

Informationsblatt für Ärzte

Dieses Informationsblatt zur Anwendung von Quetiapin wurde als Teil der Zulassungsaufgaben erstellt. Im Rahmen des Risikomanagement-Plans wurden über die Routinemaßnahmen hinaus, zusätzliche risikominimierende Maßnahmen mit der Zulassung des Arzneimittels beauftragt, um das Risiko des Auftretens von schwerwiegenden Nebenwirkungen zu reduzieren und das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Quetiapin zu erhöhen.

Dieses Informationsblatt ist damit verpflichtender Teil der Zulassung um sicherzustellen, dass Angehörige der Heilberufe, die Quetiapin verschreiben und zur Anwendung bringen, sowie Patienten die besonderen Sicherheitsanforderungen kennen und berücksichtigen.

Was ist Quetiapin STADA?

Quetiapin STADA 50, 150, 200, 300 & 400 mg Retardtabletten ist ein Arzneimittel, welches Quetiapin (als Quetiapin fumarat) enthält.

Quetiapin gehört zu einer Gruppe von Substanzen, welche Antipsychotika genannt werden. Quetiapin STADA kann zur Behandlung verschiedener Krankheiten eingesetzt werden, zum Beispiel bei bipolaren Störungen und schweren depressiven Episoden, während einer Major Depression, Manie und Schizophrenie.

Welche sind die wichtigsten mit der Einnahme von Quetiapin STADA verbundenen Risiken?

Quetiapin STADA wurde mit extrapyramidalen Störungen, Somnolenz, Gewichtszunahme, Veränderungen der Lipidwerte, Hyperglykämie und Diabetes mellitus, metabolischen Risikofaktoren als auch Off-Label-Use und falscher Dosierung in Verbindung gebracht.

- Informieren Sie die Patienten, deren Familien und deren Betreuer über Nutzen und Risiken, die mit einer Quetiapinbehandlung verbunden sind und beraten Sie diese hinsichtlich der richtigen Anwendung.
- Weisen Sie Ihre Patienten an, die Packungsbeilage sorgfältig durchzulesen.
- Helfen Sie Ihren Patienten, den Inhalt zu verstehen.
- Geben Sie Ihren Patienten die Möglichkeit, den Inhalt der Packungsbeilage mit Ihnen zu besprechen und dadurch entstandene Fragen zu klären.
- Unterweisen Sie Ihre Patienten, umgehend ihren behandelnden Arzt zu konsultieren, wenn irgendwelche Probleme während der Einnahme von Quetiapin auftreten.

Extrapyramidale Symptome

Extrapyramidale Symptome beinhalten: Akathisie, Zahnradphänomen, Speichelfluss, Dyskinesie, Dystonie, extrapyramidale Störungen, Muskelhypertonus, Bewegungsstörungen, Muskelsteifigkeit, Blickkrämpfe, Parkinsonismus, Parkinsonsches Gangbild, psychomotorische Hyperaktivität, Spätdyskinesien, Unruhe und Tremor.

- Erklären Sie ihrem Patienten, was extrapyramidale Symptome sind und wie diese sich klinisch manifestieren.
- Beginnen Sie die Behandlung mit der niedrigsten Dosis und erhöhen Sie die Dosis stufenweise, bis eine ausreichende Dosis erreicht ist. Es wird angenommen, dass die

Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung von extrapyramidalen Symptomen im Verlauf der Behandlung zunimmt und mit der kumulativen Dosis an antipsychotischen Medikamenten, die dem Patienten verabreicht werden, ansteigt.

- Wenn möglich, meiden Sie Antipsychotika der ersten Generation.
- Überwachen Sie alle Patienten, die mit Antipsychotika behandelt werden, vor allem die Patienten mit Dosierungen im oberen Bereich der therapeutischen Breite.
- Erwägen Sie bei Patienten mit chronischer Behandlung die geringstmögliche Dosis und die kürzeste Behandlungsdauer, um ein zufriedenstellendes klinisches Ansprechen zu erhalten.
- Falls die Symptomatik von Spätdyskinesien bei dem Patienten auftritt, sollte das Absetzen des Medikaments in Erwägung gezogen werden. Einige Patienten können jedoch trotz dieses Syndroms eine Behandlung mit Quetiapin benötigen,
- Beachten Sie, dass Neugeborene, die während des dritten Trimesters der Schwangerschaft Antipsychotika (einschließlich Quetiapin) ausgesetzt waren, ein Risiko für die Entwicklung unerwünschter Wirkungen wie extrapyramidale Symptome und/oder Entzugserscheinungen haben. Diese können im Schweregrad und der Dauer nach der Entbindung variieren. Es gibt Berichte über Unruhe, Muskelhypertonus, Muskelhypotonus, Tremor, Somnolenz, Atemnot oder Essstörungen. Dementsprechend sollten Neugeborene sorgfältig überwacht werden.

