtig, dass jede Veränderung der Leberenzym-induzierenden Arzneimittel ausschleichend erfolgt und dieses Arzneimittel, falls erforderlich, durch eine nicht Leberenzym-induzierende Substanz (z. B. Natriumvalproat) ersetzt wird.

Gewicht

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

Hyperglykämie:

Über eine Hyperglykämie und/oder eine Entwicklung oder Verschlechterung eines Diabetes, gelegentlich zusammen mit Ketoazidose oder Koma, wurde selten berichtet. Darunter waren einige tödliche Fälle (siehe Abschnitt 4.8). In einigen Fällen wurde eine vorangegangene Zunahme des

Körpergewichts berichtet, die möglicherweise ein prädisponierender Faktor ist. Eine entsprechende klinische Überwachung in Übereinstimmung mit den üblichen Behandlungsrichtlinien für psychotische Erkrankungen ist ratsam. Patienten, die mit einem antipsychotischen Arzneimittel, einschließlich Quetiapin, behandelt werden, sollten auf Anzeichen und Symptome einer Hyperglykämie (wie Polydipsie, Polyurie, Polyphagie und Schwäche) hin beobachtet werden. Patienten mit Diabetes mellitus oder Risikofaktoren für Diabetes mellitus sollten regelmäßig auf eine Verschlechterung der glykämischen Regulation untersucht werden. Das Körpergewicht sollte regelmäßig kontrolliert werden.

Lipide:

In klinischen Studien mit Quetiapin wurden Zunahmen der Triglyceride, des LDL- und Gesamtcholesterins und Abnahmen des HDL-Cholesterins beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Änderungen der Lipide sollten klinisch entsprechend behandelt werden.

QT-Verlängerung:

Weder in klinischen Studien noch bei Anwendung gemäß der Fachinformation war Quetiapin mit einer anhaltenden Verlängerung des absoluten QT-Intervalls verbunden. Nach Markteinführung wurden QT-Verlängerungen bei therapeutischen Quetiapin-Dosen (siehe Abschnitt 4.8) und bei Überdosierung (siehe Abschnitt 4.9) berichtet. Wie bei anderen Antipsychotika ist Vorsicht geboten, wenn Quetiapin bei Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung oder mit einer QT-Verlängerung in der Familienvorgeschichte verordnet wird. Vorsicht ist auch geboten, wenn Quetiapin entweder mit Arzneimitteln verordnet wird, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, oder zusammen mit Neuroleptika, insbesondere bei älteren Patienten, Patienten mit kongenitalem QT-Syndrom, dekompensierter Herzinsuffizienz, Hypertrophie des Herzens, Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie (siehe Abschnitt 4.5).

Kardiomyopathie und Myokarditis

In klinischen Studien und im Rahmen von Erfahrungen nach Markteinführung wurde über Kardiomyopathie und Myokarditis berichtet. Ein kausaler Zusammenhang mit Quetiapin wurde allerdings nicht belegt. Die Behandlung mit Quetiapin sollte bei Patienten mit Verdacht auf eine Kardiomyopathie oder Myokarditis überdacht werden.

Absetzen:

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

Ältere Patienten mit Demenz-assoziierten Psychose:

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

In randomisierten, Placebo-kontrollierten klinischen Studien mit an Demenz erkrankten Patienten, die mit einigen atypischen Antipsychotika behandelt wurden, wurde ein etwa um das 3-fache erhöhte Risiko für unerwünschte zerebrovaskuläre Ereignisse beobachtet. Der Mechanismus, der zu dieser Risikoerhöhung führt, ist nicht bekannt. Ein erhöhtes Risiko kann auch bei der Anwendung anderer Antipsychotika oder bei anderen Patientengruppen nicht ausgeschlossen werden. Quetiapin sollte bei Patienten mit Schlaganfallrisiko mit Vorsicht angewendet werden.

Im Rahmen einer Metaanalyse von atypischen Antipsychotika wurde berichtet, dass ältere Patienten mit einer Demenz-assoziierten Psychose ein erhöhtes Risiko von Todesfällen im Vergleich zur Placebogruppe haben. Bei zwei 10-wöchigen Placebo-kontrollierten Quetiapin-Studien bei der gleichen Patientenpopulation (n=710; mittleres Alter: 83 Jahre; Range: 56-99 Jahre) betrug die Anzahl der Todesfälle bei den mit Quetiapin behandelten Patienten 5,5 % im Vergleich zu 3,2 % bei der Placebogruppe. Die Patienten in diesen Studien starben aufgrund einer Vielzahl von Ursachen, die den Erwartungen für diese Population entsprachen. Einen kausalen Zusammenhang zwischen einer

Behandlung mit Quetiapin und den Todesfällen bei älteren Demenz-Patienten belegen diese Daten nicht.

Dysphagie

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

Obstipation und Darmverschluss

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

Venöse Thromboembolie (VTE)

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Antipsychotika sind Fälle von venösen Thromboembolien (VTE) berichtet worden. Da Patienten, die mit Antipsychotika behandelt werden, häufig erworbene Risikofaktoren für VTE aufweisen, sollten alle möglichen Risikofaktoren für VTE vor und während der Behandlung mit Quetiapin identifiziert und Präventivmaßnahmen ergriffen werden.

Pankreatitis

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

Zusätzliche Information

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

Lactose:

Seroquel Prolong Retardtabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galaktose-Intoleranz, Laktasemangel oder Glukose-Galaktose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In Anbetracht seiner primären Wirkungen auf das Zentralnervensystem sollte Quetiapin mit Vorsicht in Kombination mit anderen zentralwirksamen Arzneimitteln und Alkohol angewendet werden.

Cytochrom-P-450 3A4 (CYP3A4) ist das Enzym, das hauptsächlich für den Metabolismus von Quetiapin über das Cytochrom-P-450(CYP)-System verantwortlich ist. In einer Studie zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Ketoconazol, einem CYP3A4-Inhibitor, die an Probanden durchgeführt wurde, bewirkte die gleichzeitige Anwendung von Quetiapin (Dosierung: 25 mg) eine 5- bis 8fache Zunahme der AUC des Quetiapins. Aufgrund dieser Ergebnisse ist die gleichzeitige Anwendung von Quetiapin und CYP3A4-Inhibitoren kontraindiziert. Während der Quetiapin-Therapie Grapefruitsaft zu trinken, wird ebenfalls nicht empfohlen.

In einer Studie mit Mehrfachdosierungen zur Bewertung der Pharmakokinetik von Quetiapin, in der die Patienten vor und während der Behandlung mit Carbamazepin (das als Leberenzym-induzierend bekannt ist) Quetiapin erhielten, führte die gleichzeitige Gabe von Carbamazepin zu einem

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

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

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

Die Pharmakokinetik von Quetiapin war nach gleichzeitiger Gabe von Cimetidin nicht verändert.

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

In einer 6-wöchigen, randomisierten Studie mit Lithium und Seroquel Prolong versus Placebo und Seroquel Prolong bei erwachsenen Patienten mit akuter Manie wurde in der Lithium-Add-on-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Add-on-Gruppe eine erhöhte Inzidenz von extrapyramidal assoziierten Ereignissen (insbesondere Tremor), Somnolenz und Gewichtszunahme beobachtet (siehe Abschnitt 5.1).

Die Pharmakokinetik von Natriumvalproat und Quetiapin war bei gleichzeitiger Gabe nicht in klinisch relevantem Ausmaß verändert. In einer retrospektiven Studie mit Kindern und Jugendlichen, die Valproat, Quetiapin oder beides erhielten, wurde eine höhere Inzidenz von Leukopenie und Neutropenie in der Kombinationsgruppe im Vergleich zu der Monotherapiegruppe festgestellt.

Formale Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit allgemein verwendeten Arzneimitteln zur Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen wurden nicht durchgeführt.

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

Es gibt Berichte über falsch positive Ergebnisse beim Nachweis von Methadon und trizyklischen Antidepressiva mittels enzymatischer Immunoassays bei Patienten, die Quetiapin eingenommen haben. Eine Bestätigung der fraglichen Ergebnisse aus den Screenings mit Immunoassays durch eine angemessene chromatographische Methode wird empfohlen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Erstes Trimenon

Die mäßige Anzahl von veröffentlichten Daten zu exponierten Schwangerschaften (d. h. 300-1000 Schwangerschaftsausgänge), einschließlich Einzelfallberichten und einiger Beobachtungsstudien,

sprechen nicht für ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen aufgrund der Behandlung. Allerdings kann auf Grundlage der verfügbaren Daten keine definitive Schlussfolgerung gezogen werden. Tierexperimentelle Untersuchungen haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Daher sollte Quetiapin während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der Nutzen die möglichen Risiken rechtfertigt.

Drittes Trimenon

Bei Neugeborenen, die während des dritten Trimenons der Schwangerschaft Antipsychotika (einschließlich Quetiapin) ausgesetzt sind, besteht das Risiko für Nebenwirkungen, einschließlich extrapyramidalen Symptome und/oder Entzugssymptomen, deren Schwere und Dauer nach der Entbindung variieren können. Es gibt Berichte über Agitiertheit, erhöhten oder erniedrigten Muskeltonus, Tremor, Somnolenz, Atemnot oder Störungen bei der Nahrungsaufnahme. Dementsprechend sollten Neugeborene sorgfältig überwacht werden.

Stillzeit

Basierend auf sehr begrenzten Daten publizierter Berichte über die Exkretion von Quetiapin in die Muttermilch beim Menschen, scheint diese bei therapeutischen Dosen inkonsistent zu sein. Aufgrund des Fehlens von aussagekräftigen Daten muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen oder die Behandlung mit Seroquel zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

Die Auswirkungen von Quetiapin auf die menschliche Fertilität wurden nicht untersucht. Auswirkungen in Bezug auf erhöhte Prolaktinspiegel wurden bei Ratten beobachtet, obgleich diese nicht direkt relevant für den Menschen sind (siehe Abschnitt 5.3).

