

ANHANG I

**VERZEICHNIS DER BEZEICHNUNGEN, DARREICHUNGSFORM, STÄRKEN, ART DER
ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS,
DER INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN IN DEN
MITGLIEDSTAATEN**

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasiebezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
AT – Österreich	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Wien Austria	Seroquel XR 50 mg – Retardtabletten	50 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
AT - Österreich	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Wien Austria	Seroquel XR 150 mg – Retardtabletten	150 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
AT - Österreich	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Wien Austria	Seroquel XR 200 mg – Retardtabletten	200 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
AT - Österreich	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Wien Austria	Seroquel XR 300 mg – Retardtabletten	300 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
AT - Österreich	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Wien Austria	Seroquel XR 400 mg – Retardtabletten	400 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
BE - Belgien	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgium	Seroquel XR 50 mg Retardtablettes	50 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
BE - Belgien	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgium	Seroquel XR 150 mg Retardtablettes	150 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
BE - Belgien	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgium	Seroquel XR 200 mg Retardtablettes	200 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasiebezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
BE - Belgien	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgium	Seroquel XR 300 mg Retardtablettes	300 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
BE - Belgien	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgium	Seroquel XR 400 mg Retardtablettes	400 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
CY - Zypern	AstraZeneca UK Limited, Silk Road Business Park, Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA, United Kingdom	Seroquel XR 50 mg Retardtablettes	50 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
CY - Zypern	AstraZeneca UK Limited, Silk Road Business Park, Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA, United Kingdom	Seroquel XR 200 mg Retardtablettes	200 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
CY - Zypern	AstraZeneca UK Limited, Silk Road Business Park, Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA, United Kingdom	Seroquel XR 300 mg Retardtablettes	300 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
CY - Zypern	AstraZeneca UK Limited, Silk Road Business Park, Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA, United Kingdom	Seroquel XR 400 mg Retardtablettes	400 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
DE - Deutschland	AstraZeneca GmbH, Tinsdaler Weg 183, 22880 Wedel, Germany	Seroquel Prolong 50 mg Retardtabletten	50 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasiebezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
DE - Deutschland	AstraZeneca GmbH, Tinsdaler Weg 183, 22880 Wedel, Germany	Seroquel Prolong 150 mg Retardtabletten	150 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
DE - Deutschland	AstraZeneca GmbH, Tinsdaler Weg 183, 22880 Wedel, Germany	Seroquel Prolong 200 mg Retardtabletten	200 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
DE - Deutschland	AstraZeneca GmbH, Tinsdaler Weg 183, 22880 Wedel, Germany	Seroquel Prolong 300 mg Retardtabletten	300 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
DE - Deutschland	AstraZeneca GmbH, Tinsdaler Weg 183, 22880 Wedel, Germany	Seroquel Prolong 400 mg Retardtabletten	400 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
DK - Dänemark	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Denmark	Seroquel Prolong 50 mg Retardtablettes	50 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
DK - Dänemark	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Denmark	Seroquel Prolong 150 mg Retardtablettes	150 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
DK - Dänemark	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Denmark	Seroquel Prolong 200 mg Retardtablettes	200 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
DK - Dänemark	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Denmark	Seroquel Prolong 300 mg Retardtablettes	300 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasiebezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
DK - Dänemark	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Denmark	Seroquel Prolong 400 mg Retardtablettes	400 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
EL - Griechenland	AstraZeneca S.A. 4 Theotokopoulou & Astronafton 151 25 Maroussi, Athens Greece	Seroquel XR 50 mg	50 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
EL - Griechenland	AstraZeneca S.A. 4 Theotokopoulou & Astronafton 151 25 Maroussi, Athens Greece	Seroquel XR 150 mg	150 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
EL - Griechenland	AstraZeneca S.A. 4 Theotokopoulou & Astronafton 151 25 Maroussi, Athens Greece	Seroquel XR 200 mg	200 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
EL - Griechenland	AstraZeneca S.A. 4 Theotokopoulou & Astronafton 151 25 Maroussi, Athens Greece	Seroquel XR 300 mg	300 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
EL - Griechenland	AstraZeneca S.A. 4 Theotokopoulou & Astronafton 151 25 Maroussi, Athens Greece	Seroquel XR 400 mg	400 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasiebezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
ES- Spanien	AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. C/ Serrano Galvache, 56 – Edificio Roble 28033 Madrid Spain	Seroquel Prolong 50 mg comprimidos de liberación prolongada	50 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
ES- Spanien	AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. C/ Serrano Galvache, 56 – Edificio Roble 28033 Madrid Spain	Seroquel Prolong 150 mg comprimidos de liberación prolongada	150 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
ES- Spanien	AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. C/ Serrano Galvache, 56 – Edificio Roble 28033 Madrid Spain	Seroquel Prolong 200 mg comprimidos de liberación prolongada	200 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
ES- Spanien	AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. C/ Serrano Galvache, 56 – Edificio Roble 28033 Madrid Spain	Seroquel Prolong 300 mg comprimidos de liberación prolongada	300 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
ES- Spanien	AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. C/ Serrano Galvache, 56 – Edificio Roble 28033 Madrid Spain	Seroquel Prolong 400 mg comprimidos de liberación prolongada	400 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasiebezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
FI - Finnland	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Finland	Seroquel Prolong 50 mg depottabletti	50 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
FI - Finnland	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Finland	Seroquel Prolong 150 mg depottabletti	150 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
FI - Finnland	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Finland	Seroquel Prolong 200 mg depottabletti	200 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
FI - Finnland	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Finland	Seroquel Prolong 300 mg depottabletti	300 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
FI - Finnland	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Finland	Seroquel Prolong 400 mg depottabletti	400 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
IS - Island	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Denmark	Seroquel Prolong	50 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
IS - Island	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Denmark	Seroquel Prolong	150 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
IS - Island	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Denmark	Seroquel Prolong	200 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasiebezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
IS - Island	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Denmark	Seroquel Prolong	300 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
IS - Island	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Denmark	Seroquel Prolong	400 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
IE - Irland	AstraZeneca UK Ltd 600 Capability Green Luton LU1 3LU United Kingdom	Seroquel XR 50 mg Retardtablettes	50 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
IE - Irland	AstraZeneca UK Ltd 600 Capability Green Luton LU1 3LU United Kingdom	Seroquel XR 150 mg Retardtablettes	150 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
IE - Irland	AstraZeneca UK Ltd 600 Capability Green Luton LU1 3LU United Kingdom	Seroquel XR 200 mg Retardtablettes	200 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
IE - Irland	AstraZeneca UK Ltd 600 Capability Green Luton LU1 3LU United Kingdom	Seroquel XR 300 mg Retardtablettes	300 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
IE - Irland	AstraZeneca UK Ltd 600 Capability Green Luton LU1 3LU United Kingdom	Seroquel XR 400 mg Retardtablettes	400 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
LU - Luxemburg	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgium	Seroquel XR 50 mg Retardtablettes	50 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasiebezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
LU - Luxemburg	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgium	Seroquel XR 150 mg Retardtablettes	150 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
LU - Luxemburg	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgium	Seroquel XR 200 mg Retardtablettes	200 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
LU - Luxemburg	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgium	Seroquel XR 300 mg Retardtablettes	300 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
LU - Luxemburg	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgium	Seroquel XR 400 mg Retardtablettes	400 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
MT - Malta	AstraZeneca UK Ltd Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Seroquel XR 50 mg Retardtablettes	50 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
MT - Malta	AstraZeneca UK Ltd Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Seroquel XR 150 mg Retardtablettes	150 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
MT - Malta	AstraZeneca UK Ltd Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Seroquel XR 200 mg Retardtablettes	200 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasiebezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
MT - Malta	AstraZeneca UK Ltd Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Seroquel XR 300 mg Retardtablettes	300 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
MT - Malta	AstraZeneca UK Ltd Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Seroquel XR 400 mg Retardtablettes	400 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
NL - Niederlande	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE Zoetermeer The Netherlands	Seroquel XR 50 mg Retardtablettes	50 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
NL - Niederlande	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE Zoetermeer The Netherlands	Seroquel XR 150 mg Retardtablettes	150 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
NL - Niederlande	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE Zoetermeer The Netherlands	Seroquel XR 200 mg Retardtablettes	200 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
NL - Niederlande	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE Zoetermeer The Netherlands	Seroquel XR 300 mg Retardtablettes	300 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
NL - Niederlande	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE Zoetermeer The Netherlands	Seroquel XR 400 mg Retardtablettes	400 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasiebezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
NO-Norwegen	AstraZeneca AS, Hoffsveien 70B, (PO Box 200), 0319 Oslo, Norway	Seroquel Depot 50 mg depottabletter	50 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
NO-Norwegen	AstraZeneca AS, Hoffsveien 70B, (PO Box 200), 0319 Oslo, Norway	Seroquel Depot 150 mg depottabletter	150 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
NO-Norwegen	AstraZeneca AS, Hoffsveien 70B, (PO Box 200), 0319 Oslo, Norway	Seroquel Depot 200 mg depottabletter	200 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
NO-Norwegen	AstraZeneca AS, Hoffsveien 70B, (PO Box 200), 0319 Oslo, Norway	Seroquel Depot 300 mg depottabletter	300 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
NO-Norwegen	AstraZeneca AS, Hoffsveien 70B, (PO Box 200), 0319 Oslo, Norway	Seroquel Depot 400 mg depottabletter	400 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
PL - Polen	AstraZeneca UK Limited, 15 Stanhope Gate, London W1K 1LN, UK	Seroquel XR	50 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
PL - Polen	AstraZeneca UK Limited, 15 Stanhope Gate, London W1K 1LN, UK	Seroquel XR	150 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasiebezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
PL - Polen	AstraZeneca UK Limited, 15 Stanhope Gate, London W1K 1LN, UK	Seroquel XR	200 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
PL - Polen	AstraZeneca UK Limited, 15 Stanhope Gate, London W1K 1LN, UK	Seroquel XR	300 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
PL - Polen	AstraZeneca UK Limited, 15 Stanhope Gate, London W1K 1LN, UK	Seroquel XR	400 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
PT - Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7 Valejas 2745-663 Barcarena Portugal	Seroquel SR	50 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
PT - Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7 Valejas 2745-663 Barcarena Portugal	Seroquel SR	150 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
PT - Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7 Valejas 2745-663 Barcarena Portugal	Seroquel SR	200 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasiebezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
PT - Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7 Valejas 2745-663 Barcarena Portugal	Seroquel SR	300 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
PT - Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7 Valejas 2745-663 Barcarena Portugal	Seroquel SR	400 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
SE - Schweden	AstraZeneca AB AstraZeneca Sverige SE-151 85 Södertälje Sweden	Seroquel Depot 50 mg depottabletter	50 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
SE - Schweden	AstraZeneca AB AstraZeneca Sverige SE-151 85 Södertälje Sweden	Seroquel Depot 150 mg depottabletter	150 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
SE - Schweden	AstraZeneca AB AstraZeneca Sverige SE-151 85 Södertälje Sweden	Seroquel Depot 200 mg depottabletter	200 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
SE - Schweden	AstraZeneca AB AstraZeneca Sverige SE-151 85 Södertälje Sweden	Seroquel Depot 300 mg depottabletter	300 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
SE - Schweden	AstraZeneca AB AstraZeneca Sverige SE-151 85 Södertälje Sweden	Seroquel Depot 400 mg depottabletter	400 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen

ANHANG II

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND BEGRÜNDUNG DER EMEA FÜR DIE ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS UND DER PACKUNGSBEILAGE

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN

KOMPLETTE ZUSAMMENFASSUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN BEURTEILUNG VON SEROQUEL XR UND DAMIT VERBUNDENEN BEZEICHNUNGEN (siehe Anhang I)

Quetiapin ist ein atypisches Antipsychotikum, das zusammen mit seinem aktiven Metaboliten Norquetiapin mit mehreren Neurotransmitterrezeptoren interagiert. Der genaue Wirkmechanismus von Quetiapin ist wie bei anderen Antipsychotika unbekannt, aber die Kombination des Rezeptorantagonismus mit höherer Selektivität für Serotonin 5HT₂ – verglichen mit Dopamin-D₂-Rezeptoren – ist möglicherweise für seine psychotrope Aktivität und seine stimmungsstabilisierenden Eigenschaften mitverantwortlich.