Somnolenz

Die Behandlung von Quetiapin wird mit Somnolenz und verwandten Symptomen wie Sedierung in Verbindung gebracht. Somnolenz ist eine häufig berichtete unerwünschte Wirkung bei Patienten, die mit Quetiapin behandelt werden, vor allem während der dreitägigen Anfangsphase, in der die initiale Dosisanpassung erfolgt. In klinischen Studien zur Behandlung von Patienten mit bipolarer Störungen und Major Depression traten die Symptome in der Regel innerhalb der ersten drei Tage der Behandlung auf, mit überwiegend leichter bis mäßiger Intensität. Die antagonistische Wirkung von Quetiapin am Histamin- H₁-Rezeptor kann die Somnolenz erklären.

Unterrichten Sie Ihre Patienten über das Risiko der Somnolenz oder Sedierung (die vor allem bei älteren Patienten zu Stürzen führen können), besonders während der Anfangsphase, in der die initiale Dosisanpassung erfolgt. Patienten sollten die Ausübung von Tätigkeiten, die Wachsamkeit erfordern, wie die Bedienung eines Kraftfahrzeugs (einschließlich Automobil) oder Maschinen meiden, bis sie sich hinreichend sicher sind, dass die Quetiapintherapie ihre Reaktionsfähigkeit nicht beeinträchtigt.

Gewichtszunahme, Veränderung der Lipidwerte, Hyperglykämie und Diabetes Mellitus

Bei Personen, die an Schizophrenie oder bipolaren Störungen leiden, ist die Wahrscheinlichkeit eines früheren natürlichen Todes im Vergleich zu Personen ohne psychische Störungen höher (hauptsächlich durch kardiovaskuläre Erkrankungen). Schizophrenie scheint auch mit beeinflussbaren und nicht beeinflussbaren Risikofaktoren für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität (zum Beispiel Rauchen, schlechte Ernährung, bewegungsarme Lebensweise und kardiovaskuläre Erkrankungen in der Familiengeschichte) assoziiert zu sein. Bei mit Quetiapin behandelten Patienten wurde von einer Gewichtszunahme berichtet..

Die nachfolgenden Informationen sind notwendig, um während einer Therapie mit atypischen Antipsychotika die körperliche Gesundheit des Patienten langfristig aufrechtzuerhalten:

- Frühzeitige Identifizierung von beeinflussbaren Risikofaktoren
- Überwachung zur frühzeitigen Erkennung von negativen Auswirkungen auf den Stoffwechsel
- Behandlung der unerwünschten Wirkungen auf den Stoffwechsel

Das körperliche Wohlbefinden aller Patienten sollte anhand der einschlägigen klinischen Richtlinien beurteilt, überwacht und behandelt werden.

Richtlinien des National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

- Personen mit bipolarer Störung oder Schizophrenie, besonders diese, die eine Behandlung mit Antipsychotika erhalten, sollten ein kombiniertes Programm aus gesunder Ernährung und körperlich aktivem Programm von ihrem behandelnden Arzt angeboten bekommen.
- Wenn eine Person eine schnelle oder extreme Gewichtszunahme, abnormale Lipidwerte oder Probleme mit der Regulierung des Blutzuckerwerte beobachtet hat, bieten Sie ihm Interventionen an, die im Einklang mit den relevanten NICE Richtlinien sind (Siehe: Obesity [NICE clinical guideline 43], Lipid modification [NICE clinical guideline 67] and Preventing type 2 diabetes [NICE public health guidance 38]).
- Überwachen sie routinemäßig das Gewicht und die kardiovaskulären und metabolischen Indikatoren, welche auf Morbidität hindeuten.
- Stellen Sie sicher, dass der Gesundheitscheck die nachfolgenden Tests enthält:
 - Gewicht oder BMI, Ernährung, Ernährungszustand und das Level der körperlichen Aktivität.
 - Kardiovaskulärer Zustand, inklusive Puls und Blutdruck
 - Stoffwechsellage, einschließlich des Nüchternblutzuckers, dem glykosylierten Hämoglobin (HbA1c) und der Lipidzusammensetzung im Blut
 - Leberfunktionen
- Weisen Sie Ihre Patienten darauf hin, dass unter der Behandlung mit Quetiapin nachfolgende Probleme auftreten können:
 - Anstieg des Gesamtcholesterins, LDL-Cholesterins und der Triglyceride sowie Abfall des HDL-Cholesterins
 - Gewichtszunahme
 - Hyperglykämie (hoher Blutzucker) und Diabetes Mellitus
- Geben Sie Ihren Patienten, deren Familienmitgliedern und deren Betreuern eine Anleitung, wie sie die Symptomatik von Diabetes und vor allem mit der akuten Dekompensation des Diabetes verbunden sind, wie sie die diabetische Ketoazidose erkennen können (schnelles Einsetzen von Polyurie, Polydipsie, Gewichtsverlust, Übelkeit, Erbrechen, Flüssigkeitsverlust, schnelle Atmung und die Trübung des Bewusstseins bis zum Koma).
- Wägen Sie bei der Gabe von Quetiapin an Patienten mit Diabetes und solchen mit grenzwertiger Hyperglykämie Nutzen und Risiko ab.

