Zusammenfassende Dokumentation

Gemeinsamer Bundesausschuss

über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung Quetiapin, Gruppe 1, in Stufe 1 nach § 35 Abs. 1 SGB V

Vom 15. Juni 2017

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss 2
1. Rechtsgrundlage 2
2. Eckpunkte der Entscheidung 2
3. Bürokratiekostenermittlung 3
4. Verfahrensablauf 3
5. Anlage 5
6. Beschluss 36
7. Anhang 37
7.1 Prüfung nach §94 Absatz 1 SGB V 37
7.2 Veröffentlichung im Bundesanzeiger 38
B. Bewertungsverfahren 39
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens 40
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens 41
1.1 Schriftliches Stellungnahmeverfahren 41
1.2 Mündliche Anhörung (Einladung) 41
2. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen 42
2.1 Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen 42
2.2 Übersicht der Anmeldung zur mündlichen Anhörung 42
2.2.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung 42
3. Auswertung der Stellungnahmen (schriftlich und mündlich) 43
4. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung 52
D. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation 60

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35 Abs. 1 SGB V bestimmt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V, für welche Gruppen von Arzneimitteln Festbeträge festgesetzt werden können. In den Gruppen sollen Arzneimittel mit

(1) denselben Wirkstoffen,

(2) pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Wirkstoffen, insbesondere mit chemisch verwandten Stoffen,

(3) therapeutisch vergleichbarer Wirkung, insbesondere Arzneimittelkombinationen

zusammengefasst werden.

Der Gemeinsame Bundesausschuss ermittelt auch die nach § 35 Abs. 3 SGB V notwendigen rechnerischen mittleren Tages- oder Einzeldosen oder andere geeignete Vergleichsgrößen.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Beratungen zur Aktualisierung der Festbetragsgruppe „Quetiapin, Gruppe 1“ in Stufe 1 abgeschlossen und ist dabei zu dem Ergebnis gekommen, dass die vorgeschlagene Aktualisierung der Gruppe die Voraussetzungen für eine Festbetragsgruppenbildung nach § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 1 erfüllt.

Nach § 35 Abs. 2 SGB V sind die Stellungnahmen der Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie der Arzneimittelhersteller und der Berufsvertretungen der Apotheker in die Entscheidungen des Gemeinsamen Bundes-ausschusses mit einzubeziehen. Nach Durchführung des schriftlichen Stellungnahme-verfahrens wurde gemäß § 91 Abs. 9 SGB V eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Aus dem Stellungnahmeverfahren haben sich keine Änderungen ergeben.

In Anlage IX der Arzneimittel-Richtlinie wird die Festbetragsgruppe „Quetiapin, Gruppe 1“ in Stufe 1 wie folgt gefasst:

„Stufe:	1
Wirkstoff:	Quetiapin
Festbetragsgruppe Nr.:	1
Status:	verschreibungspflichtig
Gruppenbeschreibung:	orale Darreichungsformen
Darreichungsformen:	Filmtabletten, Retardtabletten, Suspension zum Einnehmen“

Mit dem vorliegenden Beschluss wird die bestehende Festbetragsgruppe „Quetiapin, Gruppe 1“ in Stufe 1 daher wie folgt aktualisiert:

- Eingruppierung einer neuen Darreichungsform „Suspension zum Einnehmen“ mit neuer Wirkstärke 20 mg/ml

Die der Aktualisierung der vorliegenden Festbetragsgruppe zugrundeliegenden Dokumente sind den Tragenden Gründen als Anlage beigefügt.

Alle von der Festbetragsgruppe „Quetiapin, Gruppe 1“ umfassten Arzneimittel enthalten den Wirkstoff Quetiapin, wobei keine hinreichenden Belege für unterschiedliche, für die Therapie bedeutsame Bioverfügbarkeiten vorliegen, die gegen die Festbetragsgruppe in der vorliegenden Form sprechen.

Im Stellungnahmeverfahren wurde vorgebracht, dass Arzneimittel in flüssiger Darreichungsform neue Therapieoptionen für Patienten mit Dysphagie eröffnen. Dass bei Patienten mit Schluckstörungen in bestimmten Fallkonstellationen individuell geprüft werden muss, welche Alternativen zum Schlucken von ganzen Tabletten bestehen, wird nicht in Frage gestellt. Jedoch ist darauf hinzuweisen, dass es außer der Einnahme flüssiger Darreichungsformen weitere Möglichkeiten der Anwendung gibt. Bereits die Möglichkeit des Teilens durch Vorhandensein einer Bruchkerbe dient dem erleichterten Schlucken. Bei dem Wirkstoff Quetiapin sind bei einem Teil der Präparate Bruchkerben vorhanden. Ferner ist produktbezogenen Informationen pharmazeutischer Unternehmer zu entnehmen, dass Quetiapin-Filmtabletten mörserbar sind[1].

Gemäß Fachinformation ist diese Art der Anwendung nicht ausgeschlossen.

Auch aus den vorgelegten Unterlagen ergibt sich nicht, dass die Darreichungsform „Suspension“ zur Anwendung an Patientinnen und Patienten generell oder in bestimmten, nicht seltenen Konstellationen nicht auch durch eine andere Anwendungsart wie oben beschrieben ersetzt werden könnte. Die Stellungnehmer selbst räumen ein, dass mit der Einführung einer Quetiapin-Suspension eine weitere therapeutische Alternative zur Verfügung steht.

Als geeignete Vergleichsgröße im Sinne des § 35 Abs. 1 Satz 5 SGB V wird für die vorliegende Festbetragsgruppe der Stufe 1 gemäß 4. Kapitel § 18 Satz 1 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO) die reale Wirkstärke je abgeteilter Einheit bestimmt.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 11. Oktober 2016 die Beschlussvorlage über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Aktualisierung der Festbetragsgruppe „Quetiapin, Gruppe 1“ in Stufe 1 konsentiert und nach 1. Kapitel § 10 Abs. 1 VerfO die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Die mündliche Anhörung wurde am 11. April 2017 durchgeführt.

Die Beschlussvorlage zur Aktualisierung der Festbetragsgruppe wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 9. Mai 2017 konsentiert.

---

[1] 1A Pharma GmbH. Information zur Sondengängigkeit. http://www.1a-files.de/pdf/sondenboegen/quetiapin_1_a_pharma_ftbl.pdf. Letzter Zugriff 01.12.2016

Ratiopharm GmbH. Pharmazeutische Informationen zu Teilbarkeit, Mörserbarkeit und Suspendierbarkeit. http://www.ratiopharm.de/index.php?eID=dumpFile&t=f&f=74608&g=1%2C2%2C15%2C14&r=1894%2C1894&token=af94a641d75e1fbf826205de244261bf88fffff1. Letzter Zugriff 01.12.2016

Zeitlicher Beratungsverlauf:

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	11.10.2016	Beratung, Konsentierung und Beschlussfassung zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens hinsichtlich der Änderung der AM-RL in Anlage IX
Unterausschuss Arzneimittel	10.01.2017	Information über eingegangene Stellungnahmen und Beratung über weiteres Vorgehen
Unterausschuss Arzneimittel	07.03.2017	Beratung über Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen, Terminierung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11.04.2017	Durchführung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	09.05.2017	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
Plenum	15.06.2017	Beschlussfassung

Berlin, den 15. Juni 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Anlage

Arzneimittel-Daten

Eingruppierung einer neuen Darreichungsform mit neuer Wirkstärke

Stufe: 1

Festbetragsgruppe	Darreichungsform	Wirkstärke	Packungs-größe	Präparatename	Hersteller
Quetiapin Gruppe: 1	**Suspension zum Einnehmen**	20 mg (w)	150, 600	Desiquet 20 mg/ml	Rosemont Pharmaceuticals

Anlage

Festbetragsgruppe:

Quetiapin **Gruppe 1**

Gruppenbeschreibung	verschreibungspflichtig orale Darreichungsformen Filmtabletten, Retardtabletten, **Suspension zum Einnehmen** *

Wirkstoff	Quetiapin
Präparat	Desiquet 20 mg/ml
Hersteller	Rosemont Pharmaceuticals
Darreichungsform	**Suspension zum Einnehmen**
Einzelwirkstärke	20 mg
Packungsgröße	150, 600

* Die Bezeichnung der Darreichungsformen erfolgt unter Verwendung der zum Preis-/Produktstand aktuellen Liste der "Standard Terms" der Europäischen Arzneibuchkommission (EDQM = European Directorate for the Quality of Medicines), veröffentlicht im Internet unter: https://standardterms.edqm.eu/stw/default/index .

Preis- und Produktstand: 15.09.2016

Festbetragslinien, Festsetzung zum 01.07.2015 **Stand 15.09.2016**

Quetiapin

Gruppe: 1

verschreibungspflichtig

orale Darreichungsformen

Filmtabletten, Retardtabletten

Wirkstärke	Packungs-größe	Festbetrag*	Zuzahlungs-freistellungs-grenzen*	ggf. Datum FB-Service
25	10	11,94		
25	20	12,94		
25	30	13,91		
25	50	15,90		
25	100	20,90		
50	10	12,73		
50	20	14,54		
50	50	19,94		
50	100	29,06		
59	11	13,23		
65	10	13,21		
100	10	14,20		
100	20	17,47		
100	30	20,74		
100	50	27,36		
100	100	43,99		
150	10	15,55		
150	20	20,21		
150	50	34,26		
150	100	57,93		
200	10	16,85		
200	20	22,81		
200	50	40,86		
200	60	46,93		

Wirkstärke	Packungs-größe	Festbetrag*	Zuzahlungs-freistellungs-grenzen*	ggf. Datum FB-Service
200	100	71,25		
300	10	19,34		
300	20	27,80		
300	50	53,48		
300	60	62,08		
300	100	96,66		
400	10	21,69		
400	20	32,58		
400	50	65,55		
400	100	120,98		

*Ebene: Apothekenverkaufspreise mit MwSt. gemäß der Arzneimittelpreisverordnung in der ab 01.08.2013 geltenden Fassung

WINAPO® SQL **Lauer-Taxe** **Stand: 15.09.2016** **19.09.2016 13:07:33**

PZN	Artikelname	Menge	DRF	Anbieter	NG	Taxe-EK	Taxe-VK	FB
11565320	DESIQUET 20 mg/ml Suspension z...	150	SUS	Desitin	÷	32,48	49,93	-,--
11565337	DESIQUET 20 mg/ml Suspension z...	4X150	SUS	Desitin	N2	127,82	166,79	-,--

DESIQUET 20 mg/ml Suspension zum Einnehmen 150 ml DESIT

P 11 565 320 Arzneimittel, Verschr.pflicht im Handel

Anbieter:

Anbieternummer	5860
Name	Desitin Arzneimittel GmbH
Kurzbezeichnung (LF)	DESIT
Listen-/Etikettenbez. (LF)	Desitin
Bereich	Hauptadresse
Straße	Weg beim Jäger 214
Ort	22335 Hamburg
Grosskunden	22311 Hamburg
Postfach	PF 630164
	22311 Hamburg
Land	Deutschland (D)
Telefon	0 40/ 5 91 01-0
Telefax	0 40/ 5 91 01-3 63
Internet	www.desitin.de
Bereich	Distribution
	Servicezeiten:Mo-Fr: 7.30-16.00
Telefon	0 40/ 5 91 01-2 44
Telefax	0 40/ 5 91 01-3 63
E-Mail	VerkaufsabwicklungD@desitin.de
Bereich	Med.-wiss. Information
Telefon	0 40/ 5 91 01-5 52
Telefax	0 40/ 5 91 01-3 77
E-Mail	medizin@desitin.de
Bereich	Notfall-Telefon
	nur außerhalb d.Servicez.Epi.-Klin.,Bonn
Telefon	02 28/ 28 71 65 21

Inhaltsstoffe:

1 ml Susp. enthält:

- Quetiapin hemifumarat 23,03 mg (Wirkstoff)
- entspricht: Quetiapin 20 mg
- Citronensäure monohydrat (Hilfsstoff)
- Dinatriumhydrogenphosphat-2-Wasser (Hilfsstoff)
- entspricht: Natrium-Ion 10,46 mg
- Sucralose (Hilfsstoff)
- Simeticon-Emulsion 30% (Hilfsstoff)
- Propylenglycol 31,91 mg (Hilfsstoff)
- Methyl-4-hydroxybenzoat 1,47 mg (Hilfsstoff)
- Propyl-4-hydroxybenzoat 0,37 mg (Hilfsstoff)
- Xanthan gummi (Hilfsstoff)
- Zitronen-Aroma (Hilfsstoff)
- Wasser, gereinigtes (Hilfsstoff)

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Desiquet 20 mg/ml Suspension zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Suspension zum Einnehmen enthält 20 mg Quetiapin (als Quetiapinhemifumarat)

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E218) 1,47 mg/ml
Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E216) 0,37 mg/ml
Propylenglycol 31,91 mg/ml
Natrium 10,46 mg/ml

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Suspension zum Einnehmen
Weißliche Suspension

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Quetiapin ist indiziert zur
- Behandlung der Schizophrenie
- 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 Rückfallprävention von manischen oder depressiven Episoden bei Patienten mit bipolaren Störungen, die zuvor auf eine Quetiapin-Behandlung angesprochen haben

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung mittels Messbecher

Abgemessene Menge (ml)	Menge Quetiapin (mg)
5 ml	100 mg
7,5 ml	150 mg
10 ml	200 mg
15 ml	300 mg
20 ml	400 mg
25 ml	500 mg
30 ml	600 mg

Dosierung mittels Applikationsspritze
Hinweis: 0,25 ml = 5 mg
0,5 ml = 10 mg

Abgemessene Menge (ml)	Menge Quetiapin (mg)
1 ml	20 mg
1,25 ml	25 mg
2 ml	40 mg
2,5 ml	50 mg
3 ml	60 mg
3,75 ml	75 mg
4 ml	80 mg
5 ml	100 mg

Erwachsene

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

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

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

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

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

Ältere Patienten
Bei der Behandlung älterer Patienten mit Quetiapin ist, wie bei anderen Antipsychotika und Antidepressiva, vor allem in der initialen Behandlungsphase Vorsicht geboten. Je nach individuellem Ansprechen des Patienten und der Verträglichkeit kann es erforderlich sein, die Dosisanpassung

langsamer vorzunehmen und eine geringere therapeutische Tagesdosis zu wählen als bei jüngeren Patienten. Bei älteren Patienten war die mittlere Plasma-Clearance von Quetiapin im Vergleich zu der von jüngeren Patienten um 30–50 % niedriger.

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

Kinder und Jugendliche
Die Anwendung von Quetiapin 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 placebokontrollierten klinischen Studien werden in den Abschnitten 4.4, 4.8, 5.1 und 5.2 dargestellt.

Eingeschränkte Nierenfunktion
Eine Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist nicht erforderlich.

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

Art der Anwendung
Zum Einnehmen.

Desiquet Suspension zum Einnehmen kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Die Patienten müssen eindeutig angewiesen werden, welche Dosierhilfe sie verwenden sollen. Hinweise zur Anwendung der Dosierhilfen, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E218) , Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E216) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Extrapyramidale Symptome
In placebokontrollierten klinischen Studien zeigte Quetiapin bei erwachsenen Patienten, die aufgrund schwerer depressiver Episoden bei bipolarer Störung behandelt wurden, eine erhöhte Inzidenz von extrapyramidalen Symptomen (EPS) im Vergleich zur Placebobehandlung (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

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

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

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

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

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

Schlafapnoe-Syndrom
Bei Patienten, die Quetiapin einnehmen, wurde über das Schlafapnoe-Syndrom berichtet. Quetiapin sollte mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die das zentrale Nervensystem dämpfen und die bereits eine Schlafapnoe in der Vorgeschichte hatten oder die ein Risiko für eine Schlafapnoe aufweisen, wie z. B. übergewichtige/ fettleibige oder männliche Patienten.

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

Malignes neuroleptisches Syndrom

Das maligne neuroleptische Syndrom wurde mit antipsychotischer Therapie einschließlich Quetiapin in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt4.8). Zu den klinischen Anzeichen gehören Hyperthermie, veränderter mentaler Zustand, Muskelrigidität, autonome Instabilität und ein Anstieg der Kreatinphosphokinase-Werte. In einem derartigen Fall sollte Quetiapin abgesetzt und eine entsprechende medizinische Behandlung eingeleitet werden.

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

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

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

Anticholinerge (muskarinische) Wirkungen
Norquetiapin, ein aktiver Metabolit von Quetiapin, hat eine mäßige bis hohe Affinität zu mehreren Muskarin-Rezeptor-Subtypen. Dies führt zu Nebenwirkungen, die auf anticholinergen Wirkungen beruhen, wenn Quetiapin in empfohlenen Dosen gleichzeitig mit Arzneimitteln, die ihrerseits anticholinerge Wirkungen besitzen, angewendet wird. Quetiapin sollte mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, bei denen ein Harnverhalt, eine klinisch signifikante Prostatahypertrophie, ein Darmverschluss oder ähnliche Erkrankungen, ein erhöhter Augeninnendruck oder ein Engwinkelglaukom aktuell diagnostiziert wurde oder in der Vorgeschichte vorlag (siehe Abschnitte 4.5, 4.8, 4.9 und 5.1).

Wechselwirkungen
Siehe auch Abschnitt 4.5.

Bei gleichzeitiger Einnahme von Quetiapin mit einer stark leberenzyminduzierenden Substanz wie Carbamazepin oder Phenytoin wird die Plasmakonzentration von Quetiapin erheblich verringert, was die Wirksamkeit der Quetiapin-Therapie beeinflussen kann. Bei Patienten, die Arzneimittel erhalten, die Leberenzyme induzieren, sollte die Behandlung mit Quetiapin nur begonnen werden, wenn der behandelnde Arzt den möglichen Nutzen einer Behandlung mit Quetiapin als größer ansieht als das Risiko des Absetzens des leberenzyminduzierenden Arzneimittels. Es ist wichtig, dass jede Veränderung der 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 entsprechend der üblichen Behandlungsrichtlinien für psychotische Erkrankungen klinisch überwacht und behandelt werden sollte (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

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

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

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

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

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

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

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

Im Rahmen einer Metaanalyse von atypischen Antipsychotika wurde berichtet, dass ältere Patienten mit einer Demenz-assoziierten Psychose ein erhöhtes Risiko für Todesfälle im Vergleich zur Placebogruppe haben. Bei zwei zehnwöchigen placebokontrollierten Quetiapin-Studien bei der gleichen Patientenpopulation (n = 710; mittleres Alter: 83 Jahre; Spanne: 56-99 Jahre) betrug die Anzahl der Todesfälle bei den mit Quetiapin behandelten Patienten 5,5 % im Vergleich zu 3,2 % bei

der Placebogruppe. Die Patienten in diesen Studien starben aufgrund einer Vielzahl von Ursachen, die den Erwartungen für diese Population entsprachen.

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

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

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

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

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

Hinweise für alle Anwendungsgebiete
Bei der Verordnung von hohen Dosen Desiquet ist bei Erwachsenen mit einem niedrigen Körpergewicht (50 kg) Vorsicht geboten, da bei diesen Patienten der Gehalt an Propylenglycol die von der WHO empfohlene Grenze der täglichen Zufuhr überschreiten kann.

Warnhinweise für sonstige Bestandteile
Dieses Arzneimittel enthält:
- Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E218) und Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E216), die Überempfindlichkeitsreaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen können
- Propylenglycol kann Symptome wie nach Alkoholkonsum verursachen.
- 1 ml Suspension enthält 0,45 mmol (10,46 mg) Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/-kochsalzarmer) Diät.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Vorsicht ist bei Patienten geboten, die andere Arzneimittel mit anticholinergen (muskarinischen) Wirkungen erhalten (siehe Abschnitt 4.4).

Cytochrom-P450 (CYP) 3A4 ist das Enzym, das hauptsächlich für den Metabolismus von Quetiapin über das Cytochrom-P450-System verantwortlich ist. In einer Studie zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Ketoconazol, einem CYP3A4-Inhibitor, die an gesunden Probanden durchgeführt wurde, bewirkte die gleichzeitige Anwendung von Quetiapin (Dosierung: 25 mg) eine 5- bis 8-fache Zunahme der AUC von Quetiapin. Aufgrund dieser Ergebnisse ist die gleichzeitige Anwendung von Quetiapin und CYP3A4-Inhibitoren kontraindiziert. Während der Quetiapin-Therapie Grapefruitsaft zu trinken, wird ebenfalls nicht empfohlen.

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

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

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

Die Pharmakokinetik von Quetiapin wurde durch gleichzeitige Gabe von Cimetidin nicht verändert.

Die Pharmakokinetik von Lithium wurde durch gleichzeitige Gabe von Quetiapin nicht verändert.

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

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

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

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

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

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

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten berichteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) unter Quetiapin (≥ 10 %) sind Somnolenz, Schwindel, Kopfschmerzen, Mundtrockenheit, Absetzsymptome (beim Beenden der Behandlung), Erhöhung der Serumtriglyzeridspiegel, Erhöhung des Gesamtcholesterins (überwiegend LDL-Cholesterin), Abnahme des HDL-Cholesterins, Gewichtszunahme, verringerter Hämoglobinwert und extrapyramidale Symptome.

Die Häufigkeit der unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die mit einer Quetiapin-Therapie in Verbindung gebracht werden, sind gemäß dem vom Council for International Organizations of

Medical Sciences (CIOMS-III-Arbeitsgruppe; 1995) empfohlenen Schema nachfolgend aufgelistet (Tabelle 1).