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen mit Quetiapin ($\geq 10\%$) sind Somnolenz, Schwindel, Kopfschmerzen, Mundtrockenheit, Absetzsymptome (beim Beenden der Behandlung), Erhöhung der Serumtriglyceridspiegel, Erhöhung des Gesamtcholesterins (überwiegend LDL-Cholesterin), Abnahme des HDL-Cholesterins, Gewichtszunahme, verringerter Hämoglobinwert und extrapyramidale Symptome.

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen, die mit einer Quetiapin-Therapie in Verbindung gebracht werden, sind gemäß dem vom Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS III Arbeitsgruppe; 1995) empfohlenen Schema nachfolgend aufgelistet (Tabelle 1).

Tabelle 1: Nebenwirkungen in Zusammenhang mit einer Quetiapin-Therapie

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

SOC	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
<i>Erkrankungen</i>	verringertes	Leukopenie ¹	Thrombozyto-	Agranulo-		Neutropenie ¹

SOC	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
<i>des Blutes und des Lymphsystems</i>	Hämoglobinwert ²²	²⁸ , Abnahme der neutrophilen Granulozyten, Erhöhung der eosinophilen Granulozyten ²⁷	penie, Anämie, Abnahme der Blutplättchenzahl ¹³	zytose ²⁶		
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>			Hypersensibilität (einschließlich allergischer Hautreaktionen)		anaphylaktische Reaktionen ⁵	
<i>Endokrine Erkrankungen</i>		Hyperprolaktinämie ¹⁵ , Abnahme des Gesamt-T ₄ ²⁴ , Abnahme des freien T ₄ ²⁴ , Abnahme des Gesamt-T ₃ ²⁴ , Zunahme des TSH ²⁴	Abnahme des freien T ₃ ²⁴ , Hypothyreose ²¹		unangemessene Sekretion des antidiuretischen Hormons	
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	Erhöhung der Serumtriglyceridspiegel ^{10, 30} Erhöhung des Gesamtcholesterins (überwiegend LDL-Cholesterin) ^{11, 30} Abnahme des HDL-Cholesterins ^{17, 30} Gewichtszunahme ^{8, 30}	gesteigerter Appetit, Erhöhung des Blutzuckerspiegels auf ein hyperglykämisches Niveau ^{6, 30}	Hyponatriämie ¹⁹ , Diabetes mellitus ¹	Metabolisches Syndrom ²⁹	Verschlechterung eines bestehenden Diabetes	
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>		anormale Träume und Alpträume, Suizidgedanken und suizidales Verhalten ²⁰		Somnambulismus und verwandte Reaktionen wie Reden im Schlaf und schlafbezogene Essstörungen		
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Schwindel ^{4, 16} , Somnolenz ^{2, 16} , Kopfschmerzen, extrapyramidale Symptome ^{1, 21}	Dysarthrie	Krampfanfälle ¹ , Syndrom der unruhigen Beine (Restless Legs Syndrom), Spätdyskinesie ^{1, 5} , Synkope ^{4, 16}			
<i>Herzerkrankungen</i>		Tachykardie ⁴ , Palpitationen ²³	QT-Verlängerung ^{1, 12, 18} , Bradykardie ³²			
<i>Augenerkrankungen</i>		verschwom-				

SOC	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
<i>kungen</i>		menes Sehen				
Gefäßerkran- kungen		orthostatische Hypotonie ^{4, 16}		venöse Thromboembo- lien ¹		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe ²³	Rhinitis			
Erkrankungen des Gastrointes- tinaltrakts	Mundtrocken- heit	Obstipation, Dyspepsie, Erbrechen ²⁵	Dysphagie ⁷	Pankreatitis ¹ , Darmverschluss /Ileus		
Leber- und Gallenerkran- kungen		Erhöhung der Serum-Alanin- -amino- transferasen (ALT) ³ , Erhöhung der Gamma-GT- Spiegel ³	Erhöhung der Serum-Aspar- taminotrans- ferasen (AST) ³	Gelbsucht ⁵ , Hepatitis		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell gewebes					Angio- ödeme ⁵ , Stevens- Johnson- Syndrom ⁵	Toxische epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme
Skelettmusku- latur-, Bindegewebs- und Knochener- krankungen					Rhabdomy- olyse	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Harnretention			
Schwanger- schaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen						Arzneimittel- entzugssyn- drom des Neu- geborenen ³¹
Erkrankungen der Geschlechts- organe und der Brustdrüse			sexuelle Dysfunktion	Priapismus, Galaktorrhö, Schwellung der Brust, Menstruations- störungen		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verab- reichungsort	Absetzsymp- tome (beim Beenden der Behandlung) ^{1, 9}	milde Asthenie, periphere Ödeme, Reizbarkeit, Pyrexie		malignes neuroleptisches Syndrom ¹ , Hypothermie		
Untersuchun- gen				Erhöhung der Blutkreatin- phospho- kinase ¹⁴		

(1) Siehe Abschnitt 4.4.

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

(3) Bei einigen Patienten wurde während der Therapie mit Quetiapin ein asymptomatischer Anstieg (Änderung von einem normalem Ausgangswert zu einem Wert größer als das 3-Fache des oberen Grenzwertes des

Normalbereichs [ULN] zu den verschiedenen Messzeitpunkten) der Serumtransaminasen ALAT (GPT) und ASAT (GOT) oder des Gamma-GT-Spiegels beobachtet. Dieser Anstieg war gewöhnlich bei fortgesetzter Behandlung mit Quetiapin reversibel.

- (4) Wie andere Antipsychotika mit blockierender Wirkung auf die alpha-1-adrenerge Rezeptoren kann Quetiapin besonders während der initialen Dosisanpassung häufig eine orthostatische Hypotonie auslösen, die mit Schwindel, Tachykardie und bei einigen Patienten mit Synkopen einhergeht (siehe Abschnitt 4.4).
- (5) Berechnungsgrundlage der Häufigkeit dieser unerwünschten Ereignisse sind nur Daten nach Markteinführung der schnellfreisetzungsfähigen Formulierung von Quetiapin.
- (6) Nüchtern-Blutzuckerspiegel ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l) oder Nicht-Nüchtern-Blutzuckerspiegel ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) bei mindestens einer Messung.
- (7) Eine Erhöhung der Dysphagie-Rate unter Quetiapin im Vergleich zu Placebo wurde nur in klinischen Studien zur bipolaren Depression beobachtet.
- (8) Basierend auf einer $> 7\%$ igen Erhöhung des Körpergewichts bezogen auf den Ausgangswert. Tritt vorwiegend in den ersten Behandlungswochen bei Erwachsenen auf.
- (9) In akuten Placebo-kontrollierten Monotherapiestudien mit Bewertung von Symptomen bei Therapiebeendigung, wurden die folgenden Absetzsymptome am häufigsten beobachtet: Schlaflosigkeit, Übelkeit, Kopfschmerzen, Diarrhö, Erbrechen, Schwindel und Reizbarkeit. Die Inzidenz dieser Reaktionen hat 1 Woche nach Behandlungsende signifikant nachgelassen.
- (10) Triglyceride ≥ 200 mg/dl ($\geq 2,258$ mmol/l) (Patienten ≥ 18 Jahre) oder ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,694$ mmol/l) (Patienten < 18 Jahre) bei mindestens einer Messung.
- (11) Cholesterin ≥ 240 mg/dl ($\geq 6,2064$ mmol/l) (Patienten ≥ 18 Jahre) oder ≥ 200 mg/dl ($\geq 5,172$ mmol/l) (Patienten < 18 Jahre) bei mindestens einer Messung. Eine Erhöhung des LDL-Cholesterins auf ≥ 30 mg/dl ($\geq 0,769$ mmol/l) wurde sehr häufig beobachtet. Bei Patienten mit dieser Erhöhung betrug die Änderung im Mittel $41,7$ mg/dl ($\geq 1,07$ mmol/l).
- (12) Siehe unten.
- (13) Blutplättchen $\leq 100 \times 10^9/l$ bei mindestens einer Messung.
- (14) Basierend auf Nebenwirkungsberichten aus klinischen Studien über eine Erhöhung der Blutkreatinphosphokinase, die nicht mit einem malignen neuroleptischen Syndrom in Verbindung gebracht wurde.
- (15) Prolaktinspiegel (Patienten > 18 Jahre): > 20 Mikrogramm/l ($> 869,56$ pmol/l) männlich; > 30 Mikrogramm/l ($> 1304,34$ pmol/l) weiblich, zu jeglichem Zeitpunkt.
- (16) Kann zu Stürzen führen.
- (17) HDL-Cholesterin: < 40 mg/dl ($1,025$ mmol/l) männlich; < 50 mg/dl ($1,282$ mmol/l) weiblich, zu jeglichem Zeitpunkt.
- (18) Inzidenz von Patienten mit einer QTc-Verlängerung von < 450 ms zu ≥ 450 ms mit einer Erhöhung um ≥ 30 ms: In Placebo-kontrollierten Studien mit Quetiapin waren die mittlere Änderung und die Inzidenz von Patienten mit einer Verlängerung auf einen klinisch relevanten Wert unter Quetiapin und Placebo ähnlich.
- (19) Änderung von > 132 mmol/l auf ≤ 132 mmol/l bei mindestens einer Messung.
- (20) Es wurde über Fälle von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten während einer Therapie mit Quetiapin oder kurz nach Beendigung der Therapie berichtet (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).
- (21) Siehe Abschnitt 5.1.
- (22) Bei 11 % aller in klinischen Studien (einschließlich der Studien mit der Möglichkeit einer offenen Anschlussbehandlung [„open-label extension“]) mit Quetiapin behandelten Patienten wurde zu mindestens einem Messzeitpunkt eine Abnahme des Hämoglobins auf ≤ 13 g/dl ($8,07$ mmol/l) bei Männern und auf ≤ 12 g/dl ($7,45$ mmol/l) bei Frauen beobachtet. Bei diesen Patienten betrug die zu den verschiedenen Messzeitpunkten bestimmte mittlere maximale Abnahme des Hämoglobins $-1,50$ g/dl.
- (23) Diese Berichte traten häufig in Zusammenhang mit Tachykardie, Schwindel, orthostatischer Hypotonie und/oder einer zugrundeliegenden Herz- oder Atemwegserkrankung auf.
- (24) Basierend auf allen Änderungen von einem normalen Ausgangswert zu einem potenziell klinisch relevanten Wert, die zu den verschiedenen Messzeitpunkten nach Bestimmung des Ausgangswertes in allen Studien beobachtet wurden. Änderungen des Gesamt- T_4 , des freien T_4 , des Gesamt- T_3 und des freien T_3 sind zu den verschiedenen Messzeitpunkten definiert als $< 0,8 \times LLN$ (pmol/l) und eine Änderung des TSH als > 5 mIU/l.
- (25) Basierend auf einer erhöhten Anzahl von Fällen mit Erbrechen bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre).
- (26) Basierend auf Änderung der neutrophilen Granulozyten von $\geq 1,5 \times 10^9/l$ als Ausgangswert auf $< 0,5 \times 10^9/l$ zu den verschiedenen Messzeitpunkten während der Behandlung und basierend auf Patienten mit schwerer Neutropenie ($< 0,5 \times 10^9/l$) und Infektion während aller klinischer Studien mit Quetiapin (siehe Abschnitt 4.4).
- (27) Basierend auf allen Änderungen von einem normalen Ausgangswert zu einem potenziell klinisch relevanten Wert, die zu den verschiedenen Messzeitpunkten nach Bestimmung des Ausgangswertes in allen Studien beobachtet wurden. Änderungen der eosinophilen Granulozyten sind zu den verschiedenen Messzeitpunkten definiert als $> 1 \times 10^9$ Zellen/l.

