

## FICHA TECNICA

### 1.- NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Quetiapina Zentiva 25 mg comprimidos recubiertos con película EFG  
Quetiapina Zentiva 100 mg comprimidos recubiertos con película EFG  
Quetiapina Zentiva 200 mg comprimidos recubiertos con película EFG  
Quetiapina Zentiva 300 mg comprimidos recubiertos con película EFG

### 2.- COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

*Quetiapina Zentiva 25 mg comprimidos recubiertos con película:*

Cada comprimido recubierto con película contiene fumarato de quetiapina equivalente a 25 mg de quetiapina.

**Excipiente con efecto conocido:** un comprimido contiene 1 mg de lactosa monohidrato.

*Quetiapina Zentiva 100 mg comprimidos recubiertos con película:*

Cada comprimido recubierto con película contiene fumarato de quetiapina equivalente a 100 mg de quetiapina.

**Excipiente con efecto conocido:** un comprimido contiene 4 mg de lactosa monohidrato.

*Quetiapina Zentiva 200 mg comprimidos recubiertos con película:*

Cada comprimido recubierto con película contiene fumarato de quetiapina equivalente a 200 mg de quetiapina.

**Excipiente con efecto conocido:** un comprimido contiene 8 mg de lactosa monohidrato.

*Quetiapina Zentiva 300 mg comprimidos recubiertos con película:*

Cada comprimido recubierto con película contiene fumarato de quetiapina equivalente a 300 mg de quetiapina.

**Excipiente con efecto conocido:** un comprimido contiene 12 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

### 3.- FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

*Quetiapina Zentiva 25 mg comprimidos recubiertos con película:*

Comprimidos recubiertos con película, redondos, biconvexos, de color melocotón.

*Quetiapina Zentiva 100 mg comprimidos recubiertos con película:*

Comprimidos recubiertos con película, redondos, biconvexos, de color amarillo, con una ranura en una de las caras\*.

*Quetiapina Zentiva 200 mg comprimidos recubiertos con película:*

Comprimidos recubiertos con película, redondos, biconvexos, de color blanco.

*Quetiapina Zentiva 300 mg comprimidos recubiertos con película:*

Comprimidos recubiertos con película, con forma de cápsula, de color blanco, con una ranura en una de las caras\*.

\* El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

## 4.- DATOS CLÍNICOS

### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Quetiapina Zentiva está indicado para el tratamiento de:

- Esquizofrenia.
- Trastorno bipolar:
  - episodios maníacos moderados a graves asociados con el trastorno bipolar
  - episodios depresivos mayores en el trastorno bipolar
  - prevención de la recurrencia en pacientes con trastorno bipolar, cuyo episodio maníaco o depresivo han respondido al tratamiento con quetiapina.

### 4.2. Posología y forma de administración

Existen regímenes de dosificación diferentes para cada indicación.. Por tanto se debe asegurar que los pacientes reciban información clara de la dosis apropiada para su enfermedad.

#### Posología

##### Adultos:

*Para el tratamiento de la esquizofrenia:*

Quetiapina Zentiva debe administrarse dos veces al día. La dosis diaria total durante los cuatro primeros días de tratamiento es 50 mg de quetiapina (día 1), 100 mg de quetiapina (día 2), 200 mg de quetiapina (día 3) y 300 mg de quetiapina (día 4).

A partir del cuarto día, la dosis se titulará a la dosis efectiva usual de 300 a 450 mg de quetiapina al día. Dependiendo de la respuesta clínica y tolerabilidad de cada paciente, la dosis se puede ajustar dentro del rango de 150 a 750 mg de quetiapina al día.

*Para el tratamiento de los episodios maníacos asociados al trastorno bipolar:*

Quetiapina Zentiva debe administrarse dos veces al día. La dosis diaria total para los cuatro primeros días de tratamiento es 100 mg (día 1), 200 mg (día 2), 300 mg (día 3) y 400 mg (día 4). Los ajustes posológicos posteriores hasta 800 mg/día en el día 6 deben realizarse mediante incrementos no superiores a 200 mg/día.

La dosis puede ajustarse dependiendo de la respuesta clínica y tolerabilidad de cada paciente dentro del rango de 200 a 800 mg de quetiapina por día. La dosis efectiva usual está en el rango de 400 a 800 mg/día.

*Para el tratamiento de los episodios depresivos asociados al trastorno bipolar:*

Quetiapina Zentiva debe ser administrado una vez al día al acostarse. La dosis diaria total durante los cuatro primeros días de tratamiento es 50 mg (día 1), 100 mg (día 2), 200 mg (día 3) y 300 mg (día 4). La dosis diaria recomendada es de 300 mg. En los ensayos clínicos, no se observó un beneficio adicional en el grupo de 600 mg, en comparación con el grupo de 300 mg (ver sección 5.1). Algunos pacientes pueden beneficiarse de una dosis de 600 mg. Las dosis superiores a 300 mg deben ser iniciadas por médicos especializados en el tratamiento del

trastorno bipolar. En algunos pacientes, en caso de problemas de tolerancia, los ensayos clínicos han indicado que se puede considerar una reducción de la dosis hasta un mínimo de 200 mg.

*Para la prevención de la recurrencia en el trastorno bipolar:*

Para la prevención de la recurrencia de episodios maníacos, depresivos y mixtos en el trastorno bipolar, aquellos pacientes que han respondido a quetiapina en el tratamiento agudo del trastorno bipolar deben continuar la terapia con la misma dosis. Dependiendo de la respuesta clínica y tolerabilidad de cada paciente, la dosis se puede ajustar dentro del rango de 300 a 800 mg/día, administrada dos veces al día. Es importante que se utilice la dosis efectiva más baja para el tratamiento de mantenimiento.

Pacientes de edad avanzada:

Como con otros antipsicóticos, Quetiapina Zentiva se debe emplear con precaución en ancianos, especialmente durante el periodo inicial de tratamiento. Los pacientes de edad avanzada debe empezar con una dosis de Quetiapina Zentiva de 25 mg/día. La velocidad de titulación de dosis puede necesitar ser más lenta y la dosis terapéutica diaria menor que la empleada en pacientes más jóvenes, dependiendo de la respuesta clínica y tolerabilidad de cada paciente. El aclaramiento plasmático medio de quetiapina se redujo en un 30% hasta un 50% en pacientes de edad avanzada en comparación con pacientes más jóvenes.

No se han evaluado la seguridad y eficacia en pacientes mayores de 65 años que presenten episodios depresivos en el marco del trastorno bipolar.

Población pediátrica:

Quetiapina Zentiva no está recomendado para su uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad, debido a la falta de datos que avalen su uso en este grupo de edad. La evidencia disponible de los ensayos clínicos controlados con placebo se presenta en las secciones 4.4, 4.8, 5.1 y 5.2.

Alteración renal:

No se requiere ajuste posológico en pacientes con alteración renal.

Alteración hepática:

Quetiapina se metaboliza extensamente por el hígado. Por tanto, Quetiapina Zentiva debe ser usado con precaución en pacientes con alteración hepática conocida, especialmente durante el periodo inicial de dosificación. Los pacientes con alteración hepática conocida deben iniciar el tratamiento con 25 mg/día. La dosis se aumentará diariamente en incrementos de 25-50 mg/día hasta una dosis efectiva, dependiendo de la respuesta clínica y tolerabilidad de cada paciente.

Método de administración

Quetiapina Zentiva puede ser administrado con o sin alimentos.

### **4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1

Está contraindicada la administración concomitante de inhibidores del citocromo P450 3A4, tales como inhibidores de las proteasas del VIH, agentes antifúngicos de tipo azol, eritromicina, claritromicina y nefazodona (ver sección 4.5).

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Debido a que Quetiapina Zentiva tiene varias indicaciones, el perfil de seguridad debe ser considerado con respecto al diagnóstico individual del paciente y la dosis que está siendo administrada.

#### Niños y adolescentes (de 10 a 17 años de edad)

Quetiapina Zentiva no está recomendada para uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad, debido a la falta de datos para avalar su uso en este grupo de edad. Los ensayos clínicos han demostrado que, además del conocido perfil de seguridad identificado en adultos (ver sección 4.8), ciertos acontecimientos adversos se produjeron con una mayor frecuencia en niños y adolescentes en comparación con los adultos (aumento del apetito, incremento de prolactina sérica y síntomas extrapiramidales), identificándose uno que no había sido observado previamente en los estudios realizados con adultos (aumento de la presión arterial). También se han observado cambios en las pruebas de función tiroidea en niños y adolescentes.

Además, las implicaciones de seguridad a largo plazo del tratamiento sobre el crecimiento y la maduración no se han estudiado más allá de las 26 semanas. No se conocen las implicaciones a largo plazo para el desarrollo cognitivo y del comportamiento.