Tabelle 1 UAW in Zusammenhang mit einer Quetiapin-Therapie

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

SOC	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Verringerter Hämoglobinwert[22]	Leukopenie[1, 28], Abnahme der neutrophilen Granulozyten, Erhöhung der eosinophilen Granulozyten[27]	Neutropenie[1], Thrombo-zytopenie, Anämie, Abnahme der Thrombozyten[13]	Agranulozytose[2, 6]		
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit (einschließlich allergischer Hautreaktionen)		Anaphylaktische Reaktion[5]	
Endokrine Erkrankungen		Hyperprolaktinämie[15], Abnahme des Gesamt-T_4[24], Abnahme des freien T_4[24], Abnahme des Gesamt-T_3[24], Anstieg des TSH[24]	Abnahme des freien T_3[24], Hypothyreose[21]		Unangemessene Sekretion des antidiuretischen Hormons	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Erhöhung der Serumtriglyzeridspiegel[10,30] Erhöhung des Gesamtcholesterins (überwiegend LDL-Cholesterin)[11,30] Abnahme des HDL-Cholesterins[17,30], Gewichtszunahme[8,30]	Gesteigerter Appetit, Erhöhung des Blutzuckerspiegels auf ein hyperglykämisches Niveau[6, 30]	Hyponatriämie[1, 9], Diabetes mellitus[1,5], Verschlechterung eines bestehenden Diabetes	Metabolisches Syndrom[29]		
Psychiatrische Erkrankungen		Anormale Träume und Albträume, Suizidgedanken und suizidales Verhalten[20]		Somnambulismus und verwandte Reaktionen wie Reden im Schlaf und schlafbezogene Essstörungen		

Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel[4, 16], Somnolenz[2,16], Kopfschmerzen, extrapyramidale Symptome[1, 21]	Dysarthrie	Krampfanfälle[1], Restless-Legs-Syndrom, Spätdyskinesie[1, 5], Synkope[4,16]			
Herz-erkrankungen		Tachykardie[4], Palpitationen[23]	QT-Verlängerung[1,12, 18], Bradykardie[32]			
Augen-erkrankungen		Verschwommenes Sehen				
Gefäß-erkrankungen		Orthostatische Hypotonie[4,16]		Venöse Thromboembolie[1]		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe[23]	Rhinitis			
Erkrankungen des Gastrointestinal-trakts	Mundtrockenheit	Obstipation, Dyspepsie, Erbrechen[25]	Dysphagie[7]	Pankreatitis[1], Darmverschluss/ Ileus		
Leber- und Gallen-erkrankungen		Erhöhung der Serum-Alaninamino-transferase (ALT)[3], Erhöhung der Gamma-GT-Spiegel[3]	Erhöhung der Serum-Aspartataminotransferase (AST)[3]	Gelbsucht[5], Hepatitis		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell-gewebes					Angioödem[5], Stevens-Johnson-Syndrom[5]	Toxische epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme
Skelett-muskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen					Rhabdomyolyse	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Harnretention			
Schwanger-schaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen						Arzneimittel-entzugssyndrom des Neugebo

						renen[31]
Erkrankungen der Geschlechts-organe und der Brustdrüse			Sexuelle Dysfunktion	Priapismus, Galaktorrhö, Schwellung der Brust, Menstruationsstörungen		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Absetzsymptome (beim Beenden der Behandlung)[1,9]	Leichte Asthenie, periphere Ödeme, Reizbarkeit, Pyrexie		Malignes neuroleptisches Syndrom[1], Hypothermie		
Untersuchungen				Erhöhung der Blutkreatinphos-phokinase[14]		

1. Siehe Abschnitt 4.4.
2. Es kann Somnolenz auftreten, gewöhnlich während der ersten zwei Behandlungswochen, die aber im Allgemeinen bei fortgesetzter Einnahme von Quetiapin vorübergeht.
3. Bei einigen Patienten wurde während der Therapie mit Quetiapin ein asymptomatischer Anstieg (Änderung von einem normalen Ausgangswert zu einem Wert größer als das 3-Fache des oberen Normwerts [ULN] zu den verschiedenen Messzeitpunkten) der Serumtransaminasen ALAT (GPT) und ASAT (GOT) oder des Gamma-GT-Spiegels beobachtet. Dieser Anstieg war gewöhnlich bei fortgesetzter Behandlung mit Quetiapin reversibel.
4. Wie andere Antipsychotika mit blockierender Wirkung auf die alpha-1-adrenergen Rezeptoren kann Quetiapin besonders während der initialen Dosisanpassung häufig eine orthostatische Hypotonie auslösen, die mit Schwindel, Tachykardie und bei einigen Patienten mit Synkopen einhergeht (siehe Abschnitt 4.4).
5. Berechnungsgrundlage der Häufigkeit dieser unerwünschten Ereignisse sind nur Daten nach Markteinführung.
6. Nüchtern-Blutzuckerspiegel ≥ 126 mg/dl (≥ 7,0 mmol/l) oder Nicht-Nüchtern-Blutzuckerspiegel ≥ 200 mg/dl (≥ 11,1 mmol/l) bei mindestens einer Messung.
7. Eine Erhöhung der Dysphagie-Rate unter Quetiapin im Vergleich zu Placebo wurde nur in klinischen Studien zur bipolaren Depression beobachtet.
8. Basierend auf einer > 7-prozentigen Erhöhung des Körpergewichts, bezogen auf den Ausgangswert. Tritt vorwiegend in den ersten Behandlungswochen bei Erwachsenen auf.
9. In akuten Placebo-kontrollierten Monotherapiestudien mit Bewertung von Symptomen bei Therapiebeendigung wurden die folgenden Absetzsymptome am häufigsten beobachtet: Schlaflosigkeit, Übelkeit, Kopfschmerzen, Diarrhö, Erbrechen, Schwindel und Reizbarkeit. Die Inzidenz dieser Reaktionen hat eine Woche nach Behandlungsende signifikant nachgelassen.
10. Triglyzeride ≥ 200 mg/dl (≥ 2,258 mmol/l) (Patienten ≥ 18 Jahre) oder ≥ 150 mg/dl (≥ 1,694 mmol/l) (Patienten < 18 Jahre) bei mindestens einer Messung.
11. Cholesterin ≥ 240 mg/dl (≥ 6,2064 mmol/l) (Patienten ≥ 18 Jahre) oder ≥ 200 mg/dl (≥ 5,172 mmol/l) (Patienten < 18 Jahre) bei mindestens einer Messung. Eine Erhöhung des LDL-Cholesterins auf ≥ 30 mg/dl (≥ 0,769 mmol/l) wurde sehr häufig beobachtet. Bei Patienten mit dieser Erhöhung betrug die Änderung im Mittel 41,7 mg/dl (≥ 1,07 mmol/l).
12. Siehe unten.
13. Blutplättchen ≤ 100 x 10^9/l bei mindestens einer Messung.
14. Basierend auf Nebenwirkungsberichten aus klinischen Studien über eine Erhöhung der Blutkreatinphosphokinase, die nicht mit einem malignen neuroleptischen Syndrom in Verbindung gebracht wurde.
15. Prolaktinspiegel (Patienten > 18 Jahre): > 20 µg/l (> 869,56 pmol/l) männlich; > 30 µg/l (> 1304,34 pmol/l) weiblich, zu einem beliebigen Zeitpunkt.
16. Kann zu Stürzen führen.

17. HDL-Cholesterin: < 40 mg/dl (1,025 mmol/l) männlich; < 50 mg/dl (1,282 mmol/l) weiblich, zu einem beliebigen Zeitpunkt.
18. Inzidenz von Patienten mit einer QTc-Verlängerung von < 450 ms zu ≥ 450 ms mit einer Erhöhung um ≥ 30 ms: In placebokontrollierten Studien mit Quetiapin waren die mittlere Änderung und die Inzidenz von Patienten mit einer Verlängerung auf einen klinisch relevanten Wert unter Quetiapin und Placebo ähnlich.
19. Änderung von > 132 mmol/l auf ≤ 132 mmol/l bei mindestens einer Messung.
20. Es wurde über Fälle von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten während einer Therapie mit Quetiapin oder kurz nach Beendigung der Therapie berichtet (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).
21. Siehe Abschnitt 5.1.
22. Bei 11 % aller in klinischen Studien (einschließlich der Studien mit der Möglichkeit einer offenen Anschlussbehandlung) mit Quetiapin behandelten Patienten wurde zu mindestens einem Messzeitpunkt eine Abnahme des Hämoglobins auf ≤ 13 g/dl (8,07 mmol/l) bei Männern und auf ≤ 12 g/dl (7,45 mmol/l) bei Frauen beobachtet. Bei diesen Patienten betrug die zu den verschiedenen Messzeitpunkten bestimmte mittlere maximale Abnahme des Hämoglobins -1,50 g/dl.
23. Diese Berichte traten häufig in Zusammenhang mit Tachykardie, Schwindel, orthostatischer Hypotonie und/ oder einer zugrundeliegenden Herz- oder Atemwegserkrankung auf.
24. Basierend auf allen Änderungen von einem normalen Ausgangswert zu einem potenziell klinisch relevanten Wert, die zu den verschiedenen Messzeitpunkten nach Bestimmung des Ausgangswertes in allen Studien beobachtet wurden. Änderungen des Gesamt-T4, des freien T4, des Gesamt-T3 und des freien T3 sind zu den verschiedenen Messzeitpunkten definiert als < 0,8 x LLN (pmol/l) und eine Änderung des TSH als > 5 mIU/l.
25. Basierend auf einer erhöhten Anzahl von Fällen mit Erbrechen bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre).
26. Basierend auf Änderung der neutrophilen Granulozyten von ≥ 1,5 x 109/l als Ausgangswert auf < 0,5 x 109/l zu den verschiedenen Messzeitpunkten während der Behandlung und basierend auf Patienten mit schwerer Neutropenie (< 0,5 x 109/l) und Infektion während aller klinischer Studien mit Quetiapin (siehe Abschnitt 4.4).
27. Basierend auf allen Änderungen von einem normalen Ausgangswert zu einem potenziell klinisch relevanten Wert, die zu den verschiedenen Messzeitpunkten nach Bestimmung des Ausgangswertes in allen Studien beobachtet wurden. Änderungen der eosinophilen Granulozyten sind zu den verschiedenen Messzeitpunkten definiert als > 1 x 109 Zellen/l.
28. Basierend auf allen Änderungen von einem normalen Ausgangswert zu einem potenziell klinisch relevanten Wert, die zu den verschiedenen Messzeitpunkten nach Bestimmung des Ausgangswertes in allen Studien beobachtet wurden. Änderungen der Leukozyten sind zu den verschiedenen Messzeitpunkten definiert als ≤ 3 x 109 Zellen/l.
29. Basierend auf Berichten aus allen klinischen Studien mit Quetiapin über die Nebenwirkung metabolisches Syndrom.
30. Bei einigen Patienten wurde in klinischen Studien eine Verschlechterung von mehr als einem der metabolischen Faktoren Gewicht, Blutzucker und Lipide beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).
31. Siehe Abschnitt 4.6.
32. Kann bei Behandlungsbeginn oder kurz danach auftreten und mit Hypotonie und/oder Synkope einhergehen. Die Häufigkeitsangabe basiert auf Nebenwirkungsberichten über Bradykardie und hiermit in Zusammenhang stehenden Ereignissen aus allen klinischen Studien mit Quetiapin.

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

Kinder und Jugendliche

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

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

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

SOC	Sehr häufig	Häufig
Endokrine Erkrankungen	Erhöhte Prolaktinwerte[1]	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Vermehrter Appetit	
Erkrankungen des Nervensystems	Extrapyramidale Symptome[3, 4]	Synkope
Gefäßerkrankungen	Blutdruckanstieg[2]	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Rhinitis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Reizbarkeit[3]

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

Eine Überdosierung könnte zur Verlängerung des QT-Intervalls, Krampfanfällen, Status epilepticus, Rhabdomyolyse, Atemdepression, Harnretention, Verwirrtheit, Delirium und/oder Agitiertheit, Koma und Tod führen. Patienten mit einer vorbestehenden schweren Herz-Kreislauf-Erkrankung können ein

erhöhtes Risiko für die Überdosierungserscheinungen aufweisen (siehe Abschnitt 4.4, Orthostatische Hypotonie).

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

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

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

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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antipsychotika,
ATC-Code: N05A H04

Wirkmechanismus
Quetiapin ist eine atypische antipsychotisch wirksame Substanz. Quetiapin und der aktive humane Plasmametabolit Norquetiapin interagieren mit einem breiten Spektrum von Neurotransmitterrezeptoren. Quetiapin und Norquetiapin besitzen Affinität zu zerebralen serotonergen (5HT2)- und dopaminergen D1- und D2-Rezeptoren. Es wird angenommen, dass diese Kombination eines Rezeptorantagonismus mit höherer Selektivität für 5HT2-, verglichen mit D2-Rezeptoren für die klinischen antipsychotischen Eigenschaften und das gering ausgeprägte extrapyramidale Nebenwirkungsprofil (EPS) von Quetiapin im Vergleich zu typischen Antipsychotika mitverantwortlich ist. Quetiapin und Norquetiapin haben keine nennenswerte Affinität zu Benzodiazepin-Rezeptoren, aber eine hohe Affinität zu histaminergen und alpha-1-adrenergen Rezeptoren und eine mäßige Affinität zu alpha-2-adrenergen Rezeptoren. Quetiapin hat zudem eine niedrige oder keine Affinität zu muskarinischen Rezeptoren, während Norquetiapin eine mäßige bis hohe Affinität zu mehreren Muskarin-Rezeptoren hat, die möglicherweise der Grund für die anticholinergen (muskarinischen) Wirkungen ist. Die Inhibition des Norepinephrin-Transporters (NET) und die partielle agonistische Wirkung an den 5HT1A-Rezeptoren durch Norquetiapin könnten zur therapeutischen Wirkung von Quetiapin als Antidepressivum beitragen.

Pharmakodynamische Wirkungen

In Tests zur Untersuchung des antipsychotischen Potenzials, wie z. B. im konditionierten Vermeidungstest, ist Quetiapin wirksam. Es blockiert auch die Wirkung von Dopaminagonisten, durch Verhaltensbeobachtung oder elektrophysiologisch gemessen, und erhöht die Konzentration von Dopaminmetaboliten, ein neurochemischer Index für eine D2-Rezeptorblockade.
In präklinischen Prüfungen, die Schlüsse auf EPS ziehen lassen, unterscheidet sich Quetiapin von typischen Antipsychotika und weist ein atypisches Profil auf. Quetiapin führt nach chronischer Anwendung nicht zu D2-Rezeptorüberempfindlichkeit. Bei Dosen, die eine effektive D2-Rezeptorblockade bewirken, ruft Quetiapin nur eine schwach ausgeprägte Katalepsie hervor. Nach chronischer Anwendung zeigt Quetiapin Selektivität für das limbische System, indem es eine Depolarisationsblockade der mesolimbischen, nicht aber der nigrostriatalen dopaminhaltigen Neuronen hervorruft. Bei Cebusaffen, die entweder gegen Haloperidol sensibilisiert oder Arzneimittel-naiv sind, wirkt Quetiapin nach akuter und chronischer Anwendung nur minimal dystonieauslösend (siehe Abschnitt 4.8).

Klinische Wirksamkeit

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

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

Bei der Behandlung mäßiger bis schwerer manischer Episoden hat Quetiapin in 2 Monotherapie-Studien gegenüber Placebo überlegene Wirksamkeit bei der Verbesserung manischer Symptome nach 3 und nach 12 Wochen gezeigt. Bisher liegen keine Ergebnisse aus Langzeitstudien mit Quetiapin vor, die bei der Prävention nachfolgender manischer oder depressiver Episoden eine Wirksamkeit zeigen. Die Studiendaten zu Quetiapin in Kombination mit Natriumvalproat oder Lithium bei akuten mäßigen bis schweren manischen Episoden nach 3 und nach 6 Wochen sind begrenzt; jedoch wurde die Kombinationstherapie gut vertragen. Die Daten zeigten eine additive Wirkung in der dritten Behandlungswoche. In einer zweiten Studie zeigte sich in der sechsten Behandlungswoche keine additive Wirkung.

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

In vier klinischen Studien von 8 Wochen Dauer bei Patienten mit mäßigen bis schweren depressiven Episoden im Rahmen bipolarer Störungen des Typs I oder II war eine Behandlung mit schnellfreisetzendem Quetiapin in einer Dosierung von 300 mg und 600 mg der Behandlung mit Placebo signifikant überlegen in Bezug auf die relevanten Ergebnisgrößen: mittlere Verbesserungen der Werte auf der MADRS-Skala und der Ansprechrate, definiert als mindestens 50 % Verbesserung im MADRS-Gesamtwert bezogen auf den Ausgangswert. Zwischen Patienten, die mit 300 mg, und

Patienten, die mit 600 mg schnellfreisetzendem Quetiapin behandelt wurden, zeigte sich kein Unterschied in Bezug auf das Ausmaß des Effekts.

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

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

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

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

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

Klinische Sicherheit

In placebokontrollierten klinischen Kurzzeitstudien zur Behandlung der Schizophrenie und der bipolaren Manie war die Gesamthäufigkeit extrapyramidaler Symptome ähnlich wie bei Placebo (Schizophrenie: 7,8 % für Quetiapin und 8,0 % für Placebo; bipolare Manie: 11,2 % für Quetiapin und 11,4 % für Placebo). Höhere Raten extrapyramidaler Symptome waren unter Quetiapin im Vergleich zu Placebo bei Patienten in placebokontrollierten Kurzzeitstudien zur Behandlung von depressiven Erkrankungen (Episoden einer Major Depression) und bipolarer Depression zu beobachten. In placebokontrollierten Kurzzeitstudien zur Behandlung der bipolaren Depression betrug die Gesamthäufigkeit extrapyramidaler Symptome 8,9 % für Quetiapin, verglichen mit 3,8 % für Placebo. In placebokontrollierten Monotherapie-Kurzzeitstudien zu depressiven Erkrankungen (Episoden einer Major Depression) betrug die Gesamthäufigkeit extrapyramidaler Symptome 5,4 % bei retardiertem Quetiapin und 3,2 % bei Placebo. In einer placebokontrollierten Monotherapie-Kurzzeitstudie bei älteren Patienten mit depressiven Erkrankungen (Episoden einer Major Depression) betrug die Gesamthäufigkeit extrapyramidaler Symptome 9,0 % bei retardierten Quetiapin Tabletten und 2,3 % bei Placebo. Bei bipolarer Depression und bei depressiven Erkrankungen (Episoden einer Major Depression) betrug die Inzidenz individueller unerwünschter Ereignisse (z. B. Akathisie, extrapyramidale Störung, Tremor, Dyskinesie, Dystonie, Ruhelosigkeit, unfreiwillige

Muskelkontraktionen, psychomotorische Hyperaktivität und Muskelsteifheit) in keiner Behandlungsgruppe mehr als 4 %.

In placebokontrollierten 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 Placebobehandlung. Der prozentuale Anteil der mit Quetiapin behandelten Patienten, bei denen das Körpergewicht um ≥ 7 % zugenommen hatte, schwankte zwischen 5,3 % bei einer Tagesdosis von 50 mg bis 15,5 % bei einer Tagesdosis von 400 mg (mit geringerer Zunahme bei Tagesdosen von 600 und 800 mg), verglichen mit 3,7 % bei Patienten unter Placebobehandlung.

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

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

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

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

Die Behandlung mit Quetiapin war von einer dosisabhängigen Abnahme der Schilddrüsenhormonspiegel begleitet. Die Inzidenz für das Auftreten einer Änderung des TSH betrug 3,2 % für Quetiapin im Vergleich zu 2,7 % für Placebo. In diesen Studien war die Inzidenz für das Auftreten von reziproken, potenziell klinisch signifikanten Änderungen des T3 oder T4 und des TSH selten. Die beobachteten Änderungen der Schilddrüsenhormonspiegel waren nicht mit einer klinisch symptomatischen Hypothyreose assoziiert.

Die Verringerung des Gesamt- und freien T4 erreichte in den ersten sechs Wochen der Behandlung mit Quetiapin ihr Maximum, ohne eine weitere Abnahme während der Langzeitbehandlung. In ungefähr zwei Drittel aller Fälle waren die Wirkungen auf Gesamt- und freies T4 nach Beendigung der Behandlung mit Quetiapin unabhängig von der Behandlungsdauer reversibel.

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

Kinder und Jugendliche

Klinische Wirksamkeit
Die Wirksamkeit und Sicherheit von Quetiapin wurde in einer dreiwöchigen placebokontrollierten 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 sechswöchige placebokontrollierte Studie zur Behandlung der Schizophrenie durchgeführt (n = 222 Patienten, Alter 13–17 Jahre). In beiden Studien waren Patienten ausgeschlossen, die bekanntermaßen nicht auf Quetiapin ansprachen. Die Behandlung wurde mit 50 mg Quetiapin/Tag begonnen und ab dem 2. Tag auf 100 mg/Tag erhöht; danach erfolgte Titration auf die Zieldosis (Manie 400–600 mg/Tag; Schizophrenie 400–800 mg/Tag), jeweils in Schritten von 100 mg/Tag bei zwei- oder dreimaliger täglicher Anwendung.

In der Maniestudie betrug die Differenz der mittleren Veränderung gegenüber den Ausgangswerten im YMRS-Gesamtscore (Wirkstoff minus Placebo) -5,21 für Quetiapin 400 mg/Tag und -6,56 für Quetiapin 600 mg/Tag. Die jeweilige Responderrate (YMRS-Verbesserung ≥ 50 %) betrug 64 % bei Quetiapin 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 Quetiapin 400 mg/Tag und -9,29 für Quetiapin 800 mg/Tag. Hinsichtlich des Anteils der Patienten, bei denen ein Ansprechen auf die Therapie erreicht wurde, war bei Behandlung mit Quetiapin weder die niedrige Dosis (400 mg/Tag) noch das hohe Dosisschema (800 mg/Tag) gegenüber Placebo überlegen. Ein Ansprechen auf die Therapie wurde als Verringerung des PANSS-Gesamtscore um ≥ 30 % gegenüber dem Ausgangswert definiert. Sowohl bei der Manie als auch bei der Schizophrenie führten höhere Dosen zu zahlenmäßig geringeren Ansprechraten.

In einer dritten placebokontrollierten Kurzzeitstudie mit retardiertem Quetiapin als Monotherapie bei Kindern und Jugendlichen (10–17 Jahre) mit bipolarer Depression wurde die Wirksamkeit nicht belegt.

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

Klinische Sicherheit
In den oben beschriebenen pädiatrischen Kurzzeitstudien mit Quetiapin betrug die Rate für EPS im aktiven Arm versus Placebo 12,9 % versus 5,3 % in der Studie zu Schizophrenie, 3,6 % versus 1,1 % in der Studie zu bipolarer Manie und 1,1 % versus 0 % in der Studie zu bipolarer Depression. Die Rate für die Gewichtszunahme von ≥ 7 % gegenüber dem Ausgangswert des Körpergewichtes im aktiven Arm versus Placebo betrug 17 % versus 2,5 % in den Studien zu Schizophrenie und bipolarer Manie und 13,7% versus 6,8 % in der Studie zu bipolarer Depression. Die Rate für Suizid-bezogene Ereignisse betrug im aktiven Arm 1,4 % versus Placebo 1,3 % in der Studie zu Schizophrenie, 1,0 % versus 0 % in der Studie zu bipolarer Manie und 1,1 % versus 0 % in der Studie zu bipolarer Depression. Während der verlängerten Nachbeobachtungsphase der Studie zu bipolarer Depression

traten zwei weitere Suizid-bezogene Ereignisse bei zwei Patienten auf, wobei einer der Patienten zur Zeit des Ereignisses mit Quetiapin behandelt worden ist.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Nach oraler Anwendung wird Quetiapin gut resorbiert und extensiv metabolisiert. Die Bioverfügbarkeit von Quetiapin wird durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme nicht signifikant beeinträchtigt. Steady-State-Maximalwerte molarer Konzentrationen des aktiven Metaboliten Norquetiapin betragen 35 % der für Quetiapin beobachteten Werte.