- (28) Basierend auf allen Änderungen von einem normalen Ausgangswert zu einem potenziell klinisch relevanten Wert, die zu den verschiedenen Messzeitpunkten nach Bestimmung des Ausgangswertes in allen Studien beobachtet wurden. Änderungen der Leukozyten sind zu den verschiedenen Messzeitpunkten definiert als $\leq 3 \times 10^9$ Zellen/l.
- (29) Basierend auf Berichten aus allen klinischen Studien mit Quetiapin über das unerwünschte Ereignis metabolisches Syndrom.
- (30) Bei einigen Patienten wurde in klinischen Studien eine Verschlechterung von mehr als einem der metabolischen Faktoren Gewicht, Blutzucker und Lipide beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).
- (31) Siehe Abschnitt 4.6.
- (32) Kann bei Behandlungsbeginn oder kurz danach auftreten und mit Hypotonie und/oder Synkope einhergehen. Die Häufigkeitsangabe basiert auf Nebenwirkungsberichten über Bradykardie und hiermit in Zusammenhang stehenden Ereignissen aus allen klinischen Studien mit Quetiapin.

Es wurde über Fälle von Verlängerungen des QT-Intervalls, ventrikulären Arrhythmien, plötzlichen Todesfällen ungeklärter Ursache, Herzstillstand und Torsade de pointes unter der Einnahme von Neuroleptika berichtet. Sie gelten als Klasseneffekt.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern und Jugendlichen sollte mit den gleichen Nebenwirkungen wie oben beschrieben bei Erwachsenen gerechnet werden. In der folgenden Tabelle sind die Nebenwirkungen zusammengestellt, die bei Kindern und Jugendlichen (10-17 Jahre) in einer höheren Häufigkeitskategorie auftreten als bei Erwachsenen, bzw. Nebenwirkungen, die bei Erwachsenen nicht festgestellt wurden.

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

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

SOC	Sehr häufig	Häufig
Endokrine Erkrankungen	erhöhte Prolaktinwerte ¹	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Appetitzunahme	
Erkrankungen des Nervensystems	extrapyramidale Symptome ^{3, 4}	Synkope
Gefäßerkrankungen	erhöhter Blutdruck ²	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Rhinitis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Reizbarkeit ³

1. Prolaktinspiegel (Patienten < 18 Jahre): > 20 Mikrogramm/l ($> 869,56$ pmol/l) männlich; > 26 Mikrogramm/l ($> 1130,428$ pmol/l) weiblich zu den verschiedenen Messzeitpunkten. Bei weniger als 1 % der Patienten kam es zu einem Anstieg des Prolaktinspiegels auf > 100 Mikrogramm/l.
2. Grundlage hierfür sind Veränderungen auf Werte oberhalb einer klinisch signifikanten Schwelle (nach Kriterien des National Institute of Health) oder eine Zunahme um > 20 mmHg beim systolischen bzw. > 10 mmHg beim diastolischen Blutdruck, gemessen zu den verschiedenen Messzeitpunkten in zwei Placebo-kontrollierten Akutstudien (3-6 Wochen) mit Kindern und Jugendlichen.

3. Anmerkung: Die Häufigkeit stimmt mit der bei Erwachsenen beobachteten überein, kann aber bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu Erwachsenen mit unterschiedlichen klinischen Folgen einhergehen.
4. Siehe Abschnitt 5.1.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Die berichteten Anzeichen und Symptome resultierten im Allgemeinen aus einer Verstärkung der bekannten pharmakologischen Wirkungen des Wirkstoffs, d. h. Benommenheit und Sedierung, Tachykardie und Hypotonie.

Eine Überdosierung könnte zu Verlängerung des QT-Intervalls, Krampfanfällen, Status epilepticus, Rhabdomyolyse, Atemdepression, Harnretention, Verwirrtheit, Delirium und/oder Agitiertheit, Koma und Tod führen. Patienten mit einer vorbestehenden schweren Herz-Kreislauf-Erkrankung können ein erhöhtes Risiko für die Überdosierungserscheinungen aufweisen (siehe Abschnitt 4.4, Orthostatische Hypotonie).

Behandlung einer Überdosierung

Es gibt kein spezifisches Antidot gegen Quetiapin. Bei schwerwiegenden Anzeichen sollte die Möglichkeit der Beteiligung mehrerer Arzneimittel in Betracht gezogen werden. Intensivmedizinische Maßnahmen, zu denen das Öffnen und Freihalten der Atemwege, die Sicherstellung adäquater Sauerstoffversorgung und Ventilation sowie Überwachung und Unterstützung des kardiovaskulären Systems gehören, werden empfohlen.

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

Obwohl die Verhinderung der Resorption bei Überdosierung nicht untersucht worden ist, kann eine Magenspülung in Fällen einer schweren Vergiftung angezeigt sein und sollte, wenn möglich, innerhalb einer Stunde nach Einnahme erfolgen. Die Gabe von Aktivkohle sollte erwogen werden.

In Fällen einer Überdosierung mit Quetiapin sollte eine refraktäre Hypotonie mit geeigneten Methoden behandelt werden, wie z. B. intravenöse Gabe von Flüssigkeiten und/oder sympathomimetischen Wirkstoffen. Die Gabe von Epinephrin und Dopamin sollte vermieden werden, da eine Stimulation des beta-sympathischen Systems eine Hypotonie aufgrund der von Quetiapin induzierten Blockade des alpha-sympathischen Systems verstärken könnte.

Eine enge medizinische Überwachung und Kontrolle sollte fortgesetzt werden, bis sich der Patient erholt hat.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus:

Quetiapin ist eine atypische antipsychotisch wirksame Substanz. Quetiapin und der aktive menschliche Plasmametabolit N-Desalkylquetiapin interagieren mit einem breiten Spektrum von Neurotransmitterrezeptoren. Quetiapin und N-Desalkylquetiapin besitzen Affinität zu zerebralen serotonergen (5HT₂)- und dopaminergen D₁- und D₂-Rezeptoren. Es wird angenommen, dass diese Kombination eines Rezeptorantagonismus mit höherer Selektivität für 5HT₂- verglichen mit D₂-Rezeptoren für die klinischen antipsychotischen Eigenschaften und das gering ausgeprägte extrapyramidale Nebenwirkungsprofil (EPS) von Seroquel im Vergleich zu typischen Antipsychotika mitverantwortlich ist. Quetiapin und N-Desalkylquetiapin haben keine nennenswerte Affinität zu Benzodiazepin-Rezeptoren, aber eine hohe Affinität zu histaminergen und alpha-1-adrenergen Rezeptoren, eine mäßige Affinität zu alpha-2-adrenergen Rezeptoren und eine mäßige bis hohe Affinität zu mehreren Muskarin-Rezeptoren. Die Inhibition des Norepinephrin-Transporters (NET) und die partielle agonistische Wirkung an den 5HT_{1A}-Rezeptoren durch N-Desalkylquetiapin könnten zur therapeutischen Wirkung von Seroquel Prolong als Antidepressivum beitragen.

Pharmakodynamische Wirkungen:

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

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

Klinische Wirksamkeit:

Schizophrenie

Die Wirksamkeit von Seroquel Prolong bei der Behandlung der Schizophrenie wurde in einer 6-wöchigen Placebo-kontrollierten Studie mit Patienten gezeigt, welche die DSM-IV Kriterien für Schizophrenie erfüllten, sowie in einer aktiv-kontrollierten „Umstellungsstudie“, bei der klinisch stabile ambulante Patienten mit Schizophrenie von Seroquel Filmdoublets auf Seroquel Prolong Retardtablets umgestellt wurden.