En ensayos clínicos controlados con placebo realizados en pacientes niños y adolescentes tratados con quetiapina, quetiapina se asoció con una mayor incidencia de síntomas extrapiramidales (SEP) en comparación con placebo en pacientes tratados para esquizofrenia y trastorno bipolar (ver sección 4.8).

#### Suicidio/pensamientos suicidas o empeoramiento clínico

La depresión en el trastorno bipolar se asocia a un aumento del riesgo de pensamientos suicidas, autolesiones y suicidio (acontecimientos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que se produce una remisión significativa. Puesto que la mejoría podría no producirse durante las primeras semanas o más de tratamiento, se debe controlar estrechamente a los pacientes hasta que se produzca tal mejoría. En la práctica clínica es común que el riesgo de suicidio pueda aumentar en las fases iniciales de la recuperación.

Además, los médicos deben considerar el posible riesgo de acontecimientos relacionados con el suicidio tras la interrupción brusca del tratamiento con quetiapina, debido a los factores de riesgo conocidos por la enfermedad tratada.

Otras enfermedades psiquiátricas para las que se prescribe quetiapina pueden también estar asociadas con un aumento del riesgo de acontecimientos relacionados con el suicidio. Además, estas enfermedades pueden ser comórbidas con los episodios depresivos mayores. Por tanto, las mismas precauciones que se toman cuando se trata a pacientes con episodios depresivos mayores deben tomarse cuando se trate a pacientes con otras enfermedades psiquiátricas.

Se sabe que los pacientes con antecedentes de acontecimientos relacionados con el suicidio, o los que presentan un grado significativo de ideación suicida antes del comienzo del tratamiento tienen un mayor riesgo de pensamientos suicidas o intentos de suicidio, por lo que deben controlarse cuidadosamente durante el tratamiento. Un meta-análisis de ensayos clínicos de medicamentos antidepresivos controlados con placebo en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos mostró un aumento del riesgo de comportamiento suicida en pacientes menores de 25 años tratados con antidepresivos en comparación con los tratados con placebo.

La terapia medicamentosa, especialmente al principio del tratamiento y en posteriores cambios de dosis, se debe acompañar de una estrecha supervisión de los pacientes y en particular de aquellos con alto riesgo. Los pacientes (y los cuidadores de los pacientes) deben ser alertados sobre la necesidad de vigilar cualquier empeoramiento clínico, comportamiento o pensamientos

suicida y cambios inusuales en el comportamiento y buscar consejo médico inmediatamente si se presentan estos síntomas.

En estudios clínicos a corto plazo controlados con placebo de pacientes con episodios depresivos mayores en el trastorno bipolar se observó un aumento del riesgo de acontecimientos relacionados con el suicidio en pacientes adultos jóvenes (menores de 25 años) que fueron tratados con quetiapina en comparación con los tratados con placebo (3,0% frente a 0%, respectivamente).

#### Somnolencia y mareo

El tratamiento con quetiapina se ha asociado con somnolencia y síntomas relacionados, tales como sedación (ver sección 4.8). En ensayos clínicos para el tratamiento de pacientes con depresión bipolar, su comienzo tuvo lugar por lo general durante los tres primeros días de tratamiento y fue predominantemente de intensidad leve a moderada. Los pacientes con depresión bipolar que experimenten somnolencia de intensidad fuerte podrían requerir un contacto más frecuente durante un mínimo de 2 semanas desde el comienzo de la somnolencia o hasta que los síntomas mejoren, y podría ser necesario considerar la interrupción del tratamiento. Quetiapina ha sido asociada con hipotensión ortostática y mareo (ver sección 4.8) que, al igual que la somnolencia, comienza normalmente durante el periodo inicial de ajuste de la dosis. Esto puede aumentar la aparición de lesiones accidentales (caídas), especialmente en pacientes de edad avanzada. Por tanto, debe advertirse a los pacientes de que actúen con precaución hasta que se familiaricen con los posibles efectos de la medicación.

#### Trastorno cardiovascular

Quetiapina será empleado con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, enfermedad cerebrovascular u otras condiciones que predispongan a hipotensión.

Quetiapina puede inducir hipotensión ortostática, especialmente durante el periodo inicial de titulación de dosis y, por lo tanto si esto ocurre, se debe considerar una reducción de la dosis o un ajuste más gradual. Se puede considerar una pauta de ajuste de la dosis más lenta en pacientes con enfermedad cardiovascular subyacente.

#### Convulsiones

En ensayos clínicos controlados, no existió diferencia en la incidencia de convulsiones en pacientes tratados con quetiapina o con placebo. No se dispone de datos sobre la incidencia de convulsiones en pacientes con historial de trastorno convulsivo. Como con otros antipsicóticos, se recomienda precaución cuando se traten pacientes con un historial convulsivo (ver sección 4.8).

#### Síntomas extrapiramidales

En ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes adultos, quetiapina se asoció con una mayor incidencia de síntomas extrapiramidales (SEP) en comparación con el placebo en pacientes tratados por episodios depresivos mayores en el trastorno bipolar (ver sección 4.8 y 5.1).

El uso de quetiapina se ha asociado con el desarrollo de acatisia, caracterizada por una inquietud subjetivamente desagradable o angustiada y la necesidad de moverse a menudo acompañada por una incapacidad de sentarse o quedarse quieto. Esto es más probable que ocurra en las primeras semanas del tratamiento. En pacientes que desarrollen estos síntomas, puede ser perjudicial el incremento de la dosis.

#### Discinesia tardía

Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía, se debe considerar la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento con quetiapina. Los síntomas de discinesia tardía pueden empeorar o incluso presentarse tras la interrupción del tratamiento (ver sección 4.8).

#### Síndrome neuroléptico maligno

El síndrome neuroléptico maligno se ha asociado al tratamiento con antipsicóticos, incluyendo quetiapina (ver sección 4.8). Las manifestaciones clínicas incluyen hipertermia, estado mental alterado, rigidez muscular, inestabilidad autonómica y aumento de creatininfosfoquinasa. En tal caso, se interrumpirá la terapia con Quetiapina Zentiva y se administrará el tratamiento médico apropiado.

#### Neutropenia grave

En ensayos clínicos con quetiapina se ha notificado de forma poco frecuente neutropenia grave (recuento de neutrófilos  $< 0,5 \times 10^9/L$ ). La mayoría de los casos de neutropenia grave han tenido lugar durante los dos primeros meses de tratamiento con quetiapina. No existe una relación evidente con la dosis. Durante la experiencia post-comercialización, tras la suspensión del tratamiento con quetiapina se ha observado la resolución de la leucopenia y/o neutropenia. Los posibles factores de riesgo para la neutropenia incluyen un recuento bajo preexistente de glóbulos blancos (RGB) y antecedentes de neutropenia inducida por medicamentos. Se debe interrumpir la administración de quetiapina en pacientes con un recuento de neutrófilos  $< 1,0 \times 10^9/L$ . Se debe observar la aparición de signos y síntomas de infección en los pacientes y realizar un seguimiento de los recuentos de neutrófilos (hasta que superen  $1,5 \times 10^9/L$ ) (ver sección 5.1).

#### Interacciones

Ver también Sección 4.5.

El empleo concomitante de quetiapina con un potente inductor de enzimas hepáticas, como carbamazepina o fenitoína, disminuye sustancialmente las concentraciones plasmáticas de quetiapina, lo que puede afectar a la eficacia del tratamiento con quetiapina. En pacientes que están siendo tratados con un inductor de enzimas hepáticas, el tratamiento con quetiapina se deberá iniciar solamente si el médico considera que los beneficios de quetiapina superan los riesgos de retirar el inductor de enzimas hepáticas. Es importante que cualquier cambio en el inductor sea gradual y, si se requiere, sea reemplazado por un no inductor (por ejemplo, valproato de sodio).

#### Peso

Se ha notificado un aumento de peso en pacientes tratados que han sido tratados con quetiapina, y debe ser supervisado y tratado realizándose un control clínico adecuado de acuerdo con las guías de uso de antipsicóticos (ver secciones 4.8 y 5.1).

#### Hiperglucemia

Raramente, se han notificado hiperglucemia y/o desarrollo o exacerbación de diabetes ocasionalmente asociada a cetoacidosis o coma, incluyendo algunos casos mortales (ver sección 4.8). En algunos casos, se ha notificado un aumento previo de peso corporal que podría ser un factor predisponente. Es aconsejable una monitorización clínica apropiada de acuerdo con las directrices para el uso de antipsicóticos. Los pacientes tratados con agentes antipsicóticos, incluida quetiapina, deben observarse los signos y síntomas de hiperglucemia (tales como polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad), y los pacientes con diabetes mellitus o factores de riesgo de diabetes mellitus deben ser controlados regularmente por el empeoramiento del control de la glucosa. Se debe controlar regularmente el peso.

