

Leitfaden für Ärzte zur Verordnung von Quetiapin- haltigen Arzneimitteln



Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach 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.

Sicherheitshinweise

1. zur Indikation und (Fehl-)Dosierung
2. zur Verschreibung von Quetiapin zur Behandlung von schweren depressiven Episoden bei bipolaren Störungen
 - a. Dosierschemata
 - b. Risiko des Auftretens von Extrapyramidalen Symptomen (EPS)
 - c. Risiko des Auftretens von Somnolenz und Schwindel
3. zum Risiko des Auftretens von Stoffwechselstörungen
4. zur nicht bestimmungsgemäßen Anwendung (Off-label Use)

einschließlich der Maßnahmen zur Reduktion der mit der Therapie einhergehenden Risiken. Diese Sicherheitshinweise ergänzen die Fachinformation (1).

Dieser Leitfaden zur Anwendung von Quetiapin wurde als Teil der Zulassungsaufgaben erstellt und durch das BUNDESINSTITUT FÜR ARZNEIMITTEL UND MEDIZINPRODUKTE (BfArM) freigegeben. Dieses Informationsmaterial ist damit verpflichtender Teil der Zulassung, um sicherzustellen, dass Angehörige der Heilberufe, die Quetiapin verschreiben oder zur Anwendung bringen, die besonderen Sicherheitsanforderungen kennen und berücksichtigen.

Bitte beachten Sie diese Sicherheitshinweise in Ergänzung zur Fachinformation (1).

- *Bitte informieren Sie Ihre Patienten, deren Familien und Pflegekräfte über Nutzen und Risiken, die bei der Behandlung mit Quetiapin, insbesondere bei depressiven Erkrankungen (Episoden einer Major Depression) und schweren depressiven Episoden bei bipolaren Störungen auftreten können.*
- *Weisen Sie Ihre Patienten darauf hin, die Gebrauchsinformation gründlich durchzulesen und bieten Sie Ihre Hilfe bei Verständnisproblemen und offenen Fragestellungen an.*
- *Beraten Sie Ihre Patienten dahingehend, sich frühzeitig an Sie bzw. den (weiter-)behandelnden Arzt zu wenden, sollten mögliche Nebenwirkungen auftreten.*

Welche allgemeinen Hinweise sollten Sie unbedingt bei der Anwendung von Quetiapin-Retardtabletten als Zusatztherapie zur Behandlung depressiver Erkrankungen (Episoden einer Major Depression) beachten?

- Sie dürfen Quetiapin-Retardtabletten nur zusätzlich zu einem Antidepressivum verschreiben (es besteht keine Zulassung für die Monotherapie von Episoden einer Major Depression).
- Sie dürfen Quetiapin nur bei Patienten als Zusatztherapie anwenden, wenn diese unzureichend auf die Monotherapie mit einem Antidepressivum angesprochen haben.
- Bitte beachten Sie, dass die Filmtabletten im Gegensatz zu den Retardtabletten nicht als Zusatztherapie zur Behandlung depressiver Erkrankungen (Episoden einer Major Depression) indiziert sind.

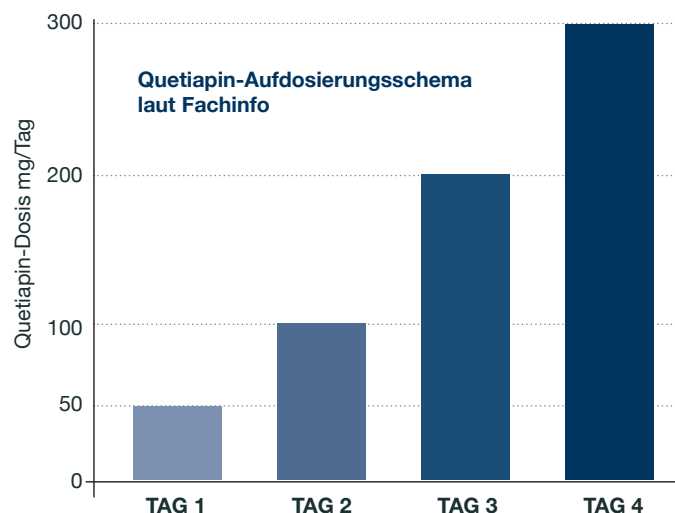
Welche allgemeinen Hinweise sollten Sie unbedingt bei der Dosierung von Quetiapin-Filmtabletten und Quetiapin-Retardtabletten beachten?