Seroquel (Quetiapinfumarat), Retardtabletten (XR) in der Stärke von 50 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg und 400 mg, ist in der Europäischen Union über das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und das dezentralisierte Verfahren für die folgenden Anwendungsgebiete zugelassen:

- Behandlung von Schizophrenie, einschließlich der Rückfallprävention bei mit Seroquel XR stabil eingestellten schizophrenen Patienten;
- Behandlung von mittelgradigen bis schweren manischen Episoden innerhalb der bipolaren Erkrankung;
- Behandlung von Episoden der Major Depression innerhalb der bipolaren Erkrankung;
- Rückfallprävention bei bipolaren Patienten, die in der manischen oder depressiven Episode auf die Quetiapin-Behandlung angesprochen haben.

Ein von dem Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH), Astra Zeneca AB, über das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung (MRP) eingereichter Antrag auf eine Typ-II-Änderung der Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Seroquel XR (NL/H/156/08-011/II/058) zur Einbeziehung der Behandlung rezidivierender Episoden bei Patienten mit MDD (Major Depressive Disorders) mit Ausnahme der Anwendung als Initialtherapie, wenn Patienten auf eine alternative Antidepressivumtherapie nicht ausreichend angesprochen haben, wurde am 15. Mai 2009 von allen beteiligten Mitgliedstaaten abgelehnt.

Am 22. Mai 2009 leitete der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen ein Befassungsverfahren nach Artikel 6 Absatz 13 der Verordnung (EG) Nr. 1084/2003 der Kommission ein und ersuchte den Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) zu prüfen, ob es angebracht ist, Seroquel XR in der Dosierung von 50-300 mg/Tag bei einer Population von MDD-Patienten mit Ausnahme der Anwendung als Initialtherapie einzusetzen, wenn die Patienten auf eine andere alternative Antidepressivumtherapie nicht ausreichend angesprochen haben.

Der CHMP bewertete erneut die von dem Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen im Rahmen der Typ-II-Änderung nach dem Verfahren der gegenseitigen Anerkennung eingereichten Daten und die von dem Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schriftlich und bei der mündlichen Anhörung während dieses Befassungsverfahrens übermittelten zusätzlichen Informationen.

Wirksamkeit

Sechs Monotherapie-Studien und zwei Add-on-Therapie-Studien wurden von dem Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegt.

In fünf placebokontrollierten Monotherapie-Studien (einschließlich einer Studie mit älteren Patienten) wurden die Wirkungen von Quetiapin bei nicht näher eingegrenzter MDD-Population aufgezeigt. Die beiden adjunktiven (Add-on-)Therapie-Studien zeigten bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf mindestens ein initial eingesetztes Antidepressivum statistisch und klinisch relevante Effekte für Quetiapin im Vergleich zu Placebo. In der Rezidivpräventionsstudie (Monotherapie) wurden Responder aus einer nicht näher eingegrenzten MDD-Population, aber nach 14 bis 26 Wochen Open-label-Therapie, anhaltender Behandlung mit Quetiapin oder Placebo für bis zu 52 Wochen randomisiert zugeordnet, und dabei ergaben sich signifikante und klinisch relevante Ergebnisse für aktive Behandlung.

Anhand der verfügbaren Daten und unter Bezugnahme auf die Konsultation bei der SAG-CNS (Scientific Advisory Group on Clinical Neuroscience – Wissenschaftliche Beratungsgruppe für klinische Neurowissenschaft) vertrat der CHMP die Meinung, dass die Wirksamkeit in dem von dem Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen beantragten Anwendungsgebiet, d. h. Monotherapie bei Patienten mit rezidivierenden Episoden von Major Depression, die auf alternative Antidepressiva nicht hinreichend angesprochen haben, in den durchgeführten Studien nicht ausdrücklich untersucht wurde. Die Zielpopulation wurde in den placebokontrollierten Monotherapiestudien nicht untersucht, und das potentielle bessere Sicherheitsprofil alternativer Antidepressiva schloss eine positive Balance zwischen Wirksamkeit und Sicherheit in der beanspruchten Indikation aus.

Nichtsdestoweniger wurde Folgendes festgestellt: Stützende indirekte Beweise zeigen, dass nach derzeitigem oder früherem Versagen (unzureichendes Ansprechen oder Unverträglichkeit) unter Verabreichung von ein oder zwei Antidepressiva mit einem Effekt gerechnet werden kann. Folglich wurde der potentielle Nutzen als Add-on-Therapie untersucht.

Zwischen der Kurzzeitwirksamkeit, die in zwei Add-on-Studien bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf Antidepressivum-Monotherapie als Initialtherapie nachgewiesen wurde, und dem bereits bekannten Sicherheitsprofil von Quetiapin bestand positive Balance. Ferner stimmte der CHMP trotz des anerkannten Mangels an Daten zur Langzeitwirksamkeit bei Add-on-Therapie der Extrapolation aus der Studie zur Monotherapie in der Rezidivprävention zu.

Der CHMP gelangte zu dem Schluss, dass bei Verwendung von Quetiapin als Add-on-Therapie für Episoden der Major Depression bei MDD-Patienten mit suboptimalem Ansprechen auf Antidepressiva-Monotherapie ein potentieller Nutzen besteht.

Sicherheit

Es wurde nachgewiesen, dass das Sicherheitsprofil bei der MDD-Population mit dem bei anderen Indikationen bereits bekannten Sicherheitsprofil von Quetiapin übereinstimmt.

Die Studien zu Kurzzeit-Monotherapie zeigten, dass die mit Quetiapin behandelten Patienten mehr Nebenwirkungen und höhere Abbruchraten aufgrund von Nebenwirkungen im Vergleich zu den mit aktiven Kontrollsubstanzen (selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer Duloxetine und Escitalopram) behandelten Patienten aufwiesen. Die unter Quetiapin am häufigsten festgestellten Nebenwirkungen waren Mundtrockenheit, Sedierung und Somnolenz, während Übelkeit und Kopfschmerzen häufiger bei den aktiven Kontrollsubstanzen festgestellt wurden.

Das komplette Sicherheitsprofil älterer Patienten ist mit dem jüngerer erwachsener Patienten vergleichbar; es wurde jedoch eine höhere Frequenz von Somnolenz, Benommenheit und extrapyramidalen Symptomen (EPS) beobachtet.

Es gibt keine mit aktiver Kontrollsubstanz behandelten Patienten für Langzeitsicherheitsdaten bei MDD, und die placebokontrollierten randomisierten Abbruchdaten sind aufgrund der im Laufe der Zeit verminderten Patientenzahl von begrenztem Wert. Nichtsdestoweniger stellte der CHMP fest, dass das Muster der Nebenwirkungen in der randomisierten Phase dieser Studie mit dem in den Kurzzeitstudien festgestellten Muster vergleichbar ist.

Der CHMP gelangte zu dem Schluss, dass das Sicherheitsprofil für Add-on-Therapie in Kurzzeitstudien mit der für Monotherapie nachgewiesenen Sicherheit vergleichbar ist. Der Ausschuss stimmte jedoch zu, dass Langzeitsicherheit bei Add-on-Therapie angesichts der potentiell großen Anzahl möglicher Kombinationen und der identifizierten potentiellen Bedenken im Hinblick auf Langzeitsicherheit (z. B. metabolische Veränderungen und EPS-bedingte Ereignisse) benötigt wird. Der CHMP stimmte zu, dass potentiellen Bedenken im Hinblick auf Langzeitsicherheit durch aktualisierte Warnhinweise in der Produktinformation und durch die Erfassung von Daten in bereits laufenden Sicherheitsstudien sowie in neuen Sicherheitsstudien nach Marktzulassung (PASS), die in den aktualisierten Risikomanagementplan einbezogen werden, Rechnung getragen werden könnte.

Ausgehend von dem vorstehend dargelegten Sachverhalt wird das Nutzen-Risiko-Verhältnis für Seroquel XR als Add-on-Therapie für Episoden der Major Depression bei Patienten mit MDD (Major Depressive Disorder), die suboptimal auf initiale Antidepressivum-Monotherapie angesprochen haben, vorbehaltlich der Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen als positiv beurteilt.

BEGRÜNDUNG FÜR DIE ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS UND DER PACKUNGSBEILAGE

In Erwägung folgender Gründe:

- Der Ausschuss prüfte das Verfahren gemäß Artikel 6 Absatz 13 der Verordnung (EG) Nr. 1084/2003 der Kommission für Seroquel XR und damit verbundene Bezeichnungen, das von dem Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eingeleitet wurde (siehe Anhang I).
- Der Ausschuss prüfte, ob es angebracht ist, Seroquel XR in der Stärke von 50-300 mg/Tag bei einer Patientenpopulation mit Major Depression mit Ausnahme der Anwendung als Initialtherapie einzusetzen, wenn Patienten unzureichend auf alternative Antidepressivumtherapie angesprochen haben.
- Der Ausschuss prüfte alle vorhandenen Daten, die zur Sicherheit und Wirksamkeit von Quetiapin eingereicht wurden.
- Der CHMP erkannte an, dass für die Add-on-Therapie relevante Effekte bei Patienten nachgewiesen wurden, die auf mindestens *eine* Antidepressivumtherapie nicht angesprochen haben. Obwohl Langzeitwirksamkeitsdaten fehlen, gelangte der Ausschuss zu dem Schluss, dass es vertretbar ist, Stabilisierungsdaten aus den Monotherapiestudien zu extrapolieren.
- Der CHMP gelangte ferner zu folgendem Schluss: Langzeitsicherheitsdaten fehlen zwar, aber potentiellen Bedenken im Hinblick auf Langzeitsicherheit (insbesondere metabolische Veränderungen, EPS-bedingte Ereignisse), einschließlich der potentiell möglichen Kombinationen von Quetiapin als Add-on-Therapie, könnte durch die Erfassung von Daten in den bereits laufenden Sicherheitsstudien sowie in neuen Sicherheitsstudien nach Marktzulassung, die in den aktualisierten Risikomanagementplan aufgenommen werden, hinreichend Rechnung getragen werden.
- Unter Bezugnahme auf die Prüfung des Sicherheitsprofils von Seroquel schloss der CHMP auf ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis für Seroquel als Add-on-Therapie für Episoden der Major Depression bei Patienten mit MDD (Major Depressive Disorder), die suboptimal auf initiale Antidepressivum-Monotherapie angesprochen haben.
- Der CHMP gelangte zu dem Schluss, dass die Produktinformation von Quetiapin den derzeitigen Mangel an Langzeitdaten von Quetiapin als Add-on-Therapie für Episoden der Major Depression bei Patienten mit MDD (Major Depressive Disorder), die suboptimal auf initiale Antidepressiva-Monotherapie angesprochen haben, widerspiegeln sollte, und empfahl deshalb die Änderungen der entsprechenden Abschnitte in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und der Packungsbeilage.