#### Lípidos

En ensayos clínicos con quetiapina se han observado aumentos de triglicéridos, colesterol LDL y colesterol total, y disminución de colesterol HDL (ver sección 4.8). Se deben controlar los cambios de lípidos de manera clínicamente apropiada.

#### Riesgo metabólico

Dados los cambios en el peso, glucosa en sangre (ver hiperglucemia) y lípidos observados en los ensayos clínicos, los pacientes (incluso aquellos con valores basales normales) pueden experimentar un empeoramiento de su perfil de riesgo metabólico, lo que debe ser controlado de forma clínicamente adecuada (ver también sección 4.8).

#### Prolongación del intervalo QT

En ensayos clínicos y durante su uso de acuerdo con la Ficha Técnica, quetiapina no fue asociada con un alargamiento del intervalo QT. Durante la post-comercialización, se notificó prolongación del intervalo QT con quetiapina a dosis terapéuticas (ver sección 4.8) y en sobredosis (ver sección 4.9). Como con otros antipsicóticos, se debe tener precaución al prescribir quetiapina a pacientes con enfermedad cardiovascular o con antecedentes familiares de prolongación del intervalo QT. También se debe tener precaución cuando se prescriba quetiapina con medicamentos que se sabe que aumentan el intervalo QT, o de forma concomitante con neurolépticos, especialmente en ancianos, en pacientes con síndrome congénito de QT largo, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, hipokalemia o hipomagnesemia (ver sección 4.5).

#### Retirada

Tras la suspensión brusca del tratamiento con quetiapina, se han descrito síntomas de retirada agudos tales como insomnio, náuseas, cefalea, diarrea, vómitos, mareo e irritabilidad. Se aconseja una retirada gradual del tratamiento durante un período de al menos una a dos semanas (ver sección 4.8).

#### Pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia

Quetiapina no está aprobada para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con demencia.

Se ha visto un incremento de de aproximadamente 3 veces el riesgo de efectos adversos cerebrovasculares en estudios clínicos aleatorizados controlados con placebo en una población con demencia tratada con algunos antipsicóticos atípicos. Se desconoce el mecanismo por el que se produce este aumento del riesgo. No se puede excluir un aumento del riesgo para otros antipsicóticos u otras poblaciones de pacientes. Quetiapina debe utilizarse con precaución en pacientes con factores de riesgo de accidente cerebrovascular.

En un meta-análisis de medicamentos antipsicóticos atípicos, se ha notificado que los pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia tenían un riesgo de muerte superior a los tratados con placebo. Sin embargo en dos estudios placebo controlados de quetiapina con una duración de 10 semanas en la misma población de pacientes (n=710; edad media: 83 años; intervalo de edad: 56-99 años) la incidencia de mortalidad en pacientes tratados con quetiapina fue del 5,5% frente al 3,2% en el grupo tratado con placebo. Los pacientes en estos estudios fallecieron de causas variadas acordes con las expectativas para esta población. Estos datos no establecen una relación causal entre el tratamiento con quetiapina y la muerte de pacientes ancianos con demencia.

#### Disfagia



Se ha notificado disfagia con quetiapina (ver sección 4.8). Se debe utilizar quetiapina con precaución en pacientes con riesgo de neumonía por aspiración.

#### Tromboembolismo venoso (TEV)

Se han notificado casos de tromboembolismo venoso (TEV) con medicamentos antipsicóticos. Ya que los pacientes tratados con antipsicóticos presentan a menudo factores de riesgo adquiridos de TEV, deben identificarse todos los posibles factores de riesgo de TEV antes y durante el tratamiento con quetiapina, así como tomarse medidas preventivas.

#### Pancreatitis

Se ha notificado pancreatitis en ensayos clínicos y durante la experiencia post-comercialización. Entre las notificaciones posteriores a la comercialización, aunque no en todos los casos los pacientes presentaban factores de riesgo, muchos de ellos tenían factores que se sabe están asociados con pancreatitis tales como aumento de triglicéridos (ver sección 4.4), cálculos biliares, y consumo de alcohol.

#### Información adicional

Los datos de Quetiapina Zentiva en combinación con divalproex o litio en los episodios maníacos agudos moderados a graves son limitados; sin embargo, el tratamiento en combinación fue bien tolerado (ver secciones 4.8 y 5.1). Los datos mostraron un efecto aditivo en la semana 3.

#### Intolerancia a la lactosa

Quetiapina Zentiva contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

### **4.5. Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Teniendo en cuenta los efectos principales de quetiapina sobre el sistema nervioso central, quetiapina debe utilizarse con precaución en combinación con otros fármacos de acción central y alcohol.

El citocromo P450 (CYP) 3A4 es la enzima primaria que es responsable del metabolismo de quetiapina mediado por el citocromo P450. En un estudio de interacción con voluntarios sanos, la administración concomitante de quetiapina (dosis de 25 mg) con ketoconazol, un inhibidor de CYP3A4, produjo un aumento de 5 a 8 veces en el AUC de quetiapina. En base a esto, está contraindicado el uso concomitante de quetiapina con inhibidores de CYP3A4. Tampoco está recomendado consumir zumo de pomelo durante el tratamiento con quetiapina.

En un estudio de dosis múltiple en pacientes para evaluar la farmacocinética de quetiapina administrada antes y durante el tratamiento con carbamazepina (un conocido inductor de enzimas hepáticas), la co-administración de carbamazepina incrementó significativamente el aclaramiento de quetiapina. Este incremento en el aclaramiento redujo la exposición sistémica a quetiapina (determinada mediante el AUC) hasta un 13% en comparación a la exposición durante la administración de quetiapina sola, aunque en algunos pacientes se observó un efecto mayor. Como consecuencia de esta interacción, se pueden producir concentraciones plasmáticas menores, lo que puede afectar a la eficacia del tratamiento con quetiapina.

La co-administración de quetiapina y fenitoína (otro inductor del enzima microsomal) causó un incremento alto de aproximadamente el 450% en el aclaramiento de quetiapina. En pacientes que están recibiendo un inductor de enzimas hepáticas, el tratamiento con quetiapina se deberá



iniciar únicamente si el médico considera que los beneficios de quetiapina superan los riesgos de retirar el inductor de enzimas hepáticas. Es importante que todo cambio en el inductor sea gradual y, si se requiere, sea reemplazado por un no inductor (por ejemplo, valproato de sodio) (ver también sección 4.4).

La farmacocinética de quetiapina no se alteró significativamente por la co-administración de los antidepresivos imipramina (un conocido inhibidor de CYP 2D6) o fluoxetina (un conocido inhibidor de CYP 3A4 y de CYP 2D6).

La farmacocinética de quetiapina no se alteró significativamente por la co-administración de los antipsicóticos risperidona o haloperidol. El uso concomitante de quetiapina y tioridazina provocó aumento en el aclaramiento de quetiapina de aproximadamente el 70%.

La farmacocinética de quetiapina no se alteró tras la co-administración con cimetidina.

La farmacocinética de litio no se alteró con la co-administración de quetiapina.

La farmacocinética del valproato de sodio y de quetiapina no se alteró de forma clínicamente relevante cuando se administraron simultáneamente.

En un estudio retrospectivo en niños y adolescentes que recibieron valproato, quetiapina, o ambos, se encontró una mayor incidencia de leucopenia y neutropenia en el grupo que recibió la combinación frente a los grupos en monoterapia.

No se han realizado estudios formales de interacción con medicamentos cardiovasculares utilizados habitualmente.

Se debe tener precaución cuando se utilice quetiapina de forma concomitante con medicamentos de los que se sabe que causan desequilibrio electrolítico o aumentan el intervalo QT.

Ha habido notificaciones de resultados falsos positivos en enzimoimmunoensayos para metadona y antidepresivos tricíclicos, en pacientes que habían tomado quetiapina. Se recomienda la confirmación de los resultados cuestionables de los inmunoensayos con una técnica cromatográfica apropiada.

#### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de quetiapina durante el embarazo humano. Hasta la fecha, no existen indicaciones de peligrosidad en pruebas en animales, aunque no han sido examinados los posibles efectos sobre los ojos del feto. Por tanto, Quetiapina Zentiva solamente se utilizará durante el embarazo si los beneficios justifican los riesgos potenciales.

Tras el empleo de quetiapina durante el embarazo, se observaron síntomas de abstinencia neonatal.

Se han publicado informes sobre la excreción de quetiapina en la leche materna humana, no obstante el grado de excreción no fue concordante. En consecuencia, se deberá aconsejar a las mujeres que se encuentran en periodo de lactancia que eviten dicha lactancia durante el tratamiento con quetiapina.