- Für jede Indikation gibt es ein anderes Dosierungsschema. Es muss daher sichergestellt sein, dass Patienten eindeutige Informationen zur geeigneten Dosierung für ihre Erkrankung erhalten.
- Informieren Sie die Patienten, dass Quetiapin-Filmtabletten **zweimal täglich** zur Behandlung von **Schizophrenie** und auch **zweimal täglich** zur Behandlung von mäßigen bis **schweren manischen Episoden** bei bipolaren Störungen eingenommen werden sollten. Quetiapin sollte **einmal täglich** vor dem Schlafengehen zur Behandlung von **schweren depressiven Episoden** bei bipolaren Störungen eingenommen werden. Quetiapin-Filmtabletten können unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.
- Informieren Sie die Patienten darüber, dass die Quetiapin-**Retardtabletten einmal täglich ohne Nahrung** eingenommen werden sollten. Die Tabletten sollten im Ganzen geschluckt und weder geteilt, zerkaut noch zerdrückt werden.

SCHWERE DEPRESSIVE EPISODEN BEI BIPOLAREN STÖRUNGEN

2A) DOSIERSCHEMATA

Titrieren Sie die Dosis wie folgt auf, so dass die 300-mg-Tagesdosis am 4. Behandlungstag erreicht wird:



- Die Aufdosierung und erforderliche Tagesdosis sind für Quetiapin-Retardtabletten und -Filmtabletten identisch
- Quetiapin sollte einmal täglich vor dem Schlafengehen eingenommen werden
- Bitte beachten Sie, dass nur vereinzelte Patienten von der Erhöhung der Tagesdosis auf 600 mg profitieren haben; für weitere Informationen ziehen Sie bitte die Fachinformation Abschnitt 5.1 zu Rate
- Verschreiben Sie den Patienten Dosierungen von mehr als 300 mg nur, wenn Sie Erfahrungen in der Behandlung von bipolaren Störungen haben
- Ziehen Sie gegebenenfalls eine Dosisreduktion auf 200 mg in Betracht, wenn Bedenken zur Verträglichkeit bestehen

2B) EXTRAPYRAMIDALE SYMPTOME (EPS)

Bei Patienten, die aufgrund **schwerer depressiver Episoden bei bipolaren Störungen und depressiver Erkrankungen (Episoden einer Major Depression)** mit Psychopharmaka einschließlich Quetiapin behandelt wurden, ist über eine gesteigerte Häufigkeit des Auftretens von **extrapyramidalen Symptomen** berichtet worden. Dieses tritt am wahrscheinlichsten innerhalb der ersten Behandlungswochen auf.

Überwachen Sie daher Ihre Patienten besonders zu Beginn der Behandlung in Bezug auf die folgenden Symptome sorgfältig und vereinbaren Sie einen zeitnahen Folgetermin:

- Akathisie (unangenehm oder quälend empfundene Ruhelosigkeit und zwanghafter Bewegungsdrang, Unfähigkeit, still zu sitzen oder still zu stehen)

Jede Dosiserhöhung kann bei Patienten, die schon EPS ausgebildet haben, zu einer Verschlechterung der Symptomatik führen.

2C) SOMNOLENZ UND SCHWINDEL

Gerade **zu Beginn** der Therapie gehören die Nebenwirkungen **Somnolenz und Schwindel** sowie verwandte Symptome wie Sedierung zu den am häufigsten berichteten Nebenwirkungen.