Der CHMP empfahl, die Änderung der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen, für die in Anhang III die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und die Packungsbeilage von Seroquel XR und damit verbundenen Bezeichnungen angegeben sind (siehe Anhang I), entsprechend den in Anhang IV angegebenen Bedingungen zu genehmigen.

ANHANG III
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
Wirkstoff: Quetiapin

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Die 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, inklusive Prävention gegen einen Rückfall bei stabilen Schizophreniepatienten, die bereits auf Seroquel Prolong eingestellt sind.
- Behandlung von bipolaren Störungen:
 - zur Behandlung von mäßigen bis schweren manischen Episoden bei bipolaren Störungen
 - zur Behandlung von schweren depressiven Episoden bei bipolaren Störungen
 - zur Prävention von Rückfällen bei Patienten mit bipolaren Störungen, deren manische oder depressive Episode auf Quetiapin angesprochen hat.

Behandlung depressiver Episoden (Episoden einer Major Depression) als Zusatztherapie bei Patienten, die unzureichend auf die Monotherapie mit einem Antidepressivum angesprochen haben (siehe Abschnitt 5.1). Vor Beginn der Behandlung sollte der behandelnde Arzt das Sicherheitsprofil von Seroquel Prolong abwägen (siehe Abschnitt 4.4).

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Für jede Indikation gibt es ein anderes Dosierungsschema. Es muss daher sichergestellt sein, dass Patienten eindeutige Hinweise zu der 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 1 Stunde vor einer Mahlzeit eingenommen werden. Zu Behandlungsbeginn beträgt die Tagesdosis 300 mg Quetiapin am 1. Tag und 600 mg Quetiapin am 2. Tag. Die empfohlene Tagesdosis beträgt 600 mg Quetiapin. In medizinisch begründeten Fällen kann die Tagesdosis jedoch auf 800 mg Quetiapin erhöht werden. Die Dosis sollte innerhalb des effektiven Dosisbereiches von 400 mg bis 800 mg Quetiapin pro Tag eingestellt werden, je nach Ansprechen des Patienten und der Verträglichkeit. Für die Erhaltungstherapie bei Schizophrenie ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Zur Behandlung depressiver Episoden bei bipolaren Störungen

Seroquel Prolong sollte vor dem Schlafengehen verabreicht werden. Die Tagesdosis für die ersten vier Behandlungstage ist: 50 mg Quetiapin (1. Tag), 100 mg Quetiapin (2. Tag), 200 mg Quetiapin (3. Tag) und 300 mg Quetiapin (4. Tag). Die empfohlene Tagesdosis ist 300 mg Quetiapin pro Tag. 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 verordnet werden, die Erfahrung in der Behandlung von bipolaren Störungen haben. Klinische Studien haben gezeigt, dass bei einzelnen Patienten bei Bedenken zur Verträglichkeit eine Verminderung der Dosis auf ein Minimum von 200 mg in Betracht gezogen werden könnte.

Zur Prävention von Rückfällen bei bipolaren Störungen

Zur Prävention von Rückfällen von manischen, gemischten oder depressiven Episoden bei bipolaren Störungen sollten Patienten, die auf Seroquel Prolong zur akuten Behandlung der bipolaren Störung angesprochen haben, die Behandlung mit gleicher Dosis, verabreicht vor dem Schlafengehen, fortsetzen. Die Seroquel Prolong Dosis kann je nach individuellem Ansprechen des Patienten und der Verträglichkeit zwischen 300 und 800 mg Quetiapin täglich liegen. Es ist wichtig, dass die niedrigste wirksame Dosis zur Erhaltungstherapie angewendet wird.

Zur Zusatztherapie von depressiven Episoden (Episoden einer Major Depression)

Seroquel Prolong sollte vor dem Schlafengehen verabreicht 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 und 300 mg Quetiapin täglich (mit Amitriptylin, Bupropion, Citalopram, Duloxetin, Escitalopram, Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin und Venlafaxin, siehe Abschnitt 5.1) und bei 50 mg Quetiapin täglich in Kurzzeitstudien zur Monotherapie. Bei höheren Dosen besteht ein erhöhtes Nebenwirkungsrisiko. Daher sollte der behandelnde Arzt sicherstellen, dass zur Therapie die niedrigste wirksame Dosis, beginnend mit 50 mg Quetiapin täglich, angewendet wird. Ob eine Erhöhung der Dosis von 150 auf 300 mg Quetiapin täglich notwendig ist, sollte für jeden Patienten individuell entschieden werden.

Umstellung von den Seroquel Filmdosetten (schnellfreisetzende Tabletten):

Für eine einfachere Dosierung können Patienten, die zurzeit mit mehrfachen Dosen der schnell-freisetzenden Seroquel Filmtabletten behandelt werden, auf Seroquel Prolong umgestellt werden. Die Tagesgesamtdosis ist äquivalent und wird 1-mal täglich eingenommen. Eine individuelle Dosisanpassung kann 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 jüngerer Patienten um 30 – 50 % niedriger. Bei älteren Patienten sollte die Anfangsdosis 50 mg Quetiapin pro Tag betragen. Je nach individuellem Ansprechen des Patienten und der Verträglichkeit kann die Dosis in Schritten von 50 mg Quetiapin pro Tag bis zum Erreichen einer wirksamen Dosis gesteigert werden.

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

Wirksamkeit und Unbedenklichkeit 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 Studien mit Seroquel 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 bekannten Leberfunktionsstörungen vor allem in der initialen Behandlungsphase mit Vorsicht angewendet werden. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sollte die Anfangsdosis 50 mg Quetiapin pro Tag betragen. Je nach individuellem Ansprechen des Patienten und der Verträglichkeit kann die Dosis in Schritten von 50 mg Quetiapin pro Tag bis zum Erreichen einer wirksamen Dosis gesteigert werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der sonstigen Bestandteile des 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 zur Behandlung von Schizophrenie, bipolaren Störungen und zur Zusatztherapie bei depressiven Episoden (Episoden einer Major Depression) indiziert ist, sollte beim einzelnen Patienten das Unbedenklichkeitsprofil individuell entsprechend der bei ihm gestellten Diagnose und der angewendeten Dosierung berücksichtigt werden.

Die Langzeitwirksamkeit und -unbedenklichkeit wurden bei Patienten mit depressiven Episoden (Episoden einer Major Depression) nicht in der Zusatztherapie ausgewertet, allerdings wurden Langzeitwirksamkeit und -unbedenklichkeit in der Monotherapie bei erwachsenen Patienten untersucht (siehe Abschnitt 5.1).

Kinder und Jugendliche (10 bis 17 Jahre)

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. Klinische Studien mit Seroquel haben gezeigt, dass zusätzlich zu dem bei Erwachsenen ermittelten Sicherheitsprofil (siehe Abschnitt 4.8) bestimmte unerwünschte Ereignisse bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu Erwachsenen mit einer größeren Häufigkeit auftreten (Appetitzunahme, erhöhtes Serumprolaktin und extrapyramidalmotorische Symptome). Es wurde zudem eine Nebenwirkung festgestellt, die sich in Studien mit Erwachsenen nicht gezeigt hat (Erhöhung des Blutdrucks). Bei Kindern und Jugendlichen wurden außerdem Veränderungen in Schilddrüsenfunktionstests beobachtet.

Zudem sind die langfristigen Auswirkungen der Behandlung mit Seroquel 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 oder einer bipolaren Manie mit Seroquel behandelt wurden, kam es unter Quetiapin im Vergleich zu Placebo zu einem vermehrten Auftreten extrapyramidalmotorischer Symptome (EPS, siehe Abschnitt 4.8).

Suizid/Suizidgedanken oder klinische Verschlechterung

Depressionen sind mit einem erhöhten Risiko für die Auslösung von Suizidgedanken, selbstschädigendem Verhalten und Suizid (Suizid-bezogene Ereignisse) verbunden. Dieses erhöhte Risiko besteht, bis es zu einer signifikanten Linderung der Symptome kommt. Da diese nicht unbedingt schon während der ersten Behandlungswochen auftritt, sollten die Patienten daher bis zum Eintritt einer Besserung engmaschig überwacht werden. Die bisherige klinische Erfahrung zeigt, dass das Suizidrisiko zu Beginn einer Behandlung ansteigen kann.

Zugleich 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 in Betracht ziehen.

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

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

Die Arzneimitteltherapie sollte mit einer engmaschigen Überwachung der Patienten, vor allem der Patienten mit hohem Suizidrisiko, insbesondere zu Beginn der Behandlung und nach Dosisanpassungen einhergehen. Patienten (und deren Betreuer) sind auf die Notwendigkeit einer Überwachung hinsichtlich jeder klinischen Verschlechterung, des Auftretens von suizidalem Verhalten oder Suizidgedanken und ungewöhnlicher Verhaltensänderungen hinzuweisen. Sie sollten unverzüglich ärztlichen Rat einholen, 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 im Vergleich zu Placebo erhöhtes Risiko für Suizid-bezogene Ereignisse beobachtet (3,0 % vs. 0 %). In klinischen Studien mit Patienten mit depressiven Episoden (Episoden einer Major Depression) betrug die Inzidenz der bei jungen erwachsenen Patienten (jünger als 25 Jahre) beobachteten Suizid-bezogenen Ereignisse 2,1 % (3/144) für Quetiapin und 1,3 % (1/75) für Placebo.

Extrapyramidalmotorische Symptome

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

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

Spätdyskinesie

Falls Anzeichen und Symptome einer Spätdyskinesie auftreten, sollte erwogen werden, die Dosis zu reduzieren oder Seroquel Prolong abzusetzen. 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 war mit Somnolenz und verwandten Symptomen wie Sedierung (siehe Abschnitt 4.8) assoziiert. In klinischen Prüfungen zur Behandlung von Patienten mit bipolaren Depressionen und depressiven Episoden (Episoden einer Major Depression) traten die Symptome normalerweise innerhalb der ersten 3 Behandlungstage auf und waren von leichter bis mittelschwerer Intensität. Patienten mit bipolarer Depression und Patienten mit depressiven Episoden (Episoden einer Major Depression), die unter Somnolenz mit schwerer Intensität leiden, sollten häufiger kontrolliert werden, mindestens für die ersten zwei Wochen nach Auftreten der Somnolenz oder bis sich die Symptome bessern bzw. bis ein Abbruch der Behandlung in Betracht gezogen wird.