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

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

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

Bipolare Störungen

In zwei Monotherapie-Studien zur Behandlung von mittelschweren bis schweren manischen Episoden zeigte Seroquel nach 3 und 12 Wochen im Vergleich zu Placebo eine höhere Wirksamkeit bei der Reduktion von manischen Symptomen. Weiterhin wurde die Wirksamkeit von Seroquel Prolong im Vergleich zu Placebo mit Signifikanz in einer zusätzlichen 3-Wochen-Studie gezeigt. Seroquel Prolong wurde zwischen 400 und 800 mg/Tag dosiert, wobei die durchschnittliche Dosis ungefähr 600 mg/Tag betrug. Studiendaten zu Seroquel in Kombination mit Natriumvalproat oder Lithium bei akuten mittelschweren bis schweren manischen Episoden nach 3 und 6 Wochen sind begrenzt; jedoch wurde die Kombinationstherapie gut toleriert. Die Daten zeigten eine additive Wirkung in Woche 3. Eine zweite Studie zeigte keine additive Wirkung in Woche 6.

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

In 4 weiteren klinischen Studien mit Quetiapin von 8 Wochen Dauer bei Patienten mit mäßigen bis schweren depressiven Episoden im Rahmen bipolarer Störungen des Typs I oder II war eine Behandlung mit Seroquel Filmtabletten in einer Dosierung von 300 mg und 600 mg der Behandlung mit Placebo signifikant überlegen in Bezug auf die relevanten Ergebnisgrößen: mittlere Verbesserungen der Werte auf der MADRS-Skala und der Ansprechrates, definiert als mindestens 50 % Verbesserung im MADRS-Gesamtwert bezogen auf den Ausgangswert. Zwischen Patienten, die mit 300 mg und Patienten, die mit 600 mg Seroquel Filmtabletten behandelt wurden, zeigte sich kein Unterschied in Bezug auf das Ausmaß des Effekts.

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

In zwei Rückfallpräventions-Studien zur Bewertung der Kombination von Quetiapin mit Stimmungsaufhellern bei Patienten mit manischen, depressiven oder stimmungsgemischten Episoden war die Kombination mit Quetiapin der alleinigen Gabe von Stimmungsaufhellern überlegen, in dem es die Zeit bis zum Wiederauftreten einer Stimmungsepisode (manisch, gemischt oder depressiv) verlängerte. Quetiapin wurde 2-mal täglich in einer Tagesgesamtdosis von 400 mg bis 800 mg in Kombination mit Lithium oder Valproat angewendet.

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

In einer Langzeitstudie (bis zu 2 Jahren Behandlung) zur Bewertung der Rückfallprävention bei Patienten mit manischen, depressiven oder stimmungsgemischten Episoden war Quetiapin der Placebo-Behandlung überlegen in Bezug auf die Zeit, die sich bis zum Wiederauftreten einer Stimmungsepisode (manisch, gemischt oder depressiv) bei Patienten mit bipolaren Störungen des Typ I verlängerte. Die Zahl der Patienten mit einer Stimmungsepisode betrug 91 (22,5 %) in der

Quetiapin-Gruppe, 208 (51,5 %) in der Placebo-Gruppe bzw. 95 (26,1 %) in der Gruppe mit Lithium-Behandlung. Bei Patienten, die auf Quetiapin ansprachen, zeigten die Ergebnisse, dass ein Wechsel der Behandlung auf Lithium im Vergleich zu fortgesetzter Quetiapin-Behandlung nicht mit einer Verlängerung der Zeit bis zum Wiederauftreten eines Stimmungsereignis verbunden zu sein scheint.

Depressive Erkrankungen (Episoden einer *Major Depression*)

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

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

Die folgenden Studien wurden mit Seroquel Prolong als Monotherapie durchgeführt, allerdings ist Seroquel Prolong nur für die Anwendung in der Zusatztherapie zugelassen:

In drei von vier Kurzzeitstudien (bis zu 8 Wochen) zur Monotherapie bei Patienten mit depressiven Erkrankungen (Episoden einer *Major Depression*) zeigten tägliche Dosen von 50 mg, 150 mg und 300 mg Seroquel Prolong eine bessere Wirksamkeit im Vergleich zu Placebo bei der Verringerung depressiver Symptome. Dies wurde als Verbesserung der Gesamtpunktzahl auf der Montgomery-Åsberg Depression Rating Skala (MADRS) ermittelt (mittlerer Unterschied gegenüber Placebo von 2-4 Punkten).

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

In einer Kurzzeitstudie (9 Wochen) mit nicht-dementen älteren Patienten (im Alter von 66 bis 89 Jahren) zeigte Seroquel Prolong in flexibler Dosierung mit Tagesdosen im Bereich zwischen 50 mg und 300 mg gegenüber Placebo bei der Verringerung depressiver Symptome eine bessere Wirksamkeit, die als Verbesserung der MADRS-Gesamtpunktzahl ermittelt wurde (mittlerer Unterschied gegenüber Placebo -7,54). In dieser Studie erhielten Patienten, die in die Behandlungsgruppe mit Seroquel Prolong randomisiert wurden, eine Tagesdosis von 50 mg am 1. bis 3. Tag, die Tagesdosis konnte am 4. Tag auf 100 mg/Tag erhöht werden, am 8. Tag auf 150 mg/Tag und abhängig von klinischem Ansprechen und Verträglichkeit auf bis zu maximal 300 mg/Tag. Die mittlere Seroquel-Prolong-Tagesdosis betrug 160 mg. Bis auf die Inzidenz extrapyramidaler Symptome (siehe Abschnitt 4.8 und „Klinische Sicherheit“ unten) war die Verträglichkeit einer einmal täglichen Anwendung von Seroquel Prolong bei älteren Patienten und bei Erwachsenen (im Alter von 18 bis 65 Jahren) vergleichbar. Der Anteil der randomisierten Patienten über 75 Jahre betrug 19 %.

Klinische Sicherheit

In Placebo-kontrollierten klinischen Kurzzeitstudien zur Behandlung der Schizophrenie und der bipolaren Manie war die Gesamthäufigkeit extrapyramidaler Symptome ähnlich wie bei Placebo

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

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

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

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

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

In allen Placebo-kontrollierten Monotherapie-Kurzzeitstudien mit Patienten mit einem Ausgangswert für neutrophile Granulozyten $\geq 1,5 \times 10^9/l$ lag die Inzidenz für das Auftreten von wenigstens einem

Ereignis mit einer Abnahme der neutrophilen Granulozyten auf einen Wert $< 1,5 \times 10^9/l$ bei 1,9 % der Patienten, die mit Quetiapin behandelt wurden, im Vergleich zu 1,5 % bei Patienten unter Placebo. Die Inzidenz für eine Abnahme auf einen Wert von $> 0,5$ bis $< 1,0 \times 10^9/l$ war bei Patienten, die mit Quetiapin behandelt wurden und bei Patienten unter Placebo gleich (0,2 %). In allen klinischen Studien (Placebo-kontrolliert, unverblindet, mit aktiver Vergleichssubstanz) bei Patienten mit einem Ausgangswert für neutrophile Granulozyten $\geq 1,5 \times 10^9/l$ lag die Inzidenz für das Auftreten von wenigstens einem Ereignis mit einer Abnahme der neutrophilen Granulozyten auf einen Wert $< 1,5 \times 10^9/l$ bei 2,9 % und auf einen Wert $< 0,5 \times 10^9/l$ bei 0,21 % bei Patienten unter Quetiapin-Behandlung.

Die Behandlung mit Quetiapin war von einer dosisabhängigen Abnahme der Schilddrüsenhormonspiegel begleitet. Die Inzidenz für das Auftreten einer Änderung des TSH betrug 3,2 % für Quetiapin im Vergleich zu 2,7 % für Placebo. In diesen Studien war die Inzidenz für das Auftreten von reziproken, potenziell klinisch signifikanten Änderungen des T_3 oder T_4 und des TSH selten. Die beobachteten Änderungen der Schilddrüsenhormonspiegel waren nicht assoziiert mit einer klinisch symptomatischen Hypothyreose. Die Verringerung des Gesamt- und freien T_4 erreichte in den ersten sechs Wochen der Behandlung mit Quetiapin ihr Maximum, ohne eine weitere Abnahme während der Langzeitbehandlung. In ungefähr 2/3 aller Fälle waren die Wirkungen auf Gesamt- und freies T_4 nach Beendigung der Behandlung mit Quetiapin unabhängig von der Behandlungsdauer reversibel.

Katarakte/Linsentrübungen

In einer klinischen Studie zur Evaluierung des kataraktogenen Potenzials von Seroquel (200-800 mg/Tag) im Vergleich zu Risperidon (2-8 mg/Tag) bei Patienten mit Schizophrenie oder schizoaffektiven Störungen, war bei Patienten mit einer Exposition von mindestens 21 Monaten der prozentuale Anteil der Patienten mit verstärkter Linsentrübung unter Behandlung mit Seroquel (4 %) verglichen mit der Inzidenz unter Behandlung mit Risperidon (10 %) nicht erhöht.

Kinder und Jugendliche

Klinische Wirksamkeit

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

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

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

In einer dritten Placebo-kontrollierten Kurzzeitstudie mit Seroquel Prolong als Monotherapie bei Kindern und Jugendlichen (10-17 Jahre) mit bipolarer Depression wurde die Wirksamkeit nicht belegt.

Es sind in dieser Altersgruppe keine Daten über die Aufrechterhaltung der Wirksamkeit oder zur Rückfallprävention verfügbar.