Die Pharmakokinetik von Quetiapin und Norquetiapin ist linear über den zugelassenen Dosierungsbereich.

Verteilung
Die Plasmaproteinbindung von Quetiapin liegt bei etwa 83 %.

Biotransformation
Quetiapin wird extensiv in der Leber metabolisiert; nach der Gabe von radioaktiv markiertem Quetiapin werden weniger als 5 % der ursprünglichen Substanz unverändert mit dem Urin oder den Faeces ausgeschieden. In-vitro-Untersuchungen haben bestätigt, dass in erster Linie das Enzym CYP3A4 für den Metabolismus von Quetiapin über das Cytochrom-P450-System verantwortlich ist. Norquetiapin wird primär über CYP3A4 gebildet und abgebaut.

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

Es wurde festgestellt, dass Quetiapin und einige seiner Metaboliten (inklusive Norquetiapin) eine schwache Hemmung der In-vitro-Aktivität der humanen Cytochrom-P450-1A2, -2C9, -2C19, -2D6 und -3A4 bewirkten. Eine CYP-Hemmung in vitro ist nur in Konzentrationen beobachtet worden, die ungefähr 5- bis 50-mal so hoch waren wie die, die bei einer Tagesdosis von 300 mg bis 800 mg beim Menschen beobachtet wurden. Aufgrund dieser In-vitro-Ergebnisse ist es unwahrscheinlich, dass die gleichzeitige Anwendung von Quetiapin mit anderen Arzneimitteln eine klinisch signifikante Hemmung des Cytochrom-P450-abhängigen Metabolismus des anderen Arzneimittels zur Folge hat. Tierexperimentellen Untersuchungen zufolge scheint Quetiapin Cytochrom-P450-Enzyme induzieren zu können. In einer speziellen Interaktionsstudie mit Psychosepatienten ist jedoch nach der Anwendung von Quetiapin kein Anstieg der Cytochrom-P450-Aktivität festgestellt worden.

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

Spezielle Patientengruppen

Geschlecht

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

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

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

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

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Citronensäure-Monohydrat
Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat (Ph.Eur.)
Sucralose
Simeticon-Emulsion 30 %
Propylenglycol
Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E218)
Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E216)
Xanthangummi
Zitronen-Aroma
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Keine

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre
Nach Anbruch: 28 Tage

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).
In der Originalverpackung (Flasche) aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flasche: Braune Glasflasche (Glasart III)
Verschluss: kindergesicherter Verschluss aus HDPE mit EPE-Einlage
Messbecher: Durchsichtiges Polypropylen mit einem Fassungsvermögen von 30 ml.
Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen: Körper aus Polypropylen mit einem Fassungsvermögen von 5 ml und Skalierungsmarkierungen alle 0,25 ml, violetter Kolben aus HDPE
Flaschenadapter: Polyethylen niederer Dichte

Packungsgrößen: 150 ml oder 600 ml (4 x 150 ml).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

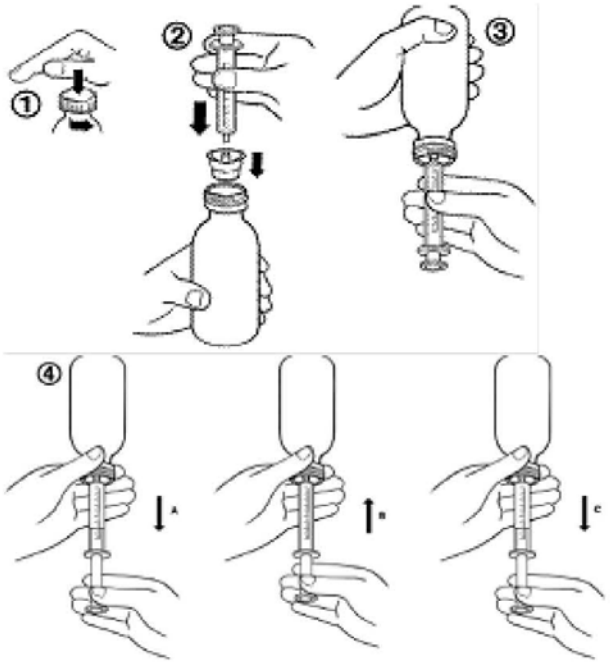
Die Flasche vor Gebrauch schütteln.

Hinweise zur Anwendung der Applikationspritze (für Dosen bis zu 5 ml)

1. Zum Öffnen der Flasche drücken Sie die Verschlusskappe herunter und drehen Sie diese entgegen dem Uhrzeigersinn (Abbildung 1).
2. Stecken Sie den Spritzenadapter in den Flaschenhals (Abbildung 2).
3. Nehmen Sie die Applikationsspritze und stecken Sie diese in die Öffnung des Adapters (Abbildung 2).
4. Drehen Sie die Flasche auf den Kopf (Abbildung 3).
5. Füllen Sie die Applikationsspritze mit einer kleinen Menge der Lösung, indem Sie den Kolben nach unten ziehen (Abbildung 4A). Schieben Sie dann den Kolben nach oben, um eventuelle Luftblasen zu entfernen (Abbildung 4B). Ziehen Sie zum Schluss den Kolben bis zur

Markierung herunter, die der Menge in Milliliter (ml) entspricht, die Ihnen Ihr Arzt verordnet hat (Abbildung 4C).

6. Drehen Sie die Flasche wieder richtig herum.
7. Entfernen Sie die Applikationsspritze vom Adapter. Stecken Sie das Ende der Applikationsspritze in den Mund und drücken Sie den Kolben langsam wieder hinein, um das Arzneimittel einzunehmen.
8. Waschen Sie die Applikationsspritze mit Wasser und lassen Sie sie trocknen, bevor Sie sie wieder verwenden.
9. Verschließen Sie die Flasche mit dem Schraubverschluss aus Kunststoff.



Hinweise zur Anwendung des Messbechers (für Dosen über 5 ml)

1. Zum Öffnen der Flasche drücken Sie die Verschlusskappe herunter und drehen Sie diese entgegen dem Uhrzeigersinn (Abbildung 1).
2. Für Dosen von 5 ml bis 25 ml gießen Sie das Arzneimittel bis zur entsprechenden Dosismarkierung in den Messbecher (Abbildung 2).
3. Für eine Dosis von 30 ml gießen Sie das Arzneimittel bis zum Becherrand in den Messbecher (randvoll) (Abbildung 3).
4. Waschen Sie den Messbecher mit Wasser aus und lassen Sie ihn trocknen, bevor Sie ihn wieder verwenden.
5. Verschließen Sie die Flasche mit dem Schraubverschluss aus Kunststoff.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Rosemont Pharmaceuticals Ltd.
Rosemont House, Yorkdale Industrial Park
Braithwaite Street
LS11 9XE Leeds, West Yorkshire
Vereinigtes Königreich

Mitvertrieb:
Desitin Arzneimittel GmbH
Weg beim Jäger 214
22335 Hamburg
Telefon: (040) 5 91 01-525
Telefax: (040) 5 91 01-377

8. ZULASSUNGSNUMMER

93617.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 15. Juli 2016

10. STAND DER INFORMATION

07.2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

6. Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der

Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung Quetiapin, Gruppe 1, in Stufe 1 nach § 35 Abs. 1 SGB V

Vom 15. Juni 2017

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. Juni 2017 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 15. Juni 2017 (BAnz AT 17.07.2017 B3), wie folgt zu ändern:

„Stufe:	1
Wirkstoff:	Quetiapin
Festbetragsgruppe Nr.:	1
Status:	verschreibungspflichtig
Gruppenbeschreibung:	orale Darreichungsformen
Darreichungsformen:	Filmtabletten, Retardtabletten, Suspension zum Einnehmen“

I. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 15. Juni 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

7. Anhang

7.1 Prüfung nach §94 Absatz 1 SGB V

Bundesministerium für Gesundheit

G20 GERMANY 2017 HAMBURG

Bundesministerium für Gesundheit, 11055 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss
Wegelystraße 8
10623 Berlin

Dr. Josephine Tautz
Ministerialrätin
Leiterin des Referates 213
"Gemeinsamer Bundesausschuss, Strukturierte Behandlungsprogramme (DMP), Allgemeine medizinische Fragen in der GKV"

HAUSANSCHRIFT Friedrichstraße 108, 10117 Berlin
POSTANSCHRIFT 11055 Berlin
TEL +49 (0)30 18 441-4514
FAX +49 (0)30 18 441-3788
E-MAIL 213@bmg.bund.de
INTERNET www.bundesgesundheitsministerium.de

Berlin, 18. Juli 2017
AZ 213 – 21432 – 01

vorab per Fax: 030 – 275838105

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses gem. § 91 SGB V vom 15. Juni 2017
hier: Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL)
Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung
Quetiapin, Gruppe 1, in Stufe 1 nach § 35 Abs. 1 SGB V

Sehr geehrte Damen und Herren,

der von Ihnen gemäß § 94 SGB V vorgelegte o. g. Beschluss vom 15. Juni 2017 über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie wird nicht beanstandet.

Mit freundlichen Grüßen
Im Auftrag

Dr. Josephine Tautz

U-Bahn U 6: Oranienburger Tor
S-Bahn S1, S2, S3, S7: Friedrichstraße
Straßenbahn M 1

7.2 Veröffentlichung im Bundesanzeiger

Bundesanzeiger
Herausgegeben vom Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung
Veröffentlicht am Montag, 31. Juli 2017
BAnz AT 31.07.2017 B2
Seite 1 von 1

Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung
Quetiapin, Gruppe 1, in Stufe 1
nach § 35 Absatz 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Vom 15. Juni 2017

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. Juni 2017 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 15. Juni 2017 (BAnz AT 17.07.2017 B3), wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage IX der Arzneimittel-Richtlinie wird die Festbetragsgruppe „Quetiapin, Gruppe 1" in Stufe 1 wie folgt gefasst:

„Stufe:	1
Wirkstoff:	Quetiapin
Festbetragsgruppe Nr.:	1
Status:	verschreibungspflichtig
Gruppenbeschreibung:	orale Darreichungsformen
Darreichungsformen:	Filmtabletten, Retardtabletten, Suspension zum Einnehmen"

II.

Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 15. Juni 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur gemäß § 2 Nr. 3 Signaturgesetz (SigG) versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.

B. Bewertungsverfahren

Nach § 35 Abs. 1 SGB V bestimmt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V, für welche Gruppen von Arzneimitteln Festbeträge festgesetzt werden können. In den Gruppen sollen Arzneimittel mit

1. denselben Wirkstoffen,
2. pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Wirkstoffen, insbesondere mit chemisch verwandten Stoffen,
3. therapeutisch vergleichbarer Wirkung, insbesondere Arzneimittelkombinationen

zusammengefasst werden.

Der Gemeinsame Bundesausschuss ermittelt auch die nach § 35 Abs. 3 SGB V notwendigen rechnerischen mittleren Tages- oder Einzeldosen oder andere geeignete Vergleichsgrößen.

Die vorgeschlagene Aktualisierung der Festbetragsgruppe „Quetiapin, Gruppe 1“ in Stufe 1 erfüllt die Voraussetzungen für eine Festbetragsgruppenbildung nach § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 1 SGB V.

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Nach § 35 Abs. 2 SGB V ist Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie der Arzneimittelhersteller und der Berufsvertretungen der Apotheker vor der Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Zu diesem Zweck wurden die entsprechenden Entwürfe den folgenden Organisationen sowie den Verbänden der pharmazeutischen Unternehmen mit der Bitte um Weiterleitung zugesendet.

Folgende Organisationen wurden angeschrieben:

Organisation	**Straße**	**Ort**
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK)	Jägerstraße 49/50	10117 Berlin
Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland e. V.)	Am Weidendamm 1a	10117 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Deutsches Apothekerhaus Jägerstraße 49/50	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)	Friedrichstraße 134	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e. V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Pro Generika e. V.	Unter den Linden 32-34	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Herrn Prof. Dr. med. Reinhard Saller	Albisstrasse 20 Postfach 777	CH – 8038 Zürich
Herrn Dr. Dr. Peter Schlüter	Bahnhofstraße 2c	69502 Hemsbach

Darüber hinaus wurde die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht (BAnz AT 31.10.2016 B1).

(siehe D. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation)

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

1.1 Schriftliches Stellungnahmeverfahren

(siehe D. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation)

1.2 Mündliche Anhörung (Einladung)

Mit Datum vom 15. März 2017 wurden die pharmazeutischen Unternehmer/Organisationen, die berechtigt sind, zu einem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses Stellung zu nehmen und eine schriftliche Stellungnahme abgegeben haben, zu der mündlichen Anhörung eingeladen.

Danach waren folgende pharmazeutische Unternehmer nicht einzuladen, da sie kein Arzneimittel mit einem von der vorliegenden Festbetragsgruppe umfassten Wirkstoff in Deutschland vertreiben und dem Gemeinsamen Bundesausschuss auch sonst keine Anhaltspunkte vorliegen, die auf eine konkrete Betroffenheit schließen lassen:

Aspen Germany GmbH

MEDICE Pharma GmbH & Co. KG

Merz Pharmaceuticals GmbH

Mundipharma Deutschland GmbH & Co. KG

(siehe D. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation)

2. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen

2.1 Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Aspen Germany GmbH	22.11.2016
DESITIN ARZNEIMITTEL GmH	28.11.2016
MEDICE Pharma GmbH & Co. KG	28.11.2016
Merz Pharmaceuticals GmbH	18.11.2016
Mundipharma Deutschland GmbH & Co. KG	22.11.2016
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (B.P.I.)	25.11.2016

2.2 Übersicht der Anmeldung zur mündlichen Anhörung

Organisation	Teilnehmer
DESITIN ARZNEIMITTEL GmbH	Dr. Martin Zentgraf Magdalena Kaminski
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (B.P.I.)	Dr. Katja Gehrke Peter-Carsten Kilian

2.2.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
DESITIN GmbH Dr. M. Zentgraf	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
DESITIN GmbH M. Kaminski	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
B.P.I. Dr. K. Gehrke	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	nein
B.P.I. P.-C. Kilian	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

3. Auswertung der Stellungnahmen (schriftlich und mündlich)

1. Einwand:

Desitin (BPI)

Behandlung von Patienten mit Schluckstörungen

Desitin beantragt, dass die neue Darreichungsform "Suspension zum Einnehmen" nicht mit den vorhandenen Darreichungsformen Filmtabletten und Retardtabletten in einer Stufe 1 zusammengefasst wird. Es ist notwendig, die Gruppenbeschreibung "orale Darreichungsformen, verschreibungspflichtig" in "abgeteilte orale Darreichungsformen, verschreibungspflichtig" zu spezifizieren.

DESITIN Arzneimittel GmbH ist derzeit das einzige Arzneimittelunternehmen, welches Quetiapin als flüssige Darreichungsform für Patienten, die Probleme bei der Einnahme von Tabletten haben, anbietet. […]

Die Suspension dient zur erleichterten Einnahme für Patienten, die nicht mehr in der Lage sind, adäquat ihre Nahrung oder Medikation (Tabletten) zu schlucken. Insbesondere trifft dies bei Kindern, älteren Patienten sowie Patienten mit neurologischen Erkrankungen, die mit einer Dysphagie (wie z. B. durch Schlaganfall verursacht) einhergehen, zu. Da Quetiapin für Kinder nicht zugelassen ist, kommen hauptsächlich ältere Patienten mit einer Schizophrenie oder Bipolaren Störung, die aufgrund einer anderen Erkrankung unter Schluckstörungen leiden, für den Einsatz der *Desiquet*® Suspension in Frage[2].

Hanke et al. 2014[3] zeigen auf, dass bei etwa 20-30% der Altenheimpatienten pro Jahr eine Arzneimittelschädigung auftritt. Insbesondere ältere Patienten reagieren häufig sehr empfindlich auf ein neues Medikament. Dosissteigerungen im Titrationsprozess sollten daher in möglichst kleinen Schritten erfolgen. Die *Desiquet*® Suspension ermöglicht kleine Dosierungsschritte, da sich geringe Mengen des Wirkstoffes mit Hilfe einer 5 ml Spritze genau applizieren lassen. Die Skalierung ist hierbei in 0,25 ml Schritten auf der Spritze abzulesen. Dies dient zum einen der Dosierungsgenauigkeit und zum anderen der feinen Justierung der individuellen Dosisfindung. Da das Aspirationsrisiko bei Einnahme einer größeren Menge Flüssigkeit ebenfalls erhöht ist, bietet die *Desiquet*® Suspension den weiteren Vorteil, dass die Applikation des Arzneistoffes in einzelnen kleineren Dosen (= geringere Menge Flüssigkeit) erfolgen kann (Volumina < 5ml sind mit Hilfe der beigefügten 5 ml Spritze möglich).

[…]

Die Prävalenz der Dysphagie liegt bei etwa 14 % bezogen auf die Gesamtbevölkerung[3]. Laut Verordnungsdaten der Firma IMS Health (Verordnungsindex Basis 09/2015) sind die 51-60jährigen Patienten zu 13,7 % betroffen. Der Anteil an über 60jährigen mit einer Dysphagie liegt bei 68,0 %. Die Häufigkeit von Schluckstörungen (Dysphagie)[4] steigt mit zunehmendem Alter. Aus diesem Grund ist es notwendig, dass für diese Patientengruppe eine geeignete therapeutische Alternative zur Tablette zur Verfügung gestellt werden kann. Dysphagie stellt insbesondere für die dauerhafte Einnahme von Medikamenten in festen Darreichungsformen ein gro-

[2] Leucht S. et al. Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2012; 379(9831): 2063-2071

[3] Hanke F. et al. Konsensuspapier-Bedarfsgerechte Medikation bei neurologischen und geriatrischen Dysphagie-Patienten. *MMW-Fortschritte der Medizin,* 2014, 156. Jg., Nr. 13, S. 64-71

[4] Prosiegel M, et al. DGN-Leitlinie Neurogene Dysphagien (2015). http://www.dgn.org/images/red_leitlinien/LL_2014/PDFs_Download/030111_DGN_LL_neurogene_dysphagien_final.pdf

ßes Problem der Compliance und zum Teil auch ein gesundheitliches Risiko dar. In einer Untersuchung von Schiele J.T. et al. 2015, konnte z. B. anhand von video-endoskopischer Kontrolle gezeigt werden, dass das Schlucken von festen oralen Darreichungsformen bei Patienten mit schlaganfallinduzierter Dysphagie mit einem erhöhtem Risiko von Penetration und Aspiration assoziiert ist[5].

Die Auswahl der geeigneten Darreichungsform hat auch einen großen Einfluss auf die Compliance. So stellt das Schlucken oral-fester Darreichungsformen für Dysphagie-Patienten eine erhebliche Herausforderung dar. Bei bis zu 75 % der Senioren wurde die fehlende Compliance mit der Einnahme von Kapseln und Tabletten begründet. 61 % der untersuchten Patienten hatten Probleme, eine 4,05 mm dicke Tablette zu schlucken und 39 % hatten sogar Probleme eine Schmelztablette einzunehmen. Aus den Ergebnissen der Untersuchung lässt sich folgern, dass die Probleme der Einnahme sowohl mit der Größe aber auch mit der Festigkeit einer Tablette korrelieren[6].

In der mündlichen Anhörung wird vom Stellungnehmer ergänzend angeführt, dass als therapeutische Alternative für die Behandlung von Psychosen bei Parkinson-Patienten nur der Wirkstoff Clozapin zur Verfügung stehe, dieser aber eine relevante Gefahr von Agranulozytosen habe. Deshalb sei Quetiapin eine häufig eingesetzte Alternative.

Des Weiteren führt er den Einsatz von Quetiapin im Off-Label-Gebrauch bei Kindern mit Schizophrenie an. Die Suspension sei als kindgerechte Darreichungsform wichtig. Es seien überwiegend 10- bis 14- und 15- bis 19-Jährige; aber mit fast halb so vielen seien auch die 5- bis 9-Jährigen darunter. Nur bei unter 5-Jährigen, also im Alter von null bis vier Jahren, spiele der Einsatz von Quetiapin oder generell der atypischen Neuroleptika keine Rolle. Die einzige Alternative, die im Kindesalter für entsprechende Indikationen zugelassen sei, sei Risperidon, welches auch in Saftform vorliege, aber bezüglich der genannten extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen Nachteile habe. Zu berücksichtigen sei auch, dass die Dosierung im Kindesalter ebenso wie im Erwachsenenalter nach Wirkspiegeln oder Plasmaspiegeln erfolgen sollte, und eine Lösung, die sehr viel genauer dosiert werden könne, gerade in diesem Einsatzbereich sinnvoll sei.

<u>Merz, mundipharma</u>

Die flüssigen Formen von Quetiapin eröffnen neue Therapieoptionen bzw. bringen eine erhöhte Sicherheit bei bereits therapierten Patienten, da sie zum einen als Flüssigkeiten genauer und gleichförmiger dosiert werden können als geteilte Tabletten und zum anderen eine Therapie von Patienten mit Dysphagie erst zuverlässig ermöglichen.

<u>ASPEN, medice, Merz</u>

Feste Darreichungsformen sind mit flüssigen Darreichungsformen nicht vergleichbar, weil sie für unterschiedliche Patientengruppen bestimmt sind. Für Patienten mit Schluckbeschwerden, die anders nicht adäquat therapierbar sind, stellen die flüssigen Darreichungsformen von Quetiapin, die mit vorliegendem Beschluss eingruppiert werden sollen, eine medizinisch not-

[5] Schiele J.T. et al. Swallowing Tablets and Capsules Increases the Risk of Penetration and Aspiration in Patients with Stroke-Induced Dysphagia. *Dysphagia,* 2015, 30. Jg., Nr. 5, S. 571-582

[6] Clavé P. and Shaker R. Dysphagia: current reality and scope of the problem. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology,* 2015, 12. Jg., Nr. 5, S. 259-270

wendige zusätzliche Verordnungsalternative dar. Es muss gewährleistet sein, dass Therapiemöglichkeiten nicht eingeschränkt werden und medizinisch notwendige Verordnungsalternativen zur Verfügung stehen.

Es wird beantragt:

- Die flüssige Darreichungsform von Quetiapin nicht in die Festbetragsgruppe aufzunehmen.
- Für den Fall, dass dem nicht entsprochen wird, wird darum gebeten, ausführlich in den Tragenden Gründen darzustellen, warum es aus Sicht des G-BA in Ordnung ist, dass für die Patientengruppe mit Schluckbeschwerden die für sie passende Darreichungsform ohne Reaktion des Herstellers zukünftig nicht zum Festbetrag verfügbar ist.
- Besonders interessant für die Öffentlichkeit wären in diesem Zusammenhang auch die Beweggründe der Patientenvertretung, die dem ja offensichtlich zugestimmt hat, obwohl sie doch die Patienteninteressen - auch diejenigen der Patienten mit Schluckbeschwerden - vertritt.