Zusätzliche Hinweise

- Identifizieren Sie so früh wie möglich Personen, die Bluthochdruck oder abnormale Lipidwerte haben, übergewichtig sind oder zu Adipositas neigen, Diabetes haben oder zu Diabetes neigen (durch abnormale Blutzuckerwerte angezeigt) oder körperlich inaktiv sind.
- Ermutigen und schulen Sie Ihre Patienten, dass diese eine gesunde Ernährung und regelmäßige sportliche Betätigung beibehalten. Bei der Verschreibung von Quetiapin ist es essentiell, die Ausgangswerte zu erfassen und Nachfolgeuntersuchungen durchzuführen, um die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung von kardiovaskulären Erkrankungen, Diabetes oder anderen diabetischen Komplikationen zu verringern.
- Jeder Entscheidung zum Wechsel des antipsychotischen Medikaments sollte eine sorgfältige Bewertung der potenziellen Vorteile und des Risikos der Destabilisierung der psychischen Verfassung des Patienten vorausgehen.

Metabolische Risikofaktoren

Patienten mit schweren psychischen Erkrankungen haben eine erhöhte Rate von metabolischen Störungen und ein erhöhtes Erkrankungsrisiko insbesondere für kardiovaskuläre Erkrankungen. Die Behandlung mit antipsychotischen Medikamenten kann diese Erkrankungen auslösen oder verstärken. Zu den metabolischen Risikofaktoren bei Patienten mit schweren psychischen Störungen, die Quetiapin einnehmen, zählen:

- Übergewicht/Adipositas
- Rauchen
- Mangel an körperlicher Betätigung
- Schlechte Essgewohnheiten
- Erhöhtes Risiko für:
 - Diabetes Mellitus
 - Dyslipidämie

Bestimmte antipsychotische Medikamente erhöhen den Appetit, was zu Adipositas führt. Die Affinität von antipsychotischen Medikamenten zum H_1 -Rezeptor korreliert eng mit dem Potential der Gewichtszunahme, es scheint sich um eine H_1 -Rezeptor gekoppelte Aktivierung der hypothalamischen AMP-Kinase zu handeln. Auch der Antagonismus des $5-HT_2C$ -Rezeptors kann zur Gewichtszunahme beitragen.

Angesichts der in klinischen Studien beobachteten Veränderungen bei Gewicht, Blutzucker (Hyperglykämie) und Lipiden kann sich das metabolische Risikoprofil der Patienten (einschließlich der Patienten mit normalen Ausgangswerten) verschlechtern, diese sollten entsprechend der klinischen Situation behandelt werden.

Überwachungsempfehlungen

Die American Diabetes Association, die American Psychiatric Association, die American Association of Clinical Endocrinologists und die North American Association for the Study of Obesity empfehlen die nachfolgenden Früherkennungsmaßnahmen zur Überwachung von Patienten, die mit einem Antipsychotikum der zweiten Generation behandelt werden:

	Ausgangswert	4. Woche	8. Woche	12. Woche	Vierteljährlich	Jährlich	Alle 5 Jahre
Persönliche/Familiäre Anamnese	X					X	
Gewicht (BMI)	X	X	X	X	X		
Tallienumfang	X					X	

Blutdruck	X	X	X
Plasmaglukose im Nüchternzustand	X	X	X
Lipidzusammensetzung (nüchtern)	X	X	X

*Häufigere Messungen können je nach klinischem Status gerechtfertigt sein.