Klinische Sicherheit

In den oben beschriebenen pädiatrischen Kurzzeitstudien mit Quetiapin betrug die Rate für EPS im aktiven Arm versus Placebo 12,9 % versus 5,3 % in der Studie zu Schizophrenie, 3,6 % versus 1,1 % in der Studie zu bipolarer Manie und 1,1 % versus 0 % in der Studie zu bipolarer Depression. Die Rate für die Gewichtszunahme von ≥ 7 % gegenüber dem Ausgangswert des Körpergewichtes im aktiven Arm versus Placebo betrug 17 % versus 2,5 % in den Studien zu Schizophrenie und bipolarer Manie und 12,5 % versus 6 % in der Studie zu bipolarer Depression. Die Rate für Suizid-bezogene Ereignisse betrug im aktiven Arm 1,4 % versus Placebo 1,3 % in der Studie zu Schizophrenie, 1,0 % versus 0 % in der Studie zu bipolarer Manie und 1,1 % versus 0 % in der Studie zu bipolarer Depression. Während der verlängerten Nachbeobachtungsphase der Studie zu bipolarer Depression traten zwei weitere Suizid-bezogene Ereignisse bei zwei Patienten auf, wobei einer der Patienten zur Zeit des Ereignisses mit Quetiapin behandelt worden ist.

Langzeitsicherheit

Zusätzliche Daten zur Sicherheit lieferte eine 26-wöchige offene Verlängerungsphase zu den Akutstudien (n=380 Patienten), während der Seroquel flexibel in Dosen von 400-800 mg/Tag eingesetzt wurde. Bei Kindern und Jugendlichen wurde über eine Erhöhung des Blutdrucks berichtet. Appetitzunahme, extrapyramidale Symptome und Erhöhungen des Serumprolaktinwerts wurden bei Kindern und Jugendlichen mit einer größeren Häufigkeit berichtet als bei erwachsenen Patienten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). In Bezug auf die Gewichtszunahme war eine Zunahme um mindestens die Hälfte der Standardabweichung gegenüber dem Ausgangswert des *Body Mass Index* (BMI) das Maß für eine klinisch signifikante Veränderung, wobei die Gewichtszunahme auf normales Wachstum über einen längeren Zeitraum adjustiert wurde; 18,3 % der Patienten, die mindestens 26 Wochen lang mit Quetiapin behandelt wurden, erfüllten dieses Kriterium.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption:

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

Die Pharmakokinetik von Quetiapin und N-Desalkylquetiapin ist linear und proportional zur Dosis für Dosen bis zu 800 mg, 1-mal täglich eingenommen. Die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (AUC) ist äquivalent, aber die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) im *Steady-state* ist 13 % niedriger, wenn man die tägliche Einmalgabe von Seroquel Prolong mit derselben Tagesgesamtdosis vom 2-mal täglich angewendeten, schnellfreisetzenden Quetiapinhemifumarat (Seroquel Filmtabletten) vergleicht. Wird Seroquel Prolong mit Seroquel Filmtabletten verglichen, so ist die AUC des Metaboliten N-Desalkylquetiapin 18 % niedriger.

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

Verteilung:

Die Plasmaproteinbindung von Quetiapin liegt bei etwa 83 %.

Biotransformation:

Quetiapin wird extensiv in der Leber metabolisiert; nach der Gabe von radioaktiv markiertem Quetiapin werden weniger als 5 % der ursprünglichen Substanz unverändert mit dem Urin oder den Fäzes ausgeschieden.

In-vitro-Untersuchungen haben bestätigt, dass in erster Linie das Enzym CYP3A4 für den Metabolismus von Quetiapin über das Cytochrom-P-450-System verantwortlich ist. N-Desalkylquetiapin wird primär über CYP3A4 gebildet und abgebaut.

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

Elimination:

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

Spezielle Patientengruppen

Geschlecht:

Die Pharmakokinetik von Quetiapin ist bei Männern und Frauen nicht unterschiedlich.

Ältere Patienten:

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

Eingeschränkte Nierenfunktion:

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

Eingeschränkte Leberfunktion:

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

Kinder und Jugendliche

Bei 9 Kindern im Alter von 10-12 Jahren und 12 Jugendlichen unter *Steady-state*-Behandlung mit 400 mg Quetiapin (Seroquel) 2-mal täglich wurden pharmakokinetische Daten erhoben. Im *Steady State* waren die Dosis-normalisierten Plasmaspiegel der Ausgangsverbindung Quetiapin bei Kindern und Jugendlichen (10-17 Jahre) im Allgemeinen ähnlich wie die bei Erwachsenen erreichten Werte, wobei C_{max} bei Kindern jedoch im oberen Bereich der bei Erwachsenen beobachteten Werte lag. Die

AUC und $C_{\max}$ für den aktiven Metaboliten, N-Desalkylquetiapin, waren im Vergleich zu Erwachsenen ungefähr 62 % bzw. 49 % bei Kindern (10-12 Jahre) und 28 % bzw. 14 % bei Jugendlichen (13-17 Jahre) höher.

Bei Kindern und Jugendlichen ist für Seroquel Prolong keine Information verfügbar.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

In der Schilddrüse von Ratten wurden Pigmentablagerungen nachgewiesen; bei Cynomolgus-Affen wurden eine Hypertrophie follikulärer Schilddrüsenzellen, erniedrigte T_3 -Plasmaspiegel und eine Verminderung der Hämoglobinkonzentration sowie der Erythrozyten- und Leukozyten-Werte beobachtet; und bei Hunden traten Linsentrübung und Katarakte auf (zu Katarakten/Linsentrübungen siehe Abschnitt 5.1).

In einer Toxizitätsstudie an Kaninchen zur embryonalen und fetalen Entwicklung wurde ein vermehrtes Auftreten von karpalen/tarsalen Flexuren beim Fetus beobachtet. Diese Wirkung trat bei offenkundigen Effekten aufseiten der Mutter, wie erniedrigte Gewichtszunahme, auf. Diese Wirkungen traten nach Expositionen in Erscheinung, die gleich oder leicht höher waren als die beim Menschen unter maximaler therapeutischer Dosis. Die Relevanz dieser Ergebnisse für den Menschen ist nicht bekannt.

In einer Fertilitätsstudie an Ratten wurden eine marginal reduzierte Fruchtbarkeit beim Männchen sowie Scheinschwangerschaften, länger andauernde Diöstrusperioden, verlängertes präkoitales Intervall und reduzierte Schwangerschaftsrate beobachtet. Diese Wirkungen sind auf die erhöhten Prolaktinspiegel zurückzuführen. Sie sind aufgrund der Speziesunterschiede in Bezug auf die hormonelle Reproduktionskontrolle für den Menschen nicht direkt relevant.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose
Natriumcitrat 2 H₂O
Lactose-Monohydrat
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)
Hypromellose 2208

Tablettenüberzug

Hypromellose 2910
Macrogol 400
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172) (50 mg, 200 mg und 300 mg Retardtabletten)
Eisen(III)-oxid (E 172) (50 mg Retardtabletten)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Polychlorotrifluorethylen und Polyvinylchlorid/Aluminium-Blisterpackungen

<i>Tablettenstärke</i>	<i>Faltschachtel (Packung) Inhalt</i>	<i>Blisterpackungen</i>
<i>50 mg, 150 mg 200 mg, 300 mg und 400 mg Tabletten</i>	<i>10 Tabletten</i>	<i>1 Blister mit 10 Tabletten</i>
	<i>30 Tabletten</i>	<i>3 Blister mit 10 Tabletten</i>
	<i>50 Tabletten</i>	<i>10 Blister mit 5 Tabletten</i>
	<i>50 Tabletten</i>	<i>5 Blister mit 10 Tabletten</i>
	<i>60 Tabletten</i>	<i>6 Blister mit 10 Tabletten</i>
	<i>100 Tabletten</i>	<i>10 Blister mit 10 Tabletten</i>
	<i>100 Tabletten</i>	<i>100 Blister mit 1 Tablette</i>

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10. STAND DER INFORMATION

ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS**FALTSCHACHTEL****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Seroquel Prolong 50 mg Retardtabletten
Quetiapin

2. WIRKSTOFF(E)

1 Retardtablette enthält 50 mg Quetiapin (als Quetiapinhemifumarat)

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose-Monohydrat. Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

10 Retardtabletten
30 Retardtabletten
50 Retardtabletten
60 Retardtabletten
100 Retardtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Die Retardtabletten nicht teilen, zerkauen oder zerkleinern.
Bitte Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE**

**BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON
STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

[ist national auszufüllen]

{Name und Anschrift}

<{Tel.:}>

<{Fax-:}>

<{E-Mail:}>

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[ist national auszufüllen]

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Seroquel Prolong 50 mg

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN
--

BLISTERPACKUNGEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Seroquel Prolong 50 mg Retardtabletten
Quetiapin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS
--

AstraZeneca GmbH

3. VERFALLDATUM

verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS**FALTSCHACHTEL****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Seroquel Prolong 150 mg Retardtabletten
Quetiapin

2. WIRKSTOFF(E)

1 Retardtablette enthält 150 mg Quetiapin (als Quetiapinhemifumarat)

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose-Monohydrat. Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

10 Retardtabletten
30 Retardtabletten
50 Retardtabletten
60 Retardtabletten
100 Retardtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Die Retardtabletten nicht teilen, zerkauen oder zerkleinern.
Bitte Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE**

**BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON
STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

[ist national auszufüllen]

{Name und Anschrift}

<{Tel.:}>

<{Fax-:}>

<{E-Mail:}>

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[ist national auszufüllen]

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Seroquel Prolong 150 mg

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN
--

BLISTERPACKUNGEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Seroquel Prolong 150 mg Retardtabletten
Quetiapin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS
--

AstraZeneca GmbH

3. VERFALLDATUM

verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS**FALTSCHACHTEL****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Seroquel Prolong 200 mg Retardtabletten
Quetiapin

2. WIRKSTOFF(E)

1 Retardtablette enthält 200 mg Quetiapin (als Quetiapinhemifumarat)

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose-Monohydrat. Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