Los recién nacidos expuestos a antipsicóticos (incluyendo quetiapina) durante el tercer trimestre del embarazo presentan riesgo de sufrir reacciones adversas como síntomas extrapiramidales y/o de retirada que pueden variar en gravedad y duración después del parto. Ha habido notificaciones de agitación, hipertensión, hipotensión, temblor, somnolencia, distrés respiratorio, o trastorno alimenticio. Consecuentemente los recién nacidos deben monitorizarse cuidadosamente.

#### 4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria

Teniendo en cuenta sus efectos principales sobre el sistema nervioso central, quetiapina puede interferir con actividades que requieran alerta mental; por tanto, se deberá aconsejar a los pacientes que no conduzcan o utilicen maquinaria hasta que se conozca la susceptibilidad individual.

#### 4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas a fármacos (RAs) más frecuentemente notificadas con quetiapina son somnolencia, mareo, sequedad de boca, astenia leve, estreñimiento, taquicardia, hipotensión ortostática y dispepsia.

Como con otros antipsicóticos, se han asociado a quetiapina aumento de peso, síncope, síndrome neuroléptico maligno, leucopenia, neutropenia y edema periférico.

Las incidencias de RAs asociadas al tratamiento con Quetiapina Zentiva, se enumeran a continuación de acuerdo con el formato recomendado por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS, Grupo de trabajo III; 1995).

Las frecuencias de las reacciones adversas se clasifican de la siguiente forma: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$ ) muy raras ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).	
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Muy frecuentes	Disminución de la hemoglobina <sup>23</sup>
Frecuentes	Leucopenia <sup>1,29</sup> , disminución del recuento de neutrófilos, aumento de eosinófilos <sup>28</sup>
Poco frecuentes	Trombocitopenia, anemia, disminución del recuento de plaquetas <sup>14</sup>
Raras	Agranulocitosis <sup>27</sup>
Frecuencia no conocida	Neutropenia <sup>1</sup>
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	
Poco frecuentes	Hipersensibilidad (incluyendo reacciones alérgicas en la piel)
Muy raras	Reacción anafiláctica <sup>6</sup>
<b>Trastornos endocrinos</b>	
Frecuentes	Hiperprolactinemia <sup>16</sup> , disminución de T4 total <sup>25</sup> , descenso de T4 libre <sup>25</sup> , disminución de T3 total <sup>25</sup> , aumento de TSH <sup>25</sup>

Poco frecuentes	Disminución de T3 libre <sup>25</sup> , hipotiroidismo <sup>22</sup>
Muy raras:	Secreción inapropiada de hormona antidiurética
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Muy frecuentes	Elevación de los niveles de triglicéridos séricos <sup>11,31</sup> , elevación del colesterol total (predominantemente colesterol LDL) <sup>12,31</sup> , disminución de colesterol HDL <sup>18,31</sup> , aumento de peso <sup>9,31</sup>
Frecuentes	Aumento del apetito, aumento de glucosa en sangre a niveles hiperglucémicos <sup>7,31</sup>
Poco frecuentes	Hiponatremia <sup>20</sup> , diabetes mellitus <sup>1,5,6</sup>
Raras	Síndrome metabólico <sup>30</sup>
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Frecuentes:	Sueños anormales y pesadillas, ideación suicida y comportamiento suicida <sup>21</sup>
Raras	Sonambulismo y reacciones relacionadas tales como hablar dormido y desorden alimentario relacionado con el sueño
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Muy frecuentes	Mareos <sup>4,17</sup> , somnolencia <sup>2,17</sup> , cefalea
Frecuentes	Síncope <sup>4,17</sup> , síntomas extrapiramidales <sup>1,22</sup> , disartria
Poco frecuentes	Convulsión <sup>1</sup> , síndrome de piernas inquietas, discinesia tardía <sup>1,6</sup>
<b>Trastornos cardíacos</b>	
Frecuentes	Taquicardia <sup>4</sup> , palpitaciones <sup>24</sup>
Poco frecuentes	Prolongación del intervalo QT <sup>1,13,19</sup> , bradicardia <sup>33</sup>
<b>Trastornos oculares</b>	
Frecuentes	Visión borrosa
<b>Trastornos vasculares</b>	
Frecuentes	Hipotensión ortostática <sup>4,17</sup>
Raras	Tromboembolismo venoso <sup>1</sup>
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Frecuentes	Rinitis, disnea <sup>24</sup>
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Muy frecuentes	Sequedad de boca
Frecuentes	Estreñimiento, dispepsia, vómitos <sup>26</sup>

Poco frecuentes	Disfagia <sup>8</sup>
Raras	Pancreatitis <sup>1</sup>
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
Frecuentes	Elevación de las transaminasas séricas (ALT, AST) <sup>3</sup> , elevación de los niveles de gamma-GT <sup>3</sup>
Raras	Ictericia <sup>6</sup> , hepatitis
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Muy raras	Angioedema <sup>6</sup> , síndrome de Stevens-Johnson <sup>6</sup>
Frecuencia no conocida	Necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme
<b>Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales</b>	
Frecuencia no conocida	Síndrome neonatal de retirada del medicamento <sup>32</sup>
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
Muy raras	Rabdomiólisis
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>	
Poco frecuentes	Disfunciones sexuales
Raras	Piaprismo, galactorrea, inflamación de las mamas, trastorno menstrual
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Muy frecuentes	Síntomas de retirada (discontinuación) <sup>1, 10</sup>
Frecuentes	Astenia leve, edema periférico, irritabilidad, pirexia
Raras	síndrome neuroléptico maligno <sup>1</sup> , hipotermia
<b>Exploraciones complementarias</b>	
Raras	Incremento de creatina-fosfoquinasa en sangre <sup>15</sup>

- (1) Ver sección 4.4.
- (2) Se puede producir somnolencia, habitualmente durante las dos primeras semanas de tratamiento y generalmente se resuelve con la administración continuada de quetiapina.
- (3) En algunos pacientes tratados con quetiapina, se han observado aumentos asintomáticos (cambio desde valores normales a >3X LSN en cualquier momento) en los niveles de transaminasas séricas (ALT, AST) o de gamma-GT. Estas elevaciones fueron habitualmente reversibles durante el tratamiento continuado con quetiapina.
- (4) Como con otros antipsicóticos con actividad bloqueante alfa-1 adrenérgica, quetiapina puede inducir frecuentemente hipotensión ortostática, asociada a mareos, taquicardia y, en algunos pacientes, síncope, especialmente durante el periodo inicial de titulación de dosis (ver sección 4.4).
- (5) Muy raramente, se han comunicado casos de exacerbación de la diabetes preexistente.
- (6) El cálculo de la frecuencia de estas reacciones adversas se ha realizado solamente a partir de los datos de post-comercialización de la formulación inmediata de quetiapina.