Unter Therapie mit Quetiapin trat orthostatische Hypotonie und damit zusammenhängend Schwindel auf (siehe Abschnitt 4.8). Diese Wirkung tritt, ebenso wie Schläfrigkeit, normalerweise während der anfänglichen Dosistitration auf und könnte, 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.

Herz-Kreislauf-System

Seroquel Prolong sollte mit Vorsicht bei Patienten mit bekannten kardiovaskulären oder zerebrovaskulären Erkrankungen oder anderen Störungen, die für Hypotonie anfällig machen, angewendet werden. Quetiapin kann vor allem während der initialen Dosistitrationphase eine orthostatische Hypotonie auslösen, daher sollte in solchen Fällen eine Reduzierung der Dosis oder eine langsamere Dosisanpassung in Erwägung gezogen werden. Bei Patienten mit bestehenden kardiovaskulären Erkrankungen kann eine langsamere Dosisanpassung in Betracht gezogen werden.

Krampfanfälle

In kontrollierten klinischen Prüfungen gab es keinen Unterschied in der Inzidenz von Krampfanfällen zwischen mit Quetiapin oder mit Placebo behandelten Patienten. 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 ist mit der antipsychotischen Therapie einschließlich Quetiapin in Zusammenhang gebracht worden (siehe Abschnitt 4.8). Zu den klinischen Anzeichen gehören Hyperthermie, Bewusstseinsveränderungen, Muskelrigidität, autonome Instabilität und ein Anstieg der CPK-Werte. In derartigen Fällen sollte Seroquel Prolong abgesetzt und eine angemessene medizinische Behandlung eingeleitet werden.

Schwere Neutropenie

Über schwere Neutropenie (Neutrophilenzahl $< 0,5 \times 10^9/l$) wurde gelegentlich in klinischen Prüfungen mit Quetiapin berichtet. Die meisten Fälle von schwerer Neutropenie haben sich innerhalb der ersten Monate nach Beginn der Behandlung mit Quetiapin ereignet. Es gab keine erkennbare Abhängigkeit zur Dosis. In Anwendungsbeobachtungen nach Markteinführung gingen Leukopenien und/oder Neutropenien nach der Beendigung der Therapie mit Quetiapin zurück. Mögliche Risikofaktoren für Neutropenie sind eine vorbestehende niedrige Anzahl weißer Blutkörperchen (White Cell Count – WBC) und Medikamenten-induzierte Neutropenie in der Vorgeschichte. Quetiapin sollte Patienten mit einer Neutrophilenzahl von $< 1,0 \times 10^9/l$ nicht weiter verabreicht werden. Patienten sollten auf Zeichen und Symptome einer Infektion beobachtet werden und die Neutrophilenzahl sollte verfolgt werden (bis sie $1,5 \times 10^9/l$ übersteigt, siehe Abschnitt 5.1).

Wechselwirkungen

Siehe auch Abschnitt 4.5.

Bei gleichzeitiger Einnahme von Quetiapin und stark leberenzyminduzierenden Substanzen wie Carbamazepin oder Phenytoin wird die Plasmakonzentration von Quetiapin erheblich verringert, was die Wirksamkeit der Behandlung mit Quetiapin beeinflussen kann. Bei Patienten, die mit Arzneimitteln behandelt werden, die Leberenzyme induzieren, sollte die Behandlung mit Seroquel Prolong nur begonnen werden, wenn der behandelnde Arzt entscheidet, dass der mögliche Nutzen einer Behandlung mit Seroquel Prolong größer ist als das Risiko des Absetzens des leberenzyminduzierenden Arzneimittels. Es ist wichtig, dass jede Veränderung einer Behandlung mit einem leberenzyminduzierenden Arzneimittel ausschleichend erfolgt und dieses Arzneimittel, falls erforderlich, durch eine nicht leberenzyminduzierende Substanz (z. B. Natriumvalproat) ersetzt wird.

Gewicht

Bei Patienten, die mit Quetiapin behandelt wurden, wurde über Gewichtszunahme berichtet, die den üblichen Behandlungsrichtlinien für psychotische Erkrankungen entsprechend klinisch beobachtet 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. Dabei gab es einige tödliche Fälle (siehe Abschnitt 4.8). In einigen Fällen wurde eine vorangehende Zunahme des Körpergewichts berichtet, die möglicherweise als prädisponierender Faktor wirkt. Eine angemessene klinische Beobachtung in Übereinstimmung mit den üblichen Behandlungsrichtlinien für psychotische Erkrankungen ist ratsam. Bei Patienten, die mit antipsychotischen Arzneimitteln wie Quetiapin behandelt werden, sollte auf Zeichen und Symptome einer Hyperglykämie (zum Beispiel Polydipsie, Polyurie, Polyphagie und Schwäche) geachtet 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 in angemessener Weise klinisch behandelt werden.

Risiko für den Stoffwechsel

Angeichts der beobachteten Änderungen des Gewichts, des Blutzuckerspiegels (siehe Hyperglykämie) und, wie in klinischen Studien festgestellt, der Lipide, kann es bei einzelnen

Patienten möglicherweise zu Verschlechterungen des Stoffwechsel-Risikoprofils kommen, die in angemessener Weise klinisch behandelt werden sollten.

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 Quetiapindosen (siehe Abschnitt 4.8) und bei Überdosierung (siehe Abschnitt 4.9) berichtet.

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

Absetzen

Akute Entzugssymptome, wie Schlaflosigkeit, Übelkeit, Kopfschmerzen, Diarrhö, Erbrechen, Schwindel und Gereiztheit wurden nach einem abrupten Absetzen von Quetiapin beschrieben. Eine ausschleichende Behandlung über einen Zeitraum von mindestens 1 bis 2 Wochen wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.8).

Ältere Patienten mit Demenz-assoziiierter Psychose

Seroquel Prolong ist nicht für die Behandlung von Patienten mit Demenz-assoziiierter 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 Dreifache erhöhtes Risiko für unerwünschte zerebrovaskuläre Ereignisse beobachtet. Der Mechanismus, der zu dieser Risikoerhöhung führt, ist unbekannt. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass diese Wirkung auch bei der Anwendung anderer Antipsychotika oder bei anderen Patientengruppen auftritt. Seroquel sollte daher bei Patienten, die ein erhöhtes Schlaganfallrisiko haben, mit Vorsicht angewendet werden.

Eine Metaanalyse von atypischen Antipsychotika zeigte bei älteren Patienten mit einer Demenz-assoziierten Psychose ein erhöhtes Risiko von Todesfällen im Vergleich zur Placebogruppe. Bei zwei Placebo-kontrollierten Quetiapin-Studien in der gleichen Patientenpopulation (n=710; mittleres Alter: 83 Jahre; Range: 56-99 Jahre) mit einer Studiendauer von 10 Wochen 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 an einer Vielzahl von Ursachen, die den Erwartungen für diese Population entsprechen. Diese Daten konnten keinen kausalen Zusammenhang zwischen einer Behandlung mit Quetiapin und den Todesfällen bei älteren dementen Patienten belegen.

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.

Thromboembolie-Risiko

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 Seroquel Prolong identifiziert und Präventivmaßnahmen ergriffen werden.

Zusätzliche Information

Die Daten über die Anwendung von Quetiapin in Kombination mit Divalproex oder Lithium in akuten mäßigen bis schweren manischen Episoden sind begrenzt. Jedoch wurde die Kombinationstherapie gut toleriert (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

Da Quetiapin primär auf das Zentralnervensystem wirkt, sollte Seroquel Prolong mit Vorsicht in Kombination mit anderen zentralwirksamen Arzneimitteln und Alkohol angewendet werden.

Der Metabolismus von Quetiapin erfolgt über das Cytochrom-P-450(CYP)-System, das vorrangig beteiligte Enzym ist CYP3A4. In einer Interaktionsstudie mit Ketoconazol, einem CYP3A4-Inhibitor, die an gesunden Probanden durchgeführt wurde, bewirkte die gleichzeitige Anwendung von Quetiapin (Dosierung: 25 mg) eine 5 - 8fache Zunahme der AUC des Quetiapins. Aufgrund dieser Ergebnisse ist die gleichzeitige Anwendung von Quetiapin und CYP3A4-Inhibitoren kontraindiziert. Außerdem wird empfohlen, während der Therapie mit Quetiapin keinen Grapefruitsaft zu konsumieren.

In einer Pharmakokinetikstudie, in der die Patienten mehrfach vor und während der Behandlung mit Carbamazepin (das als leberenzyminduzierend bekannt ist) Quetiapin erhielten, führte die gleichzeitige Gabe von Carbamazepin zu einem signifikanten Anstieg der Quetiapin clearance. Dieser Anstieg der Clearance reduzierte die systemische Exposition gegenüber Quetiapin (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 Seroquel Prolong beeinflussen kann.

Die gleichzeitige Anwendung von Quetiapin und Phenytoin (eine weitere Substanz, die mikrosomale Enzyme induziert) führte zu einem Anstieg der Quetiapin clearance um ca. 450 %. Bei Patienten, die mit Arzneimitteln behandelt werden, die Leberenzyme induzieren, sollte die Behandlung mit Seroquel Prolong nur begonnen werden, wenn der behandelnde Arzt entscheidet, dass der mögliche Nutzen einer Behandlung mit Seroquel Prolong größer ist als das Risiko des Absetzens des leberenzyminduzierenden Arzneimittels. Es ist wichtig, dass jede Veränderung einer Behandlung mit einem leberenzyminduzierenden Arzneimittel ausschleichend erfolgt und dieses Arzneimittel, falls erforderlich, durch eine nicht leberenzyminduzierende Substanz (z. B. Natriumvalproat) ersetzt wird (siehe Abschnitt 4.4).

Nach gleichzeitiger Gabe der Antidepressiva Imipramin (das als CYP2D6-Hemmer bekannt ist) oder Fluoxetin (das als CYP3A4- und CYP2D6-Hemmer bekannt ist) war die Pharmakokinetik von Quetiapin 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 %.

Nach gleichzeitiger Gabe von Cimetidin war die Pharmakokinetik von Quetiapin nicht verändert.

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

Die Pharmakokinetik von Natriumvalproat und Quetiapin wurde bei gleichzeitiger Gabe nicht in klinisch relevantem Ausmaß verändert.

Studien zu Wechselwirkungen mit allgemein verwendeten Arzneimitteln zur Behandlung von Herz-Kreislauf-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 QTc-Intervalls führen.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Quetiapin in der Schwangerschaft beim Menschen sind nicht belegt. Tierexperimentelle Untersuchungen ergaben bisher keine Hinweise auf schädigende Wirkungen, wobei mögliche Wirkungen auf das fötale Auge nicht untersucht wurden. Seroquel Prolong sollte daher in der Schwangerschaft nur dann angewendet werden, wenn der Nutzen die möglichen Risiken rechtfertigt. Neonatale Entzugssymptome wurden nach Schwangerschaften, in denen Quetiapin angewendet wurde, beobachtet.