Die Ausgangswerte sollten nach Möglichkeit vor der Therapie oder so früh wie klinisch machbar nach dem Beginn der antipsychotischen Therapie ermittelt werden.

Anhand dieser Messungen wird erkennbar, ob der Patient übergewichtig (BMI 25.0–29.9) oder adipös ist (BMI ≥ 30), ob er prädiabetisch ist (Nüchternblutzucker von 100 bis 125 mg / dl) oder Diabetes hat (Nüchternblutzucker ≥ 126 mg/dl), oder ob der Patient an Hypertonie (Blutdruck $\geq 140/90$ mmHg) oder einer Fettstoffwechselstörung leidet.

Wenn eine dieser Erkrankungen festgestellt wurde, muss eine entsprechende Therapie eingeleitet werden.

Eine Ernährungs- und Bewegungsberatung sollte jedem Patienten angeboten werden.

Off-Label-Anwendung und falsche Dosierung – indikationsspezifische Informationen und Aktivitäten

Off-Label-Anwendung

Es gibt Diskussionen über die Off-Label-Anwendung dieses Medikaments. Ärzte betonen, dass die Off-Label-Verschreibung ihren festen Platz in der medizinischen Praxis hat, sie geben aber auch zu, dass sich mit der Off-Label-Anwendung von Medikamenten das Risiko für Rechtsstreitigkeiten erhöht, sollte der Patient eine Nebenwirkung haben. Psychiatrische Medikamente gehören zu den am häufigsten Off-Label verschriebenen Medikamenten, und ihre Anwendung ist von besonderem Interesse.

Atypische Antipsychotika wie Quetiapin wurden als Off-Label-Behandlung für die folgenden Erkrankungen untersucht:

- Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS)
- Angst und Demenz bei älteren Patienten
- Schwere depressive Erkrankung (englisch major depression)
- Essstörungen
- Schlaflosigkeit
- Zwangsstörungen (englisch obsessive-compulsive disorder, Abk. OCD)
- Persönlichkeitsstörungen
- Posttraumatische Belastungsstörung (englisch posttraumatic stress disorder, Abk. PTSD)
- Substanzmissbrauch
- Tourette-Syndrom

Basierend auf dem Review des AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality) von 2011 wird gezeigt, dass atypische Antipsychotika in der Behandlung von Essstörungen oder Persönlichkeitsstörungen nicht wirksam sind. Das Ergebnis belegt die Anwendung von atypischen Antipsychotika bei der Behandlung von Substanzmissbrauch nicht, die Datenlage war nicht eindeutig bei der Anwendung dieses Medikamentes bei Schlaflosigkeit.

- Informieren Sie sich über die Arzneimittelanwendung, ihre ursprünglich zugelassene Anwendung und die neue Off-Label-Anwendung, einschließlich der potentiellen Risiken und Komplikationen, Nebenwirkungen und Kontraindikationen.
- Legen Sie fest, ob die vorgeschlagene Verwendung des Medikamentes eine Off-Label-Anwendung darstellt;
- Verschreiben Sie das Medikament wie in der Fachinformation angegeben;
- Ermitteln Sie die medizinische Vorgeschichte und den Gesundheitszustand des Patienten;
- Klären Sie den Patienten über das Medikament auf;
- Erklären Sie die Einzelheiten der Behandlung in Laiensprache oder Begriffen, die leicht für den Patienten verständlich sind;
- Überwachen Sie die Patienten hinsichtlich Nebenwirkungen während der Behandlung mit Quetiapin;
- Berücksichtigen Sie mögliche Folgen von Nebenwirkungen vor dem Beginn der Therapie mit Quetiapin.

Im Hinblick auf die Risiken der Langzeitanwendung von Quetiapin (z.B. Spätdyskinesien, metabolische Komplikationen) und die widersprüchlichen Beobachtungen seiner Wirkung und mangelnde wissenschaftliche Evidenz bei nicht zugelassenen Indikationen **sollte die Off-Label-Anwendung von Quetiapin nicht unterstützt werden.**

Falsche Dosierung

Für jede Indikation existieren unterschiedliche Dosieranweisungen. Es muss daher sichergestellt werden, dass die Patienten klare Informationen über die für ihren Zustand geeignete Dosierung erhalten.

Informieren Sie den Patienten, dass Quetiapin STADA 50, 150, 200, 300 & 400 mg Retardtabletten einmal täglich ohne Nahrung eingenommen werden sollen. Die Tabletten sollten im Ganzen geschluckt und nicht geteilt, zerkaut oder zerstoßen werden.