Deshalb sollten Sie zu Beginn der Therapie Ihren Patienten auf folgende Aspekte hinweisen:

Somnolenz:

- Die Somnolenz tritt in der Regel in den ersten zwei Wochen der Behandlung auf und bessert sich im Allgemeinen bei der weiteren Einnahme
- Bei Patienten mit depressiven Episoden bei einer bipolaren Störung und depressiven Erkrankungen (Episoden einer Major Depression) wurde in klinischen Studien das Auftreten von Somnolenz bereits innerhalb der ersten drei Behandlungstage beobachtet und war von leichter bis mittelschwerer Intensität
- Bei ausgeprägter Somnolenz sollten Sie den Patienten für mindestens zwei Wochen nach dem Auftreten engmaschig beobachten oder bis sich die Symptome bessern bzw. bis ggf. ein Abbruch der Behandlung in Betracht gezogen wird

Schwindel:

- Schwindel kann infolge einer orthostatischen Hypotonie, insbesondere zu Beginn und während der Dosisanpassung, auftreten

Infolge von Somnolenz und Schwindel kann es zu Stürzen kommen. Bitte weisen Sie Ihre Patienten auf diese möglichen Nebenwirkungen hin und raten Sie Ihnen vom Autofahren oder dem Bedienen von Maschinen ab, bis ihr individuelles Ansprechen auf Quetiapin bekannt ist.

Im Folgenden sind die für Quetiapin bekannten Nebenwirkungen* der Systemorganklasse „Erkrankungen des Nervensystems“ für Sie zusammengefasst:

- Schwindel (sehr häufig)
- Somnolenz (sehr häufig)
- Kopfschmerzen (sehr häufig)
- extrapyramidale Symptome (sehr häufig)
- Dysarthrie (häufig)
- Krampfanfälle (gelegentlich)
- Syndrom der unruhigen Beine (gelegentlich)
- Spätdyskinesie (gelegentlich)
- Synkope (gelegentlich)

RISIKOFAKTOREN FÜR DEN STOFFWECHSEL

3

Welche Stoffwechselfparameter sollten Sie bei Patienten, die Quetiapin einnehmen, gründlich überwachen?

Gewichtszunahmen und Veränderungen von Stoffwechselfparametern sind bei Patienten mit psychischen Erkrankungen bekannte Nebenwirkungen der Behandlung mit Psychopharmaka einschließlich Quetiapin. Während einer Behandlung mit atypischen Antipsychotika ist deshalb die Erhaltung der physischen Gesundheit langfristig von Bedeutung.

Nachfolgende Parameter sind von außerordentlicher Bedeutung:

- Frühzeitige Identifikation von modifizierbaren Risikofaktoren (Übergewicht, Rauchen, Hypertension, erhöhte Fettwerte, [Risiko für] Diabetes, Bewegungsarmut)
- Überwachung von sich verschlechternden metabolischen Werten
- Management von unerwünschten metabolischen Wirkungen

Eine entsprechende klinische Überwachung Ihrer Patienten in Übereinstimmung mit den üblichen Behandlungsrichtlinien (2) für psychische Erkrankungen ist daher empfohlen.

Bitte führen Sie die folgenden regelmäßigen Kontrolluntersuchungen durch (Therapiebeginn und im Verlauf) (siehe auch Tabelle am Ende dieses Abschnitts):

- Kontrollieren Sie regelmäßig das **Körpergewicht** Ihrer Patienten. Neben der regelmäßigen Kontrolle des Körpergewichts während der Praxisbesuche sollten Sie Ihre Patienten motivieren, sich regelmäßig selbst zu Hause zu wiegen und dieses Gewicht in einer Liste aufzuschreiben. Bei den Praxisbesuchen sollten Sie darüber hinaus jeweils den Body-Mass-Index (BMI) errechnen und den Hüftumfang messen.
- Kontrollieren Sie regelmäßig die **Nüchternblutzuckerwerte** Ihrer Patienten (Diabetes-Screening). Bei Patienten, die mit Quetiapin behandelt werden, kann eine Hyperglykämie auftreten und es kann zur Entwicklung

oder Verschlechterung eines Diabetes mellitus (gelegentlich mit Ketoazidose oder Koma) kommen. Darunter waren einige tödliche Fälle. Eine Zunahme des Körpergewichts kann hierfür ein prädisponierender Faktor sein.