10 Retardtabletten
30 Retardtabletten
50 Retardtabletten
60 Retardtabletten
100 Retardtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Die Retardtabletten nicht teilen, zerkauen oder zerkleinern.
Bitte Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE**

**BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON
STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

[ist national auszufüllen]

{Name und Anschrift}

<{Tel.:}>

<{Fax-:}>

<{E-Mail:}>

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[ist national auszufüllen]

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Seroquel Prolong 200 mg

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN
--

BLISTERPACKUNGEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Seroquel Prolong 200 mg Retardtabletten
Quetiapin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS
--

AstraZeneca GmbH

3. VERFALLDATUM

verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS**FALTSCHACHTEL****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Seroquel Prolong 300 mg Retardtabletten
Quetiapin

2. WIRKSTOFF(E)

1 Retardtablette enthält 300 mg Quetiapin (als Quetiapinhemifumarat)

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose-Monohydrat. Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

10 Retardtabletten
30 Retardtabletten
50 Retardtabletten
60 Retardtabletten
100 Retardtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Die Retardtabletten nicht teilen, zerkauen oder zerkleinern.
Bitte Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE**

BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

[ist national auszufüllen]

{Name und Anschrift}

<{Tel.:}>

<{Fax-:}>

<{E-Mail:}>

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[ist national auszufüllen]

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Seroquel Prolong 300 mg

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN
--

BLISTERPACKUNGEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Seroquel Prolong 300 mg Retardtabletten
Quetiapin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS
--

AstraZeneca GmbH

3. VERFALLDATUM

verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS**FALTSCHACHTEL****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Seroquel Prolong 400 mg Retardtabletten
Quetiapin

2. WIRKSTOFF(E)

1 Retardtablette enthält 400 mg Quetiapin (als Quetiapinhemifumarat)

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose-Monohydrat. Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

10 Retardtabletten
30 Retardtabletten
50 Retardtabletten
60 Retardtabletten
100 Retardtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Die Retardtabletten nicht teilen, zerkauen oder zerkleinern.
Bitte Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE**

BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

[ist national auszufüllen]

{Name und Anschrift}

<{Tel.:}>

<{Fax-:}>

<{E-Mail:}>

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[ist national auszufüllen]

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Seroquel Prolong 400 mg

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN
--

BLISTERPACKUNGEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Seroquel Prolong 400 mg Retardtabletten
Quetiapin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS
--

AstraZeneca GmbH

3. VERFALLDATUM

verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B

5. WEITERE ANGABEN

PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Seroquel Prolong 50 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg Retardtabletten

Quetiapin

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Seroquel Prolong und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Seroquel Prolong beachten?
3. Wie ist Seroquel Prolong einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Seroquel Prolong aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Seroquel Prolong und wofür wird es angewendet?

Seroquel Prolong enthält den Wirkstoff Quetiapin. Dieser gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die Antipsychotika genannt werden. Seroquel Prolong kann zur Behandlung verschiedener Krankheiten angewendet werden, wie:

- Bipolare Depression und depressive Erkrankungen (Episoden einer Major Depression): Hier fühlen Sie sich traurig. Es kann vorkommen, dass Sie sich niedergeschlagen fühlen, sich schuldig fühlen, ohne Kraft sind, Ihren Appetit verlieren oder nicht schlafen können.
- Manie: Hier können Sie sich möglicherweise sehr aufgeregt, in Hochstimmung, aufgewühlt, enthusiastisch oder überaktiv fühlen oder ein vermindertes Urteilsvermögen haben und dabei aggressiv oder aufbrausend sein.
- Schizophrenie: Hier können Sie möglicherweise Dinge hören oder fühlen, die nicht da sind, Dinge glauben, die nicht wahr sind oder Sie können sich ungewöhnlich argwöhnisch, ängstlich, verwirrt, schuldig, angespannt oder niedergeschlagen fühlen.

Für die Behandlung von depressiven Erkrankungen (Episoden einer Major Depression) wird Seroquel Prolong zusätzlich zu einem anderen Arzneimittel, das bereits für die Behandlung dieser Erkrankung angewendet wird, eingenommen.

Auch wenn Sie sich besser fühlen, kann es sein, dass Ihr Arzt Ihnen weiterhin Seroquel Prolong verordnet.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Seroquel Prolong beachten?

Seroquel Prolong darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch (überempfindlich) gegen Quetiapin oder einen der sonstigen Bestandteile von Seroquel Prolong sind (aufgeführt in Abschnitt 6)
- wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- o bestimmte Arzneimittel gegen HIV-Infektionen
- o Azol-haltige Arzneimittel (bestimmte Arzneimittel gegen Pilzinfektionen)
- o Erythromycin- oder Clarithromycin-haltige Arzneimittel (bestimmte Arzneimittel zur Behandlung von Infektionen)
- o Nefazodon-haltige Arzneimittel (bestimmte Arzneimittel gegen Depressionen).

Nehmen Sie Seroquel Prolong nicht ein, wenn die obigen Angaben auf Sie zutreffen. Wenn Sie nicht sicher sind, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker, bevor Sie Seroquel Prolong einnehmen.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Seroquel Prolong einnehmen, wenn:

- Sie oder jemand in Ihrer Familie an Herzproblemen, z. B. Herzrhythmusstörungen, Herzmuskelschwäche oder Herzmuskelentzündung leiden oder gelitten haben oder wenn Sie Arzneimittel einnehmen, die Ihren Herzschlag beeinflussen können.
- Sie niedrigen Blutdruck haben.
- Sie bereits einen Schlaganfall erlitten haben, insbesondere wenn Sie älter sind.
- Sie Probleme mit Ihrer Leber haben.
- Sie jemals einen Krampfanfall hatten.
- Sie an der Zuckerkrankheit leiden oder bei Ihnen das Risiko einer Zuckerkrankheit besteht. Wenn dies bei Ihnen der Fall ist, überprüft Ihr Arzt möglicherweise Ihre Blutzuckerwerte, solange Sie Seroquel Prolong einnehmen.
- Sie wissen, dass die Anzahl Ihrer weißen Blutzellen schon einmal erniedrigt war (verursacht durch Arzneimittel oder aus anderer Ursache entstanden).
- Sie ein älterer Patient mit Demenz (Verlust von Hirnfunktionen) sind. Wenn dieses auf Sie zutrifft, sollte Seroquel Prolong nicht eingenommen werden, da die Gruppe der Arzneimittel, zu der Seroquel Prolong gehört, bei älteren Patienten mit Demenz das Risiko für Schlaganfälle oder in einigen Fällen das Sterberisiko erhöhen kann.
- Sie oder jemand in Ihrer Familie schon einmal Blutgerinnsel hatten, denn Arzneimittel wie dieses werden mit dem Auftreten von Blutgerinnseln in Zusammenhang gebracht.

Informieren Sie Ihren Arzt unverzüglich, wenn bei Ihnen eines der folgenden Anzeichen auftritt, nachdem Sie Seroquel Prolong eingenommen haben:

- eine Kombination aus Fieber, starker Muskelsteifheit, Schwitzen oder eingetrübtem Bewusstsein (eine Störung, die als "malignes neuroleptisches Syndrom" bezeichnet wird). Es kann eine sofortige medizinische Behandlung erforderlich sein.
- unkontrollierbare Bewegungen, hauptsächlich Ihres Gesichtes oder der Zunge.
- Schwindel oder ein starkes Schläfrigkeitsgefühl. Dies kann bei älteren Patienten zu einem erhöhten Risiko für unfallbedingte Verletzungen (Stürzen) führen.
- Krampfanfälle.
- eine lang andauernde und schmerzhaftere Erektion (Priapismus).

Diese Beschwerden können durch diesen Arzneimitteltyp verursacht werden.

Informieren Sie Ihren Arzt so schnell wie möglich, wenn Sie eine der folgenden Beschwerden haben:

- Fieber, grippeähnliche Symptome, Halsschmerzen oder eine andere Infektion, da die Ursache hierfür eine sehr verringerte Anzahl an weißen Blutzellen sein kann. Möglicherweise ist es daher erforderlich, Seroquel Prolong abzusetzen und/oder die Beschwerden zu behandeln.
- Verstopfung mit anhaltenden Bauchschmerzen oder Verstopfung, die auf eine Behandlung nicht angesprochen hat, da dies möglicherweise zu einem schwerwiegenderen Darmverschluss führt.

Gedanken sich das Leben zu nehmen und Verschlimmerung Ihrer Depression

Wenn Sie depressiv sind, können Sie manchmal Gedanken daran haben, sich selbst zu verletzen oder sich das Leben zu nehmen. Solche Gedanken können bei der erstmaligen Behandlung verstärkt sein, denn alle diese Arzneimittel brauchen einige Zeit, bis sie wirken, gewöhnlich etwa zwei Wochen, manchmal auch länger. Diese Gedanken können auch verstärkt sein, wenn Sie plötzlich aufhören, Ihre

Arzneimittel einzunehmen. Das Auftreten derartiger Gedanken ist wahrscheinlicher, wenn Sie ein junger Erwachsener sind. Ergebnisse aus klinischen Studien haben ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Gedanken, sich das Leben zu nehmen und/oder der Neigung, sich selbst zu verletzen, bei jungen Erwachsenen mit Depressionen im Alter bis 25 Jahre gezeigt.

Gehen Sie zu Ihrem Arzt oder suchen Sie unverzüglich ein Krankenhaus auf, wenn Sie zu irgendeinem Zeitpunkt Gedanken daran haben, sich selbst zu verletzen oder sich das Leben zu nehmen. Sie können es möglicherweise als hilfreich empfinden, einem Verwandten oder guten Freund zu erzählen, dass Sie depressiv sind und sie zu bitten, die Packungsbeilage zu lesen. Fordern Sie sie gegebenenfalls auf, Ihnen mitzuteilen, wenn sie den Eindruck haben, dass sich Ihre Depression verschlimmert oder wenn sie sich Sorgen über Verhaltensänderungen bei Ihnen machen.