Bewertung:

Gemäß 4. Kapitel, § 17 VerfO sind bei Festbetragsgruppen der Stufe 1 für die Therapie bedeutsame unterschiedliche Bioverfügbarkeiten zu berücksichtigen. Bei den von der vorliegenden Festbetragsgruppe umfassten Arzneimitteln liegen keine Anhaltspunkte für Unterschiede in der Bioverfügbarkeit vor.

Dass bei Patienten mit Schluckstörungen in bestimmten Fallkonstellationen individuell geprüft werden muss, welche Alternativen zum Schlucken von ganzen Tabletten bestehen, wird nicht in Frage gestellt.

Jedoch ist darauf hinzuweisen, dass es außer der Einnahme flüssiger Darreichungsformen weitere Möglichkeiten der Anwendung gibt. Bereits die Möglichkeit des Teilens durch Vorhandensein einer Bruchkerbe dient dem erleichterten Schlucken. Bei dem Wirkstoff Quetiapin sind bei einem Teil der Präparate Bruchkerben vorhanden. Ferner ist produktbezogenen Informationen pharmazeutischer Unternehmer zu entnehmen, dass Quetiapin-Filmtabletten mörserbar sind[7].

Gemäß Fachinformation ist diese Art der Anwendung nicht ausgeschlossen.

Hinsichtlich der vom Stellungnehmer angeführten kleineren Dosierungsschritte sind in der Fachinformation zu Desiquet 20mg/ml Suspension (Stand 07/2016) gleichlautend wie in Fachinformationen zu Quetiapin-Präparaten in Tablettenform Dosierungen von 50 mg (1. Tag), 100 mg (2. Tag), 200 mg (3. Tag) und 300 mg (4. Tag) bei der Behandlung der Schizophrenie angegeben. Die üblich wirksame Dosis danach beträgt 300 bis 450 mg. Bei der Behandlung von manischen Episoden bei bipolaren Störungen beträgt die Dosierung 100 mg (1. Tag), 200 mg (2. Tag), 300 mg (3. Tag) und 400 mg (4. Tag) bis 800 mg (6. Tag). Die übli-

[7] 1A Pharma GmbH. Information zur Sondengängigkeit. http://www.1a-files.de/pdf/sondenboegen/quetiapin_1_a_pharma_ftbl.pdf. Letzter Zugriff 01.12.2016

Ratiopharm GmbH. Pharmazeutische Informationen zu Teilbarkeit, Mörserbarkeit und Suspendierbarkeit. http://www.ratiopharm.de/index.php?eID=dumpFile&t=f&f=74608&g=1%2C2%2C15%2C14&r=1894%2C1894&token=af94a641d75e1fbf826205de244261bf88fffff1. Letzter Zugriff 01.12.2016

che Dosis danach liegt zwischen 400 und 800 mg pro Tag. Quetiapin wird in beiden Indikationen zweimal täglich eingenommen. Bezüglich älterer Patientinnen und Patienten wird in der Fachinformation angegeben, dass vor allem in der initialen Behandlungsphase Vorsicht geboten sei. Je nach individuellem Ansprechen des Patienten und der Verträglichkeit könne es erforderlich sein, die Dosisanpassung langsamer vorzunehmen und eine geringere therapeutische Tagesdosis zu wählen als bei jüngeren Patienten.

Die laut Fachinformation vorgegebenen Dosierungsschritte sind in gleicher Weise mit den verfügbaren Präparaten in Tablettenform ggf. unter Teilung der Tabletten erreichbar, insofern ergibt sich für die Suspension zum Einnehmen auch diesbezüglich kein Alleinstellungsmerkmal.

Die Compliance bzw. Adhärenz sind keine Prüfkriterien für die Festbetragsgruppenbildung.

Die vorgelegte Literatur führt zu keiner anderen Bewertung. Aus den vorgelegten Unterlagen ergibt sich nicht, dass die Darreichungsform „Suspension“ zur Anwendung an Patientinnen und Patienten generell oder in bestimmten, nicht seltenen Konstellationen nicht auch durch eine andere Anwendungsart wie oben beschrieben ersetzt werden könnte. Die Stellungnehmer selbst räumen ein, dass mit der Einführung einer Quetiapin-Suspension eine weitere therapeutische Alternative zur Verfügung steht.

Im Übrigen ergibt sich aus der Verpflichtung zur Einbeziehung von Stellungnahmen in die Entscheidung des G-BA kein Anspruch darauf, dass alle Unterlagen, Erwägungen und Gründe oder eine umfassende, vollumfängliche Begründung der im G-BA vertretenen Organisationen zu erfolgen hätte (BSG, Urt. v. 17.9.2013 – B 1 KR 54/12 R, Rn. 23).

Auch der in der mündlichen Anhörung angeführte Aspekt der Behandlung von Kindern mit Schizophrenie führt zu keiner anderen Bewertung, da Quetiapin sowohl in fester oraler Darreichungsform als auch als Suspension nicht zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren zugelassen ist. Es ist jedoch vom G-BA entsprechend des zulassungsbezogenen Prüfansatzes im Rahmen der Bildung von Festbetragsgruppen an die Inhalte der arzneimittelrechtlichen Zulassungen anzuknüpfen (BSG, Urt. v. 17.09.2013 – B 1 KR 54/12 R, Rn. 29).

2. Einwand:

Desitin

Geringes Marktpotenzial der Desiquet® Suspension

In der Gruppe der Patienten mit Schizophrenie, die 60 Jahre und älter sind und demnach die Hauptgruppe der Dysphagie-Patienten darstellen, werden flüssige Darreichungsformen nur in geringem Maße eingesetzt. Der Wirkstoff Risperidon mag hier als Benchmark gut herangezogen werden. Noch ausgeprägter als bei der Schizophrenie stellt sich die Situation in der Indikation Bipolare Störung dar. Das Marktpotential der Quetiapin Suspension kann als niedrig eingestuft werden.[8]

Ausgehend von den Verordnungsdaten der Firma IMS Health (MAT 09/2015) liegen die Rx-Antipsychotika-Verordnungen von Patienten mit der Diagnose Schizophrenie (ICD-10 Code: F20, F21 und F25), die älter als 60 Jahre sind bei ca. 1.15 Mio. Verordnungen (September 2015, 12-Monatswert). Davon werden knapp 90% mit Tabletten und nur 10% mit flüssigen Arzneiformen behandelt. Quetiapin-Tabletten haben bei den Verordnungen an Neuroleptika einen Marktanteil mit 11%, gefolgt von Risperidon mit ca. 9 %.

[8] Verordnungszahlen der Firma IMS Health Stand 09/2015 (12-Monatswerte)

Die Risperidon Lösung hat am Risperidon-Gesamtmarkt einen Marktanteil von weniger als 14 % nach ca. 20 Jahren Marktpräsenz (Wirkstoff seit 1996 in Deutschland zugelassen).

Bewertung:

Der Einwand begründet nicht, warum Quetiapin-Suspension nicht in die vorliegende Festbetragsgruppe einbezogen werden sollte.

Im Gegensatz zu den vorliegenden Angaben führt der Stellungnehmer in Einwand 1 aus, dass die Prävalenz der Dysphagie bei etwa 14 % bezogen auf die Gesamtbevölkerung liege. Die 51-60jährigen Patienten seien zu 13,7 % betroffen. Der Anteil an über 60jährigen mit einer Dysphagie liege bei 68,0 %. Die Häufigkeit von Schluckstörungen steige mit zunehmendem Alter. Diese Angaben lassen die Annahme eines geringen Marktpotenzials zumindest fraglich erscheinen. Legt man die vom Stellungnehmer dargestellte Annahme zugrunde, dass die flüssige Darreichungsform nur einen Anteil von etwa 10 % an den Verordnungen haben wird, kann daraus umgekehrt der Rückschluss gezogen werden, dass auch feste Darreichungsformen bei Patienten mit Dysphagie angewendet werden können.

3. Einwand:

Desitin

Festbetragsberechnung

[…] Sollte ein Festbetrag auf der Berechnungsgrundlage einer Regressionsgleichung ermittelt werden, würde dies bedeuten, dass flüssige und oral feste Formen als im Wettbewerb befindlich bzw. gegeneinander austauschbar angesehen würden.

Desiquet® ist für die Therapie von Dysphagie-Patienten von entscheidender medizinischer Bedeutung und kann nicht durch die im Markt befindlichen, wirkstoffgleichen fest-oralen Darreichungsformen gleichwertig ersetzt werden; es ist für die ärztliche Therapie bestimmter Erkrankungen generell oder auch nur in bestimmten, nicht seltenen Konstellationen unverzichtbar.

Als mittelständisches Unternehmen hat sich die DESITIN Arzneimittel GmbH zum Wohle der Dysphagiepatienten den Herausforderungen der Entwicklung einer therapeutisch sinnvollen Alternative angenommen. Mit *Desiquet*® stellt die DESITIN Arzneimittel GmbH dem Markt ein Nischen-Präparat zur Verfügung, das nur einen geringen Teil des Quetiapin-Marktes bedient und somit lediglich limitierte Absatzzahlen mit sich bringen wird.

[…] Der aktuelle Apothekenverkaufspreis der beiden im Handel befindlichen Packungsgrößen liegt bei 49,93 € bzw. 166,79 €. Auf Basis der zur Diskussion stehenden Festbetragsgruppe würde für *Desiquet*® ein Preis in Höhe der Apothekenverkaufspreise 23,29 € bzw. 60,98 €, der Apothekeneinkaufspreise bei 10,74 € bzw. 41,49 € und auf Ebene der Herstellerabgabepreises bei 9,73 € bzw. 39,54 € resultieren (Berechnungsgrundlage: Wirkstärke 20 mg/ml, Packungsgröße 150ml bzw. 4 x 150ml).

Bewertung:

Siehe Bewertung zu Einwänden 1 und 2. Darüber hinaus lässt sich aus einer Zusammenfassung wirkstoffgleicher Arzneimittel auf Ebene derselben Wirkstoffe auf der Grundlage des § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 1 SGB V nicht ableiten, dass die einbezogenen Fertigarzneimittel auch nach Maßgabe des § 129 SGB V gegeneinander austauschbar wären.

Die Festbetragsfestsetzung ist nicht Gegenstand des vorliegenden Verfahrens.

4. Einwand:

Desitin

Besonderheiten bei Herstellung und Vertrieb der Quetiapin-Lösung

Die Herstellung einer Quetiapin-Suspension verbunden mit der zu erwartenden geringen Quantität ließe sich vor dem Hintergrund einer möglichen Festbetragseingruppierung für ein mittelständisches Unternehmen, wie die Desitin Arzneimittel GmbH, nicht wirtschaftlich bewerkstelligen. Das hätte aller Voraussicht nach zur Folge, dass die Patienten zusätzlich zur gesetzlichen Zuzahlung je Packung noch eine „Aufzahlung" zu leisten hätten, was als unrealistisch angesehen werden kann.

Die Herstellung von *Desiquet*® ist zum einen aufgrund der Stabilität, zum anderen aufgrund der im Vergleich zu den oral-festen Formen geringen Menge aufwendiger und teurer als die Herstellung von Tabletten. Ein weiterer wesentlicher Kostentreiber der Quetiapin-Suspension ist, dass die Lösung aufgrund ihrer Stabilitätsdaten gekühlt gelagert und transportiert werden muss. Die hohen Herstellkosten führen dazu, dass eine Vermarktung der Quetiapin-Suspension auf Festbetragsniveau nicht wirtschaftlich durchführbar ist, was bedeuten würde, dass die DESITIN Arzneimittel GmbH die *Desiquet*® *Suspension,* bei Eingruppierung in die bestehenden Festbetragsgruppe, den Patienten nicht zur Verfügung stellen könnte.

Bewertung:

Nach § 35 Abs. 5 SGB V sind Festbeträge so festzusetzen, dass sie im Allgemeinen eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche sowie in der Qualität gesicherte Versorgung gewährleisten. Sie haben Wirtschaftlichkeitsreserven auszuschöpfen, sollen einen wirksamen Preiswettbewerb auslösen und haben sich deshalb an möglichst preisgünstigen Versorgungsmöglichkeiten auszurichten; soweit wie möglich ist eine für die Therapie hinreichende Arzneimittelauswahl sicherzustellen.

Ein therapierelevanter Vorteil der flüssigen Darreichungsform gegenüber oben beschriebenen Anwendungsarten von in die Festbetragsgruppe einbezogenen Wirkstoffen konnte nicht dargelegt werden.

Schon aus § 12 SGB V folgt, dass Mehrkosten im System der GKV dann nicht gerechtfertigt sind.

Die Festbetragsfestsetzung ist im Übrigen nicht Gegenstand des vorliegenden Verfahrens.

5. Einwand:

BPI

Potential von Innovationen auf Basis bewährter Wirkstoffe nicht verschenken

Die geplante Eingruppierung der einzig verfügbaren flüssigen Darreichungsform zeigt, dass unter den aktuellen Rahmenbedingungen in Deutschland derlei Produkte in ihrer wirtschaftlichen Basis ungeachtet möglicher Vorteile für bestimmte Patientengruppen leichtfertig zerstört werden. Selbst wenn es nicht die Aufgabe der GKV ist, Wirtschaftspolitik zu betreiben oder gar Mittelstandsförderung, so vergibt das System auch in diesem Beispiel u.U. erneut für bestimmte Patientengruppen notwenige und verbesserte Therapieoptionen. Vor allem ist es umso schwerwiegender, als das die Marktdaten belegen, dass es sich ohnehin um ein Nischenprodukt für spezifische Anwendungsfälle handelt. In der G-BA Arzneimittel-Richtlinie, Anlage III (letzte Änderung in Kraft getreten am 25. Oktober 2016),

ist zudem im Punkt 43 speziell geregelt, dass Saftzubereitungen für Erwachsene besonders zu begründen sind und eine begründete Ausnahme darstellen. Dies belegt zusätzlich, dass

das Marktvolumen für flüssige Darreichungsformen begrenzt ist und eine ungerechtfertigte Ausnahme nicht ohne weiteres möglich oder zu erwarten ist.

Das derzeitige Erstattungssystem lässt im vorliegenden Fall wiederum keinen Spielraum für eine angemessene Honorierung von Innovationen auf Basis bewährter Wirkstoffe zum Wohle der Patienten. Diese Form des medizinischen Fortschritts - hier speziell flüssige Darreichungsformen - wird systematisch bei der Gruppenbildung benachteiligt und nicht angemessen vergütet.

Die meisten Innovationen auf Basis bewährter Wirkstoffe sind im generischen Sektor zu finden und werden derzeit nur ungenügend über das Festbetragssystem geregelt. Das System sieht zwar die Möglichkeit einer Freistellung vor, jedoch werden nur in wenigen Fällen therapierelevante Unterschiede zugesprochen. Aus unserer Sicht sprechen im konkreten Fall einige Punkte dafür, Anhaltspunkte für relevante Unterschiede zu finden, denn einerseits handelt es sich im einen anderen Aggregationszustand und der Einsatz der flüssigen Form kommt offensichtlich nur bestimmten Patienten – vornehmlich mit Schluckbeschwerden – zu Gute.

In der Stufe 1 (derselbe Wirkstoff) werden zwar primär Unterschiede in der Bioverfügbarkeit berücksichtigt, sofern diese bedeutsam für die Therapie sind. Um Unterschiede in der Darreichungsform besser zu berücksichtigen, sollte jedoch besser auf die galenische Verbesserung abgestellt werden, oder ob beispielsweise neue Indikationen erschlossen wurden, besondere Patientengruppen bzw. Unterschiede zwischen der Verwendung des Arzneimittels für die Therapie und Prophylaxe.

Denkbar wäre, besondere Weiterentwicklungen, wie hier die einzig verfügbare flüssige Darreichungsform, vom Einbezug in Festbetragsgruppen in Stufe 1 komplett auszunehmen.

Alle gebildeten Festbetragsgruppen müssen gewährleisten, dass Therapiemöglichkeiten nicht eingeschränkt werden und medizinisch notwendige Verordnungsalternativen zur Verfügung stehen. Ferner müssen die Festbeträge so festgesetzt werden, dass sie im Allgemeinen eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche sowie in der Qualität hochwertige Versorgung gewährleisten. Sie haben Wirtschaftlichkeitsreserven auszuschöpfen und sollen einen wirksamen Preiswettbewerb auslösen. Dabei ist eine für die Therapie hinreichende Arzneimittelauswahl sicherzustellen, vor allem müssen Unterschiede in der Galenik und unterschiedliche Anwendungsgebiete und damit Patientengruppen berücksichtigt werden.

In der mündlichen Anhörung führt der Stellungnehmer aus, dass bei der Bildung von Festbetragsgruppen der Stufe 1 nicht nur die Bioverfügbarkeit geprüft werden solle, sondern auch die Frage, ob Verordnungsalternativen vorlägen. Er benennt in diesem Zusammenhang ein „Urteil“ des LSG Berlin-Brandenburg vom 20. Dezember 2006 (L 1 B 236/06 KR ER).

Bewertung:

Siehe Bewertung zu vorherigen Einwänden.

Ungeachtet der Tatsache, dass der zitierte Beschluss des LSG Berlin-Brandenburg sich zu Fragen einer Festbetragsgruppenbildung nach § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 2 SGB V (pharmakologisch-therapeutisch vergleichbare Wirkstoffe), der sog. Stufe 2, verhält, wurde das hierzu geführte Verfahren in der Hauptsache rechtskräftig mit einem klageabweisenden Urteil abgeschlossen [SG Berlin, Urt. v. 16.12.2009 (S 111 KR 2959/07)]. Zudem enthält der zitierte Beschluss allein Ausführungen zu der Frage, ob die Bioverfügbarkeit auch ein Prüfkriterium der Festbetragsgruppen der Stufe 2 und 3 sein kann, nicht hingegen zu der Frage, ob der seinem Wortlaut nach ausdrücklich nur für Festbetragsgruppen der Stufe 2 und 3 vorgesehene Prüfungsschritt hinsichtlich der Gewährleistung von medizinisch notwendigen Verordnungsalternativen auch für Festbetragsgruppen der Stufe 1 gelten solle.

6. Einwand:

Aspen, medice, Merz, mundipharma

Nicht ausreichende Anhörungsunterlagen

Die im Rahmen der Anhörung zur Verfügung gestellten Unterlagen des G-BA enthalten keine Hinweise bzw. Belege, ob die Suspension von Quetiapin eine ähnliche oder gleiche Bioverfügbarkeit im Vergleich zu den übrigen oralen, festen Formen dieses Wirkstoffs hat. Es wurde den Anhörungsunterlagen nur die Fachinformation der zur Eingruppierung vorgesehenen flüssigen Handelsformen beigelegt. Die Fachinformation enthält keine Anhaltspunkte für eine gleiche Bioverfügbarkeit zu den festen oralen Formen.

Wenn der G-BA von der Annahme ausgeht, dass eine Suspension eine gleiche oder ähnliche Bioverfügbarkeit wie die festen, oralen Handelsformen hat, hat er dies in den Anhörungsunterlagen darzulegen. Daneben ist in den Anhörungsunterlagen nicht ausgeführt, inwieweit der G-BA flüssige Handelsformen als für die Therapie bedeutsam bei Patienten mit ausgeprägten Schluckbeschwerden erachtet- oder auch nicht.

Der G-BA mag der Auffassung sein, dass das Stellungnahmeverfahren zur FB-Gruppenbildung i. S. d. § 35 Abs. 2 SGB V vorrangig dem öffentlichen Interesse dient. Dies ändert aber nichts daran, dass der G-BA zu einer ordnungsgemäßen Verfahrensdurchführung bei der Festbetragsgruppenbildung verpflichtet ist und daher eine unterlassene oder fehlerhafte Verfahrensdurchführung zur Rechtswidrigkeit seines Beschlusses führt. Teil einer sachgerechten Verfahrensdurchführung ist, dass der G-BA in den Anhörungsunterlagen darlegt, auf Basis welcher Unterlagen die Suspension von Quetiapin die gleiche Bioverfügbarkeit wie die festen oralen Formen dieses Wirkstoffs hat und warum die Suspension keinen therapeutischen Vorteil bei Patienten mit Dysphagie hat.

Bewertung:

Die dem Stellungnahmeverfahren zugrundeliegenden Anhörungsunterlagen hinsichtlich der beabsichtigten Eingruppierung flüssiger Darreichungsformen enthalten alle wesentlichen Informationen, um den Stellungnameberechtigten – einschließlich den betroffenen pharmazeutischen Unternehmen – die Möglichkeit zur Stellungnahme zu den vom G-BA als maßgeblich erachteten Erwägungen einzuräumen.

Der G-BA hat in den Tragenden Gründen zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens vom 11. Oktober 2016 ausgeführt, dass alle von der Festbetragsgruppe „Quetiapin, Gruppe 1“ umfassten Arzneimittel den Wirkstoff Quetiapin enthalten, wobei – anhand eines Vergleiches der Fachinformationen – keine hinreichenden Belege für unterschiedliche, für die Therapie bedeutsame Bioverfügbarkeiten vorliegen, die gegen die Festbetragsgruppe in der vorliegenden Form sprechen.

Aus den Fachinformationen ergeben sich keine Anhaltspunkte, dass Unterschiede in der Bioverfügbarkeit zwischen Quetiapin in fester und flüssiger Darreichungsform bestehen. Die Stellungnehmer legen auch keine dieser Annahme entgegenstehenden Unterlagen vor.

7. Einwand:

Mundipharma

Vergleichbarer Sachverhalt

Von Mundipharma wird aktuell kein Produkt mit dem Wirkstoff „Quetiapin“ vertrieben. Daher steht im Fokus der Stellungnahme nicht der Wirkstoff, sondern die Eingruppierung solitärer Darreichungsformen. Direkt betroffen ist Mundipharma von der Festbetragsgruppe „Morphin“, wo ein vergleichbarer Sachverhalt vorliegt.

Bewertung:

Der Zuschnitt der Festbetragsgruppen liegt im Ermessen des G-BA. Deshalb prüft der G-BA in Abhängigkeit von der jeweiligen Markt- und Versorgungssituation in Bezug auf die betroffenen Wirkstoffe die Sachgerechtigkeit des jeweiligen Gruppenzuschnitts. Eine zwingende Übertragung des Vorgehens im vorliegenden Verfahren auf weitere Sachverhalte besteht somit nicht.

Die Festbetragsgruppe „Morphin“ ist nicht Gegenstand des vorliegenden Stellungnahmeverfahrens. Einwände genereller Art bieten grundsätzlich keinen hinreichenden Anhalt dafür, auf eine Betroffenheit von der zur Stellungnahme gestellten Änderung der Arzneimittel-Richtlinie zu schlussfolgern.