- Untersuchen Sie daher Ihre Patienten mit einem vorbestehenden Diabetes mellitus oder Risikofaktoren für einen Diabetes mellitus regelmäßig auf eine Verschlechterung der glykämischen Regulation und kontrollieren Sie regelmäßig das Körpergewicht.
- Informieren Sie Ihre Patienten über mögliche Anzeichen und Symptome einer Hyperglykämie (wie Polydipsie, Polyurie, Polyphagie und Schwäche) und fragen Sie entsprechende Symptome bei den Kontrolluntersuchungen ab. Weisen Sie Ihren Patienten an, beim Auftreten der entsprechenden Symptome einen Arzt zu konsultieren.
- Kontrollieren Sie regelmäßig die **Nüchternblutfette** (Serumtriglyceride) Ihrer Patienten.
- Kontrollieren Sie regelmäßig die **Cholesterinkonzentration** (Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin und HDL-Cholesterin) Ihrer Patienten.

Risikofaktoren für den Stoffwechsel:

Bitte beachten Sie, dass es möglicherweise bei einzelnen Patienten während der Behandlung mit Quetiapin zu Verschlechterungen des Stoffwechsel-Risikoprofils kommen kann, die in angemessener Weise behandelt werden sollten.

Halten Sie Ihre Patienten dazu an, neben der Wahrnehmung der regelmäßigen Kontrolluntersuchungen in Ihrer Praxis auf eine gesunde Ernährung und ausreichende tägliche körperliche Bewegung zu achten. Weisen Sie Ihre Patienten hierzu z. B. auf das Merkblatt „Vollwertig essen und trinken nach den 10 Regeln der DGE“ der Deutschen Gesellschaft für Ernährung e.V. hin (<https://www.dge.de/fileadmin/public/doc/fm/10-Regeln-der-DGE.pdf>).

Tabelle: Untersuchungen der metabolischen Parameter unter Antipsychotikatherapie[#]

| Bestimmungen | Beginn | erste 4 Wochen | erste 3 Monate | alle 3 Monate | jährlich |
|----------------------|--------|----------------|----------------|---------------|----------|
| Körpergewicht (BMI) | X | X | X | X | |
| Hüftumfang | X | X | X | X | |
| Blutdruck | X | X | X | X | |
| Nüchternserumglukose | X | X | X | | X |
| Nüchternblutfette | X | X | X | | X |

(in Anlehnung an: Consensus Statement der American Diabetes Association; American Psychiatric Association; American Association of Clinical Endocrinologists; North American Association for the Study of Obesity 2004)

[#] häufigere Untersuchungsintervalle sind in Abhängigkeit vom klinischen Status ggf. notwendig

Tabelle modifiziert nach: Kurzversion der Behandlungsleitlinie Schizophrenie, Reihe: S3 Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie, Band 1, Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) (Hrsg.), Steinkopff Verlag 2006. Tabelle 4.4b., Seite 205, Metabolische Untersuchungen unter Antipsychotikatherapie.

http://www.dgppn.de/fileadmin/user_upload/_medien/download/pdf/kurzversion-leitlinien/s3-praxisleitlinien-bd1-schizophrenie.pdf

Im Folgenden sind die für Quetiapin bekannten Nebenwirkungen* der Systemorganklasse „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ für Sie zusammengefasst:

- Erhöhung der Serumtriglyceridspiegel (sehr häufig)
- Erhöhung des Gesamtcholesterins (überwiegend LDL-Cholesterin) (sehr häufig)
- Abnahme des HDL-Cholesterins (sehr häufig)
- Gewichtszunahme (sehr häufig)
- gesteigerter Appetit (häufig)
- Erhöhung des Blutzuckerspiegels auf ein hyperglykämisches Niveau (häufig)
- Hyponatriämie (gelegentlich)
- Diabetes mellitus (gelegentlich)
- Verschlechterung eines bestehenden Diabetes mellitus (gelegentlich)
- Metabolisches Syndrom (selten)

Die **Off-label-Anwendung** von Arzneimitteln ist Gegenstand verschiedener Diskussionen. Ärzte weisen nachdrücklich darauf hin, dass die nicht bestimmungsgemäße Verschreibung gängige medizinische Praxis ist, aber sie räumen auch ein, dass eine Off-label-Anwendung eines Arzneimittels bei einem Patienten im Falle von Nebenwirkungen möglicherweise zu Rechtsstreitigkeiten führen kann. Psychopharmaka gehören zu den Arzneimitteln, die am häufigsten zulassungsüberschreitend verschrieben werden, wobei ihre Anwendung bei Kindern von besonderer Bedeutung ist.