Es ist nicht bekannt, in welchem Ausmaß Quetiapin beim Menschen in die Muttermilch übertritt. Stillenden Müttern sollte daher geraten werden, während der Behandlung mit Seroquel Prolong nicht zu stillen.

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

In Anbetracht seiner Wirkungen auf das zentrale Nervensystem kann Quetiapin Tätigkeiten, die Wachsamkeit 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 unerwünschten Wirkungen mit Quetiapin sind Somnolenz, Schwindel, Mundtrockenheit, milde Asthenie, Obstipation, Tachykardie, orthostatische Hypotonie und Dyspepsie.

Wie bei anderen Antipsychotika wurden Gewichtszunahme, Synkope, malignes neuroleptisches Syndrom, Leukopenie, Neutropenie und periphere Ödeme mit Quetiapin in Verbindung gebracht.

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

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$ bis $< 1/1000$), sehr selten ($< 1/10\,000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Häufig: Leukopenie¹
Gelegentlich: Eosinophilie, Thrombozytopenie
Nicht bekannt: Neutropenie¹

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Hypersensibilität
Sehr selten: anaphylaktische Reaktionen⁶

Endokrine Erkrankungen

Häufig: Hyperprolaktinämie¹⁶

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: gesteigerter Appetit
Sehr selten: Diabetes mellitus^{1, 5, 6}

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: anormale Träume und Alpträume
Suizidgedanken und suizidales Verhalten²⁰

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Schwindel^{4, 17}, Somnolenz^{2, 17}, Kopfschmerzen
Häufig: Synkope^{4, 17}
Extrapyramidalmotorische Symptome^{1, 21}, Dysarthrie
Gelegentlich: Krampfanfälle¹, Syndrom der unruhigen Beine (Restless Legs Syndrom),
Spätdyskinesie^{1, 6}

Herzerkrankungen

Häufig: Tachykardie⁴

Augenerkrankungen

Häufig: Verschwommenes Sehen

Gefäßerkrankungen

Häufig: orthostatische Hypotonie^{4, 17}
Selten: venöse Thromboembolien¹

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Rhinitis

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Mundtrockenheit
Häufig: Obstipation, Dyspepsie
Gelegentlich: Dysphagie⁸

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: Gelbsucht⁶
Sehr selten: Hepatitis⁶

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr selten: Angioödeme⁶, Stevens-Johnson-Syndrom⁶

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Selten: Priapismus, Galaktorrhö

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Absetzsymptome (beim Beenden der Behandlung)^{1, 10}
Häufig: milde Asthenie, periphere Ödeme, Gereiztheit
Selten: malignes neuroleptisches Syndrom¹

Untersuchungen

Sehr häufig: Erhöhung der Serumtriglyceridspiegel¹¹,
Erhöhung des Gesamtcholesterins (überwiegend LDL Cholesterin)¹², Abnahme des
HDL-Cholesterins¹⁸, Gewichtszunahme⁹
Häufig: Erhöhung der Serumtransaminasen (ALT, AST)³, Verringerung der neutrophilen
Granulozyten, Anstieg der Blutzuckerspiegel auf hyperglykämische Werte⁷
Gelegentlich: Erhöhung der Gamma-GT-Spiegel³, Verringerung der Blutplättchenzahl¹⁴, QT-
Verlängerung^{1, 13, 19}
Selten: Erhöhung der Blutkreatinphosphokinase¹⁵

(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 der Serumtransaminasen ALT (GPT) und AST (GOT) oder des Gamma-GT-Spiegels beobachtet. Dieser Anstieg war gewöhnlich bei fortgesetzter Behandlung mit Quetiapin reversibel.
- (4) Wie andere Antipsychotika, die die alpha-1-adrenergen Rezeptoren blockieren, kann Quetiapin besonders während der initialen Dosisanpassung (siehe Abschnitt 4.4) häufig eine orthostatische Hypotonie auslösen, die mit Schwindel, Tachykardie und bei einigen Patienten mit Synkopen einhergeht.
- (5) Über eine Verschlechterung eines bestehenden Diabetes wurde sehr selten berichtet.
- (6) Berechnungsgrundlage der Häufigkeit dieser unerwünschten Ereignisse ist die „post-marketing“-Datenbank der schnellfreisetzenen Formulierung von Seroquel.
- (7) Nüchtern-Blutzuckerspiegel ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l) oder ein nicht-nüchtern-Blutzuckerspiegel ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) in mindestens einem Fall.
- (8) Eine Erhöhung der Dysphagie-Rate unter Quetiapin im Vergleich zu Placebo wurde nur in klinischen Studien zur bipolaren Depression beobachtet.
- (9) Basierend auf einer > 7 %igen Erhöhung des Körpergewichts bezogen auf den Ausgangswert zu Therapiebeginn. Tritt hauptsächlich während der ersten Behandlungswochen auf.
- (10) In akut Placebo-kontrollierten Monotherapiestudien mit Bewertung von Symptomen bei Therapiebeendigung, wurden die folgenden Entzugssymptome am häufigsten beobachtet: Schlaflosigkeit, Übelkeit, Kopfschmerzen, Diarrhö, Erbrechen, Schwindel und Gereiztheit. Die Inzidenz dieser Reaktionen hat 1 Woche nach Behandlungsende signifikant nachgelassen.
- (11) Triglyceride ≥ 200 mg/dl ($\geq 2,258$ mmol/l) (Patienten ≥ 18 Jahre) oder ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,694$ mmol/l) (Patienten < 18 Jahre) bei mindestens einem Ereignis.
- (12) Cholesterin ≥ 240 mg/dl ($\geq 6,2064$ mmol/l) (Patienten ≥ 18 Jahre) oder ≥ 200 mg/dl ($\geq 5,172$ mmol/l) (Patienten < 18 Jahre) bei mindestens einem Ereignis. Eine Erhöhung des LDL-Cholesterins um ≥ 30 mg/dl ($\geq 0,769$ mmol/l) wurde sehr häufig beobachtet. Bei Patienten mit dieser Erhöhung betrug die Änderung im Mittel $41,7$ mg/dl ($\geq 1,07$ mmol/l).
- (13) Siehe unten.
- (14) Blutplättchen $\leq 100 \times 10^9/l$ bei wenigstens einem Ereignis.
- (15) Basierend auf Nebenwirkungsberichten aus klinischen Studien über eine Erhöhung der Blutkreatinphosphokinase, die nicht mit einem malignen neuroleptischen Syndrom in Verbindung gebracht wurde.
- (16) Prolaktinspiegel (Patienten > 18 Jahre): > 20 Mikrogramm/l ($> 869,56$ pmol/l) bei Männern; > 30 Mikrogramm/l ($> 1304,34$ pmol/l) bei Frauen zu irgendeiner Zeit.
- (17) Kann zu Stürzen führen.
- (18) HDL-Cholesterin: < 40 mg/dl ($1,025$ mmol/l) bei Männern; < 50 mg/dL ($1,282$ mmol/l) bei Frauen bei mindestens einer Messung.
- (19) Inzidenz von Patienten mit einer QTc-Verlängerung von < 450 ms zu ≥ 450 ms und einer Erhöhung um ≥ 30 ms: In Placebo-kontrollierten Studien mit Quetiapin waren die mittlere Änderung der QTc-Zeit und die Inzidenz von Patienten mit einer Verlängerung auf einen klinisch relevanten Wert unter Quetiapin und Placebo ähnlich.
- (20) Es wurde über Fälle von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten während einer Therapie mit Seroquel Prolong oder kurz nach Beendigung der Therapie berichtet (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).
- (21) Siehe Abschnitt 5.1.

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.

Die Behandlung mit Quetiapin war von einer geringen dosisabhängigen Senkung der Schilddrüsenhormonspiegel, insbesondere des Gesamt- T_4 und des freien T_4 , begleitet. Die Verringerung des Gesamt- und freien T_4 erreichte in den ersten zwei bis vier Wochen der Behandlung mit Seroquel ihr Maximum, ohne dass es während der Langzeitbehandlung zu einer weiteren Abnahme kam. In fast allen Fällen waren die Veränderungen des Gesamt- und freien T_4 nach Beendigung der Behandlung mit Seroquel unabhängig von der Behandlungsdauer reversibel. Eine geringfügige Abnahme des Gesamt- T_3 und des umgewandelten T_3 wurde nur bei höheren Dosen

beobachtet. Die Spiegel des TBG waren unverändert, und ein reziproker Anstieg des Thyreotropins TSH wurde generell nicht beobachtet. Dabei gibt es keine Hinweise darauf, dass Quetiapin eine klinisch relevante Hypothyreose hervorruft.

Kinder und Jugendliche (10 bis 17 Jahre)

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

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$ bis $< 1/1000$), sehr selten ($< 1/10\,000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr häufig: Appetitzunahme

Untersuchungen

Sehr häufig: erhöhtes Prolaktin¹, erhöhter Blutdruck²

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: extrapyramidalmotorische Symptome³

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Reizbarkeit⁴

- (1) Prolaktinspiegel (Patienten < 18 Jahre): >20 Mikrogramm/l ($>869,56$ pmol/l) Männer; >26 Mikrogramm/l ($>1130,428$ pmol/l) Frauen zu irgendeiner Zeit. 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 mm Hg beim systolischen bzw. >10 mm Hg beim diastolischen Blutdruck, gemessen zu irgendeinem Zeitpunkt in zwei Placebo-kontrollierten Akutstudien (3-6 Wochen) mit Kindern und Jugendlichen.
- (3) Siehe 5.1
- (4) Anmerkung: Die Häufigkeit stimmt mit der bei Erwachsenen beobachteten überein, aber Reizbarkeit kann bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu Erwachsenen mit unterschiedlichen klinischen Folgen einhergehen.

4.9 Überdosierung

Aus klinischen Prüfungen liegt ein Bericht einer akuten Überdosierung mit tödlichem Ausgang bei Einnahme von 13,6 g Seroquel vor. Nach Markteinführung traten nach Überdosierung mit bis zu 6 g Seroquel Todesfälle auf. Im Gegensatz hierzu überlebten Patienten Überdosierungen von bis zu 30 g Seroquel. Sehr selten wurde nach Markteinführung berichtet, dass Überdosierungen mit ausschließlich Quetiapin einen tödlichen Ausgang nahmen oder im Koma endeten oder eine Verlängerung des QT-Intervalls hervorriefen.

Patienten mit vorhandenen schweren Herz-Kreislauf-Erkrankungen können ein erhöhtes Risiko für die Überdosierungserscheinungen aufweisen (siehe Abschnitt 4.4: Herz-Kreislauf-System).

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

Es gibt kein spezifisches Antidot gegen Quetiapin. In schwerwiegenden Fällen sollte die Möglichkeit der Beteiligung mehrerer Arzneimittel überprüft werden. Intensivmedizinische Maßnahmen werden

empfohlen, dazu gehören das Öffnen und Freihalten der Atemwege, die Sicherstellung adäquater Sauerstoffversorgung und Ventilation sowie Überwachung und Unterstützung des kardiovaskulären Systems. Obwohl es keine Untersuchungen zur Verhinderung der Resorption der Überdosis gibt, 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.