- (7) Glucosa en sangre en ayunas  $\geq 126$  mg/dL ( $\geq 7,0$  mmol/L) o glucosa en sangre sin estar en ayunas  $\geq 200$  mg/dL ( $\geq 11,1$  mmol/L) en al menos una ocasión.
- (8) El aumento en la tasa de disfgia con el uso de quetiapina frente a placebo, se observó solamente en los ensayos clínicos de depresión bipolar.
- (9) Basado en un incremento  $> 7\%$  del peso corporal desde el valor inicial. Ocurre principalmente durante las primeras semanas del tratamiento.
- (10) Los siguientes síntomas de retirada se han observado con más frecuencia en ensayos clínicos, en monoterapia y controlados con placebo, en los que se evaluaron los síntomas de retirada: insomnio, náuseas, cefalea, diarrea, vómitos, mareos e irritabilidad. La incidencia de estas reacciones disminuye significativamente una semana después de la interrupción del tratamiento.
- (11) Triglicéridos  $\geq 200$  mg/dL ( $\geq 2,258$  mmol/L) (pacientes  $\geq 18$  años de edad) o  $\geq 150$  mg/dL ( $\geq 1,694$  mmol/L) (pacientes  $< 18$  años de edad) en al menos una ocasión.
- (12) Colesterol  $\geq 240$  mg/dL ( $\geq 6,2064$  mmol/L) (pacientes  $\geq 18$  años de edad) o  $\geq 200$  mg/dL ( $\geq 5,172$  mmol/L) (pacientes  $< 18$  años de edad) en al menos una ocasión. Se ha observado muy frecuentemente un aumento del colesterol LDL de  $\geq 30$  mg/dL ( $\geq 0,769$  mmol/L). El cambio medio entre los pacientes que sufrieron este aumento fue de  $41,7$  mg/dL ( $\geq 1,07$  mmol/L).
- (13) Ver texto más abajo.
- (14) Plaquetas  $\leq 100 \times 10^9/L$  en al menos una ocasión.
- (15) Basado en las notificaciones de reacciones adversas de los ensayos clínicos sobre el aumento de creatina-fosfoquinasa en sangre no asociado con el síndrome neuroléptico maligno.
- (16) Niveles de prolactina (pacientes  $> 18$  años de edad):  $> 20$   $\mu\text{g/L}$  ( $> 869,56$  pmol/L) en varones;  $> 30$   $\mu\text{g/L}$  ( $> 1.304,34$  pmol/L) en mujeres en cualquier momento.
- (17) Podría causar caídas.
- (18) Colesterol HDL:  $< 40$  mg/dL ( $< 1,025$  mmol/L) en varones;  $< 50$  mg/dL ( $< 1,282$  mmol/L) en mujeres en cualquier momento.
- (19) Incidencia de pacientes que presentan un cambio del QT de  $< 450$  mseg a  $\geq 450$  mseg con un aumento de  $\geq 30$  mseg. En los ensayos con quetiapina controlados con placebo el cambio medio y la incidencia de pacientes que presentan un cambio a un nivel clínicamente significativo es similar entre quetiapina y placebo.
- (20) Variación de  $> 132$  mmol/L a  $\leq 132$  mmol/L en al menos una ocasión.
- (21) Se han notificado casos de ideación suicida y comportamientos suicidas durante el tratamiento con quetiapina o poco después de la interrupción del tratamiento (ver secciones 4.4 y 5.1).
- (22) Ver sección 5.1
- (23) Se produjo una disminución de hemoglobina a  $\leq 13$  g/dL ( $< 8,07$  mmol/L) en varones, a  $\leq 12$  g/dL ( $< 7,45$  mmol/L) en mujeres, al menos en una ocasión, en el 11% de los pacientes con quetiapina en todos los ensayos incluidos los períodos de extensión abiertos. Para estos pacientes, la disminución máxima media de hemoglobina en cualquier momento fue de  $-1,50$  g/dL.
- (24) Estas reacciones a menudo suceden en condiciones de taquicardia, mareos, hipotensión ortostática y/o enfermedad cardíaca/respiratoria subyacente.
- (25) En base a los cambios, en todos los ensayos, desde valores basales hasta los potencialmente relevantes, clínicamente, en cualquier momento después del inicio del tratamiento. Los cambios en la  $T_4$  total,  $T_4$  libre,  $T_3$  total y  $T_3$  libre se definen como  $< 0,8 \times \text{LIN}$  (pmol/L) y cambio en la TSH es  $> 5$  mUI/L en cualquier momento.
- (26) En base al incremento en la frecuencia de vómitos en pacientes ancianos ( $\geq 65$  años de edad).

- (27) Cambio en los neutrófilos desde  $\geq 1,5 \times 10^9/L$  en el momento basal hasta  $< 0,5 \times 10^9/L$  en cualquier momento durante el tratamiento.
- (28) Basado en los cambios desde el valor basal normal hasta un valor potencialmente importante desde el punto de vista clínico en cualquier momento postbasal en todos los ensayos. Los cambios en los eosinófilos se definen como  $> 1 \times 10^9$  células/L en cualquier momento.
- (29) Basado en los cambios desde el valor basal normal hasta un valor potencialmente importante desde el punto de vista clínico en cualquier momento postbasal en todos los ensayos. Los cambios en los glóbulos blancos se definen como  $\leq 3 \times 10^9$  células/L en cualquier momento.
- (30) Basado en informes de acontecimientos adversos del síndrome metabólico de todos los ensayos clínicos con quetiapina.
- (31) En algunos pacientes, se observó en estudios clínicos un empeoramiento de más de uno de los factores metabólicos de peso, glucosa en sangre y lípidos (ver sección 4.4).
- (32) Ver sección 4.6.
- (33) Puede ocurrir al inicio del tratamiento y está asociado con hipotensión y/o síncope. Frecuencia basada en las notificaciones de reacciones adversas de bradicardia y sucesos relacionados en todos los ensayos clínicos de quetiapina.

Con el uso de neurolépticos se han notificado casos de prolongación del intervalo QT, arritmia ventricular, muerte súbita inexplicada, paro cardíaco y torsades de pointes, que se consideran efectos de clase (ver sección 4.4).

#### Niños y adolescentes (de 10 a 17 años de edad)

Las mismas reacciones adversas descritas anteriormente para adultos deben ser consideradas para niños y adolescentes. La siguiente tabla resume las reacciones adversas que tienen lugar con una mayor frecuencia en niños y adolescentes (de 10 a 17 años de edad) en comparación con la población adulta o reacciones adversas que no han sido identificadas en la población adulta.

Las frecuencias de las reacciones adversas se clasifican de la siguiente forma: Muy frecuentes ( $> 1/10$ ) y frecuentes ( $> 1/100$ a $< 1/10$ )	
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Muy frecuentes	Aumento del apetito
<b>Exploraciones complementarias</b>	
Muy frecuentes	Aumento de prolactina <sup>1</sup> , aumentos de la presión arterial <sup>2</sup>
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Muy frecuentes	Síntomas extrapiramidales <sup>3</sup>
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Frecuentes	Irritabilidad <sup>4</sup>

- (1) Niveles de prolactina (pacientes  $< 18$  años de edad):  $> 20 \mu\text{g/L}$  ( $> 869,56 \text{ pmol/L}$ ) en varones;  $> 26 \mu\text{g/L}$  ( $> 1130,428 \text{ pmol/L}$ ) en mujeres en cualquier momento. Menos de un 1% de los pacientes experimentó un aumento de prolactina hasta un nivel  $> 100 \mu\text{g/L}$ .
- (2) Basado en los cambios que se producen por encima de los umbrales clínicamente significativos (adaptado a partir de los criterios de los Institutos Nacionales de Salud) o aumentos  $> 20 \text{ mmHg}$  para presión arterial sistólica o  $> 10 \text{ mmHg}$  para presión arterial diastólica en cualquier momento en dos ensayos en fase aguda (3-6 semanas), controlados con placebo, en niños y adolescentes.
- (3) Ver sección 5.1

- (4) Nota: La frecuencia es consistente con la observada en adultos, pero la irritabilidad puede estar asociada a implicaciones clínicas diferentes en niños y adolescentes en comparación con adultos.

#### **4.9. Sobredosis**

En general, los signos y síntomas notificados fueron los resultantes de una exageración de los efectos farmacológicos conocidos de la sustancia, es decir, adormecimiento y sedación, taquicardia e hipotensión.

Se han notificado casos de muerte en ensayos clínicos tras una sobredosis aguda de 13,6 gramos, y durante la post-comercialización con dosis de tan sólo 6 gramos de quetiapina sola. Sin embargo, también se ha notificado supervivencia tras sobredosis aguda de hasta 30 gramos. En la experiencia post-comercialización, se han producido notificaciones de sobredosis con quetiapina sola que causaron fallecimiento o coma.

Adicionalmente, se han notificado los siguientes acontecimientos en el marco de la sobredosis en monoterapia con quetiapina: prolongación del QT, convulsiones, estado epiléptico, rhabdomiólisis, depresión respiratoria, retención urinaria, confusión, delirio y/o agitación.

Los pacientes con enfermedad cardiovascular grave preexistente pueden presentar un mayor riesgo de sufrir los efectos de una sobredosis (ver sección 4.4).

##### Tratamiento de la sobredosis

No existe un antídoto específico para quetiapina. En casos de signos graves, se deberá considerar la posible implicación de varios fármacos, recomendándose procedimientos de cuidados intensivos incluyendo el establecimiento y mantenimiento de una vía aérea abierta que asegure la oxigenación y ventilación adecuadas y la monitorización y apoyo del sistema cardiovascular. Si bien no se ha investigado la prevención de la absorción en la sobredosis, el lavado gástrico puede estar indicado en intoxicaciones graves y si fuera posible realizarlo en una hora tras la ingestión. Se debe considerar la administración de carbón activado.

En casos de sobredosis de quetiapina, debe tratarse la hipotensión resistente con las medidas apropiadas, tales como fluidos intravenosos y/o agentes simpaticomiméticos. Deben evitarse la epinefrina y dopamina, ya que la estimulación beta puede empeorar la hipotensión en el marco de un bloqueo alfa inducido por quetiapina.

Se deberá mantener una estrecha supervisión y monitorización médica hasta la recuperación del paciente.

## **5.- PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Antipsicóticos.

Código ATC: N05A H04

#### ***Mecanismo de acción:***

Quetiapina es un agente antipsicótico atípico.

Quetiapina y el metabolito plasmático humano activo, norquetiapina interaccionan con un amplio rango de receptores de neurotransmisión. Quetiapina y norquetiapina muestran afinidad por los receptores cerebrales de serotonina (5HT<sub>2</sub>) y los receptores D<sub>1</sub> y D<sub>2</sub> de la dopamina. Es esta combinación del antagonismo del receptor con una mayor selectividad para 5HT<sub>2</sub> relativa a



los receptores de la dopamina D<sub>2</sub> contribuye a las propiedades antipsicóticas clínicas y a la baja incidencia de efectos secundarios extrapiramidales (SEP) de quetiapina en comparación con los antipsicóticos típicos. Además, norquetiapina presenta una alta afinidad por el transportador de norepinefrina (TNE). Quetiapina y norquetiapina también muestran una elevada afinidad por los receptores  $\alpha$ -1 adrenérgicos e histaminérgicos y una baja afinidad por los  $\alpha$ -2 adrenérgicos y 5HT<sub>1A</sub> de la serotonina. Quetiapina no posee una afinidad apreciable por los receptores muscarin-colinérgicos o benzodiazepínicos.