Daten aus Studien und Fallberichten zur Off-label-Anwendung von atypischen Antipsychotika wie Quetiapin liegen für folgende psychische Erkrankungen vor:

- Angststörung (wie z. B. Panikstörung; generalisierte Angststörung)
- Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS)
- Delir
- Demenz bei älteren Patienten
- Essstörung
- Impulskontrollstörung (wie z. B. Trichotillomanie)
- Major Depression (Quetiapin-Filmtabletten und als Monotherapie mit Quetiapin-Retardtabletten)
- Persönlichkeitsstörung
- Posttraumatische Belastungsstörung (post-traumatic stress disorder, PTSD)
- Psychische Störungen und Verhaltensstörungen durch psychotrope Substanzen (Substanzmissbrauch)
- Schlafstörungen (wie z. B. Insomnie)
- Tourette-Syndrom
- Zwangsstörung (obsessive-compulsive disorder, OCD)

Die auf einem **Review der AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality) (3)** basierenden Ergebnisse aus dem Jahr 2011 (Aktualisierung in 2016) zeigten jedoch, dass atypische Antipsychotika bei der Behandlung von Essstörungen und Persönlichkeitsstörungen nicht wirksam waren. Die Anwendung atypischer Antipsychotika bei der Behandlung des Substanzmissbrauchs wurde durch die Ergebnisse nicht unterstützt und Daten zur Anwendung dieser Arzneimittel bei Schlaflosigkeit waren nicht eindeutig.

- Machen Sie sich vertraut mit dem Arzneimittel, mit seinem ursprünglich zugelassenen Anwendungsgebiet und der neuen Off-label-Anwendung, einschließlich anwendungsbezogener potenzieller Risiken und Komplikationen, Nebenwirkungen und Kontraindikationen;
- Stellen Sie fest, ob die vorgesehene Anwendung des Arzneimittels eine Off-label-Anwendung darstellt;
- Verschreiben Sie das Arzneimittel, wie in der Fachinformation angegeben;
- Führen Sie gründliche Untersuchungen zur Anamnese und körperlichen Verfassung des Patienten durch;
- Unterrichten Sie den Patienten hinsichtlich des Arzneimittels;
- Erklären Sie die Behandlungsdetails mithilfe von einfachen Ausdrücken bzw. so, dass der Patient sie auch als Laie verstehen kann;
- Überwachen Sie den Patienten während der Behandlung mit Quetiapin auf Nebenwirkungen;
- Bedenken Sie mögliche Folgen von Nebenwirkungen vor der Einleitung der Quetiapin-Therapie.

Aufgrund von Bedenken bezüglich der Langzeittherapie mit Quetiapin (d. h. bei Spätdyskinesie, metabolischen Komplikationen), widersprüchlicher Beobachtungen bezüglich der Wirkung bei nicht bestimmungsgemäßer Anwendung und aufgrund unzureichender aktueller Nachweise) ist von einer Off-label-Anwendung von Quetiapin abzusehen.

LITERATURVERZEICHNIS

- (1) Quetiapin Aurobindo Fachinformation, Stand Juli 2016
- (2) Der Behandlungsleitlinie Schizophrenie der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) können weitere relevante Informationen zu Untersuchungen der metabolischen Parameter unter Antipsychotikatherapie entnommen werden (vgl. Tabelle „Metabolische Untersuchungen unter Antipsychotikatherapie“). Verordnende Ärzte sollten in regelmäßigen Abständen überprüfen, ob Aktualisierungen der genannten Leitlinie vorliegen.
- (3) Maher et al, Summary of the Comparative Effectiveness Review on off-label use of Atypical Antipsychotics; Journal of managed care pharmacy: JMCP." J Manag Care Pharm. 2012 Jun; 18(5 Suppl B): S1-20 wird ergänzt durch ein Update der AHRQ, zu finden unter http://effectivehealthcare.ahrq.gov/index.cfm/search-for-guides-reviews-and-reports/?productid=786&pageaction=displayproduct&_sm_au_=iqHRBR24MW2QRL3M

Stand dieser Information: Dezember 2016