Eine enge medizinische Überwachung sollte bis zur Erholung des Patienten fortgesetzt werden.

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 extrapyramidalmotorische Nebenwirkungsprofil (EPS) von Seroquel im Vergleich zu typischen Antipsychotika mitverantwortlich ist. Zusätzlich besitzt N-Desalkylquetiapin eine hohe Affinität zu dem Norepinephrin-Transporter (NET). Quetiapin und N-Desalkylquetiapin haben auch eine hohe Affinität zu histaminergen und alpha-1-adrenergen Rezeptoren und eine weniger ausgeprägte Affinität zu alpha-2-adrenergen und serotonergen 5HT_{1A}- Rezeptoren. Quetiapin hat jedoch keine nennenswerte Affinität zu Muskarin- oder Benzodiazepinrezeptoren.

Pharmakodynamische Effekte

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

In präklinischen Prüfungen, die Schlüsse auf extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen ziehen lassen, unterscheidet sich Quetiapin von typischen Antipsychotika und weist ein atypisches Profil auf. Quetiapin führt nach chronischer Gabe 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, mit oder ohne Haloperidol-Sensibilisierung, wirkt Quetiapin nach akuter und chronischer Gabe nur minimal dystonieauslösend (siehe Abschnitt 4.8).

Klinische Wirksamkeit

Schizophrenie

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

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

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 abbrachen 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 einer Dosis von 400 mg bis 800 mg Seroquel Filmtabletten 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 Vermeidung eines Rückfalls. Das ermittelte Rückfallrisiko nach 6-monatiger Behandlung betrug in der mit Seroquel Prolong behandelten Gruppe 14,3 % und in der Placebo Gruppe 68,2 %. Die durchschnittliche Dosis betrug 669 mg. Über einen Behandlungszeitraum von bis zu 9 Monaten (durchschnittlich 7 Monate) wurden keine zusätzlichen Beobachtungen bezüglich der Sicherheit der Behandlung mit 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. Daten über die Anwendung von Quetiapin in Kombination mit Divalproex oder Lithium in akuten mittelschweren bis schweren manischen Episoden nach 3 und 6 Wochen sind begrenzt. Jedoch wurde die Kombinationstherapie gut toleriert. Die Daten zeigten einen additiven Effekt in Woche drei. Eine zweite Studie zeigte keinen additiven Effekt in Woche sechs.

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

In vier weiteren 8-wöchigen klinischen Studien mit Quetiapin 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. Bei den relevanten Ergebnisgrößen zeigten sich im Mittel Verbesserungen der Werte auf der MADRS Skala und der Ansprechraten (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 der Höhe 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 wirksam war hinsichtlich depressiver Symptome aber nicht hinsichtlich manischer Symptome.

In zwei Rückfallpräventions-Studien zur Bewertung der Kombination von Quetiapin mit Stimmungsaufhellern bei Patienten mit manischen, depressiven oder Stimmungs-gemischten Episoden war die Kombination mit Quetiapin der alleinigen Gabe von Stimmungsaufhellern überlegen, in dem es die Zeit bis zum Wiederauftreten einer akuten Episode (manisch, gemischt oder depressiv) verlängerte. Seroquel Prolong wurde zweimal täglich in einer Tagesdosis von 400 mg bis 800 mg in Kombination mit Lithium oder Valproat verabreicht.

In einer Langzeitstudie (bis zu 2 Jahren Behandlungsdauer) zur Bewertung der Rückfallprävention bei Patienten mit manischen, depressiven oder gemischten Episoden war die Behandlung mit Quetiapin der Placebo-Behandlung überlegen, da sich unter Quetiapin die Zeit bis zum Wiederauftreten einer akuten Episode (manisch, gemischt oder depressiv) bei Patienten mit bipolaren Störungen des Typ I

verlängerte. Die Zahl der Patienten mit erneuten Episoden betrug 91 (22,5 %) in der Gruppe mit Quetiapin-Behandlung, 208 Patienten (51,5 %) in der Placebo-Gruppe und 95 Patienten (26,1 %) in der Gruppe mit Lithium-Behandlung. Bei Patienten, die auf Quetiapin ansprachen, zeigten die Ergebnisse, dass ein Wechsel der Behandlung auf Lithium im Vergleich zu fortgesetzter Quetiapin-Behandlung nicht mit einer Verlängerung der Zeit bis zum Wiederauftreten eines Stimmungsereignis verbunden zu sein scheint.

Depressive Episoden (Episoden einer Major Depression)

Es wurden zwei Kurzzeitstudien (6 Wochen) mit Patienten durchgeführt, die auf mindestens ein Antidepressivum unzureichend angesprochen hatten. Seroquel Prolong zeigte, wenn es in Tagesdosen von 150 mg und 300 mg als Zusatztherapie zu einer laufenden Therapie mit Antidepressiva (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 -unbedenklichkeit wurden bei Patienten mit depressiven Episoden (Episoden einer Major Depression) nicht in der Zusatztherapie ausgewertet, allerdings wurden Langzeitwirksamkeit und -unbedenklichkeit in der Monotherapie bei erwachsenen Patienten untersucht (siehe unten).

Die folgenden Studien wurden zur Behandlung 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 Episoden (Episoden einer Major Depression) zeigten tägliche Dosen von 50 mg, 150 mg und 300 mg, dass Seroquel Prolong bei der Verringerung depressiver Symptome besser wirkt als Placebo. 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 extrapyramidalmotorischer Symptome (siehe Abschnitt 4.8 und „Klinische Unbedenklichkeit“ unten) war die Verträglichkeit einer einmal täglichen Verabreichung 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 Unbedenklichkeit

In Placebo-kontrollierten klinischen Kurzzeitstudien zur Behandlung der Schizophrenie und der bipolaren Manie war die Gesamthäufigkeit extrapyramidalmotorischer Symptome ähnlich wie unter Gabe von Placebo (Schizophrenie: 7,8 % für Quetiapin und 8,0 % für Placebo; bipolare Manie: 11,2 % für Quetiapin und 11,4 % für Placebo). Höhere Raten für extrapyramidalmotorische Symptome waren

unter Quetiapin im Vergleich zu Placebo bei Patienten in Placebo-kontrollierten Kurzzeitstudien zur Behandlung von depressiven Episoden (Episoden einer Major Depression) und bipolarer Depression zu beobachten. In Placebo-kontrollierten Kurzzeitstudien zur Behandlung der bipolaren Depression betrug die Gesamthäufigkeit extrapyramidalmotorischer Symptome 8,9 % für Quetiapin verglichen mit 3,8 % für Placebo. In Placebo-kontrollierten Monotherapie-Kurzzeitstudien zu depressiven Episoden (Episoden einer Major Depression) betrug die Gesamthäufigkeit extrapyramidalmotorischer Symptome 5,4 % bei Seroquel Prolong und 3,2 % bei Placebo. In einer Placebo-kontrollierten Kurzzeit-Monotherapiestudie bei älteren Patienten mit depressiven Episoden (Episoden einer Major Depression) betrug die Gesamthäufigkeit extrapyramidalmotorischer Symptome 9,0 % für Seroquel Prolong und 2,3 % für Placebo. Bei bipolarer Depression und bei depressiven Episoden (Episoden einer Major Depression) betrug die Inzidenz spezifischer unerwünschter Ereignisse (z. B. Akathisie, extrapyramidalmotorische Störungen, Tremor, Dyskinesie, Dystonie, Ruhelosigkeit, unfreiwillige Muskelkontraktionen, psychomotorische Hyperaktivität und Muskelsteifheit) in keiner Behandlungsgruppe 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 $\geq 7\%$ 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.

Langzeitstudien zur Rückfallprävention hatten eine unverblindete Phase (über 4 bis 36 Wochen), in der die Patienten mit Quetiapin behandelt wurden, gefolgt von einer verblindeten Phase, in der die Patienten 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 verblindeten 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 verblindeten Phase betrug die mittlere Gewichtszunahme 0,89 kg im Vergleich zum Ausgangswert der unverblindeten Phase.

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

In Placebo-kontrollierten Monotherapiestudien mit Patienten, die einen Ausgangs-Neutrophilenwert von $\geq 1,5 \times 10^9/l$ hatten, war die Inzidenz für wenigstens ein Ereignis mit einem Neutrophilenwert von $< 1,5 \times 10^9/l$ 1,72 % bei Patienten unter Quetiapin-Behandlung und 0,73 % bei Patienten unter Placebo. In allen klinischen Studien (Placebo-kontrolliert, unverblindet, Studien mit aktiver Vergleichssubstanz, Patienten mit einem Ausgangs-Neutrophilenwert von $\geq 1,5 \times 10^9/l$) war die Inzidenz für wenigstens ein Ereignis mit einem Neutrophilenwert von $< 0,5 \times 10^9/l$ 0,21 % bei Patienten unter Quetiapin-Behandlung und 0 % bei Patienten unter Placebo. Die Inzidenz für einen Wert von $\geq 0,5$ bis $< 1,0 \times 10^9/l$ war 0,75 % bei Patienten, die mit Quetiapin und 0,11 % bei Patienten, die mit Placebo behandelt wurden.

Kinder und Jugendliche (10 bis 17 Jahre)

Die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit 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 im Alter von 13-17 Jahren). 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 jeweilige

Zieldosis (Manie 400-600 mg/Tag; Schizophrenie 400-800 mg/Tag), jeweils in Schritten von 100 mg/Tag bei 2- oder 3-mal täglicher Verabreichung.

In der Maniestudie betrug die Differenz der mittleren Veränderung gegenüber den Ausgangswerten im YMRS Gesamtscore (Wirkstoff minus Placebo) -5,21 für Seroquel 400 mg/Tag und -6,56 für Seroquel 600 mg/Tag. Die jeweilige Responderrate (YMRS Verbesserung $\geq 50\%$) 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 $\geq 30\%$ gegenüber dem Ausgangswert definiert. Sowohl bei der Manie als auch bei der Schizophrenie führten höhere Dosen zu zahlenmäßig geringeren Ansprechraten.

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

Zusätzliche Daten zur Unbedenklichkeit lieferte eine 26-wöchige nicht verblindete 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, extrapyramidalmotorische Symptome und Erhöhungen des Serumprolaktins wurden bei Kindern und Jugendlichen mit einer größeren Häufigkeit angegeben als bei erwachsenen Patienten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Extrapyramidalmotorische Symptome

In einer Placebo-kontrollierten Kurzzeitstudie mit Monotherapie bei Jugendlichen (13-17 Jahre) mit Schizophrenie betrug die Gesamthäufigkeit extrapyramidalmotorischer Symptome 12,9% unter Quetiapin und 5,3% unter Placebo, wobei die Häufigkeit einzelner Nebenwirkungen (wie z.B. Akathisie, Tremor, extrapyramidalmotorische Störung, Hypokinesie, Unruhe, psychomotorische Hyperaktivität, Muskelrigidität, Dyskinesie) in keiner der Behandlungsgruppen über 4,1% lag. In einer Placebo-kontrollierten Kurzzeitstudie mit Monotherapie bei Kindern und Jugendlichen (10-17 Jahre) mit bipolarer Manie betrug die Gesamthäufigkeit extrapyramidalmotorischer Symptome 3,6% unter Quetiapin und 1,1% unter Placebo. In einer offenen Langzeitstudie zu Schizophrenie und bipolarer Manie betrug die Gesamthäufigkeit der unter Therapie aufgetretenen EPS 10%.