***Efectos farmacodinámicos:***

Quetiapina es activa en los tests de actividad antipsicótica, tales como evitación condicionada. También bloquea la acción de los agonistas de dopamina, determinada bien por el comportamiento o electrofisiológicamente, y eleva las concentraciones del metabolito de dopamina, un índice neuroquímico de bloqueo del receptor D<sub>2</sub>.

En los tests pre-clínicos predictivos de SEP, quetiapina no es similar a los antipsicóticos típicos y posee un perfil atípico. Quetiapina no produce supersensibilidad al receptor D<sub>2</sub> de dopamina tras la administración crónica. Quetiapina solamente origina una catalepsia ligera a dosis efectivas de bloqueo del receptor D<sub>2</sub> de dopamina e, igualmente, después de la administración crónica, demuestra selectividad por el sistema límbico produciendo un bloqueo de despolarización de las neuronas mesolímbicas, pero no de las nigrostriatales que contienen dopamina. Quetiapina muestra una carga distónica mínima en los monos *Cebus* sensibilizados a haloperidol o no tratados con el fármaco tras la administración aguda y crónica (ver sección 4.8).

***Eficacia clínica:***

***Esquizofrenia***

En tres ensayos clínicos controlados con placebo, en pacientes con esquizofrenia, que emplearon dosis variables de quetiapina, no se produjeron diferencias entre los grupos tratados con quetiapina o con placebo en cuanto a la incidencia de SEP o uso concomitante de anticolinérgicos. Un ensayo controlado con placebo que evaluó dosis fijas de quetiapina en el rango de 75 a 750 mg/día no puso de manifiesto un aumento en los SEP o en el empleo concomitante de anticolinérgicos. No se ha verificado en ensayos clínicos ciegos la eficacia a largo plazo de quetiapina en la prevención de las recaídas de la esquizofrenia. En ensayos abiertos, en pacientes con esquizofrenia, quetiapina fue efectiva en el mantenimiento de la mejoría clínica durante la terapia de continuación en pacientes que mostraron una respuesta al tratamiento inicial, lo que sugiere una eficacia a largo plazo.

***Trastorno bipolar***

En cuatro ensayos clínicos controlados, que evaluaron dosis de quetiapina de hasta 800 mg/día para el tratamiento de los episodios maníacos moderados a graves, dos de ellos en monoterapia y los otros dos como tratamiento en combinación con litio o divalproex, no se produjeron diferencias en la incidencia de SEP o uso concomitante de anticolinérgicos entre los grupos de tratamiento con quetiapina y placebo.

En el tratamiento de los episodios maníacos moderados a graves, quetiapina demostró una eficacia superior a placebo en la reducción de los síntomas maníacos a las 3 y 12 semanas en dos ensayos en monoterapia. No existen datos procedentes de estudios a largo plazo para demostrar la efectividad de quetiapina en la prevención de posteriores episodios maníacos o depresivos. Los datos de quetiapina en combinación con divalproex o litio en los episodios maníacos agudos moderados a graves a las 3 y 6 semanas son limitados; sin embargo, el tratamiento en combinación fue bien tolerado. Los datos mostraron un efecto aditivo a la semana 3. Un segundo estudio no demostró un efecto aditivo a la semana 6.

La media de la mediana de la dosis de quetiapina en la última semana en pacientes que respondieron al tratamiento fue de aproximadamente 600 mg/día y aproximadamente el 85% de los pacientes que respondieron al tratamiento fueron tratados en el rango de dosis de 400 a 800 mg/día.

En 4 ensayos clínicos con una duración de 8 semanas en pacientes con episodios depresivos moderados a graves en el trastorno bipolar I o bipolar II, quetiapina 300 mg y 600 mg fue significativamente superior al tratamiento de pacientes con placebo en cuanto a las medidas pertinentes de los resultados: mejoría media en la MADRS y en la respuesta definida como al menos una mejoría del 50% en la puntuación total de la MADRS desde los valores iniciales. No hubo diferencia en la magnitud del efecto entre los pacientes que recibieron 300 mg de quetiapina y los que recibieron la dosis de 600 mg.

En la fase de continuación en dos de estos estudios, se demostró que el tratamiento a largo plazo de los pacientes que respondieron al tratamiento con quetiapina 300 o 600 mg, fue eficaz en comparación al tratamiento con placebo con respecto a los síntomas depresivos, pero no con respecto a los síntomas maníacos.

En dos estudios de prevención de recurrencia que evaluaron quetiapina en combinación con estabilizadores del estado de ánimo, en pacientes con episodios maníacos, depresivos o de estados de ánimo mixtos, la combinación con quetiapina fue superior a la monoterapia con estabilizadores del estado de ánimo en el aumento del tiempo hasta la recurrencia de cualquier acontecimiento del estado de ánimo (maníaco, mixto o depresivo). Quetiapina se administró dos veces al día, en total, 400 mg a 800 mg al día como tratamiento en combinación con litio o valproato.

En un estudio a largo plazo (hasta 2 años de tratamiento) que evaluó la prevención de la recurrencia en pacientes con episodios del estado de ánimo maníacos, depresivos o mixtos, quetiapina fue superior a placebo en el aumento del tiempo hasta la recurrencia de cualquier acontecimiento del estado de ánimo (maníaco, mixto o depresivo), en pacientes con trastorno bipolar I. El número de pacientes con un acontecimiento del estado de ánimo fue de 91 (22,5%) en el grupo de quetiapina, 208 (51,5%) en el grupo de placebo y 95 (26,1%) en el grupo de tratamiento con litio, respectivamente. En los pacientes que respondieron a quetiapina, cuando se compara el tratamiento continuado con quetiapina con el cambio de tratamiento a litio, los resultados indicaron que un cambio al tratamiento con litio no parece estar asociado con un aumento del tiempo hasta la recurrencia de un acontecimiento del estado de ánimo.

Los ensayos clínicos han demostrado que quetiapina es efectivo en esquizofrenia y manía cuando se administra dos veces al día, aunque quetiapina posee una vida media farmacocinética de aproximadamente 7 horas. Esto está además avalado por los datos de un estudio de tomografía de emisión de positrones (PET), en el cual se identificó que, para quetiapina, la ocupación del receptor 5HT<sub>2</sub> y D<sub>2</sub> se mantiene durante un periodo de hasta 12 horas. No se han evaluado la seguridad y eficacia de dosis superiores a 800 mg/día.

### ***Seguridad clínica:***

En ensayos clínicos, a corto plazo, controlados con placebo en esquizofrenia y manía bipolar la incidencia global de síntomas extrapiramidales fue similar a la de placebo (esquizofrenia: 7,8% para quetiapina y 8,0% para placebo; manía bipolar: 11,2% para quetiapina y 11,4% para placebo). Se observaron tasas más altas de síntomas extrapiramidales en pacientes tratados con quetiapina en comparación con los tratados con placebo en los ensayos clínicos controlados con placebo, a corto plazo, en el TDM y depresión bipolar. En los ensayos controlados con placebo, a corto plazo, en depresión bipolar, la incidencia global de síntomas extrapiramidales fue del

8,9% para quetiapina en comparación con el 3,8% para placebo. En los ensayos clínicos, a corto plazo, controlados con placebo en monoterapia, en el trastorno depresivo mayor, la incidencia global de síntomas extrapiramidales fue del 5,4% para quetiapina liberación prolongada y del 3,2% para placebo. En un ensayo a corto plazo, controlado con placebo en monoterapia, en pacientes de edad avanzada con trastorno depresivo mayor, la incidencia global de síntomas extrapiramidales fue del 9,0% para quetiapina liberación prolongada y del 2,3% para placebo. Tanto en depresión bipolar como en el TDM, la incidencia de los acontecimientos adversos individuales (por ejemplo, acatisia, trastorno extrapiramidal, temblor, discinesia, distonía, inquietud, contracciones musculares involuntarias, hiperactividad psicomotora y rigidez muscular) fueron generalmente bajas y no superó el 4% en ningún grupo de tratamiento.