Mündliche Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

gemäß § 91 Abs. 9 Satz 1 SGB V zur Änderung der Anlage IX der Arzneimittel-Richtlinie

hier: Festbetragsgruppenbildung - Quetiapin, Gruppe 1 in Stufe 1

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 11. April 2017
von 12.57 Uhr bis 13.29 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der **Firma Desitin Arzneimittel GmbH:**

Herr Dr. Zentgraf
Frau Kaminski

Angemeldete Teilnehmer für den **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (B.P.I.):**

Frau Dr. Gehrke
Herr Kilian

Beginn der Anhörung: 12.57 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich begrüße Sie ganz herzlich mit mittlerweile fast einstündiger Verspätung zur mündlichen Anhörung im Stellungnahmeverfahren, Anlage IX, Festbetragsgruppenbildung, hier Quetiapin, Gruppe 1 in Stufe 1. Es geht konkret um die Aktualisierung einer Festbetragsgruppe, in der eine neue Darreichungsform, Suspension zum Einnehmen, mit neuer Wirkstärke, 20 Milligramm pro Milliliter, eingruppiert werden soll.

Hierzu haben wir auch die entsprechenden Stellungnahmen der pharmazeutischen Unternehmer, die sich gegen diese Eingruppierung der Suspension zum Einnehmen wenden. Desitin trägt vor, dass es das einzige Unternehmen sei, das Quetiapin als flüssige Darreichungsform anbietet. Die Firma weist darauf hin, dass die Suspension zur erleichterten Einnahme für Patienten, die nicht mehr in der Lage sind, ihre Nahrung oder Medikation in Gestalt von Tabletten adäquat zu schlucken, dient. Hier kämen hauptsächlich ältere Patienten, die aufgrund anderer Erkrankungen unter Schluckstörungen leiden, für eine Anwendung in Betracht.

Sie verweisen auf das sehr geringe Marktpotenzial, da es sich um Patienten mit Schizophrenie über 60 Jahre handelt, die eben nur einen äußerst geringen Marktanteil hätten. Sie weisen darauf hin, dass, wenn es zu einer Festbetragsermittlung auf der Grundlage der Regressionsgleichung käme, die jetzige Darreichungsform automatisch absolut unwirtschaftlich sei; das kennen wir aus verschiedenen vorangegangenen Anhörungen. Deshalb kritisieren Sie neben dieser allgemeinen Frage, ob dies nun ein Alleinstellungsmerkmal ist, das eine Eingruppierung in die Festbetragsgruppe dem Grunde nach nicht rechtfertigt, auch das bestehende Regressions- und Erstattungssystem, das solche Besonderheiten eben nicht in der gebotenen Art und Weise abbildet. – Das ist im Wesentlichen das, was vorgetragen worden ist.

Wir müssen für das Protokoll noch die Anwesenheit feststellen. Für die Desitin Arzneimittel GmbH ist Herr Dr. Zentgraf da, den ich begrüße, weiter Frau Kaminski, die ich auch begrüße. Für den Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie sind Frau Dr. Gehrke und Herr Kilian da; seien Sie herzlich willkommen. – Entschuldigung, dass Sie eine Stunde warten mussten; aber wir hatten es vorher mit einer neuen Wirkstoffklasse zu tun. Das war ein bisschen kippelig, ein bisschen problematisch. Sie haben ja gesehen, hier waren ganze Busladungen von Sachverständigen angereist, die auch alle zu Gehör kommen wollten.

Wer von Ihnen möchte kurz vortragen? Herr Zentgraf, fangen Sie an? – Bitte schön, Herr Dr. Zentgraf.

Herr Dr. Zentgraf (Desitin): Wenn Sie erlauben: ein bisschen kippelig, ein bisschen interessant kann es, glaube ich, auch bei uns werden; denn in Ergänzung zu unserer Stellungnahme gibt es aus unserer Sicht noch wesentliche Aspekte, die nachzutragen sind. An meinen Ausführungen werden Sie erkennen, warum sie nicht umfänglich in der Stellungnahme enthalten waren. Es gibt nämlich für die flüssige Darreichungsform von Quetiapin Patientengruppen, für die dieses Produkt besonders entscheidend, besonders wichtig ist und die ich Ihnen heute näherbringen und ans Herz legen möchte.

Zunächst zum Hintergrund: Wir, Desitin Arzneimittel, haben das Produkt im letzten Sommer in der Lauer-Taxe gelistet. Noch vor der Markteinführung ist das Verfahren zum Festbetrag gestartet worden; das heißt, das Produkt ist bis jetzt noch nie im Markt gewesen, und sollte es zum Festbetrag kommen, wird es dort auch nie sein. Die in Aussicht stehenden Preise liegen unterhalb unserer Herstellkosten; insofern kann man natürlich von einem Unternehmer nicht erwarten, dass er dann ein Produkt einführt. Daher werden wir den Ausgang dieses Verfahrens abwarten.

Welche Patientengruppen sind es, die von Quetiapin in flüssiger Form besonders profitieren werden? Das sind zum einen Parkinson-Patienten, und das sind zum anderen Kinder. Wenn Sie in die zugelassenen Indikationsgebiete von Quetiapin gucken, dann werden Sie finden, dass sich beide Gruppen zumindest nicht explizit innerhalb der zugelassenen Indikation befinden. Dennoch ist die Versorgungsrealität so, dass diese Patienten das Produkt gerade in dieser Darreichungsform besonders brauchen. Ich werde Ihnen auch gerne erläutern, warum.

Ich weiß, ich bewege mich hier mit der Argumentation über Off-Label-Einsatzgebiete auf dünnem Eis. Ich möchte Ihnen aber den Gag mit dem Esel, dem es zu gut geht, nicht überlassen, sondern sage eher: Ich weiß schon, dass ich mich hier, sagen wir einmal so, eher als Robin Hood in den Ventilator stelle, und ich hoffe, dass Sie mit Blattgold und nicht mit etwas anderem zurückschmeißen.

Wichtig ist mir, dass sich der G-BA an der Versorgungsrealität orientiert und nicht allein und in jedem Fall an der Zulassung. Das hat man auch in vorangegangenen Entscheidungen gesehen.

Vielleicht ist ein wichtiges Argument Folgendes; das müssen Sie auch nicht in das Protokoll schreiben: Wenn Sie etwas für Parkinson-Patienten tun wollen und können, dann wäre heute ein guter Tag; denn heute ist Welt-Parkinson-Tag. Für Parkinson-Patienten können Sie etwas tun, indem Sie die Quetiapin-Lösung nicht in die Festbetragsgruppe nehmen; denn Parkinson-Patienten sind eine Gruppe, die zu einem großen Anteil – das Ihnen vorliegende Konsenspapier zum Thema Dysphagie in der Neurologie spricht von 82 Prozent, andere Studien von 50 Prozent – an Schluckstörungen leiden, also in jedem Fall zu einem hohen Teil. Worunter sie therapiebegleitend und auch unabhängig leiden, ist ein hohes Maß an Psychosen. Bei diesen Psychosen gibt es für Parkinson-Patienten nur sehr, sehr begrenzte therapeutische Alternativen.

Das einzig zugelassene und standardmäßig eingesetzte Produkt ist Clozapin, Warenzeichen früher Leponex. Dieses Produkt hat eine relevante Gefahr von Agranulozytosen, also Verminderung bis Abwesenheit der weißen Blutkörperchen, und darf deswegen nur unter häufig wiederholter Kontrolle des Blutbildes eingesetzt werden. Insofern ist das Produkt nicht für jeden Patienten standardmäßig geeignet. Die standardmäßig und häufig eingesetzte Alternative ist Quetiapin. Dies ist bei Patienten mit Schluckstörungen natürlich sehr viel adäquater bzw. einfacher mit einer Suspension möglich, die nicht zu dünnflüssig ist; denn zu dünnflüssige Lösungen sind bei Parkinson auch nicht unproblematisch.

Der Erfolg des Dopamin-Pflasters mit Rotigotin – das ist im Moment mit 5 Millionen DDDs pro Jahr an Verordnungen das erfolgreichste Parkinson-Produkt –, zeigt auch, dass Schluckstörungen durchaus ein Thema sind; denn zumindest teilweise erkläre ich den Erfolg dieses Produktes auch über die Schluckstörungen und damit die mangelnde Möglichkeit, kontinuierlich und regelmäßig Tabletten einzunehmen.

Dies sind aus meiner Sicht eine ganze Reihe guter Argumente, warum man bei Parkinson Neupro einsetzen sollte. Insbesondere besteht meines Erachtens nicht die Befürchtung, dass es zu überbordendem Einsatz von Quetiapin flüssig kommen könnte; denn Sie haben unlängst – im November wurde der Beschluss gefasst, und im Februar, meine ich, wurde es publiziert – die erhöhte Dokumentationspflicht bei Abweichung von der Arzneimittel-Richtlinie publiziert. Das heißt, wenn man flüssige Darreichungsformen bei Erwachsenen verordnet, muss der Arzt in der Patientenakte genau dokumentieren, was die Begründung dafür ist. Das wird ihn davon abhalten, es zu häufig einzusetzen.

Ein weiterer Punkt bezieht sich auf Kinder. Wie gesagt, das liegt außerhalb des zugelassenen Indikationsgebietes. Wir alle wissen: 50 Prozent der Arzneimittelverordnungen für Kinder – ganz im Allgemeinen, unabhängig vom Bereich – sind Off-Label-Verordnungen, weil Arzneimittel für Kinder nicht entwickelt werden. Warum werden sie nicht entwickelt? Wegen Situationen, wie wir sie heute erleben: Speziell flüssige Darreichungsformen wurden bisher und werden wohl in Zukunft dann doch nicht besonders bewertet.

Kinder und Schizophrenie, das ist vielen fremd, aber das gibt es. Es gibt ein Paper von der DGPPN aus dem Jahr 2013, im „NeuroTransmitter“ publiziert, in dem herausgearbeitet wurde und darauf hingewiesen wird, dass dies durchaus eine relevante Erkrankung auch im Kindesalter sein kann. Die Studie der Barmer GEK aus dem Jahr 2013 zeigt eigentlich sehr schön den Einsatz von Antipsychotika im Kindes- und im Jugendalter auf, wenngleich man sicherlich, ausgehend vom Tenor der Studie, der besagt, sie würden zu häufig eingesetzt, wegen der Langzeitauswirkung von Neuroleptikatherapie im Kindesalter vorsichtig sein muss.

Wenn man aber berücksichtigt – dies gilt gleichermaßen für Parkinson-Patienten wie für Kinder –, dass extrapyramidal-motorische Störungen, also Bewegungsstörungen als typische Folge der klassischen Neuroleptika, aber auch vieler atypischer neuerer Neuroleptika, bei Quetiapin seltener auftreten, dann wird erkennbar, warum gerade dieses Produkt oder dieser Wirkstoff bei Parkinson-Patienten und auch bei Kindern häufiger eingesetzt wird. Welche Kinder sind das, die diesen Wirkstoff erhalten, obwohl er in einer kindgerechten Darreichungsform bisher nicht vorlag? Es sind überwiegend 10- bis 14- und 15- bis 19-Jährige; aber fast halb so viele wie die jeweiligen Gruppen sind auch die 5- bis 9-Jährigen darunter. Nur bei unter 5-Jährigen, also im Alter von null bis vier Jahren, spielt der Einsatz von Quetiapin oder generell der atypischen Neuroleptika keine Rolle.

Die einzige Alternative, die im Kindesalter für entsprechende Indikationen zugelassen ist, wenngleich auch mit einem relativ schmalen Label, ist Risperidon. Das liegt auch in Saftform vor, hat aber bezüglich der genannten extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen Nachteile. Insbesondere bei Langzeitbeobachtung ist ein Nachteil im Hinblick auf den Glukosestoffwechsel erkennbar. Dazu gibt es eine sechsmonatige Kohortenstudie aus den USA von Arango. Es fördert also eine diabetogene Stoffwechselsituation. Bei Olanzapin, das dort generell nicht empfohlen wird, gibt es erhebliche Probleme beim Stoffwechsel. Beide Produkte führen zu erhöhter Gewichtszunahme im Vergleich zu Quetiapin im Kindesalter.

Die größte Verordnergruppe dieser Einsätze von Quetiapin im Kindesalter sind die Kinder- und Jugendpsychiater, denen man aus meiner Sicht sicherlich keinen unqualifizierten breiten Einsatz vorwerfen kann. Wenn man sich einmal anguckt, dass im Jahr 2012 nach der genannten Barmer-GEK-Studie jede zehnte Packung Quetiapin für Kinder und Jugendliche eingesetzt wurde, ist es also durchaus ein relevanter Einsatzbereich. Berücksichtigt man zudem, dass die Dosierung im Kindesalter ebenso wie im Erwachsenenalter nach Wirkspiegeln oder Plasmaspiegeln erfolgen sollte, dies im Kindesalter aber eben komplizierter ist, dann macht eine Lösung, die man sehr viel feiner, sehr viel genauer dosieren kann, gerade in diesem Einsatzbereich Sinn.

Insofern ist dies eine Argumentation über zwei Gebiete, in denen der Wirkstoff wichtig ist, er aber in einer geeigneteren Darreichungsform besser und zielgerichteter eingesetzt werden könnte. Es ist also ein klares Plädoyer dafür: Berücksichtigen Sie die spezifischen Anforderungen dieser Patientengruppen, und zwar dadurch, dass die Lösung nicht in den gleichen Festbetrag kommt wie die Tabletten. – Vielen Dank.

Frau Kaminski als stellvertretende Vorsitzende der Deutschen Parkinson Vereinigung würde gerne aus Patientensicht etwas ergänzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sie ist aber – das stelle ich ausdrücklich für das Protokoll fest – nicht mehr Mitglied der Patientenvertretung hier im Gemeinsamen Bundesausschuss, sodass es hier keine Interessenkonflikte gibt. – Bitte schön, Frau Kaminski.

Frau Kaminski (Desitin): Vielen Dank. – Quetiapin, Handelsname Seroquel, ist natürlich nicht zugelassen speziell für die Parkinsonsche Erkrankung, wird aber dennoch relativ häufig rezeptiert, über das Privatrezept verordnet. Anschließend wenden sich die Betroffenen an ihre jeweilige Krankenkasse und versuchen, mit ihnen auszuhandeln, ob man ihnen nicht eine entsprechende Erstattung zugesteht.

Herr Dr. Zentgraf hat gerade von 82 Prozent der Parkinson-Betroffenen gesprochen, die an Schluckstörungen leiden. Ich würde fast sagen: Alle leiden an Schluckstörungen, und zwar beginnt es eigentlich schon damit, dass sie ihren normalen Speichelfluss gar nicht mehr abschlucken können. Parkinson-Patienten leiden an diesem überhöhten Speichelfluss, den sie aber nicht mehr schlucken können.

Nach meinen persönlichen Erfahrungen kommt es sehr häufig nicht nur zu Aspirationsproblemen, sondern es kommt dann auch zu dem Problem, dass die Tablette meinetwegen bei der Einnahme von Clozapin oder von Leponex – das ist ja der Handelsname – sich nicht mehr im Magen befindet, sondern in der Lunge. Ich kann das wirklich an meinem persönlichen Erleben mit meinem Mann schildern, bei dem nach seinem Tod festgestellt worden ist, wie viele

Speise- und Medikamentenreste in seiner Lunge gefunden worden sind. Von daher könnte ich mir gut vorstellen, dass es für Parkinson-Patienten eine Erleichterung ist, wenn sie sozusagen das atypische Neuroleptikum – in diesem Fall wäre es dann Seroquel oder Quetiapin – in einer anderen Darreichungsform erhalten könnten und dann entsprechend schlucken könnten.

Hinzu kommt noch, dass bei der Einnahme zum Beispiel von Clozapin, also Leponex, die vorgeschriebenen Blutkontrollen wirklich durchgeführt werden müssen, und dass dies oft, je nach fortgeschrittenem Stand der Erkrankung, eine ganz hohe, zusätzliche Belastung für den Parkinson-Patienten ist. – Habe ich jetzt alles gesagt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das müssen Sie wissen, ob Sie alles gesagt haben. Wenn der Zettel leer ist, dann ist alles gesagt. – Okay? – Dann der B.P.I. – Herr Kilian.

Herr Kilian (B.P.I.): Ja, genau. Ich spreche heute für den B.P.I.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danach unterhalten wir uns über die Bruchkerbe und die Frage, ob das mörserbar ist usw. usf.

Herr Kilian (B.P.I.): Der B.P.I. hat ebenfalls eine Stellungnahme geschickt. Ich möchte da noch einmal auf einen besonderen Punkt eingehen. Der Kern des Problems liegt aus unserer Sicht darin, dass Sie bei Festbeträgen der Stufe 1 ja nur die Bioverfügbarkeit prüfen; Sie gehen nicht so sehr auf Verordnungsalternativen oder genau die Frage ein, die wir hier eben diskutieren.

Man muss sich das einmal auf der Zunge zergehen lassen, denn es bedeutet ja eigentlich nichts anderes als Folgendes: Wir haben hier eine Schlucklösung für Patienten mit Schluckbeschwerden, aber es wird geprüft, ob diese Lösung die gleiche Bioverfügbarkeitskurve hat wie die Tabletten. Wenn herauskommt, dass es die gleiche Kurve ist, dann würde man sagen: Alles gleich, gleicher Festbetrag. Das ist aber irgendwo nicht sachgerecht, weil es, wie eben von Frau Kaminski ausgeführt, um ganz andere Dinge geht.

Weiterhin wird einem klarer, wie die Situation ist, wenn man sich Folgendes vorstellt: Wenn Sie Quetiapin jetzt in die Festbetragsstufe 2 eingruppierten – es ist im SGB V ja anders formuliert –, dann würden Sie das prüfen; dann würden Sie sich angucken, ob da Verordnungsalternativen vorliegen oder nicht. Jetzt möchten wir dazu ermutigen, dass man sich an dieser Stelle vielleicht doch nicht so eng an den Text des SGB V hält, weil es dazu nämlich ein LSG-Urteil, ein Urteil vom LSG Berlin, gibt. Die haben damals bei den Glukokortikoiden – –

Ich kann einmal für das Protokoll kurz das Aktenzeichen sagen, damit Sie es auch nachgucken können: Das ist L 1 B 236/06 KR ER, LSG Berlin-Brandenburg vom 20. Dezember 2006, liegt also schon ein bisschen zurück. Da ging es darum, ob man in einem Festbetrag der Stufe 2 bei diesen Glukokortikoiden auch die Bioverfügbarkeit prüfen müsste, was darin ja auch nicht so explizit steht. Interessant war eben, dass das LSG dann unter Punkt 60 – sie haben ja dann die Urteilsbegründung abgegeben; an dieser Stelle würde ich einen kurzen Text vorlesen – Folgendes schreiben, und zwar das LSG Berlin, nicht die Industrie:

> Entgegen der Auffassung der Antragsgegner

– das war der G-BA –

> sind unterschiedliche Bioverfügbarkeiten wirkstoffgleicher Arzneimittel allerdings nicht nur innerhalb einer Festbetragsgruppe nach § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 1 SGB V (derselbe Wirkstoff) zu berücksichtigen.

– Das gilt also nicht nur in der Klasse 1.

> § 35 Abs. 1 Satz 2, 2. Halbsatz SGB V bezieht sich auf den ersten Halbsatz, der die Kriterien für alle Festbetragsgruppen enthält.

– Wie gesagt, das äußert das LSG.

> Wirkstoffgleiche, aber unterschiedliche Arzneimittel können, wie der vorliegende Fall zeigt, auch in einer Festbetragsgruppe nach § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 2 SGB V auftreten. Aus welchen Gründen dann ein Abstellen auf die Bioverfügbarkeit ausgeschlossen sein soll, erschließt sich nicht.

Hier steht also auf gut Deutsch: Wenn man wollte, hätte man in diesem Falle hier durchaus einen juristischen Hinweis, einen Grund, dass man sagen könnte, wir gucken uns jetzt hier im Umkehrschluss an, ob wir in der Stufe 1 einmal davon abweichen, dass wir nur die Bioverfügbarkeit angucken; vielmehr gucken wir uns auch die Verordnungsalternativen an. Dies möchten wir hiermit beantragen oder anregen. Ein Antragsrecht haben wir meines Erachtens nicht; aber wir können ja einmal vorschlagen, sich das anzugucken. – Das ist das eine.

Dann haben wir noch einen zweiten Punkt, und zwar ist das eine Frage an die Patientenvertretung. Wir verstehen es folgendermaßen: De facto wurde so, wie der Entschluss geplant ist, einstimmig mit Zustimmung der Patientenvertretung gesagt, das soll auf einen Festbetrag gehen. Das würde bedeuten, dass die Patientengruppe mit Schluckbeschwerden dann eben nichts Adäquates zur Verfügung hat. Die Patientenvertretung hat zugestimmt; dafür wird es bestimmt gute Gründe geben. Wir verstehen sie aber nicht und schlagen vor, dass wir sie auch erfahren. Dafür gäbe es zwei Möglichkeiten, entweder in der Diskussion oder vielleicht in den Tragenden Gründen. Darüber würden wir uns freuen, denn nach unserem Verständnis hätten wir uns auch nicht gewundert, wenn die Patientenvertretung gesagt hätte, für diese Patienten möchten wir eigentlich schon, dass es die Schlucklösung gibt. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Zum letzten Teil: Das hier ist zwar ein mündliches Stellungnahmeverfahren, aber nicht die Bänke nehmen Ihnen gegenüber Stellung, sondern Sie können zu dem Stellung nehmen, was wir gesagt haben. Deshalb haben Sie kein Fragerecht gegenüber der Patientenvertretung. Das wird Ihnen Frau Kaminski aus ihrer früheren Funktion bestätigen.

Herr Kilian (B.P.I.): Dann stelle ich die Frage an den G-BA. – Entschuldigung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, die geht auch nicht an den G-BA. Der G-BA beantwortet Ihnen hier keine einzige Frage, sondern wir stellen die Fragen. Die für mich relevante Frage ist folgende, und da bitte ich jetzt um Erhellung. Sie sagen: Wunderbar, wir haben eine Suspension zum Einnehmen. Das, was Sie vom LSG Berlin-Brandenburg zitiert haben – dies hier nur der guten Ordnung halber –, ist kein Urteil, sondern ein Beschluss in einem Eilverfahren, der am Ende dann so nicht Gegenstand eines Urteils wurde, den wir aber selbstverständlich kennen, weil er permanenter Quell der Freude in den hiesigen Diskussionen bei der Bildung von Festbetragsgruppen ist.