Gewichtszunahme

Bei Patienten, die Seroquel Prolong einnehmen, wurde eine Gewichtszunahme beobachtet. Sie und Ihr Arzt sollten regelmäßig Ihr Gewicht überprüfen.

Kinder und Jugendliche

Seroquel Prolong ist nicht für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren vorgesehen.

Einnahme von Seroquel Prolong zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden oder kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben.

Nehmen Sie Seroquel Prolong nicht ein, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- bestimmte Arzneimittel gegen HIV-Infektionen.
- Azol-haltige Arzneimittel (bestimmte Arzneimittel gegen Pilzinfektionen).
- Erythromycin- oder Clarithromycin-haltige Arzneimittel (bestimmte Arzneimittel zur Behandlung von Infektionen).
- Nefazodon-haltige Arzneimittel (bestimmte Arzneimittel gegen Depressionen).

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie (wie Phenytoin oder Carbamazepin).
- Arzneimittel zur Behandlung von Bluthochdruck.
- Arzneimittel, die Barbiturate enthalten (bestimmte Arzneimittel zur Behandlung von Schlafstörungen).
- Thioridazin-haltige oder Lithium-haltige Arzneimittel (andere antipsychotisch wirkende Arzneimittel).
- Arzneimittel, die einen Einfluss auf Ihren Herzschlag haben, z. B. Arzneimittel, die ein Ungleichgewicht der Elektrolyte (niedrige Kalium- oder Magnesiumspiegel) auslösen können, wie Diuretika (harntreibende Tabletten) oder bestimmte Antibiotika (Arzneimittel gegen Infektionen).
- Arzneimittel, die eine Verstopfung verursachen können.

Sprechen Sie bitte zunächst mit Ihrem Arzt, bevor Sie eines Ihrer Arzneimittel absetzen.

Einnahme von Seroquel Prolong zusammen mit Nahrungsmitteln, Getränken und Alkohol

- Die Wirkung von Seroquel Prolong kann durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme beeinflusst werden. Deshalb sollten Sie die Tabletten mindestens eine Stunde vor einer Mahlzeit oder vor dem Schlafengehen einnehmen.
- Achten Sie darauf, wie viel Alkohol Sie trinken, weil die Kombination von Seroquel Prolong und Alkohol Sie schläfrig machen kann.

- Trinken Sie keinen Grapefruitsaft, während Sie Seroquel Prolong einnehmen. Dies könnte die Wirkung des Arzneimittels beeinflussen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme von Seroquel Prolong Ihren Arzt um Rat. Sie sollten Seroquel Prolong in der Schwangerschaft nicht einnehmen, außer wenn es mit Ihrem Arzt besprochen wurde. Seroquel Prolong sollte nicht eingenommen werden, wenn Sie stillen.

Bei neugeborenen Babys von Müttern, die Seroquel Prolong im letzten Trimenon (letzte drei Monate der Schwangerschaft) einnahmen, können folgende Symptome, die möglicherweise Entzugssymptome sind, auftreten: Zittern, Muskelsteifheit und/oder -schwäche, Schläfrigkeit, Ruhelosigkeit, Atembeschwerden und Schwierigkeiten beim Stillen. Wenn Ihr Baby eines dieser Symptome entwickelt, sollten Sie Ihren Arzt konsultieren.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Ihre Tabletten können Sie schläfrig machen. Führen Sie kein Fahrzeug und bedienen Sie keine Werkzeuge oder Maschinen, solange Sie Ihre individuelle Reaktion auf die Tabletten nicht kennen.

Seroquel Prolong enthält Lactose

Seroquel Prolong enthält Lactose, eine Zuckerart. Bitte nehmen Sie Seroquel daher erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

Auswirkungen auf Untersuchungen zu Arzneimitteln im Urin

Wenn bei Ihnen eine Urinuntersuchung auf Arzneimittel durchgeführt wird, kann die Einnahme von Seroquel Prolong bei Verwendung bestimmter Testmethoden positive Ergebnisse für Methadon oder bestimmte Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen, die trizyklische Antidepressiva (TZA) genannt werden, zur Folge haben, auch wenn Sie Methadon oder TZA nicht einnehmen. In diesem Fall kann ein gezielterer Test durchgeführt werden.

3. Wie ist Seroquel Prolong einzunehmen?

Nehmen Sie Seroquel Prolong immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie sich nicht sicher sind. Ihr Arzt wird über Ihre Anfangsdosis entscheiden. Die Erhaltungsdosis (tägliche Dosis) ist von Ihrer Erkrankung und Ihrem Bedarf abhängig. Sie liegt üblicherweise zwischen 150 mg und 800 mg.

- Nehmen Sie die Ihnen verordnete Anzahl Tabletten 1-mal täglich ein.
- Die Tabletten dürfen nicht zerteilt, zerkaut oder zerkleinert werden.
- Schlucken Sie Ihre Tabletten im Ganzen mit einem Glas Wasser.
- Nehmen Sie die Tabletten nicht zu den Mahlzeiten ein (die Einnahme sollte mindestens eine Stunde vor einer Mahlzeit oder vor dem Schlafengehen erfolgen. Ihr Arzt wird Ihnen sagen, wann die Einnahme erfolgen soll).
- Trinken Sie keinen Grapefruitsaft, während Sie Seroquel Prolong einnehmen. Dies könnte die Wirkung des Arzneimittels beeinflussen.
- Beenden Sie die Einnahme der Tabletten nicht, auch nicht, wenn Sie sich besser fühlen, außer auf Anraten Ihres Arztes.

Leberprobleme

Wenn Sie Leberprobleme haben, ändert Ihr Arzt möglicherweise Ihre Dosis.

Ältere Patienten

Wenn Sie älter sind, ändert Ihr Arzt möglicherweise Ihre Dosis.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Seroquel Prolong sollte von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden.

Wenn Sie eine größere Menge von Seroquel Prolong eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie eine größere Menge von Seroquel Prolong eingenommen haben, als von Ihrem Arzt verordnet wurde, können Sie sich schläfrig und schwindelig fühlen und bei Ihnen können unregelmäßige Herzschläge auftreten. Wenden Sie sich bitte unverzüglich an Ihren Arzt oder das nächstgelegene Krankenhaus. Bitte nehmen Sie die Seroquel-Prolong-Tabletten mit.

Wenn Sie die Einnahme von Seroquel Prolong vergessen haben

Sollten Sie die Einnahme einer Dosis vergessen haben, nehmen Sie diese ein, sobald Sie es bemerken. Wenn es schon fast Zeit für die Einnahme der nächsten Dosis ist, dann warten Sie so lange. Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, um die vergessene Tabletteneinnahme nachzuholen.

Wenn Sie die Einnahme von Seroquel Prolong abbrechen

Wenn Sie die Einnahme von Seroquel Prolong plötzlich abbrechen, kann es sein, dass Sie nicht schlafen können (Insomnie) oder Ihnen ist schlecht (Übelkeit) oder Sie können an Kopfschmerzen, Durchfall, Erbrechen, Schwindel oder Gereiztheit leiden. Ihr Arzt wird Ihnen unter Umständen empfehlen, die Dosis schrittweise zu reduzieren, bevor die Behandlung beendet wird.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann Seroquel Prolong Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Schwindel (kann zu Stürzen führen), Kopfschmerzen, Mundtrockenheit
- Schläfrigkeit (sie kann vergehen, wenn Sie Seroquel länger einnehmen) (kann zu Stürzen führen)
- Absetzsymptome (d. h. Beschwerden, die auftreten, wenn Sie die Einnahme von Seroquel beenden) beinhalten Schlaflosigkeit (Insomnie), Übelkeit, Kopfschmerzen, Durchfall, Erbrechen, Schwindel und Gereiztheit. Schrittweises Absetzen über einen Zeitraum von mindestens 1 bis 2 Wochen ist ratsam.
- Gewichtszunahme
- ungewöhnliche Muskelbewegungen. Dies beinhaltet Schwierigkeiten zu Beginn einer Bewegung, Zittern und Gefühl der Ruhelosigkeit oder Steifheit der Muskulatur ohne Schmerzen.
- Änderungen bestimmter Blutfettwerte (Triglyceride und Gesamtcholesterin)

Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- erhöhter Herzschlag
- ein Gefühl von Herzklopfen, Herzrasen oder Herzstolpern
- Verstopfung, Magenbeschwerden (Verdauungsstörungen)
- Schwächegefühl
- Anschwellen von Armen oder Beinen
- niedriger Blutdruck, wenn Sie aufstehen. Dies kann zu Schwindel oder Ohnmacht führen (kann zu Stürzen führen).
- erhöhte Blutzuckerwerte
- verschwommenes Sehen
- ungewöhnliche Träume und Albträume
- vermehrtes Hungergefühl
- Gefühl der Gereiztheit

- Schwierigkeiten beim Sprechen und mit der Sprache
- Gedanken sich das Leben zu nehmen und eine Verschlimmerung Ihrer Depression
- Kurzatmigkeit
- Erbrechen (hauptsächlich bei älteren Patienten)
- Fieber
- Veränderung der Menge an Schilddrüsenhormonen in Ihrem Blut
- Verminderung der Anzahl bestimmter Blutzellen
- Anstieg der Leberenzymwerte gemessen in Ihrem Blut
- Anstieg der Menge des Hormons Prolaktin im Blut. Der Anstieg des Hormons Prolaktin kann in seltenen Fällen zu folgenden Nebenwirkungen führen:
 - Bei Männern und Frauen schwellen die Brüste an, und es kommt unerwartet zu Milchproduktion in den Brüsten.
 - Frauen haben keine monatliche Regelblutung oder unregelmäßige Regelblutungen.