Gewichtszunahme

In klinischen Kurzzeitstudien mit Seroquel bei pädiatrischen Patienten (10-17 Jahre) nahmen 17% der mit Quetiapin behandelten Patienten und 2,5% der mit Placebo behandelten Patienten $\geq 7\%$ ihres Körpergewichts zu. Bei Adjustierung auf normales Wachstum über einen längeren Zeitraum war eine Zunahme um mindestens die Hälfte der Standardabweichung gegenüber dem Basalwert des Body Mass Index (BMI) das Maß für eine klinisch signifikante Veränderung; 18,3% der Patienten, die mindestens 26 Wochen lang mit Quetiapin behandelt wurden, erfüllten dieses Kriterium.

Suizid/Suizidgedanken oder klinische Verschlechterung

In Placebo-kontrollierten Studien mit Seroquel bei pädiatrischen Patienten mit Schizophrenie betrug die Häufigkeit Suizid-bezogener Ereignisse 1,4% (2/147) unter Quetiapin und 1,3% (1/75) unter Placebo für Patienten <18 Jahre. In Placebo-kontrollierten Kurzzeitstudien mit Seroquel bei pädiatrischen Patienten mit bipolarer Manie betrug die Häufigkeit Suizid-bezogener Ereignisse 1,0% (2/193) unter Quetiapin und 0% (0/90) unter Placebo für Patienten <18 Jahre.

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 liegen bei 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, 1x täglich eingenommen. Die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (AUC) ist äquivalent, aber die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) im Steady-state ist 13 % niedriger, wenn man die tägliche Einmalgabe von Seroquel Prolong mit derselben Tagesgesamtdosis vom 2-mal täglich angewendetem, schnellfreisetzenden Quetiapinhemifumarat (Seroquel Filmdoublets) vergleicht. Wird Seroquel Prolong mit Seroquel Filmdoublets 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 %.

Metabolismus:

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 aufgetreten, die ungefähr 5- bis 50-mal so hoch waren wie die, die bei einer Tagesdosis von 300 mg bis 800 mg beim Menschen beobachtet wurden. Aufgrund dieser *In-vitro*-Ergebnisse ist es unwahrscheinlich, dass die gleichzeitige Anwendung von Quetiapin und anderen Arzneimitteln eine klinisch signifikante Hemmung des Cytochrom-P-450-abhängigen Metabolismus des anderen Arzneimittels zur Folge hat. Tierexperimentelle Untersuchungen deuten darauf hin, dass Quetiapin Cytochrom-P-450-Enzyme induzieren kann. In einer speziellen Interaktionsstudie bei Psychose-Patienten ist jedoch nach der Anwendung von Quetiapin kein Anstieg der Cytochrom-P-450-Aktivität festgestellt worden.

Elimination:

Die Eliminationshalbwertszeiten betragen für Quetiapin ca. 7 Stunden und für N-Desalkylquetiapin ca. 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 gleich.

Ältere Menschen:

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

Nierenfunktionsstörungen:

Bei Personen mit schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) war die mittlere Plasmaclearance von Quetiapin um etwa 25 % reduziert, die individuellen Clearance-Werte liegen jedoch innerhalb des Bereichs gesunder Personen.

Leberfunktionsstörungen:

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

Kinder und Jugendliche (10 bis 17 Jahre)

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

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 ergaben sich keine Hinweise 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. Bei Hunden traten Linsentrübung und Katarakte auf.

Unter Berücksichtigung dieser Befunde muss für den Patienten der Nutzen der Behandlung mit Quetiapin gegen die Risiken abgewogen werden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

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

Tablettenüberzug

Hypromellose
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

Packungsgrößen:

10 Retardtabletten

30 Retardtabletten

50 Retardtabletten

60 Retardtabletten

100 Retardtabletten

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**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 lesen Sie vor der Anwendung die Packungsbeilage.
Retardtabletten 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 LAGERUNGSHINWEISE**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

<[ist national auszufüllen]>

{Name und Anschrift}

<{Tel.-Nr.:}>

<{Fax-Nr.:}>

<{e-mail:}>

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

<[ist national auszufüllen]>

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Seroquel Prolong 50 mg

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN
--

BLISTERFOLIE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Seroquel Prolong 50 mg Retardtabletten
Quetiapin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS
--

AstraZeneca

3. VERFALLDATUM

verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**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 lesen Sie vor der Anwendung die Packungsbeilage.
Retardtabletten 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 LAGERUNGSHINWEISE**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

<[ist national auszufüllen]>

{Name und Anschrift}

<{Tel.-Nr.:}>

<{Fax-Nr.:}>

<{e-mail:}>

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

<[ist national auszufüllen]>

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Seroquel Prolong 150 mg

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN
--

BLISTERFOLIE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Seroquel Prolong 150 mg Retardtabletten
Quetiapin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS
--

AstraZeneca

3. VERFALLDATUM

verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**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 lesen Sie vor der Anwendung die Packungsbeilage.
Retardtabletten 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 LAGERUNGSHINWEISE**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

<[ist national auszufüllen]>

{Name und Anschrift}

<{Tel.-Nr.:}>

<{Fax-Nr.:}>

<{e-mail:}>

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

<[ist national auszufüllen]>

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Seroquel Prolong 200 mg

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN
--

BLISTERFOLIE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Seroquel Prolong 200 mg Retardtabletten
Quetiapin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS
--

AstraZeneca

3. VERFALLDATUM

verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**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 lesen Sie vor der Anwendung die Packungsbeilage.
Retardtabletten 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 LAGERUNGSHINWEISE**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

<[ist national auszufüllen]>

{Name und Anschrift}

<{Tel.-Nr.:}>

<{Fax-Nr.:}>

<{e-mail:}>

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

<[ist national auszufüllen]>

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Seroquel Prolong 300 mg

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN
--

BLISTERFOLIE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Seroquel Prolong 300 mg Retardtabletten
Quetiapin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS
--

AstraZeneca

3. VERFALLDATUM

verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**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 lesen Sie vor der Anwendung die Packungsbeilage.
Retardtabletten 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 LAGERUNGSHINWEISE**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

<[ist national auszufüllen]>

{Name und Anschrift}

<{Tel.-Nr.:}>

<{Fax-Nr.:}>

<{e-mail:}>

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

<[ist national auszufüllen]>

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Seroquel Prolong 400 mg

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN
--

BLISTERFOLIE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Seroquel Prolong 400 mg Retardtabletten
Quetiapin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS
--

AstraZeneca

3. VERFALLDATUM

verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

PACKUNGSBEILAGE

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

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

Quetiapin

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte 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 eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

- 1 Was ist Seroquel Prolong und wofür wird es angewendet?
- 2 Was müssen 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 Weitere Informationen

1 WAS IST SEROQUEL PROLONG UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Seroquel Prolong enthält den Wirkstoff Quetiapin. Es gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die Antipsychotika genannt werden.

Seroquel Prolong kann zur Behandlung verschiedener Krankheiten angewendet werden, wie:

- 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.
- 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.
- Depression (bei bipolarer Depression und depressiven Episoden einer Major Depression): Hier können Sie sich möglicherweise traurig fühlen oder es kann vorkommen, dass Sie sich niedergeschlagen fühlen, sich schuldig fühlen, ohne Kraft sind, Ihren Appetit verlieren oder nicht schlafen können.

Für die Behandlung von depressiven Episoden (Episoden einer Major Depression) wird Seroquel Prolong zusätzlich zum 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 MÜSSEN SIE VOR DER EINNAHME VON SEROQUEL PROLONG BEACHTEN?

Seroquel Prolong darf nicht eingenommen werden, wenn Sie

- überempfindlich (allergisch) gegenüber dem Wirkstoff Quetiapin oder einem der sonstigen Bestandteile von Seroquel Prolong sind (siehe Abschnitt 6 „Weitere Informationen“),
- gleichzeitig 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).

Bitte nehmen Sie Seroquel Prolong nicht ein, wenn dieses auf Sie zutrifft. Wenn Sie nicht sicher sind, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker, bevor Sie Seroquel Prolong einnehmen.

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Seroquel Prolong ist erforderlich

Bevor Sie Seroquel Prolong einnehmen, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn

- Sie oder eines Ihrer Familienmitglieder an Herzproblemen, z. B. Herzrhythmusstörungen, 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 schon etwas älter sind.
- Sie Probleme mit der Leber haben.
- Sie bereits einen Krampfanfall hatten.
- Sie an der Zuckerkrankheit leiden oder bei Ihnen das Risiko einer Zuckerkrankheit besteht. Wenn dies bei Ihnen der Fall ist, sollte Ihr Arzt Ihre Blutzuckerwerte überprüfen, solange Sie Seroquel Prolong einnehmen.
- Sie wissen, dass die Anzahl Ihrer weißen Blutzellen schon einmal erniedrigt war (verursacht durch Medikamente oder von allein entstanden).
- Sie älter sind und an Demenz (Verlust von Hirnfunktionen) leiden. 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 ein Verwandter schon einmal venöse Thrombosen (Blutgerinnsel) hatten, denn Arzneimittel wie Seroquel Prolong werden mit dem Auftreten von Blutgerinnseln in Verbindung gebracht.

Informieren Sie Ihren Arzt unverzüglich, wenn bei Ihnen folgende Anzeichen auftreten:

- Fieber, starke Muskelsteifheit, Schwitzen oder ein eingetrübtes Bewusstsein (eine Störung, die als “malignes neuroleptisches Syndrom” bezeichnet wird). Es kann eine sofortige medizinische Behandlung erforderlich sein.
- unkontrollierbare Bewegungen, hauptsächlich des Gesichtes oder der Zunge,
- Schwindel und ein starkes Schläfrigkeitsgefühl. Dies kann bei älteren Patienten zu einem vermehrten Auftreten von unfallbedingten Verletzungen (Stürzen) führen.

Diese Beschwerden können durch diesen Arzneimitteltyp verursacht werden.

Suizidgedanken und Verschlechterung Ihrer Depression

Wenn Sie depressiv sind, können Sie manchmal Gedanken daran haben, sich selbst zu verletzen oder Suizid zu begehen. Solche Gedanken können bei der erstmaligen Behandlung verstärkt sein, denn alle Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen 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 Suizidgedanken und/oder Suizidverhalten bei jungen Erwachsenen im Alter bis 25 Jahre gezeigt, die unter Depressionen litten.

Gehen Sie zu Ihrem Arzt oder suchen Sie unverzüglich ein Krankenhaus auf, wenn Sie zu irgendeinem Zeitpunkt Gedanken daran entwickeln, sich selbst zu verletzen oder sich das Leben zu nehmen.