Jenseits der Frage Off-Label-Use, nicht Off-Label-Use – stattdessen gehe ich jetzt einfach einmal vom indikationsgerechten Ansatz aus – geht es für mich um folgenden Aspekt: Wir haben es hier bei verschiedenen Tabletten mit diesem Wirkstoff mit Tabletten mit Bruchkerbe zu tun, die nach der Fachinformation auch mörserbar sind, das heißt, die man zerkleinern und dann auch mit Flüssigkeit auflösen kann. Nun haben Sie an einer Stelle gesagt, Herr Zentgraf – das haben wir bei mehreren Festbetragsgruppen in der Vergangenheit berücksichtigt, das wissen Sie ja auch –, es komme hierbei auf die Flüssigkeit an, zu dünn bringe auch nichts.

Das ist für mich die spannende Frage, über die wir halt diskutieren müssen, nicht aber über die Fragen, inwieweit den Patienten mit Schluckbeschwerden irgendetwas vorenthalten wird, was sie zwingend brauchen, und ob die Bioverfügbarkeit unterschiedlich ist oder nicht. Vielmehr ist die Frage zu beantworten: Wo ist der Unterschied zwischen der Suspension zum Einnehmen, die Sie dann eben hier darbieten, und einer Tablette mit Bruchkerbe, die damit also auch feiner dosiert werden kann, die mörserbar ist und deren Mörserbarkeit und Auflösung mit Flüssigkeit nach der Fachinformation nicht ausgeschlossen ist? Das wäre ein Gesichtspunkt, bei dem man sagen müsste: Womit versorgen wir die Leute, die in der Vergangenheit ja auch versorgt worden sind? Sie sagen, Sie sind bislang nicht auf dem deutschen Markt. Insofern ist der Wirkstoff ja bis heute irgendwie in die Patienten hineingekommen. Ob das dann immer lege artis ist, das sei an dieser Stelle dahingestellt.

Ich möchte hier an dieser Stelle ausdrücklich nicht in eine vergleichende Betrachtung mit Risperidon eintreten, das Sie eben hier erwähnt hatten, für den Bereich des OLU und für den Bereich der Kinder dann eben, weil es nicht Gegenstand der Diskussion zur Festbetragsgruppenbildung ist, irgendeinen anderen Wirkstoff, den es in flüssiger Darreichungsform gibt, der

zugelassen ist, hier schlechtzumachen, gutzumachen oder Gott weiß was. Vielmehr interessiert mich an dieser Stelle nur die Frage: Wieso ist das Mörsern bei Vorhandensein einer Bruchkerbe keine Alternative zu dieser Suspension zum Einnehmen?

Herr Dr. Zentgraf (Desitin): Das Mörsern ist grundsätzlich möglich; aber die Fachinformation, die Sie zitiert haben, sagt auch aus, dass zum Beispiel ein Lösen mindestens zehn Minuten dauert, also insofern in täglicher Praxis relativ unpraktikabel ist. Sie haben auch zu Recht darauf hingewiesen, dass die Tabletten nicht nur mit Bruchkerbe, sondern auch in zahlreichen Dosisstufen vorliegen. Das ist aus meiner Sicht ein weiterer Hinweis auf die engere therapeutische Breite.

Dann ist es auch so, dass das Mörsern sicherlich für eine enterale Ernährung über eine PEG-Sonde, wenn es dann in der Klinik oder einer anderen Apotheke erfolgt und eine Lösung zubereitet wird, State of the Art ist und auch keinem Patienten schaden dürfte. Aber wenn Sie sich vorstellen, dass zu Hause beim Patienten entweder durch den Patienten selber, der das sowieso nicht kann, wenn er Parkinson hat, oder durch die Angehörigen so harte Tabletten gemörsert werden, wobei kleine Bruchstückchen, die dann möglicherweise in einer sehr flüssigen, also wasserähnlichen Lösung suspendiert werden, hergestellt werden, dann bleiben diese kleinen Schluckstückchen. Das ist einfach eine ganz andere Qualität als eine etwas träge Suspension. Ohne da jetzt – ich glaube, das wäre auch unethisch – vergleichende Studien durchführen zu wollen, halte ich das Aspirationsrisiko bei dieser Vorgehensweise, insbesondere in häuslicher Umgebung, für deutlich höher.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Fragen?

Frau Dr. Gehrke (B.P.I.): Vielleicht darf ich ergänzen, dass wir den Kinderaspekt auch ausgeführt haben und deutlich gemacht haben, dass dort Milligramm pro Körpergewicht eine Rolle spielt und deswegen das Mörsern so eine Sache ist. Wenn ich mir vorstelle, wie ich das Mörsern quasi live zu Hause vornehme, dann ist die Frage: Wie kriege ich die richtige Dosis dem Kind auch verabreicht? Deswegen haben wir überlegt, dass diese Art der Versorgung – sie ist in relevanten Fällen auch bei kleineren Kindern notwendig – auch noch ein Anhaltspunkt ist, warum es einen Punkt gäbe, eine Flüssigkeit – in diesem Fall ja die erste – in diesem Bereich zu akzeptieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Da sind wir aber im OLU-Bereich; den habe ich ja bewusst jetzt außen vor gelassen, weil es eine ganz spannende Frage ist, ob das bei der Bildung einer Festbetragsgruppe eben so oder so, in welcher Form auch immer, zu berücksichtigen ist. Die Kinder waren ja nur in diesem Bereich; denn die Zulassung ist ja eine andere. – Okay.

Fragen der Bänke? – PatV? – Keine? – Okay. Dann bedanke ich mich, und dann werden wir das noch einmal zu wägen haben – wir hatten in der Vergangenheit ja häufiger damit zu tun – und werden das in unsere Entscheidung einbeziehen. Auch noch einmal danke für Ihre Geduld.

Wir haben aber jetzt so lange gewartet, dass es regnet. Das erleichtert die Heimfahrt mit dem Fahrrad, Herr Zentgraf.

Herr Dr. Zentgraf (Desitin): Heute bin ich mit der Bahn.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist besser. – Dann würde ich die Sitzung an der Stelle bis 14 Uhr unterbrechen. – Danke schön.

Schluss der Anhörung: 13.29 Uhr

D. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation

Vom 15. Juni 2017

Inhalt

D. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation

Bekanntmachung des Beschlusses im Bundesanzeiger

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

1.1 Schriftliches Stellungnahmeverfahren

1.2 Mündliche Anhörung (Einladung)

Bundesanzeiger
Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung
Veröffentlicht am Montag, 31. Oktober 2016
BAnz AT 31.10.2016 B1

Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung des Gemeinsamen Bundesausschusses gemäß § 91 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Vom 11. Oktober 2016

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hat am 11. Oktober 2016 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie einzuleiten:

Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage IX

- Festbetragsgruppenbildung
  - Quetiapin, Gruppe 1, in Stufe 1 (Eingruppierung Darreichungsform)

Zur Umsetzung der gesetzlichen Regelungen liegen Entwürfe vor, für die das gesetzlich vorgeschriebene Stellungnahmeverfahren nach § 35 Absatz 2 SGB V eingeleitet wird. Nach § 35 Absatz 2 SGB V ist unter anderem Sachverständigen der Arzneimittelhersteller vor der Entscheidung des G-BA Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Die entsprechenden Entwürfe werden zu diesem Zweck dem Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH), dem Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e.V. (BAI), dem Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI), dem Pro Generika e.V., dem Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (VFA) und der Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e.V. (BIO Deutschland e.V.) mit der Bitte um Abgabe sachverständiger Stellungnahmen der Arzneimittelhersteller mit Schreiben vom 28. Oktober 2016 zugeleitet.

Stellungnahmen zu diesem Entwurf einschließlich Literatur sowie Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis sind – soweit nicht ausdrücklich im Original angefordert – in elektronischer Form (z. B. per CD/DVD oder per E-Mail) als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Datei bis zum

28. November 2016

zu richten an:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Arzneimittel
Wegelystraße 8
10623 Berlin
E-Mail: festbetragsgruppen@g-ba.de

Betroffene pharmazeutische Unternehmen, die nicht Mitglieder der oben genannten Verbände sind, erhalten den Entwurf sowie die Tragenden Gründe bei der Geschäftsstelle des G-BA.

Der Beschluss und die Tragenden Gründe können auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de eingesehen werden.

Berlin, den 11. Oktober 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

Gemeinsamer Bundesausschuss

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss Arzneimittel

Besuchsadresse:
Wegelystraße 8
10623 Berlin

Ansprechpartner/in:
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838210

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
arzneimittel@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
hn/nr (2016-08)

Datum:
28. Oktober 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

An die
Stellungnahmeberechtigten
nach § 35 Abs. 2 SGB V

Stellungnahmeverfahren über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in der Anlage IX zur Festbetragsgruppenbildung nach § 35 SGB V - Verfahren 2016-08

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 11. Oktober 2016 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Anlage IX einzuleiten. Die Anlage IX zum Abschnitt M der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) gemäß § 35 SGB V soll wie folgt geändert werden:

Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage IX

- Festbetragsgruppenbildung
  - Quetiapin, Gruppe 1, in Stufe 1 (Eingruppierung Darreichungsform)

Bitte beachten Sie, dass die Bezeichnung der Darreichungsformen unter Verwendung der zum Preis-/Produktstand (15.09.2016) aktuellen Liste der „Standard Terms“ der Europäischen Arzneibuchkommission (EDQM = European Directorate for the Quality of Medicines) erfolgt.

Im Rahmen Ihres Stellungnahmerechts nach § 35 Absatz 2 SGB V erhalten Sie bis zum

28. November 2016

Gelegenheit zur Abgabe Ihrer Stellungnahme. Später bei uns eingegangene Stellungnahmen können nicht berücksichtigt werden.

Bitte begründen Sie Ihre Stellungnahme zum Richtlinienentwurf durch Literatur (z. B. relevante Studien). Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive einem standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Anbei erhalten Sie das Begleitblatt „Literaturverzeichnis“. Wir weisen darauf hin, dass nur Literatur, die im Volltext vorliegt, berücksichtigt werden kann.

Gemeinsamer Bundesausschuss

Mit Abgabe einer Stellungnahme erklären Sie sich einverstanden, dass diese in den Tragenden Gründen bzw. in der Zusammenfassenden Dokumentation wiedergegeben werden kann. Diese Dokumente werden jeweils mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

Ihre Stellungnahme einschließlich Literatur sowie Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis richten Sie – soweit nicht ausdrücklich im Original angefordert - bitte in elektronischer Form (z. B. per CD/DVD oder per E-Mail) als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Datei an:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss Arzneimittel
Wegelystraße 8
10623 Berlin
festbetragsgruppen@g-ba.de

Bitte formulieren Sie die Betreffzeile Ihrer E-Mail möglichst kurz und prägnant durch Angabe der o. g. Verfahrensnummer sowie der Wirkstoffgruppe.

Mit freundlichen Grüßen

gez.

i. A. Birgit Hein
Referentin

Beschluss

Gemeinsamer Bundesausschuss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung Quetiapin, Gruppe 1, in Stufe 1 nach § 35 Abs. 1 SGB V

Vom 11. Oktober 2016

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 11. Oktober 2016 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am T. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ V [Nr]), beschlossen:

I. In Anlage IX der Arzneimittel-Richtlinie wird die Festbetragsgruppe „Quetiapin, Gruppe 1“ in Stufe 1 wie folgt gefasst:

„Stufe:	1
Wirkstoff:	Quetiapin
Festbetragsgruppe Nr.:	1
Status:	verschreibungspflichtig
Gruppenbeschreibung:	orale Darreichungsformen
Darreichungsformen:	Filmtabletten, Retardtabletten, Suspension zum Einnehmen“

II. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 11. Oktober 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Tragende Gründe

Gemeinsamer Bundesausschuss

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung Quetiapin, Gruppe 1, in Stufe 1 nach § 35 Abs. 1 SGB V

Vom 11. Oktober 2016

Inhalt

1. Rechtsgrundlage 2
2. Eckpunkte der Entscheidung 2
3. Verfahrensablauf 3
4. Anlage 5

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35 Abs. 1 SGB V bestimmt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V, für welche Gruppen von Arzneimitteln Festbeträge festgesetzt werden können. In den Gruppen sollen Arzneimittel mit

(1) denselben Wirkstoffen,

(2) pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Wirkstoffen, insbesondere mit chemisch verwandten Stoffen,

(3) therapeutisch vergleichbarer Wirkung, insbesondere Arzneimittelkombinationen zusammengefasst werden.

Der Gemeinsame Bundesausschuss ermittelt auch die nach § 35 Abs. 3 SGB V notwendigen rechnerischen mittleren Tages- oder Einzeldosen oder andere geeignete Vergleichsgrößen.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 11. Oktober 2016 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Aktualisierung der Festbetragsgruppe „Quetiapin, Gruppe 1“ in Stufe 1 einzuleiten.

In Anlage IX der Arzneimittel-Richtlinie wird die Festbetragsgruppe „Quetiapin, Gruppe 1“ in Stufe 1 wie folgt gefasst:

„Stufe:	1
Wirkstoff:	Quetiapin
Festbetragsgruppe Nr.:	1
Status:	verschreibungspflichtig
Gruppenbeschreibung:	orale Darreichungsformen
Darreichungsformen:	Filmtabletten, Retardtabletten, Suspension zum Einnehmen“

Mit dem vorliegenden Richtlinienentwurf wird die bestehende Festbetragsgruppe „Quetiapin, Gruppe 1“ in Stufe 1 daher wie folgt aktualisiert:

- Eingruppierung einer neuen Darreichungsform „Suspension zum Einnehmen“ mit neuer Wirkstärke 20 mg/ml

Die der Aktualisierung der vorliegenden Festbetragsgruppe zugrundeliegenden Dokumente sind den Tragenden Gründen als Anlage beigefügt.

Alle von der Festbetragsgruppe „Quetiapin, Gruppe 1“ umfassten Arzneimittel enthalten den Wirkstoff Quetiapin, wobei keine hinreichenden Belege für unterschiedliche, für die Therapie bedeutsame Bioverfügbarkeiten vorliegen, die gegen die Festbetragsgruppe in der vorliegenden Form sprechen.

Als geeignete Vergleichsgröße im Sinne des § 35 Abs. 1 Satz 5 SGB V wird für die vorliegende Festbetragsgruppe der Stufe 1 gemäß 4. Kapitel § 18 Satz 1 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO) die reale Wirkstärke je abgeteilter Einheit bestimmt.

3. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 11. Oktober 2016 über die Aktualisierung der vorliegenden Festbetragsgruppe beraten. Die Beschlussvorlage über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens wurde konsentiert und nach 1. Kapitel § 10 Abs. 1 VerfO die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf:

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	11.10.2016	Beratung, Konsentierung und Beschlussfassung zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens hinsichtlich der Änderung der AM-RL in Anlage IX

Zum Zeitpunkt der Einleitung des Stellungnahmeverfahrens stellen die vorliegenden Tragenden Gründe den aktuellen Stand der Zusammenfassenden Dokumentation dar, welche den stellungnahmeberechtigten Organisationen zur Verfügung zu stellen sind (1. Kapitel § 10 Abs. 2 VerfO).

Als Frist zur Stellungnahme wird ein Zeitraum von 4 Wochen vorgesehen.

Eine Stellungnahme zur Richtlinienänderung ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive einem standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, kann berücksichtigt werden.

Mit Abgabe einer Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in den Tragenden Gründen bzw. in der Zusammenfassenden Dokumentation wiedergegeben werden kann. Diese Dokumente werden jeweils mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

Stellungnahmeberechtigte nach § 35 Abs. 2 SGB V

Nach § 35 Abs. 2 SGB V ist Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie der Arzneimittelhersteller und der Berufsvertretungen der Apotheker vor der Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben. Zu diesem Zweck werden die entsprechenden Entwürfe den folgenden Organisationen sowie den Verbänden der pharmazeutischen Unternehmen mit der Bitte um Weiterleitung zugesendet:

Organisation	Straße	Ort
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK)	Jägerstraße 49/50	10117 Berlin
Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland e. V.)	Am Weidendamm 1a	10117 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Deutsches Apothekerhaus Jägerstraße 49/50	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)	Friedrichstraße 134	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e. V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Pro Generika e. V.	Unter den Linden 32-34	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Herrn Prof. Dr. med. Reinhard Saller	Albisstrasse 20 Postfach 777	CH – 8038 Zürich
Herrn Dr. Dr. Peter Schlüter	Bahnhofstraße 2c	69502 Hemsbach

Darüber hinaus wird die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekannt gemacht.

Berlin, den 11. Oktober 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

4. Anlage

Arzneimittel-Daten

Eingruppierung einer neuen Darreichungsform mit neuer Wirkstärke

Stufe: 1

Festbetragsgruppe	Darreichungsform	Wirkstärke	Packungs-größe	Präparatename	Hersteller
Quetiapin Gruppe: 1	**Suspension zum Einnehmen**	20 mg (w)	150, 600	Desiquet 20 mg/ml	Rosemont Pharmaceuticals

Anlage

Festbetragsgruppe:

Quetiapin — Gruppe 1

Gruppenbeschreibung

verschreibungspflichtig

orale Darreichungsformen

Filmtabletten, Retardtabletten, **Suspension zum Einnehmen** *

Wirkstoff	Quetiapin
Präparat	Desiquet 20 mg/ml
Hersteller	Rosemont Pharmaceuticals
Darreichungsform	**Suspension zum Einnehmen**
Einzelwirkstärke	20 mg
Packungsgröße	150, 600

* Die Bezeichnung der Darreichungsformen erfolgt unter Verwendung der zum Preis-/Produktstand aktuellen Liste der "Standard Terms" der Europäischen Arzneibuchkommission (EDQM = European Directorate for the Quality of Medicines), veröffentlicht im Internet unter: https://standardterms.edqm.eu/stw/default/index .

Preis- und Produktstand: 15.09.2016

Quetiapin

Gruppe: 1

verschreibungspflichtig

orale Darreichungsformen

Filmtabletten, Retardtabletten

Wirkstärke	Packungs-größe	Festbetrag*	Zuzahlungs-freistellungs-grenzen*	ggf. Datum FB-Service
25	10	11,94		
25	20	12,94		
25	30	13,91		
25	50	15,90		
25	100	20,90		
50	10	12,73		
50	20	14,54		
50	50	19,94		
50	100	29,06		
59	11	13,23		
65	10	13,21		
100	10	14,20		
100	20	17,47		
100	30	20,74		
100	50	27,36		
100	100	43,99		
150	10	15,55		
150	20	20,21		
150	50	34,26		
150	100	57,93		
200	10	16,85		
200	20	22,81		
200	50	40,86		
200	60	46,93		

Wirkstärke	Packungs-größe	Festbetrag*	Zuzahlungs-freistellungs-grenzen*	ggf. Datum FB-Service
200	100	71,25		
300	10	19,34		
300	20	27,80		
300	50	53,48		
300	60	62,08		
300	100	96,66		
400	10	21,69		
400	20	32,58		
400	50	65,55		
400	100	120,98		

*Ebene: Apothekenverkaufspreise mit MwSt. gemäß der Arzneimittelpreisverordnung in der ab 01.08.2013 geltenden Fassung

PZN	Artikelname	Menge	DRF	Anbieter	NG	Taxe-EK	Taxe-VK	FB
11565320	DESIQUET 20 mg/ml Suspension z...	150	SUS	Desitin	÷	32,48	49,93	-,--
11565337	DESIQUET 20 mg/ml Suspension z...	4X150	SUS	Desitin	N2	127,82	166,79	-,--

DESIQUET 20 mg/ml Suspension zum Einnehmen 150 ml DESIT

P 11 565 320 Arzneimittel, Verschr.pflicht im Handel

Anbieter:

Anbieternummer	5860
Name	Desitin Arzneimittel GmbH
Kurzbezeichnung (LF)	DESIT
Listen-/Etikettenbez. (LF)	Desitin
Bereich	Hauptadresse
Straße	Weg beim Jäger 214
Ort	22335 Hamburg
Grosskunden	22311 Hamburg
Postfach	PF 630164
	22311 Hamburg
Land	Deutschland (D)
Telefon	0 40/ 5 91 01-0
Telefax	0 40/ 5 91 01-3 63
Internet	www.desitin.de
Bereich	Distribution
	Servicezeiten:Mo-Fr: 7.30-16.00
Telefon	0 40/ 5 91 01-2 44
Telefax	0 40/ 5 91 01-3 63
E-Mail	VerkaufsabwicklungD@desitin.de
Bereich	Med.-wiss. Information
Telefon	0 40/ 5 91 01-5 52
Telefax	0 40/ 5 91 01-3 77
E-Mail	medizin@desitin.de
Bereich	Notfall-Telefon
	nur außerhalb d.Servicez.Epi.-Klin.,Bonn
Telefon	02 28/ 28 71 65 21

Inhaltsstoffe:

1 ml Susp. enthält:

- Quetiapin hemifumarat 23,03 mg (Wirkstoff)
- entspricht: Quetiapin 20 mg
- Citronensäure monohydrat (Hilfsstoff)
- Dinatriumhydrogenphosphat-2-Wasser (Hilfsstoff)
- entspricht: Natrium-Ion 10,46 mg
- Sucralose (Hilfsstoff)
- Simeticon-Emulsion 30% (Hilfsstoff)
- Propylenglycol 31,91 mg (Hilfsstoff)
- Methyl-4-hydroxybenzoat 1,47 mg (Hilfsstoff)
- Propyl-4-hydroxybenzoat 0,37 mg (Hilfsstoff)
- Xanthan gummi (Hilfsstoff)
- Zitronen-Aroma (Hilfsstoff)
- Wasser, gereinigtes (Hilfsstoff)

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Desiquet 20 mg/ml Suspension zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Suspension zum Einnehmen enthält 20 mg Quetiapin (als Quetiapinhemifumarat)

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E218) 1,47 mg/ml
Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E216) 0,37 mg/ml
Propylenglycol 31,91 mg/ml
Natrium 10,46 mg/ml

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Suspension zum Einnehmen
Weißliche Suspension

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Quetiapin ist indiziert zur
- Behandlung der Schizophrenie
- 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 Rückfallprävention von manischen oder depressiven Episoden bei Patienten mit bipolaren Störungen, die zuvor auf eine Quetiapin-Behandlung angesprochen haben

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung mittels Messbecher

Abgemessene Menge (ml)	Menge Quetiapin (mg)
5 ml	100 mg
7,5 ml	150 mg
10 ml	200 mg
15 ml	300 mg
20 ml	400 mg
25 ml	500 mg
30 ml	600 mg

Dosierung mittels Applikationsspritze
Hinweis: 0,25 ml = 5 mg
0,5 ml = 10 mg

Abgemessene Menge (ml)	Menge Quetiapin (mg)
1 ml	20 mg
1,25 ml	25 mg
2 ml	40 mg
2,5 ml	50 mg
3 ml	60 mg
3,75 ml	75 mg
4 ml	80 mg
5 ml	100 mg

Erwachsene

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

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

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

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

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

Ältere Patienten
Bei der Behandlung älterer Patienten mit Quetiapin ist, wie bei anderen Antipsychotika und Antidepressiva, vor allem in der initialen Behandlungsphase Vorsicht geboten. Je nach individuellem Ansprechen des Patienten und der Verträglichkeit kann es erforderlich sein, die Dosisanpassung

langsamer vorzunehmen und eine geringere therapeutische Tagesdosis zu wählen als bei jüngeren Patienten. Bei älteren Patienten war die mittlere Plasma-Clearance von Quetiapin im Vergleich zu der von jüngeren Patienten um 30–50 % niedriger.