En los estudios a corto plazo, controlados con placebo, con dosis fijas (50 mg/día a 800 mg/día) (oscilando desde 3 a 8 semanas), el aumento medio de peso en los pacientes tratados con quetiapina osciló desde 0,8 kg para la dosis diaria de 50 mg hasta 1,4 kg para la dosis diaria de 600 mg (con un aumento inferior para la dosis diaria de 800 mg), en comparación con 0,2 kg en los pacientes tratados con placebo. El porcentaje de pacientes tratados con quetiapina que aumentaron  $\geq 7\%$  del peso corporal osciló desde el 5,3% para la dosis diaria de 50 mg hasta el 15,5% para la dosis diaria de 400 mg (con un aumento inferior para las dosis diarias de 600 y 800 mg), en comparación con el 3,7% en los pacientes tratados con placebo.

Los ensayos a largo plazo de prevención de recaídas tuvieron un período abierto (oscilando desde 4 hasta 36 semanas) durante el cual los pacientes fueron tratados con quetiapina, seguido por un período de retirada aleatorizado durante el cual los pacientes fueron aleatorizados a quetiapina o placebo. En los pacientes que fueron aleatorizados a quetiapina, el aumento medio de peso durante el período abierto fue de 2,56 kg, y para la semana 48 del período aleatorizado, el aumento medio de peso fue de 3,22 kg, en comparación con los valores basales en el período abierto. En los pacientes que fueron aleatorizados a placebo, el aumento medio de peso durante el período abierto fue de 2,39 kg, y para la semana 48 del período aleatorizado, el aumento medio de peso fue de 0,89 kg, en comparación con los valores basales en el período abierto.

En estudios controlados con placebo en pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia, la incidencia de acontecimientos adversos cerebrovasculares por 100 pacientes-año no fue mayor en pacientes tratados con quetiapina que en pacientes tratados con placebo.

En todos los ensayos, a corto plazo, controlados con placebo en monoterapia, en pacientes con un recuento basal de neutrófilos  $\geq 1,5 \times 10^9/L$ , la incidencia de tener al menos un cambio en el recuento de neutrófilos a  $< 1,5 \times 10^9/L$ , fue de un 1,9% en pacientes tratados con quetiapina en comparación con un 1,3% en pacientes tratados con placebo. La incidencia de cambios a  $> 0,5 - < 1,0 \times 10^9/L$  fue la misma (0,2%) en pacientes tratados con quetiapina que en pacientes tratados con placebo. En todos los ensayos clínicos (controlados con placebo, abiertos, con comparador activo) en pacientes con un recuento basal de neutrófilos  $\geq 1,5 \times 10^9/L$ , la incidencia de tener al menos un cambio en el recuento de neutrófilos a  $< 1,5 \times 10^9/L$  fue de un 2,9% y a  $< 0,5 \times 10^9/L$  fue de un 0,21% en pacientes tratados con quetiapina.

El tratamiento con quetiapina se asoció a descensos relacionados con la dosis, de los niveles de hormonas tiroideas. La incidencia de cambios en TSH fue del 3,2% para quetiapina frente al 2,7% para placebo. La incidencia de cambios recíprocos, potencialmente significativos desde el punto de vista clínico, de ambas T3 o T4 y TSH fue rara en estos ensayos, y los cambios observados en los niveles de hormonas tiroideas no se asociaron a hipotiroidismo clínicamente sintomático. La reducción en T4 total y libre fue máxima en el plazo de las primeras seis semanas del tratamiento con quetiapina, sin que se produjera una reducción adicional durante el tratamiento a largo plazo. En aproximadamente 2/3 de todos los casos, el cese del tratamiento

con quetiapina se asoció a una reversión de los efectos sobre T4 total y libre, independientemente de la duración del tratamiento.

#### Cataratas/Opacidad del cristalino

En un ensayo clínico para evaluar el potencial de inducción de cataratas de quetiapina (200-800 mg/día) frente a risperidona (2-8 mg) en pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo, el porcentaje de pacientes con aumento en el grado de opacidad del cristalino no fue superior en quetiapina (4%) en comparación con risperidona (10%), para pacientes con al menos 21 meses de exposición.

#### Niños y adolescentes (de 10 a 17 años de edad)

Se estudió la eficacia y seguridad de quetiapina en un estudio controlado con placebo de 3 semanas de duración para el tratamiento de la manía (n = 284 pacientes de los EE.UU., de entre 10-17 años de edad). Alrededor del 45% de la población de pacientes tenía un diagnóstico adicional de TDAH (Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad). Además, se llevó a cabo un estudio controlado con placebo de 6 semanas de duración para el tratamiento de la esquizofrenia (n = 222 pacientes, con edades entre 13-17 años). En ambos estudios, se excluyeron los pacientes con falta de respuesta conocida a quetiapina. El tratamiento con quetiapina se inició con 50 mg/día y en el día 2, se aumentó a 100 mg/día; posteriormente la dosis fue titulada a una dosis objetivo (manía 400-600 mg/día; esquizofrenia 400-800 mg/día) utilizando incrementos de 100 mg/día administrados dos o tres veces al día.

En el estudio de manía, la diferencia en el cambio medio de MC (mínimos cuadrados) desde los valores basales en la puntuación total de la YMRS (activo menos placebo) fue -5,21 para 400 mg/día de quetiapina y -6,56 para 600 mg/día de quetiapina. Las tasas de los que respondieron (mejoría en la YMRS  $\geq$  50%) fueron del 64% para 400 mg/día de quetiapina, del 58% para 600 mg/día y del 37% en el brazo de placebo.

En el estudio de esquizofrenia, la diferencia en el cambio medio de MC (mínimos cuadrados) desde los valores basales en la puntuación total de la PANSS (activo menos placebo) fue -8,16 para 400 mg/día de quetiapina y -9,29 para 800 mg/día de quetiapina. Ni la dosis baja (400 mg/día) ni el régimen de dosis alta (800 mg/día) de quetiapina fue superior a placebo con respecto al porcentaje de pacientes que consiguieron respuesta, definida como una reducción del  $\geq$  30% desde los valores basales en la puntuación total de la PANSS. Tanto en la manía como en la esquizofrenia, las dosis más altas tuvieron por resultado tasas de respuesta numéricamente más bajas.

No se disponen de datos sobre el mantenimiento del efecto o la prevención de la recurrencia en este grupo de edad.

Una extensión de tratamiento abierto de 26 semanas de los ensayos en fase aguda (n = 380 pacientes), con quetiapina dosificado de forma flexible a 400-800 mg/día, proporcionó datos adicionales de seguridad. Se notificaron aumentos de la presión arterial en niños y adolescentes y se notificaron aumento del apetito, síntomas extrapiramidales y elevaciones de la prolactina sérica con mayor frecuencia en niños y adolescentes que en pacientes adultos (ver secciones 4.4 y 4.8).

#### Síntomas Extrapiramidales

En un ensayo, controlado con placebo, en monoterapia a corto plazo, en pacientes adolescentes (13-17 años de edad) con esquizofrenia, la incidencia global de síntomas extrapiramidales fue del 12,9% para quetiapina y del 5,3% para placebo, aunque la incidencia de los acontecimientos adversos individuales (por ejemplo, acatisia, temblor, trastorno extrapiramidal, hipocinesia, inquietud, hiperactividad psicomotora, rigidez muscular, discinesia) no superó el 4,1% en ningún grupo de tratamiento. En un ensayo, controlado con placebo, en monoterapia a corto plazo, en pacientes niños y adolescentes (10-17 años de edad) con trastorno bipolar, la incidencia global

de síntomas extrapiramidales fue del 3,6% para quetiapina y del 1,1% para placebo. En un estudio abierto a largo plazo en esquizofrenia y manía bipolar, la incidencia global de SEP emergentes del tratamiento fue del 10%.

#### Aumento de peso

En los ensayos clínicos a corto plazo en pacientes pediátricos (10-17 años de edad), el 17% de los pacientes tratados con quetiapina y el 2,5% de los pacientes tratados con placebo tuvieron un aumento del  $\geq 7\%$  de su peso corporal. Al ajustar teniendo en cuenta el crecimiento normal a largo plazo, se utilizó un aumento de al menos 0,5 desviaciones estándar a partir de los valores basales en el Índice de Masa Corporal (IMC) como medida de un cambio clínicamente significativo; el 18,3% de los pacientes que fueron tratados con quetiapina durante al menos 26 semanas cumplieron este criterio.

#### Suicidio/pensamientos suicidas o empeoramiento clínico

En los ensayos clínicos, controlados con placebo, a corto plazo en pacientes pediátricos con esquizofrenia, la incidencia de acontecimientos relacionados con el suicidio fue del 1,4% (2/147) para quetiapina y del 1,3% (1/75) para placebo, en pacientes  $< 18$  años de edad. En los ensayos a corto plazo, controlados con placebo, en pacientes pediátricos con manía bipolar, la incidencia de acontecimientos relacionados con el suicidio fue del 1,0% (2/193) para quetiapina y del 0% (0/90) para placebo en pacientes  $< 18$  años de edad.