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Krampfanfälle
- Überempfindlichkeitsreaktionen, die Blasenbildung, Schwellungen der Haut und Schwellungen im Mundbereich umfassen können
- unangenehme Empfindungen in den Beinen (das so genannte Restless Legs Syndrom)
- Schluckschwierigkeiten
- unkontrollierbare Bewegungen, hauptsächlich Ihres Gesichtes oder der Zunge
- Potenzstörungen
- Zuckerkrankheit (Diabetes)
- Veränderung der elektrischen Aktivität des Herzens, sichtbar im EKG (QT-Verlängerung)
- langsamere Herzfrequenz als normal, die zu Beginn der Behandlung auftreten kann und mit niedrigem Blutdruck und Ohnmacht einhergeht
- Schwierigkeiten beim Wasserlassen
- Ohnmacht (kann zu Stürzen führen)
- verstopfte Nase
- Verminderung der Anzahl an roten Blutzellen
- Verminderung des Natriumgehaltes im Blut

Seltene Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen):

- eine Kombination aus hoher Körpertemperatur (Fieber), Schwitzen, Muskelsteifheit, Gefühl starker Benommenheit oder Ohnmacht (eine Erkrankung, die als „malignes neuroleptisches Syndrom“ bezeichnet wird)
- gelbliche Verfärbung von Haut und Augen (Gelbsucht)
- Leberentzündung (Hepatitis)
- lang anhaltende und schmerzhaftere Erektion (Priapismus)
- Anschwellen der Brüste und unerwartete Milchproduktion in den Brüsten (Galaktorrhö)
- Menstruationsstörungen
- Blutgerinnsel in den Venen, vor allem in den Beinen (mit Schwellungen, Schmerzen und Rötungen der Beine), die möglicherweise über die Blutbahn in die Lunge gelangen und dort Brustschmerzen sowie Schwierigkeiten beim Atmen verursachen können. Wenn Sie eine dieser Beschwerden bei sich beobachten, holen Sie bitte unverzüglich ärztlichen Rat ein.
- Gehen, Sprechen, Essen oder andere Aktivitäten, während Sie schlafen
- verminderte Körpertemperatur (Hypothermie)
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse
- eine Erkrankung (so genanntes „metabolisches Syndrom“), bei der eine Kombination aus drei oder mehr der folgenden Veränderungen auftreten kann: Zunahme von Fetteinlagerungen im Bauchbereich, Verringerung des Blutwertes von „gutem Cholesterin“ (HDL-Cholesterin), Anstieg bestimmter Blutfettwerte, genannt Triglyceride, hoher Blutdruck und Anstieg Ihres Blutzuckerwertes

- eine Kombination aus Fieber, grippeähnlichen Symptomen, Halsschmerzen oder einer anderen Infektion mit einer sehr verringerten Anzahl an weißen Blutzellen, eine Erkrankung, die als Agranulozytose bezeichnet wird.
- Darmverschluss
- Anstieg der Kreatinphosphokinase im Blut (eine Substanz, die in den Muskeln vorkommt)

Sehr seltene Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen):

- starker Hautausschlag, Blasen oder rote Flecken auf der Haut
- schwere Überempfindlichkeitsreaktion (so genannte Anaphylaxie), die eine erschwerte Atmung oder einen Schock auslösen kann
- schnelles Anschwellen der Haut, üblicherweise im Bereich der Augen, Lippen und des Halses (Angioödem)
- schwerwiegende blasenbildende Hauterkrankung im Bereich von Mund, Augen und Genitalien („Stevens-Johnson-Syndrom“)
- unangemessene Ausschüttung eines Hormons, das das Urinvolumen kontrolliert
- Zersetzen von Muskelfasern und Muskelschmerzen (Rhabdomyolyse)
- Verschlechterung einer bestehenden Zuckerkrankheit

Nicht bekannte Nebenwirkungen (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

- Hautausschlag mit unregelmäßigen roten Flecken (Erythema multiforme)
- Schwere, plötzliche allergische Reaktion mit Symptomen wie Fieber und Blasenbildung auf der Haut und Abschälen der Haut (Toxische epidermale Nekrolyse)
- Entzugssymptome können bei neugeborenen Babys auftreten, deren Mütter Seroquel während der Schwangerschaft einnahmen.

Die Gruppe von Arzneimitteln, zu der Seroquel Prolong gehört, kann Herzrhythmusstörungen verursachen, die erheblich sein können und in schwerwiegenden Fällen tödlich verlaufen.

Manche der Nebenwirkungen können nur erkannt werden, wenn ein Bluttest durchgeführt wird. Dazu gehören Änderungen bestimmter Blutfettwerte (Triglyceride und Gesamtcholesterin) oder des Blutzuckerwertes, Veränderungen der Menge an Schilddrüsenhormonen in Ihrem Blut, erhöhte Leberenzymwerte, eine Verminderung der Anzahl bestimmter Blutzellen, Verminderung der Anzahl an roten Blutzellen, Anstieg der Kreatinphosphokinase im Blut (eine Substanz, die in den Muskeln vorkommt), Verminderung des Natriumgehaltes im Blut und ein Anstieg der Menge des Hormons Prolaktin im Blut. Der Anstieg des Hormons Prolaktin kann in seltenen Fällen zu folgenden Nebenwirkungen führen:

- Bei Männern und Frauen schwellen die Brüste an, und es kommt unerwartet zu Milchproduktion in den Brüsten.
- Frauen haben keine monatliche Regelblutung oder unregelmäßige Regelblutungen.

Ihr Arzt wird Sie auffordern, von Zeit zu Zeit Bluttests durchführen zu lassen.

Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen

Die gleichen Nebenwirkungen, die bei Erwachsenen auftreten können, können auch bei Kindern und Jugendlichen auftreten.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden häufiger oder ausschließlich bei Kindern und Jugendlichen beobachtet:

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Zunahme der Menge des Hormons Prolaktin im Blut. Der Anstieg des Hormons Prolaktin kann in seltenen Fällen zu folgenden Nebenwirkungen führen:

- Bei Jungen und Mädchen schwellen die Brüste an, und es kommt unerwartet zu Milchproduktion in den Brüsten.
- Mädchen haben keine monatliche Regelblutung oder unregelmäßige Regelblutungen.
- gesteigerter Appetit
- Erbrechen
- ungewöhnliche Muskelbewegungen. Dies beinhaltet Schwierigkeiten zu Beginn einer Bewegung, Zittern und Gefühl der Ruhelosigkeit oder Steifheit der Muskulatur ohne Schmerzen.
- Erhöhung des Blutdrucks

Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Schwächegefühl, Ohnmacht (kann zu Stürzen führen)
- verstopfte Nase
- Gefühl der Reizbarkeit

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Seroquel Prolong aufzubewahren?

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
- Sie dürfen Seroquel Prolong nach dem auf dem Behältnis und dem Umkarton nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.
- Für Seroquel Prolong sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.
- Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Seroquel Prolong enthält

- Der Wirkstoff ist: Quetiapin. Seroquel Prolong Retardtabletten enthalten 50 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg oder 400 mg Quetiapin (als Quetiapinhemifumarat).
- Die sonstigen Bestandteile sind:

Tablettenkern: mikrokristalline Cellulose, Natriumcitrat 2 H₂O, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Hypromellose.

Tablettenüberzug: Hypromellose, Macrogol 400, Titandioxid (E 171). Die 50 mg, 200 mg und 300 mg Retardtabletten enthalten Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172) und die 50 mg Retardtabletten dazu Eisen(III)-oxid (E 172).

Wie Seroquel Prolong aussieht und Inhalt der Packung

Alle Retardtabletten sind kapselförmig und mit XR und der Stärke geprägt. Die 50 mg Retardtabletten sind pfirsichfarben; die 150 mg Retardtabletten sind weiß; die 200 mg Retardtabletten sind gelb; die 300 mg Retardtabletten sind hellgelb und die 400 mg Retardtabletten sind weiß.

Packungsgrößen mit 10, 30, 50, 60 und 100 Tabletten sind zugelassen. Es sind möglicherweise nicht alle Packungsgrößen erhältlich.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

[ist national auszufüllen]

{Name und Anschrift}

<{Tel.:}>

<{Fax.:}>

<{ E-Mail:}>

Dieses Arzneimittel ist in den Mitgliedsstaaten des Europäischen Wirtschaftsraumes (EWR) unter den folgenden Bezeichnungen zugelassen:

LAND	HANDELSNAME
Österreich	Seroquel XR
Belgien	Seroquel XR
Zypern	Seroquel XR
Tschechische Republik	Seroquel Prolong
Dänemark	Seroquel Prolong
Estland	Seroquel XR
Finnland	Seroquel Prolong
Frankreich	Xeroquel LP
Deutschland	Seroquel Prolong 50 mg Retardtabletten, Seroquel Prolong 150 mg Retardtabletten, Seroquel Prolong 200 mg Retardtabletten, Seroquel Prolong 300 mg Retardtabletten, Seroquel Prolong 400 mg Retardtabletten
Griechenland	Seroquel XR
Ungarn	Seroquel XR
Island	Seroquel Prolong
Irland	Seroquel XR
Italien	Seroquel compresse a rilascio prolungato
Lettland	Seroquel XR
Litauen	Seroquel XR
Luxemburg	Seroquel XR
Malta	Seroquel XR
Niederlande	Seroquel XR
Norwegen	Seroquel Depot
Portugal	Seroquel SR
Rumänien	Seroquel XR
Slowakische Republik	Seroquel XR
Slowenien	Seroquel SR
Spanien	Seroquel Prolong
Schweden	Seroquel Depot
Vereinigtes	Seroquel XL

Königreich

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM.JJJJ}.