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

Kinder und Jugendliche
Die Anwendung von Quetiapin 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 placebokontrollierten klinischen Studien werden in den Abschnitten 4.4, 4.8, 5.1 und 5.2 dargestellt.

Eingeschränkte Nierenfunktion
Eine Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist nicht erforderlich.

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

Art der Anwendung
Zum Einnehmen.

Desiquet Suspension zum Einnehmen kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Die Patienten müssen eindeutig angewiesen werden, welche Dosierhilfe sie verwenden sollen. Hinweise zur Anwendung der Dosierhilfen, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E218) , Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E216) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Extrapyramidale Symptome
In placebokontrollierten klinischen Studien zeigte Quetiapin bei erwachsenen Patienten, die aufgrund schwerer depressiver Episoden bei bipolarer Störung behandelt wurden, eine erhöhte Inzidenz von extrapyramidalen Symptomen (EPS) im Vergleich zur Placebobehandlung (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

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

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

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

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

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

Schlafapnoe-Syndrom
Bei Patienten, die Quetiapin einnehmen, wurde über das Schlafapnoe-Syndrom berichtet. Quetiapin sollte mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die das zentrale Nervensystem dämpfen und die bereits eine Schlafapnoe in der Vorgeschichte hatten oder die ein Risiko für eine Schlafapnoe aufweisen, wie z. B. übergewichtige/ fettleibige oder männliche Patienten.

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

Malignes neuroleptisches Syndrom

Das maligne neuroleptische Syndrom wurde mit antipsychotischer Therapie einschließlich Quetiapin in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt4.8). Zu den klinischen Anzeichen gehören Hyperthermie, veränderter mentaler Zustand, Muskelrigidität, autonome Instabilität und ein Anstieg der Kreatinphosphokinase-Werte. In einem derartigen Fall sollte Quetiapin abgesetzt und eine entsprechende medizinische Behandlung eingeleitet werden.

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

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

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

Anticholinerge (muskarinische) Wirkungen
Norquetiapin, ein aktiver Metabolit von Quetiapin, hat eine mäßige bis hohe Affinität zu mehreren Muskarin-Rezeptor-Subtypen. Dies führt zu Nebenwirkungen, die auf anticholinergen Wirkungen beruhen, wenn Quetiapin in empfohlenen Dosen gleichzeitig mit Arzneimitteln, die ihrerseits anticholinerge Wirkungen besitzen, angewendet wird. Quetiapin sollte mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, bei denen ein Harnverhalt, eine klinisch signifikante Prostatahypertrophie, ein Darmverschluss oder ähnliche Erkrankungen, ein erhöhter Augeninnendruck oder ein Engwinkelglaukom aktuell diagnostiziert wurde oder in der Vorgeschichte vorlag (siehe Abschnitte 4.5, 4.8, 4.9 und 5.1).

Wechselwirkungen
Siehe auch Abschnitt 4.5.

Bei gleichzeitiger Einnahme von Quetiapin mit einer stark leberenzyminduzierenden Substanz wie Carbamazepin oder Phenytoin wird die Plasmakonzentration von Quetiapin erheblich verringert, was die Wirksamkeit der Quetiapin-Therapie beeinflussen kann. Bei Patienten, die Arzneimittel erhalten, die Leberenzyme induzieren, sollte die Behandlung mit Quetiapin nur begonnen werden, wenn der behandelnde Arzt den möglichen Nutzen einer Behandlung mit Quetiapin als größer ansieht als das Risiko des Absetzens des leberenzyminduzierenden Arzneimittels. Es ist wichtig, dass jede Veränderung der 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 entsprechend der üblichen Behandlungsrichtlinien für psychotische Erkrankungen klinisch überwacht und behandelt werden sollte (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

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

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

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

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

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

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

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

Im Rahmen einer Metaanalyse von atypischen Antipsychotika wurde berichtet, dass ältere Patienten mit einer Demenz-assoziierten Psychose ein erhöhtes Risiko für Todesfälle im Vergleich zur Placebogruppe haben. Bei zwei zehnwöchigen placebokontrollierten Quetiapin-Studien bei der gleichen Patientenpopulation (n = 710; mittleres Alter: 83 Jahre; Spanne: 56-99 Jahre) betrug die Anzahl der Todesfälle bei den mit Quetiapin behandelten Patienten 5,5 % im Vergleich zu 3,2 % bei

der Placebogruppe. Die Patienten in diesen Studien starben aufgrund einer Vielzahl von Ursachen, die den Erwartungen für diese Population entsprachen.

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

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

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

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

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

Hinweise für alle Anwendungsgebiete
Bei der Verordnung von hohen Dosen Desiquet ist bei Erwachsenen mit einem niedrigen Körpergewicht (50 kg) Vorsicht geboten, da bei diesen Patienten der Gehalt an Propylenglycol die von der WHO empfohlene Grenze der täglichen Zufuhr überschreiten kann.

Warnhinweise für sonstige Bestandteile
Dieses Arzneimittel enthält:
- Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E218) und Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E216), die Überempfindlichkeitsreaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen können
- Propylenglycol kann Symptome wie nach Alkoholkonsum verursachen.
- 1 ml Suspension enthält 0,45 mmol (10,46 mg) Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/-kochsalzarmer) Diät.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Vorsicht ist bei Patienten geboten, die andere Arzneimittel mit anticholinergen (muskarinischen) Wirkungen erhalten (siehe Abschnitt 4.4).

Cytochrom-P450 (CYP) 3A4 ist das Enzym, das hauptsächlich für den Metabolismus von Quetiapin über das Cytochrom-P450-System verantwortlich ist. In einer Studie zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Ketoconazol, einem CYP3A4-Inhibitor, die an gesunden Probanden durchgeführt wurde, bewirkte die gleichzeitige Anwendung von Quetiapin (Dosierung: 25 mg) eine 5- bis 8-fache Zunahme der AUC von Quetiapin. Aufgrund dieser Ergebnisse ist die gleichzeitige Anwendung von Quetiapin und CYP3A4-Inhibitoren kontraindiziert. Während der Quetiapin-Therapie Grapefruitsaft zu trinken, wird ebenfalls nicht empfohlen.

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

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

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

Die Pharmakokinetik von Quetiapin wurde durch gleichzeitige Gabe von Cimetidin nicht verändert.

Die Pharmakokinetik von Lithium wurde durch gleichzeitige Gabe von Quetiapin nicht verändert.

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

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

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

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

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

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

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten berichteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) unter Quetiapin (≥ 10 %) sind Somnolenz, Schwindel, Kopfschmerzen, Mundtrockenheit, Absetzsymptome (beim Beenden der Behandlung), Erhöhung der Serumtriglyzeridspiegel, Erhöhung des Gesamtcholesterins (überwiegend LDL-Cholesterin), Abnahme des HDL-Cholesterins, Gewichtszunahme, verringerter Hämoglobinwert und extrapyramidale Symptome.

Die Häufigkeit der unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die mit einer Quetiapin-Therapie in Verbindung gebracht werden, sind gemäß dem vom Council for International Organizations of

Medical Sciences (CIOMS-III-Arbeitsgruppe; 1995) empfohlenen Schema nachfolgend aufgelistet (Tabelle 1).

Tabelle 1 UAW in Zusammenhang mit einer Quetiapin-Therapie

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

SOC	**Sehr häufig**	**Häufig**	**Gelegentlich**	**Selten**	**Sehr selten**	**Nicht bekannt**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Verringerter Hämoglobinwert[22]	Leukopenie[1, 28], Abnahme der neutrophilen Granulozyten, Erhöhung der eosinophilen Granulozyten[27]	Neutropenie[1], Thrombo-zytopenie, Anämie, Abnahme der Thrombozyten[13]	Agranulozytose[26]		
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit (einschließlich allergischer Hautreaktionen)		Anaphylaktische Reaktion[5]	
Endokrine Erkrankungen		Hyperprolaktin-ämie[15], Abnahme des Gesamt-T_4[24], Abnahme des freien T_4[24], Abnahme des Gesamt-T_3[24], Anstieg des TSH[24]	Abnahme des freien T_3[24], Hypothyreose[21]		Unangemessene Sekretion des antidiureti-schen Hormons	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Erhöhung der Serumtriglyzeridspiegel[10,30] Erhöhung des Gesamtcholesterins (überwiegend LDL-Cholesterin)[11,30] Abnahme des HDL-Cholesterins[17,30], Gewichtszunahme[8,30]	Gesteigerter Appetit, Erhöhung des Blutzuckerspie-gels auf ein hyperglykämi-sches Niveau[6, 30]	Hyponatriämie[19], Diabetes mellitus[1,5], Verschlechterung eines bestehenden Diabetes	Metabolisches Syndrom[29]		
Psychiatrische Erkrankungen		Anormale Träume und Albträume, Suizidgedanken und suizidales Verhalten[20]		Somnambulismus und verwandte Reaktionen wie Reden im Schlaf und schlafbezogene Essstörungen		

Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel[4, 16], Somnolenz[2,16], Kopfschmerzen, extrapyramidale Symptome[1, 21]	Dysarthrie	Krampfanfälle[1], Restless-Legs-Syndrom, Spätdyskinesie[1, 5], Synkope[4,16]			
Herz-erkrankungen		Tachykardie[4], Palpitationen[23]	QT-Verlängerung[1,12, 18], Bradykardie[32]			
Augen-erkrankungen		Verschwommenes Sehen				
Gefäß-erkrankungen		Orthostatische Hypotonie[4,16]		Venöse Thromboembolie[1]		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe[23]	Rhinitis			
Erkrankungen des Gastrointestinal-trakts	Mundtrockenheit	Obstipation, Dyspepsie, Erbrechen[25]	Dysphagie[7]	Pankreatitis[1], Darmverschluss/ Ileus		
Leber- und Gallen-erkrankungen		Erhöhung der Serum-Alaninamino-transferase (ALT)[3], Erhöhung der Gamma-GT-Spiegel[3]	Erhöhung der Serum-Aspartatamino-transferase (AST)[3]	Gelbsucht[5], Hepatitis		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell-gewebes					Angioödem[5], Stevens-Johnson-Syndrom[5]	Toxische epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme
Skelett-muskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen					Rhabdomyolyse	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Harnretention			
Schwanger-schaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen						Arzneimittel-entzugssyndrom des Neugebo

						renen[31]
Erkrankungen der Geschlechts-organe und der Brustdrüse			Sexuelle Dysfunktion	Priapismus, Galaktorrhö, Schwellung der Brust, Menstruationsstörungen		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Absetzsymptome (beim Beenden der Behandlung)[1,9]	Leichte Asthenie, periphere Ödeme, Reizbarkeit, Pyrexie		Malignes neuroleptisches Syndrom[1], Hypothermie		
Untersuchungen				Erhöhung der Blutkreatinphos-phokinase[14]		

1. Siehe Abschnitt 4.4.
2. Es kann Somnolenz auftreten, gewöhnlich während der ersten zwei Behandlungswochen, die aber im Allgemeinen bei fortgesetzter Einnahme von Quetiapin vorübergeht.
3. Bei einigen Patienten wurde während der Therapie mit Quetiapin ein asymptomatischer Anstieg (Änderung von einem normalen Ausgangswert zu einem Wert größer als das 3-Fache des oberen Normwerts [ULN] zu den verschiedenen Messzeitpunkten) der Serumtransaminasen ALAT (GPT) und ASAT (GOT) oder des Gamma-GT-Spiegels beobachtet. Dieser Anstieg war gewöhnlich bei fortgesetzter Behandlung mit Quetiapin reversibel.
4. Wie andere Antipsychotika mit blockierender Wirkung auf die alpha-1-adrenergen Rezeptoren kann Quetiapin besonders während der initialen Dosisanpassung häufig eine orthostatische Hypotonie auslösen, die mit Schwindel, Tachykardie und bei einigen Patienten mit Synkopen einhergeht (siehe Abschnitt 4.4).
5. Berechnungsgrundlage der Häufigkeit dieser unerwünschten Ereignisse sind nur Daten nach Markteinführung.
6. Nüchtern-Blutzuckerspiegel ≥ 126 mg/dl (≥ 7,0 mmol/l) oder Nicht-Nüchtern-Blutzuckerspiegel ≥ 200 mg/dl (≥ 11,1 mmol/l) bei mindestens einer Messung.
7. Eine Erhöhung der Dysphagie-Rate unter Quetiapin im Vergleich zu Placebo wurde nur in klinischen Studien zur bipolaren Depression beobachtet.
8. Basierend auf einer > 7-prozentigen Erhöhung des Körpergewichts, bezogen auf den Ausgangswert. Tritt vorwiegend in den ersten Behandlungswochen bei Erwachsenen auf.
9. In akuten Placebo-kontrollierten Monotherapiestudien mit Bewertung von Symptomen bei Therapiebeendigung wurden die folgenden Absetzsymptome am häufigsten beobachtet: Schlaflosigkeit, Übelkeit, Kopfschmerzen, Diarrhö, Erbrechen, Schwindel und Reizbarkeit. Die Inzidenz dieser Reaktionen hat eine Woche nach Behandlungsende signifikant nachgelassen.
10. Triglyzeride ≥ 200 mg/dl (≥ 2,258 mmol/l) (Patienten ≥ 18 Jahre) oder ≥ 150 mg/dl (≥ 1,694 mmol/l) (Patienten < 18 Jahre) bei mindestens einer Messung.
11. Cholesterin ≥ 240 mg/dl (≥ 6,2064 mmol/l) (Patienten ≥ 18 Jahre) oder ≥ 200 mg/dl (≥ 5,172 mmol/l) (Patienten < 18 Jahre) bei mindestens einer Messung. Eine Erhöhung des LDL-Cholesterins auf ≥ 30 mg/dl (≥ 0,769 mmol/l) wurde sehr häufig beobachtet. Bei Patienten mit dieser Erhöhung betrug die Änderung im Mittel 41,7 mg/dl (≥ 1,07 mmol/l).
12. Siehe unten.
13. Blutplättchen ≤ 100 x 10^9/l bei mindestens einer Messung.
14. Basierend auf Nebenwirkungsberichten aus klinischen Studien über eine Erhöhung der Blutkreatinphosphokinase, die nicht mit einem malignen neuroleptischen Syndrom in Verbindung gebracht wurde.
15. Prolaktinspiegel (Patienten > 18 Jahre): > 20 µg/l (> 869,56 pmol/l) männlich; > 30 µg/l (> 1304,34 pmol/l) weiblich, zu einem beliebigen Zeitpunkt.
16. Kann zu Stürzen führen.

17. HDL-Cholesterin: < 40 mg/dl (1,025 mmol/l) männlich; < 50 mg/dl (1,282 mmol/l) weiblich, zu einem beliebigen Zeitpunkt.
18. Inzidenz von Patienten mit einer QTc-Verlängerung von < 450 ms zu ≥ 450 ms mit einer Erhöhung um ≥ 30 ms: In placebokontrollierten Studien mit Quetiapin waren die mittlere Änderung und die Inzidenz von Patienten mit einer Verlängerung auf einen klinisch relevanten Wert unter Quetiapin und Placebo ähnlich.
19. Änderung von > 132 mmol/l auf ≤ 132 mmol/l bei mindestens einer Messung.
20. Es wurde über Fälle von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten während einer Therapie mit Quetiapin oder kurz nach Beendigung der Therapie berichtet (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).
21. Siehe Abschnitt 5.1.
22. Bei 11 % aller in klinischen Studien (einschließlich der Studien mit der Möglichkeit einer offenen Anschlussbehandlung) mit Quetiapin behandelten Patienten wurde zu mindestens einem Messzeitpunkt eine Abnahme des Hämoglobins auf ≤ 13 g/dl (8,07 mmol/l) bei Männern und auf ≤ 12 g/dl (7,45 mmol/l) bei Frauen beobachtet. Bei diesen Patienten betrug die zu den verschiedenen Messzeitpunkten bestimmte mittlere maximale Abnahme des Hämoglobins -1,50 g/dl.
23. Diese Berichte traten häufig in Zusammenhang mit Tachykardie, Schwindel, orthostatischer Hypotonie und/ oder einer zugrundeliegenden Herz- oder Atemwegserkrankung auf.
24. Basierend auf allen Änderungen von einem normalen Ausgangswert zu einem potenziell klinisch relevanten Wert, die zu den verschiedenen Messzeitpunkten nach Bestimmung des Ausgangswertes in allen Studien beobachtet wurden. Änderungen des Gesamt-T4, des freien T4, des Gesamt-T3 und des freien T3 sind zu den verschiedenen Messzeitpunkten definiert als < 0,8 x LLN (pmol/l) und eine Änderung des TSH als > 5 mlU/l.
25. Basierend auf einer erhöhten Anzahl von Fällen mit Erbrechen bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre).
26. Basierend auf Änderung der neutrophilen Granulozyten von ≥ 1,5 x 109/l als Ausgangswert auf < 0,5 x 109/l zu den verschiedenen Messzeitpunkten während der Behandlung und basierend auf Patienten mit schwerer Neutropenie (< 0,5 x 109/l) und Infektion während aller klinischer Studien mit Quetiapin (siehe Abschnitt 4.4).
27. Basierend auf allen Änderungen von einem normalen Ausgangswert zu einem potenziell klinisch relevanten Wert, die zu den verschiedenen Messzeitpunkten nach Bestimmung des Ausgangswertes in allen Studien beobachtet wurden. Änderungen der eosinophilen Granulozyten sind zu den verschiedenen Messzeitpunkten definiert als > 1 x 109 Zellen/l.
28. Basierend auf allen Änderungen von einem normalen Ausgangswert zu einem potenziell klinisch relevanten Wert, die zu den verschiedenen Messzeitpunkten nach Bestimmung des Ausgangswertes in allen Studien beobachtet wurden. Änderungen der Leukozyten sind zu den verschiedenen Messzeitpunkten definiert als ≤ 3 x 109 Zellen/l.
29. Basierend auf Berichten aus allen klinischen Studien mit Quetiapin über die Nebenwirkung metabolisches Syndrom.
30. Bei einigen Patienten wurde in klinischen Studien eine Verschlechterung von mehr als einem der metabolischen Faktoren Gewicht, Blutzucker und Lipide beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).
31. Siehe Abschnitt 4.6.
32. Kann bei Behandlungsbeginn oder kurz danach auftreten und mit Hypotonie und/oder Synkope einhergehen. Die Häufigkeitsangabe basiert auf Nebenwirkungsberichten über Bradykardie und hiermit in Zusammenhang stehenden Ereignissen aus allen klinischen Studien mit Quetiapin.

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

Kinder und Jugendliche

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

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

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

SOC	Sehr häufig	Häufig
Endokrine Erkrankungen	Erhöhte Prolaktinwerte[1]	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Vermehrter Appetit	
Erkrankungen des Nervensystems	Extrapyramidale Symptome[3, 4]	Synkope
Gefäßerkrankungen	Blutdruckanstieg[2]	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Rhinitis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Reizbarkeit[3]

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

Eine Überdosierung könnte zur Verlängerung des QT-Intervalls, Krampfanfällen, Status epilepticus, Rhabdomyolyse, Atemdepression, Harnretention, Verwirrtheit, Delirium und/oder Agitiertheit, Koma und Tod führen. Patienten mit einer vorbestehenden schweren Herz-Kreislauf-Erkrankung können ein

erhöhtes Risiko für die Überdosierungserscheinungen aufweisen (siehe Abschnitt 4.4, Orthostatische Hypotonie).

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

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

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

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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antipsychotika,
ATC-Code: N05A H04

Wirkmechanismus
Quetiapin ist eine atypische antipsychotisch wirksame Substanz. Quetiapin und der aktive humane Plasmametabolit Norquetiapin interagieren mit einem breiten Spektrum von Neurotransmitterrezeptoren. Quetiapin und Norquetiapin besitzen Affinität zu zerebralen serotonergen (5HT2)- und dopaminergen D1- und D2-Rezeptoren. Es wird angenommen, dass diese Kombination eines Rezeptorantagonismus mit höherer Selektivität für 5HT2-, verglichen mit D2-Rezeptoren für die klinischen antipsychotischen Eigenschaften und das gering ausgeprägte extrapyramidale Nebenwirkungsprofil (EPS) von Quetiapin im Vergleich zu typischen Antipsychotika mitverantwortlich ist. Quetiapin und Norquetiapin haben keine nennenswerte Affinität zu Benzodiazepin-Rezeptoren, aber eine hohe Affinität zu histaminergen und alpha-1-adrenergen Rezeptoren und eine mäßige Affinität zu alpha-2-adrenergen Rezeptoren. Quetiapin hat zudem eine niedrige oder keine Affinität zu muskarinischen Rezeptoren, während Norquetiapin eine mäßige bis hohe Affinität zu mehreren Muskarin-Rezeptoren hat, die möglicherweise der Grund für die anticholinergen (muskarinischen) Wirkungen ist. Die Inhibition des Norepinephrin-Transporters (NET) und die partielle agonistische Wirkung an den 5HT1A-Rezeptoren durch Norquetiapin könnten zur therapeutischen Wirkung von Quetiapin als Antidepressivum beitragen.

Pharmakodynamische Wirkungen

In Tests zur Untersuchung des antipsychotischen Potenzials, wie z. B. im konditionierten Vermeidungstest, ist Quetiapin wirksam. Es blockiert auch die Wirkung von Dopaminagonisten, durch Verhaltensbeobachtung oder elektrophysiologisch gemessen, und erhöht die Konzentration von Dopaminmetaboliten, ein neurochemischer Index für eine D2-Rezeptorblockade.
In präklinischen Prüfungen, die Schlüsse auf EPS ziehen lassen, unterscheidet sich Quetiapin von typischen Antipsychotika und weist ein atypisches Profil auf. Quetiapin führt nach chronischer Anwendung nicht zu D2-Rezeptorüberempfindlichkeit. Bei Dosen, die eine effektive D2-Rezeptorblockade bewirken, ruft Quetiapin nur eine schwach ausgeprägte Katalepsie hervor. Nach chronischer Anwendung zeigt Quetiapin Selektivität für das limbische System, indem es eine Depolarisationsblockade der mesolimbischen, nicht aber der nigrostriatalen dopaminhaltigen Neuronen hervorruft. Bei Cebusaffen, die entweder gegen Haloperidol sensibilisiert oder Arzneimittel-naiv sind, wirkt Quetiapin nach akuter und chronischer Anwendung nur minimal dystonieauslösend (siehe Abschnitt 4.8).