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

#### Absorción

Quetiapina tras su administración oral se absorbe bien y se metaboliza extensamente. La biodisponibilidad de quetiapina no está significativamente afectada por la administración con alimentos. Las concentraciones molares máximas en estado de equilibrio del metabolito activo norquetiapina son el 35% de las observadas para quetiapina. La farmacocinética de quetiapina y de norquetiapina es lineal en el rango posológico aprobado.

#### Distribución

Quetiapina se une en un 83% aproximadamente a las proteínas plasmáticas.

#### Metabolismo

Quetiapina se metaboliza extensamente en el hígado, representando el compuesto original menos del 5% del material relacionado con el fármaco sin alterar en orina o heces tras la administración de quetiapina radiomarcada. Las investigaciones *in vitro* establecieron que CYP3A4 es el enzima principal responsable del metabolismo de quetiapina mediado por el citocromo P450. Norquetiapina se forma y elimina principalmente a través de CYP3A4.

Aproximadamente el 73% de la radiactividad se excreta en orina y el 21% en heces.

Se detectó que quetiapina y varios de sus metabolitos (incluyendo norquetiapina) son inhibidores débiles de las actividades *in vitro* de los citocromos humanos P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4. Se observa la inhibición *in vitro* de CYP solo a concentraciones de aproximadamente 5 a 50 veces mayores que las observadas en un rango de dosis en humanos de 300 a 800 mg/día. En base a estos resultados *in vitro*, no es probable que la co-administración de quetiapina con otros fármacos dé como resultado una inhibición clínicamente significativa del metabolismo de otro fármaco mediado por el citocromo P450. A partir de los estudios en animales, parece que quetiapina puede inducir enzimas del citocromo P450. Sin embargo, en un estudio específico de interacción en pacientes psicóticos, no se observó aumento en la actividad del citocromo P450 tras la administración de quetiapina.

### Eliminación

Las vidas medias de eliminación de quetiapina y norquetiapina son de aproximadamente 7 y 12 horas, respectivamente. La fracción de dosis molar promedio de quetiapina libre y del metabolito plasmático humano activo norquetiapina se excreta en la orina en una cantidad <5%.

### **Poblaciones especiales**

#### Género

La cinética de quetiapina no difiere entre varones y mujeres.

#### Pacientes de edad avanzada

El aclaramiento medio de quetiapina en los ancianos es de aproximadamente un 30 a un 50% inferior que el observado en adultos de 18 a 65 años de edad.

#### Alteración renal

El aclaramiento plasmático medio de quetiapina se redujo en aproximadamente un 25% en sujetos con alteración renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), pero los valores individuales de aclaramiento se encuentran dentro del rango para sujetos normales.

#### Alteración hepática

El aclaramiento plasmático medio de quetiapina se reduce en aproximadamente un 25% en personas con alteración hepática conocida (cirrosis alcohólica estable). Ya que quetiapina se metaboliza extensamente en el hígado, se esperan niveles plasmáticos elevados en la población con alteración hepática. Pueden ser necesarios unos ajustes en la dosis en estos pacientes (ver sección 4.2).

#### Niños y adolescentes (de 10 a 17 años de edad)

Se tomaron muestras para obtener datos farmacocinéticos en 9 niños de entre 10-12 años de edad y en 12 adolescentes, que estaban en tratamiento estable con 400 mg de quetiapina dos veces al día. En estado estacionario, los niveles plasmáticos con la dosis normalizada del compuesto original, quetiapina, en niños y adolescentes (10-17 años de edad) fueron en general similares a los de los adultos, aunque la C<sub>max</sub> en los niños estuvo en el extremo superior del rango observado en los adultos. El AUC y la C<sub>max</sub> para el metabolito activo, norquetiapina, fueron más altos, aproximadamente el 62% y 49% en niños (10-12 años), respectivamente y el 28% y 14% en adolescentes (13- 17 años), respectivamente, en comparación con los adultos.

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

No hubo evidencia de genotoxicidad en una serie de estudios de genotoxicidad “in vitro” e “in vivo”. En animales de laboratorio a un nivel de exposición clínicamente relevante, se observaron las siguientes desviaciones, las cuales no se han confirmado aún en la investigación clínica a largo plazo:

En ratas, se ha observado deposición de pigmento en la glándula tiroides; en monos *Cynomolgus*, se han observado hipertrofia de las células foliculares del tiroides, un descenso en los niveles T<sub>3</sub> plasmáticos, disminución de la concentración de hemoglobina y un descenso en el recuento de glóbulos rojos y blancos y en perros, opacidad de los cristalinus y cataratas (ver sección 5.1).

Teniendo en cuenta estos hallazgos, los beneficios del tratamiento con quetiapina necesitan ser sopesados frente a los riesgos de seguridad para el paciente.

## **6.- DATOS FARMACÉUTICOS**



## 6.1. Lista de excipientes

### Quetiapina Zentiva 25 mg comprimidos recubiertos con película:

<i>Núcleo del comprimido:</i>	<i>Recubrimiento:</i>
Hidrogenofosfato de calcio anhidro	Hipromelosa
Lactosa monohidrato	Dióxido de titanio (E171)
Celulosa microcristalina	Macrogol 400
Almidón glicolato de sodio (Tipo A)	Óxido de hierro amarillo (E172)
Povidona	Óxido de hierro rojo (E172)
Estearato de magnesio	

### Quetiapina Zentiva 100 mg comprimidos recubiertos con película:

<i>Núcleo del comprimido:</i>	<i>Recubrimiento:</i>
Hidrogenofosfato de calcio anhidro	Hipromelosa
Lactosa monohidrato	Dióxido de titanio (E171)
Celulosa microcristalina	Macrogol 400
Almidón glicolato de sodio Tipo A	Óxido de hierro amarillo (E172)
Povidona	
Estearato de magnesio	

### Quetiapina Zentiva 200 mg comprimidos recubiertos con película:

<i>Núcleo del comprimido:</i>	<i>Recubrimiento:</i>
Hidrogenofosfato de calcio anhidro	Hipromelosa
Lactosa monohidrato	Dióxido de titanio (E171)
Celulosa microcristalina	Macrogol 400
Almidón glicolato de sodio Tipo A	
Povidona	
Estearato de magnesio	

### Quetiapina Zentiva 300 mg comprimidos recubiertos con película:

<i>Núcleo del comprimido:</i>	<i>Recubrimiento:</i>
Hidrogenofosfato de calcio anhidro	Hipromelosa
Lactosa monohidrato	Dióxido de titanio (E171)
Celulosa microcristalina	Macrogol 400
Almidón glicolato de sodio Tipo A	
Povidona	
Estearato de magnesio	

## 6.2. Incompatibilidades

No procede.

## 6.3. Período de validez

4 años.

## 6.4. Precauciones especiales de conservación



No requiere condiciones especiales de conservación

## **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Blister de PVC/PE/PVDC/aluminio  
Frasco de HDPE

### Tamaños de envase:

#### Quetiapina Zentiva 25 mg comprimidos recubiertos con película

1, 3, 6, 10, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98, 100, 120, 180, 240 comprimidos (envase blister).  
30x1, 100x1 comprimidos (blister monodosis).  
60, 100, comprimidos (frasco de HDPE).

#### Quetiapina Zentiva 100 mg comprimidos recubiertos con película

1, 3, 6, 10, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98, 100, 120, 180, 240 comprimidos (envase blister).  
30x1, 50x1, 100x1 comprimidos (blister monodosis).  
60, 100 comprimidos (frasco de HDPE).

#### Quetiapina Zentiva 200 mg comprimidos recubiertos con película

1, 3, 6, 10, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98, 100, 120, 180, 240 comprimidos (envase blister).  
30x1, 50x1, 100x1 comprimidos (blister monodosis).  
60, 100 comprimidos (frasco de HDPE).

#### Quetiapina Zentiva 300 mg comprimidos recubiertos con película

1, 3, 6, 10, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98, 100, 120, 180, 240 comprimidos (envase blister).  
30x1, 50x1, 100x1 comprimidos (blister monodosis).  
60, 100 comprimidos (frasco de HDPE).

#### Quetiapina Zentiva material de partida

1 blister con 6 comprimidos de Quetiapina Zentiva 25 mg comprimidos recubiertos con película.  
1 blister con 5 comprimidos de Quetiapina Zentiva 100 mg comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6. Precauciones especiales de eliminación del medicamento**

Sin requisitos especiales.

## **7.- TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Zentiva, k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Praga 10  
República Checa

## **8.- NÚMEROS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACION**

Quetiapina Zentiva 25 mg: 69.717  
Quetiapina Zentiva 100 mg: 69.718  
Quetiapina Zentiva 200 mg: 69.719  
Quetiapina Zentiva 300 mg: 69.720

**9.- FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: Abril 2008

**10.- FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Marzo 2013