Es kann hilfreich sein, wenn Sie einem Freund oder Verwandten erzählen, dass Sie depressiv sind. Bitten Sie diese Person, die Packungsbeilage zu lesen. Fordern Sie sie auf, Ihnen mitzuteilen, wenn sie den Eindruck hat, dass sich Ihre Depression verschlimmert oder wenn sie sich Sorgen über Verhaltensänderungen bei Ihnen macht.

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

Bei Einnahme von Seroquel Prolong mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor Kurzem eingenommen/angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige oder um pflanzliche Arzneimittel handelt. Die gleichzeitige Anwendung kann die Wirkung der Arzneimittel beeinflussen.

Nehmen Sie Seroquel Prolong nicht ein, wenn Sie gleichzeitig 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 Arzneimittel (ein anderes Antipsychotikum).
- 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).

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

Bei Einnahme von Seroquel Prolong mit Nahrungsmitteln und Getränken

- 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

Sprechen Sie vor der Einnahme von Seroquel Prolong mit Ihrem Arzt, wenn Sie schwanger sind, schwanger werden wollen oder stillen. Sie sollten Seroquel Prolong in der Schwangerschaft nicht einnehmen, außer wenn es mit Ihrem Arzt besprochen wurde.

Seroquel Prolong sollte in der Stillzeit nicht eingenommen werden.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Die Tabletten können Sie schläfrig machen. Fahren Sie nicht Auto und bedienen Sie keine Werkzeuge oder Maschinen, solange Sie Ihre individuelle Reaktion auf die Tabletten nicht kennen.

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Seroquel Prolong

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

3 WIE IST SEROQUEL PROLONG EINZUNEHMEN?

Nehmen Sie Seroquel Prolong immer genau nach der Anweisung des Arztes ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz 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 die Tabletten im Ganzen mit ausreichend Flüssigkeit (vorzugsweise 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, kann Ihr Arzt Ihre Dosis anpassen.

Ältere Patienten

Wenn Sie älter sind, kann Ihr Arzt Ihre Dosis anpassen.

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren

Seroquel Prolong wird für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren nicht empfohlen.

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 behandelnden 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 dies zu Schlaflosigkeit (Insomnie) führen oder Sie fühlen sich 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 Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4 WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Seroquel Prolong Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

Sehr häufig (betrifft mehr als 1 Anwender von 10):

- Schwindel (kann zu Stürzen führen), Kopfschmerzen, Mundtrockenheit
- Schläfrigkeit, die vergehen kann, wenn Sie Seroquel Prolong länger einnehmen (kann zu Stürzen führen)
- Absetzsymptome (d. h. Beschwerden, die auftreten, wenn Sie die Einnahme von Seroquel Prolong beenden) beinhalten Schlaflosigkeit (Insomnie), Übelkeit, Kopfschmerzen, Durchfall, Erbrechen, Schwindel und Gereiztheit. Schrittweises Absetzen über eine Zeit von 1 bis 2 Wochen ist ratsam.
- Gewichtszunahme

Häufig (betrifft weniger als 1 von 10 Anwendern):

- erhöhter Herzschlag
- verstopfte Nase
- Verstopfung, Magenbeschwerden (Verdauungsstörungen)
- Schwächegefühl, Ohnmacht (kann zu Stürzen führen)
- 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
- unnormale Muskelbewegungen, dies beinhaltet Schwierigkeiten zu Beginn einer Bewegung, Schütteln und Ruhelosigkeit oder Steifheit der Muskulatur ohne Schmerzen
- ungewöhnliche Träume und Alpträume
- vermehrtes Hungergefühl, gesteigerter Appetit,
- Gefühl der Gereiztheit
- Schwierigkeiten beim Sprechen und mit der Sprache
- Suizidgedanken und eine Verschlimmerung Ihrer Depression

Gelegentlich (betrifft weniger als 1 von 100 Anwendern):

- Krampfanfälle
- Überempfindlichkeitsreaktionen, die Blasenbildung, Schwellungen der Haut und Schwellungen im Mundbereich beinhalten können
- unangenehme Empfindungen in den Beinen (das so genannte Restless Legs Syndrom)
- Schluckschwierigkeiten
- unkontrollierbare Bewegungen, hauptsächlich des Gesichtes oder der Zunge

Selten (betrifft weniger als 1 von 1000 Anwendern):

- hohe Körpertemperatur (Fieber), langanhaltende Halsschmerzen oder Geschwüre im Mund, Schnellatmigkeit, Schwitzen, Muskelsteifheit, starke Benommenheit oder Ohnmacht
- gelbliche Verfärbung von Haut und Augen (Gelbsucht)
- langanhaltende und schmerzhafte Erektion (Priapismus)
- Anschwellen der Brüste und unerwartete Milchproduktion in den Brüsten (Galaktorrhö)
- 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 eines dieser Symptome bei sich beobachten, holen Sie bitte unverzüglich ärztlichen Rat ein.

Sehr selten (betrifft weniger als 1 Anwender von 10 000):

- Verschlechterung einer bestehenden Zuckerkrankheit
- Leberentzündung (Hepatitis)
- 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)

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

Manche der Nebenwirkungen können nur erkannt werden, wenn ein Bluttest durchgeführt wird, wie z. B. eine Änderung bestimmter Blutfettwerte (Triglyceride und Gesamtcholesterin) oder des Blutzuckerwertes, ein Abfall der Anzahl bestimmter Blutzellen und ein Anstieg des Blutspiegels eines Hormons, das Prolaktin heißt. 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.
- Bei Frauen bleibt die monatliche Regelblutung aus oder es kommt zu unregelmäßigen Regelblutungen.

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

Kinder und Jugendliche

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

Die folgende Nebenwirkung wurde ausschließlich bei Kindern und Jugendlichen beobachtet:

Sehr häufig (betrifft mehr als 1 Anwender von 10):

- Erhöhung des Blutdrucks.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden häufiger bei Kindern und Jugendlichen beobachtet:

Sehr häufig (betrifft mehr als 1 Anwender von 10):

- Zunahme der Menge eines Hormons im Blut, das Prolaktin heißt. 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.
 - Bei Mädchen bleibt die monatliche Regelblutung aus oder es kommt zu unregelmäßigen Regelblutungen.
- gesteigerter Appetit
- unnormale Muskelbewegungen, dies beinhaltet unter anderem Schwierigkeiten zu Beginn einer Bewegung, Schütteln, Ruhelosigkeit oder Steifheit der Muskulatur ohne Schmerzen.

5 WIE IST SEROQUEL PROLONG AUFZUBEWAHREN?

- Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.
- Sie dürfen Seroquel Prolong nach dem auf der Durchdrückpackung und dem Umkarton nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfallsdatum nicht mehr verwenden. Das Verfallsdatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.
- Für Seroquel Prolong sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.
- Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft, die Umwelt zu schützen.

6 WEITERE INFORMATIONEN

Was Seroquel Prolong enthält

Der Wirkstoff ist: Quetiapin.

Seroquel Prolong 50 mg Retardtabletten

1 Retardtablette enthält: 50 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), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172).

Seroquel Prolong 150 mg Retardtabletten

1 Retardtablette enthält: 150 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).

Seroquel Prolong 200 mg Retardtabletten

1 Retardtablette enthält: 200 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), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172).

Seroquel Prolong 300 mg Retardtabletten

1 Retardtablette enthält: 300 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), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172).

Seroquel Prolong 400 mg Retardtabletten

1 Retardtablette enthält: 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).

Wie Seroquel Prolong aussieht und Inhalt der Packung:

Seroquel Prolong 50 mg Retardtabletten sind kapselförmig, pfirsichfarben und auf einer Seite mit „XR 50“ geprägt.

Seroquel Prolong 150 mg Retardtabletten sind kapselförmig, weiß und auf einer Seite mit „XR 150“ geprägt.

Seroquel Prolong 200 mg Retardtabletten sind kapselförmig, gelb und auf einer Seite mit „XR 200“ geprägt.

Seroquel Prolong 300 mg Retardtabletten sind kapselförmig, hellgelb und auf einer Seite mit „XR 300“ geprägt.

Seroquel Prolong 400 mg Retardtabletten sind kapselförmig, weiß und auf einer Seite mit „XR 400“ geprägt.

Seroquel Prolong Retardtabletten sind in Packungen mit 10, 30, 50, 60 und 100 Retardtabletten erhältlich. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

<[ist national auszufüllen]>

<[siehe Annex I - ist national auszufüllen]> *[For referral procedures]*

{Name und Anschrift}

<{Tel.-Nr.:}>

<{Fax-Nr.:}>

<{e-mail:}>

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

Seroquel XR	Belgien, Bulgarien, Estland, Griechenland, Irland, Lettland, Litauen, Luxemburg, Malta, Niederlande, Österreich, Polen, Rumänien, Slowakei, Ungarn, Zypern
Seroquel Prolong	Dänemark, Deutschland, Finnland, Island, Spanien, Tschechische Republik
Seroquel Depot	Norwegen, Schweden
Seroquel SR	Portugal, Slowenien
Seroquel XL	Vereinigtes Königreich
Seroquel compresse a rilascio prolungato	Italien

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im Mai 2010.

ANHANG IV
BEDINGUNGEN FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

Die von dem Referenzmitgliedstaat koordinierten nationalen zuständigen Behörden gewährleisten, dass folgende Bedingungen von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen erfüllt werden:

- Aktualisierung der Protokolle für die folgenden laufenden Sicherheitsstudien nach Marktzulassung (PASS) zur Erfassung von Langzeitsicherheitsdaten zu Quetiapin XR bei MDD-Patienten:

- M-PEM-Studie (Modified Prescription Event Monitoring Study);
- GPRD-Studie (General Practice Research Database Study);

Die geänderten Protokolle sind dem Referenzmitgliedstaat innerhalb von zwei Monaten nach dem Gutachten des CHMP zu diesem Befassungsverfahren vorzulegen.

- Durchführung der folgenden neuen PASS-Studien mit MDD-Patienten zur weiteren Charakterisierung der Langzeitsicherheit und der Verwendung von Quetiapin XR, einschließlich der fachärztlichen Versorgung:
 - SE-RLS-Studie (Swedish Record Linkage Study) nach einem vereinbarten Protokoll. Das Protokoll ist dem Referenzmitgliedstaat innerhalb von zwei Monaten nach dem Gutachten des CHMP zu diesem Befassungsverfahren vorzulegen.
 - Durchführung einer neuen EU-DUS-Studie (EU Multi-Country Drug Utilisation Study) nach einem vereinbarten Protokoll. Das Protokoll ist dem Referenzmitgliedstaat innerhalb von zwei Monaten nach dem Gutachten des CHMP zu diesem Befassungsverfahren vorzulegen.
- Eine aktualisierte Version des Risikomanagementplans ist im Einklang mit der Einreichung des periodisch aktualisierten Berichtes über die Unbedenklichkeit des Arzneimittels (Period Safety Update Report, PSUR) für Seroquel XR und unter Beachtung der vorstehend genannten Bedingungen bis zum 30. September 2010 vorzulegen.