Klinische Wirksamkeit

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

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

Bei der Behandlung mäßiger bis schwerer manischer Episoden hat Quetiapin in 2 Monotherapie-Studien gegenüber Placebo überlegene Wirksamkeit bei der Verbesserung manischer Symptome nach 3 und nach 12 Wochen gezeigt. Bisher liegen keine Ergebnisse aus Langzeitstudien mit Quetiapin vor, die bei der Prävention nachfolgender manischer oder depressiver Episoden eine Wirksamkeit zeigen. Die Studiendaten zu Quetiapin in Kombination mit Natriumvalproat oder Lithium bei akuten mäßigen bis schweren manischen Episoden nach 3 und nach 6 Wochen sind begrenzt; jedoch wurde die Kombinationstherapie gut vertragen. Die Daten zeigten eine additive Wirkung in der dritten Behandlungswoche. In einer zweiten Studie zeigte sich in der sechsten Behandlungswoche keine additive Wirkung.

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

In vier klinischen Studien von 8 Wochen Dauer bei Patienten mit mäßigen bis schweren depressiven Episoden im Rahmen bipolarer Störungen des Typs I oder II war eine Behandlung mit schnellfreisetzendem Quetiapin in einer Dosierung von 300 mg und 600 mg der Behandlung mit Placebo signifikant überlegen in Bezug auf die relevanten Ergebnisgrößen: mittlere Verbesserungen der Werte auf der MADRS-Skala und der Ansprechrate, definiert als mindestens 50 % Verbesserung im MADRS-Gesamtwert bezogen auf den Ausgangswert. Zwischen Patienten, die mit 300 mg, und

Patienten, die mit 600 mg schnellfreisetzendem Quetiapin behandelt wurden, zeigte sich kein Unterschied in Bezug auf das Ausmaß des Effekts.

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

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

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

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

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

Klinische Sicherheit

In placebokontrollierten klinischen Kurzzeitstudien zur Behandlung der Schizophrenie und der bipolaren Manie war die Gesamthäufigkeit extrapyramidaler Symptome ähnlich wie bei Placebo (Schizophrenie: 7,8 % für Quetiapin und 8,0 % für Placebo; bipolare Manie: 11,2 % für Quetiapin und 11,4 % für Placebo). Höhere Raten extrapyramidaler Symptome waren unter Quetiapin im Vergleich zu Placebo bei Patienten in placebokontrollierten Kurzzeitstudien zur Behandlung von depressiven Erkrankungen (Episoden einer Major Depression) und bipolarer Depression zu beobachten. In placebokontrollierten Kurzzeitstudien zur Behandlung der bipolaren Depression betrug die Gesamthäufigkeit extrapyramidaler Symptome 8,9 % für Quetiapin, verglichen mit 3,8 % für Placebo. In placebokontrollierten Monotherapie-Kurzzeitstudien zu depressiven Erkrankungen (Episoden einer Major Depression) betrug die Gesamthäufigkeit extrapyramidaler Symptome 5,4 % bei retardiertem Quetiapin und 3,2 % bei Placebo. In einer placebokontrollierten Monotherapie-Kurzzeitstudie bei älteren Patienten mit depressiven Erkrankungen (Episoden einer Major Depression) betrug die Gesamthäufigkeit extrapyramidaler Symptome 9,0 % bei retardierten Quetiapin Tabletten und 2,3 % bei Placebo. Bei bipolarer Depression und bei depressiven Erkrankungen (Episoden einer Major Depression) betrug die Inzidenz individueller unerwünschter Ereignisse (z. B. Akathisie, extrapyramidale Störung, Tremor, Dyskinesie, Dystonie, Ruhelosigkeit, unfreiwillige

Muskelkontraktionen, psychomotorische Hyperaktivität und Muskelsteifheit) in keiner Behandlungsgruppe mehr als 4 %.

In placebokontrollierten 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 Placebobehandlung. Der prozentuale Anteil der mit Quetiapin behandelten Patienten, bei denen das Körpergewicht um ≥ 7 % zugenommen hatte, schwankte zwischen 5,3 % bei einer Tagesdosis von 50 mg bis 15,5 % bei einer Tagesdosis von 400 mg (mit geringerer Zunahme bei Tagesdosen von 600 und 800 mg), verglichen mit 3,7 % bei Patienten unter Placebobehandlung.

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

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

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

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

Die Behandlung mit Quetiapin war von einer dosisabhängigen Abnahme der Schilddrüsenhormonspiegel begleitet. Die Inzidenz für das Auftreten einer Änderung des TSH betrug 3,2 % für Quetiapin im Vergleich zu 2,7 % für Placebo. In diesen Studien war die Inzidenz für das Auftreten von reziproken, potenziell klinisch signifikanten Änderungen des T3 oder T4 und des TSH selten. Die beobachteten Änderungen der Schilddrüsenhormonspiegel waren nicht mit einer klinisch symptomatischen Hypothyreose assoziiert.

Die Verringerung des Gesamt- und freien T4 erreichte in den ersten sechs Wochen der Behandlung mit Quetiapin ihr Maximum, ohne eine weitere Abnahme während der Langzeitbehandlung. In ungefähr zwei Drittel aller Fälle waren die Wirkungen auf Gesamt- und freies T4 nach Beendigung der Behandlung mit Quetiapin unabhängig von der Behandlungsdauer reversibel.

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

Kinder und Jugendliche

Klinische Wirksamkeit
Die Wirksamkeit und Sicherheit von Quetiapin wurde in einer dreiwöchigen placebokontrollierten 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 sechswöchige placebokontrollierte Studie zur Behandlung der Schizophrenie durchgeführt (n = 222 Patienten, Alter 13–17 Jahre). In beiden Studien waren Patienten ausgeschlossen, die bekanntermaßen nicht auf Quetiapin ansprachen. Die Behandlung wurde mit 50 mg Quetiapin/Tag begonnen und ab dem 2. Tag auf 100 mg/Tag erhöht; danach erfolgte Titration auf die Zieldosis (Manie 400–600 mg/Tag; Schizophrenie 400–800 mg/Tag), jeweils in Schritten von 100 mg/Tag bei zwei- oder dreimaliger täglicher Anwendung.

In der Maniestudie betrug die Differenz der mittleren Veränderung gegenüber den Ausgangswerten im YMRS-Gesamtscore (Wirkstoff minus Placebo) -5,21 für Quetiapin 400 mg/Tag und -6,56 für Quetiapin 600 mg/Tag. Die jeweilige Responderrate (YMRS-Verbesserung ≥ 50 %) betrug 64 % bei Quetiapin 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 Quetiapin 400 mg/Tag und -9,29 für Quetiapin 800 mg/Tag. Hinsichtlich des Anteils der Patienten, bei denen ein Ansprechen auf die Therapie erreicht wurde, war bei Behandlung mit Quetiapin weder die niedrige Dosis (400 mg/Tag) noch das hohe Dosisschema (800 mg/Tag) gegenüber Placebo überlegen. Ein Ansprechen auf die Therapie wurde als Verringerung des PANSS-Gesamtscore um ≥ 30 % gegenüber dem Ausgangswert definiert. Sowohl bei der Manie als auch bei der Schizophrenie führten höhere Dosen zu zahlenmäßig geringeren Ansprechraten.

In einer dritten placebokontrollierten Kurzzeitstudie mit retardiertem Quetiapin als Monotherapie bei Kindern und Jugendlichen (10–17 Jahre) mit bipolarer Depression wurde die Wirksamkeit nicht belegt.

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

Klinische Sicherheit
In den oben beschriebenen pädiatrischen Kurzzeitstudien mit Quetiapin betrug die Rate für EPS im aktiven Arm versus Placebo 12,9 % versus 5,3 % in der Studie zu Schizophrenie, 3,6 % versus 1,1 % in der Studie zu bipolarer Manie und 1,1 % versus 0 % in der Studie zu bipolarer Depression. Die Rate für die Gewichtszunahme von ≥ 7 % gegenüber dem Ausgangswert des Körpergewichtes im aktiven Arm versus Placebo betrug 17 % versus 2,5 % in den Studien zu Schizophrenie und bipolarer Manie und 13,7% versus 6,8 % in der Studie zu bipolarer Depression. Die Rate für Suizid-bezogene Ereignisse betrug im aktiven Arm 1,4 % versus Placebo 1,3 % in der Studie zu Schizophrenie, 1,0 % versus 0 % in der Studie zu bipolarer Manie und 1,1 % versus 0 % in der Studie zu bipolarer Depression. Während der verlängerten Nachbeobachtungsphase der Studie zu bipolarer Depression

traten zwei weitere Suizid-bezogene Ereignisse bei zwei Patienten auf, wobei einer der Patienten zur Zeit des Ereignisses mit Quetiapin behandelt worden ist.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Nach oraler Anwendung wird Quetiapin gut resorbiert und extensiv metabolisiert. Die Bioverfügbarkeit von Quetiapin wird durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme nicht signifikant beeinträchtigt. Steady-State-Maximalwerte molarer Konzentrationen des aktiven Metaboliten Norquetiapin betragen 35 % der für Quetiapin beobachteten Werte.

Die Pharmakokinetik von Quetiapin und Norquetiapin ist linear über den zugelassenen Dosierungsbereich.

Verteilung
Die Plasmaproteinbindung von Quetiapin liegt bei etwa 83 %.

Biotransformation
Quetiapin wird extensiv in der Leber metabolisiert; nach der Gabe von radioaktiv markiertem Quetiapin werden weniger als 5 % der ursprünglichen Substanz unverändert mit dem Urin oder den Faeces ausgeschieden. In-vitro-Untersuchungen haben bestätigt, dass in erster Linie das Enzym CYP3A4 für den Metabolismus von Quetiapin über das Cytochrom-P450-System verantwortlich ist. Norquetiapin wird primär über CYP3A4 gebildet und abgebaut.

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

Es wurde festgestellt, dass Quetiapin und einige seiner Metaboliten (inklusive Norquetiapin) eine schwache Hemmung der In-vitro-Aktivität der humanen Cytochrom-P450-1A2, -2C9, -2C19, -2D6 und -3A4 bewirkten. Eine CYP-Hemmung in vitro ist nur in Konzentrationen beobachtet worden, die ungefähr 5- bis 50-mal so hoch waren wie die, die bei einer Tagesdosis von 300 mg bis 800 mg beim Menschen beobachtet wurden. Aufgrund dieser In-vitro-Ergebnisse ist es unwahrscheinlich, dass die gleichzeitige Anwendung von Quetiapin mit anderen Arzneimitteln eine klinisch signifikante Hemmung des Cytochrom-P450-abhängigen Metabolismus des anderen Arzneimittels zur Folge hat. Tierexperimentellen Untersuchungen zufolge scheint Quetiapin Cytochrom-P450-Enzyme induzieren zu können. In einer speziellen Interaktionsstudie mit Psychosepatienten ist jedoch nach der Anwendung von Quetiapin kein Anstieg der Cytochrom-P450-Aktivität festgestellt worden.

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

Spezielle Patientengruppen

Geschlecht

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

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

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

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

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Citronensäure-Monohydrat
Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat (Ph.Eur.)
Sucralose
Simeticon-Emulsion 30 %
Propylenglycol
Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E218)
Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E216)
Xanthangummi
Zitronen-Aroma
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Keine

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre
Nach Anbruch: 28 Tage

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).
In der Originalverpackung (Flasche) aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flasche: Braune Glasflasche (Glasart III)
Verschluss: kindergesicherter Verschluss aus HDPE mit EPE-Einlage
Messbecher: Durchsichtiges Polypropylen mit einem Fassungsvermögen von 30 ml.
Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen: Körper aus Polypropylen mit einem Fassungsvermögen von 5 ml und Skalierungsmarkierungen alle 0,25 ml, violetter Kolben aus HDPE
Flaschenadapter: Polyethylen niederer Dichte

Packungsgrößen: 150 ml oder 600 ml (4 x 150 ml).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

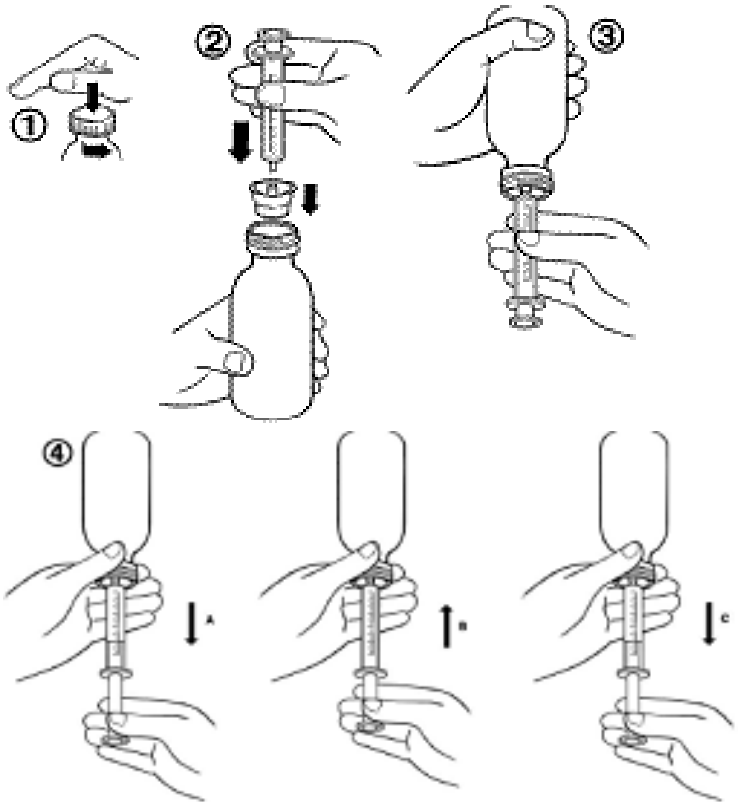
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Die Flasche vor Gebrauch schütteln.

Hinweise zur Anwendung der Applikationspritze (für Dosen bis zu 5 ml)
1. Zum Öffnen der Flasche drücken Sie die Verschlusskappe herunter und drehen Sie diese entgegen dem Uhrzeigersinn (Abbildung 1).
2. Stecken Sie den Spritzenadapter in den Flaschenhals (Abbildung 2).
3. Nehmen Sie die Applikationsspritze und stecken Sie diese in die Öffnung des Adapters (Abbildung 2).
4. Drehen Sie die Flasche auf den Kopf (Abbildung 3).
5. Füllen Sie die Applikationsspritze mit einer kleinen Menge der Lösung, indem Sie den Kolben nach unten ziehen (Abbildung 4A). Schieben Sie dann den Kolben nach oben, um eventuelle Luftblasen zu entfernen (Abbildung 4B). Ziehen Sie zum Schluss den Kolben bis zur

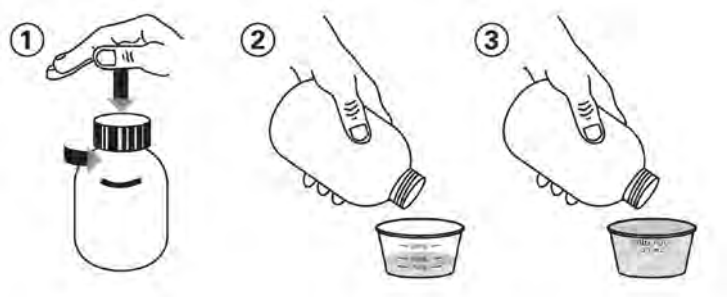
Markierung herunter, die der Menge in Milliliter (ml) entspricht, die Ihnen Ihr Arzt verordnet hat (Abbildung 4C).

6. Drehen Sie die Flasche wieder richtig herum.
7. Entfernen Sie die Applikationsspritze vom Adapter. Stecken Sie das Ende der Applikationsspritze in den Mund und drücken Sie den Kolben langsam wieder hinein, um das Arzneimittel einzunehmen.
8. Waschen Sie die Applikationsspritze mit Wasser und lassen Sie sie trocknen, bevor Sie sie wieder verwenden.
9. Verschließen Sie die Flasche mit dem Schraubverschluss aus Kunststoff.



Hinweise zur Anwendung des Messbechers (für Dosen über 5 ml)

1. Zum Öffnen der Flasche drücken Sie die Verschlusskappe herunter und drehen Sie diese entgegen dem Uhrzeigersinn (Abbildung 1).
2. Für Dosen von 5 ml bis 25 ml gießen Sie das Arzneimittel bis zur entsprechenden Dosismarkierung in den Messbecher (Abbildung 2).
3. Für eine Dosis von 30 ml gießen Sie das Arzneimittel bis zum Becherrand in den Messbecher (randvoll) (Abbildung 3).
4. Waschen Sie den Messbecher mit Wasser aus und lassen Sie ihn trocknen, bevor Sie ihn wieder verwenden.
5. Verschließen Sie die Flasche mit dem Schraubverschluss aus Kunststoff.



7. INHABER DER ZULASSUNG

Rosemont Pharmaceuticals Ltd.
Rosemont House, Yorkdale Industrial Park
Braithwaite Street
LS11 9XE Leeds, West Yorkshire
Vereinigtes Königreich

Mitvertrieb:
Desitin Arzneimittel GmbH
Weg beim Jäger 214
22335 Hamburg
Telefon: (040) 5 91 01-525
Telefax: (040) 5 91 01-377

8. ZULASSUNGSNUMMER

93617.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 15. Juli 2016

10. STAND DER INFORMATION

07.2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Erläuterungen zur Erstellung von Literaturlisten als Anlage Ihrer Stellungnahme

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur die beigefügte Tabellen-Vorlage „Literaturverzeichnis“.

Für jede Literaturstelle sind immer 3 Felder (Zeilen) vorgegeben.
Bitte tragen Sie Autoren, Titel und Quellenangabe in die dafür vorgesehenen Zeilen entsprechend des u.a. Musters ein.

Muster

Nr.	Feldbezeichnung	Text
1.	AU:	(Autoren, Körperschaft, Herausgeber: getrennt durch Semikolon)
	TI:	(Titel)
	SO:	(Quelle: Zeitschrift, Internetadresse, Ort/Verlag/Jahr)

Bitte verwenden Sie diese Tabellenstruktur unverändert inklusive der vorgegebenen Feldbezeichnungen.

Die korrekte Eingabe für unterschiedliche Literaturtypen finden Sie im folgenden Beispiel:

Literaturliste [*Institution/Firma*] Niereninsuffizienz

	Nr.	Feldbezeichnung	Text
Beispiel für Zeitschriften-artikel	1	AU:	National Guideline Clearinghouse; National Kidney Foundation
		TI:	Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure
		SO:	Am J Kidney Dis / 35/6 Suppl 2 (S1-140) /2000/
Beispiel für Buchkapitel	2	AU:	Druml W
		TI:	Ernährung bei Krankheiten der Niere. In: **Stein J, Jauch KW (Ed).** Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
		SO:	Berlin: Springer. 2003. S. 521-38
Beispiel für Buch	3	AU:	Stein J; Jauch KW (Eds)
		TI:	Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
		SO:	Berlin: Springer. 2003
Beispiel für Internetdoku ment	4	AU:	National Kidney Foundation
		TI:	Adult guidelines. Maintenance Dialysis. Nutritional Counseling and Follow-Up
		SO:	http:www.kidney.org/professionals/doqi/doqi/nut_a19.html
Beispiel für HTA-Doku-ment	5	AU:	Cummins C; Marshall T; Burls A
		TI:	Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) feeding in the enteral nutrition of dysphagic stroke patients
		SO:	Birmingham: WMHTAC.2000

Stellungnahmeverfahren zum Thema Festbetragsgruppenbildung
[Hier Angabe Verfahrensnummer]

Literaturliste [Hier Institution / Firma eingeben] Indikation [Hier zutreffende Indikation eingeben]

Nr.	Feldbezeichnung	Text
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss "Arzneimittel"

Besuchsadresse:
Wegelystraße 8
10623 Berlin

Ansprechpartner/in:
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838210

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
arzneimittel@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
hn (2016-08)

Datum:
15. März 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

Stellungnahmeberechtigte
nach § 91 Abs. 9 S. 1 SGB V

Sachverständigen-Anhörung gemäß § 91 Abs. 9 Satz 1 SGB V zur Änderung der Anlage IX der Arzneimittel-Richtlinie

Sehr geehrte Damen und Herren,

nach § 91 Abs. 9 Satz 1 SGB V i. V. m. 1. Kapitel § 12 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses ist vor einer Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie jedem, der berechtigt ist, zu einem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses Stellung zu nehmen und eine schriftliche Stellungnahme abgegeben hat, in der Regel auch Gelegenheit zu einer mündlichen Stellungnahme zu geben.

Der Vorsitzende des zuständigen Unterausschusses Arzneimittel hat demzufolge bezüglich der

Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage IX
- **Festbetragsgruppenbildung**
  - **Quetiapin, Gruppe 1, in Stufe 1**

eine mündliche Anhörung anberaumt.

Die Anhörung findet statt:

am 11. April 2017
um 12:00 Uhr
im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses
Wegelystraße 8
10623 Berlin

Zu dieser Anhörung laden wir Sie hiermit herzlich ein.

Gemeinsamer Bundesausschuss

An der Anhörung können für jeden mündlich Stellungnahmeberechtigten höchstens jeweils zwei Sachverständige teilnehmen.

Bitte teilen Sie uns bis zum **31. März 2017** per E-Mail (festbetragsgruppen@g-ba.de) mit, ob Sie an der mündlichen Anhörung teilnehmen werden und benennen Sie in dem Fall bitte auch die teilnehmenden Personen.
Es steht Ihnen frei, auf Ihr mündliches Stellungnahmerecht zu verzichten.

Voraussetzung für die Teilnahme an der mündlichen Anhörung ist die Abgabe einer vollständig ausgefüllten Offenlegungserklärung. Bitte prüfen Sie deshalb, ob Sie alle Fragen beantwortet haben und unterschreiben Sie die Offenlegungserklärung mit Datumsangabe zweimalig im dafür vorgesehen Abschnitt auf Seite 3.
Die Offenlegungserklärung ist im Original zur mündlichen Anhörung vorzulegen.

Die mündliche Anhörung dient in erster Linie dazu, die sich aus der schriftlichen Stellungnahme ergebenden Fragen zu klären und neuere Erkenntnisse, die sich zeitlich nach Abschluss des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens ergeben haben, einzubringen. PowerPoint-Präsentationen sind jedoch leider nicht möglich. Bitte beachten Sie, dass die mündliche Anhörung in deutscher Sprache stattfindet. Ausführungen in anderen Sprachen werden nicht protokolliert.

Eine Wegbeschreibung zum Gemeinsamen Bundesausschuss ist als Anlage beigefügt.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen