

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

*Quetiapina Sandoz 25 mg:*

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

Excipiente con efecto conocido

Un comprimido contiene 1 mg de lactosa monohidrato.

*Quetiapina Sandoz 100 mg:*

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

Excipiente con efecto conocido

Un comprimido contiene 4 mg de lactosa monohidrato.

*Quetiapina Sandoz 200 mg:*

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

Excipiente con efecto conocido

Un comprimido contiene 8 mg de lactosa monohidrato.

*Quetiapina Sandoz 300 mg:*

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

Excipiente con efecto conocido

Un comprimido contiene 12 mg de lactosa monohidrato.

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

*Quetiapina Sandoz 25 mg:*

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

*Quetiapina Sandoz 100 mg:*

Comprimidos recubiertos con película de color amarillo, redondos y biconvexos con una ranura para fraccionar en una cara \*.

*Quetiapina Sandoz 200 mg:*

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

*Quetiapina Sandoz 300 mg:*

Comprimidos recubiertos con película de color blanco, con forma de cápsula, con una ranura para fraccionar en una cara\*.

\* El comprimido se puede dividir en mitades iguales.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Quetiapina está indicado para el tratamiento:

- de la esquizofrenia
- del tratamiento del trastorno bipolar:
  - para el tratamiento de los episodios maníacos de moderados a graves en el trastorno bipolar,
  - para el tratamiento de los episodios depresivos mayores en el trastorno bipolar,
  - prevención de la recurrencia en pacientes con trastorno bipolar, en pacientes cuyo episodio maníaco o depresivo ha respondido al tratamiento con quetiapina.

### 4.2 Posología y forma de administración

#### Adultos

*Para el tratamiento de la esquizofrenia:*

Los comprimidos de quetiapina deben ser administrados dos veces al día, con o sin alimentos. 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 ajustará a la dosis efectiva usual de 300 a 450 mg de quetiapina /día. Dependiendo de la respuesta clínica y tolerancia de cada paciente, la dosis se puede ajustar dentro del rango de 150 a 750 mg de quetiapina/día.

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

Los comprimidos de quetiapina deben ser administrados dos veces al día, con o sin alimentos.

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 se deben realizar mediante incrementos no superiores a 200 mg/día. La dosis se puede ajustar dependiendo de la respuesta clínica y tolerancia de cada paciente dentro del rango de 200 a 800 mg/día. La dosis efectiva usual está en el rango de 400 a 800 mg/día.

*Para el tratamiento de los episodios depresivos en el trastorno bipolar*

Los comprimidos de quetiapina deben ser administrados al acostarse una vez al día, con o sin alimentos. La dosis total diaria 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 se pueden beneficiar de una dosis de 600 mg. Las dosis superiores a 300 mg deben ser iniciadas por médicos con experiencia 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 los episodios maníacos, mixtos o depresivos en el trastorno bipolar, los pacientes que han respondido a quetiapina en el tratamiento agudo del trastorno bipolar deben continuar con quetiapina a la misma dosis. La dosis de quetiapina puede ser ajustada dependiendo de la respuesta clínica y tolerancia de cada paciente dentro del rango de dosis de 300 mg a 800 mg/día administrada dos veces al día. Es importante que para el tratamiento de mantenimiento se utilice la dosis efectiva más baja.

### Pacientes de edad avanzada

Como con otros antipsicóticos, quetiapina se deberá emplear con precaución en pacientes de edad avanzada, especialmente durante el periodo inicial de tratamiento. La velocidad de ajuste 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 tolerancia de cada paciente. El aclaramiento plasmático medio de quetiapina se redujo en un 30%-50% en pacientes de edad avanzada en comparación con pacientes más jóvenes.

No está recomendado su uso en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia (ver sección 4.4).

### Población pediátrica

Quetiapina no está recomendada para su uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad, debido a la falta de datos para apoyar 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.

### Pacientes con alteración renal

No se requiere ajuste posológico en pacientes con alteración renal.

### Pacientes con alteración hepática

Quetiapina se metaboliza extensamente por el hígado; por tanto, quetiapina se debe emplear con precaución en pacientes con alteración hepática conocida, especialmente durante el periodo inicial de tratamiento. Los pacientes con insuficiencia hepática deberán 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 tolerancia de cada paciente.

## **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes del medicamento.

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

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

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

Quetiapina no está recomendada para su uso en niños y adolescentes menores de 18 años, debido a la falta de datos para apoyar su uso en este grupo de edad. Los ensayos clínicos han mostrado que además del perfil de seguridad conocido en adultos (ver sección 4.8), algunos efectos adversos se han producido con una mayor frecuencia en niños y adolescentes que en adultos (aumento de apetito, aumento en la prolactina sérica y síntomas extrapiramidales) y también se identificó uno que no se había visto previamente en los estudios en adultos (aumento de la presión sanguínea). También se han observado alteraciones en la función tiroidea en niños y adolescentes.

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

En los estudios controlados con placebo con pacientes niños y adolescentes, se asoció quetiapina con una incidencia incrementada de síntomas extrapiramidales (EPS) comparado con placebo en pacientes tratados de esquizofrenia y trastorno bipolar (ver sección 4.8).

### Suicidio/pensamientos de suicidio o empeoramiento clínico

La depresión en el trastorno bipolar se asocia con un aumento del riesgo de pensamientos de suicidio, 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. Es común en la práctica clínica que el riesgo de suicidio pueda aumentar en las fases iniciales de la recuperación.

En estudios clínicos 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 de edad que fueron tratados con quetiapina en comparación con los tratados con placebo (3,0% frente a 0%, respectivamente)

Además, los médicos deberían considerar el riesgo potencial de eventos relacionados con el suicidio tras la interrupción brusca del tratamiento con quetiapina, debido a los factores de riesgo conocidos para las enfermedades tratadas.

### Somnolencia

El tratamiento con quetiapina se ha asociado con somnolencia y síntomas relacionados, tales como sedación (ver sección 4.8). En los ensayos clínicos para el tratamiento de pacientes con depresión bipolar, la somnolencia se producía normalmente dentro de los primeros 3 días de tratamiento y fue predominantemente de intensidad suave a moderada. Los pacientes con depresión bipolar que experimentan somnolencia de intensidad grave pueden requerir un seguimiento más frecuente durante un mínimo de dos semanas desde el comienzo de la somnolencia, o hasta que los síntomas mejoren y pueda considerarse una interrupción del tratamiento.

### Cardiovascular

Quetiapina se debe emplear 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. Si esto ocurre, se debe considerar una reducción de la dosis o un ajuste gradual. Se debe considerar un ajuste más lento 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. 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 un aumento de incidencia de los síntomas extrapiramidales (EPS) en comparación con placebo en pacientes tratados por episodios depresivos mayores en el trastorno bipolar (ver sección 4.8).

### 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 aparecer 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 creatina-fosfoquinasa. En tal caso, se interrumpirá el tratamiento con quetiapina y se administrará el tratamiento médico apropiado.

### Neutropenia grave

En los 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 en

los dos primeros meses tras el comienzo del tratamiento con quetiapina. No hubo una relación causal con la dosis. Durante la experiencia de 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 a los pacientes por la posible aparición de signos y síntomas de infección y se debe 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 inductor potente de enzimas hepáticas, tal como carbamazepina o fenitoína, disminuye sustancialmente las concentraciones plasmáticas de quetiapina. Esto 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 todo 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 aumento de peso en pacientes que han sido tratados con quetiapina, y deben ser supervisados realizándose un control clínico adecuado de acuerdo con las guías para el uso de antipsicóticos (ver secciones 4.8 y 5.1).

#### Hiper glucemia

Raramente se ha notificado hiper glucemia y/o desarrollo o exacerbación de diabetes ocasionalmente asociada con cetoacidosis o coma, incluyendo algunos casos mortales (ver sección 4.8). En algunos casos, se ha notificado un aumento previo del peso corporal que puede ser un factor predisponente. Se aconseja un control clínico adecuado de acuerdo con las guías para el uso de antipsicóticos. En pacientes tratados con cualquier medicamento antipsicótico incluida quetiapina, se deben observar los signos y síntomas de hiper glucemia, (tales como polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad); en los pacientes con diabetes mellitus o con factores de riesgo para la diabetes mellitus se debe controlar regularmente el empeoramiento del control de glucosa. Se debe controlar regularmente el peso.

#### Lípidos

Se han observado aumentos de triglicéridos, LDL y colesterol total, y disminución en colesterol HDL en ensayos clínicos con quetiapina (ver sección 4.8). Se deben controlar los aumentos de lípidos apropiadamente.

#### Riesgo metabólico

Dados los cambios observados en el peso, glucosa sanguínea (ver hiper glucemia) y lípidos observados en los ensayos clínicos, podría haber un posible empeoramiento del perfil del riesgo metabólico en pacientes individuales, que deberían controlarse de una manera clínicamente apropiada (ver sección 4.8).

#### Prolongación de QT

En los ensayos clínicos y cuando se utiliza de acuerdo a la información incluida en la Ficha Técnica, quetiapina no se asoció a un aumento persistente en los intervalos absolutos de QT. En post-autorización, se observó una prolongación del QT con quetiapina en dosis terapéuticas (ver sección 4.8) y en sobredosis (ver sección 4.9). Como con otros antipsicóticos, se debe tener precaución cuando se prescriba quetiapina en pacientes con enfermedad cardiovascular o antecedentes familiares de prolongación del QT. También se debe tener precaución cuando se prescriba quetiapina con medicamentos que se sabe aumentan el intervalo QT y antipsicóticos de forma concomitante, especialmente en pacientes de edad avanzada, en pacientes con síndrome congénito de QT largo, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, hipopotasemia o hipomagnesemia (ver sección 4.5).

#### Retirada

Se han descrito síntomas agudos de retirada como náuseas, dolor de cabeza, diarrea, vómitos, mareo, irritabilidad e insomnio tras el cese repentino de quetiapina. Es recomendable la retirada de una forma gradual en un periodo de al menos una a dos semanas (ver sección 4.8).

#### Pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia

No está aprobado el uso de quetiapina para el tratamiento de los pacientes con psicosis relacionada con demencia.

En ensayos clínicos controlados, aleatorizados con placebo se ha podido observar un aumento con algunos antipsicóticos atípicos, del riesgo en aproximadamente tres veces de reacciones adversas cerebrovasculares en la población con demencia. No se conoce el mecanismo debido al cual ocurre ese aumento del riesgo. No se puede excluir un aumento del riesgo para otros antipsicóticos u otras poblaciones de pacientes. Quetiapina se debe utilizar con precaución en pacientes con factores de riesgo de ictus.

En un metaanálisis de medicamentos antipsicóticos atípicos, se ha observado que los pacientes de edad avanzada con psicosis relacionadas con demencia tienen un aumento del riesgo de muerte en comparación con el placebo.

Sin embargo, en dos estudios de quetiapina controlados con placebo de 10 semanas de duración en la misma población de pacientes (n=710; edad media: 83 años; intervalo: 56-99 años) la incidencia de mortalidad en los pacientes tratados con quetiapina fue de 5,5% respecto a 3,2% en el grupo placebo. Los pacientes en estos estudios murieron debido a distintas causas que fueron consistentes con las esperadas para esta población. Estos datos no establecen una relación causal entre el tratamiento con quetiapina y la muerte en los pacientes de edad avanzada con demencia.

#### Disfagia

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

#### Tromboembolismo venoso (TEV)

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

#### Advertencia sobre excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

#### Información adicional

Los datos de quetiapina en combinación con valproato de sodio o litio en los episodios maníacos 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 de tratamiento.

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Teniendo en cuenta los efectos principales de quetiapina sobre el sistema nervioso central, quetiapina será empleado con precaución en combinación con otros medicamentos de acción central y alcohol.

Se recomienda precaución con el tratamiento concomitante de otros medicamentos que pueden prolongar el intervalo de QT, como por ejemplo, otros neurolépticos, antiarrítmicos de clase IA y III, halofantrina, levometadil acetato, mesoridazina, tioridazina, pimósido, sparfloxacino, gatifloxacino, moxifloxacino, dolansetrón mesilato, mefloquina, sertindol o cisaprida. Se recomienda precaución cuando risperidona se administra conjuntamente con otros medicamentos que pueden causar alteraciones electrolíticas, como por ejemplo, diuréticos tiazídicos (hipocaliemia), dado que pueden aumentar el riesgo de arritmias malignas.

El citocromo P450 (CYP) 3A4 es el enzima que es responsable principalmente 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 tomar quetiapina con zumo de pomelo.

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, por término medio, la exposición sistémica a quetiapina (determinada mediante el AUC) hasta una media del 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 en el aclaramiento de quetiapina de aproximadamente el 450%. 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 todo cambio en el inductor sea gradual y, si se requiere, sea reemplazado por un no inductor (por ejemplo, valproato de sodio) (ver sección 4.4).

La farmacocinética de quetiapina no se alteró significativamente por la coadministración 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 coadministración de los antipsicóticos risperidona o haloperidol. Sin embargo, el uso concomitante de quetiapina y tioridazina provocó un 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 de valproato de sodio y de quetiapina no se alteró de forma clínicamente relevante cuando se administraron simultáneamente.

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

Ha habido notificaciones de resultados falsos positivos en enzimoimmunoensayos para metadona y antidepresivos tricíclicos en pacientes que han tomado quetiapina. Se recomienda la confirmación de los resultados cuestionables de la detección por inmunoensayo mediante una técnica cromatográfica apropiada.

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

No se ha establecido la seguridad y eficacia de quetiapina durante el embarazo humano. No existen indicaciones de efectos teratogénicos en pruebas en animales, aunque no han sido examinados los posibles efectos sobre los ojos del feto. Por tanto, quetiapina solamente se debe utilizar durante el embarazo si los beneficios justifican los riesgos potenciales. Se han notificado síntomas de retirada en neonatos tras la administración de quetiapina durante el embarazo. Los neonatos expuestos a antipsicóticos (incluyendo quetiapina) durante el tercer trimestre de embarazo tienen riesgo de reacciones extrapiramidales y/o síntomas de retirada que pueden variar en cuanto a gravedad y duración. Se han notificado casos de agitación, hipertensión, hipotensión, temblores, somnolencia, distrés respiratorio o trastornos en la alimentación. Por lo tanto los neonatos deben ser controlados cuidadosamente.

Se desconoce el grado en el que quetiapina se excreta en la leche humana. En consecuencia, se deberá aconsejar a las mujeres que se encuentran en periodo de lactancia que eviten dicha lactancia durante el tratamiento con quetiapina.

#### 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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 máquinas hasta que se conozca la susceptibilidad individual.

#### 4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas (RAs) a medicamentos 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 frecuencias de las reacciones adversas se clasifican de la forma siguiente:

<u>Muy frecuentes:</u>	( $\geq 1/10$ )
<u>Frecuentes:</u>	( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )
<u>Poco frecuentes:</u>	( $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$ )
<u>Raras:</u>	( $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$ )
<u>Muy raras:</u>	( $< 1/10.000$ )
<u>Frecuencia no conocida:</u>	no puede estimarse a partir de los datos disponibles

Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo frecuencia.

##### Trastornos de la sangre y del sistema linfático

*Frecuentes:* leucopenia<sup>1</sup>

*Poco frecuentes:* eosinofilia, trombocitopenia

*Frecuencia no conocida:* neutropenia<sup>1</sup>

##### Trastornos del sistema inmunológico

*Poco frecuentes:* hipersensibilidad

*Muy raras:* reacción anafiláctica<sup>6</sup>

##### Trastornos endocrinos

*Frecuentes:* hiperprolactinemia<sup>16</sup>

*Muy raras:* secreción inapropiada de la hormona antidiurética

##### Trastornos del metabolismo y de la nutrición

*Frecuentes:* aumento del apetito

*Poco frecuentes:* hiponatremia<sup>20</sup>

*Muy raras:* diabetes mellitus<sup>1, 5, 6</sup>

##### Trastornos psiquiátricos

*Frecuentes:* sueños anormales y pesadillas

##### Trastornos del sistema nervioso

*Muy frecuentes:* mareo<sup>4, 17</sup>, somnolencia<sup>2, 17</sup>, cefalea

*Frecuentes:* síncope<sup>4, 17</sup>, síntomas extrapiramidales<sup>1, 13</sup>, disartria

*Poco frecuentes:* convulsiones<sup>1</sup>, síndrome de piernas cansadas, discinesia tardía<sup>1, 6</sup>



### Trastornos oculares

*Frecuentes:* vision borrosa

### Trastornos cardíacos

*Frecuentes:* taquicardia<sup>44</sup>.

### Trastornos vasculares

*Frecuentes:* hipotensión ortostática<sup>4,17</sup>

*Raras:* tromboembolismo venoso<sup>1</sup>

### Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

*Frecuentes:* rinitis

### Trastornos gastrointestinales

*Muy Frecuentes:* Sequedad de boca

*Frecuentes:* estreñimiento, dispepsia

*Poco frecuentes:* disfagia<sup>8</sup>

### Trastornos hepatobiliares

*Raros:* ictericia<sup>66</sup>

*Muy raros:* hepatitis<sup>6</sup>

### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

*Muy raros:* angioedema<sup>6</sup>, síndrome de Stevens-Johnson<sup>6</sup>

### Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

*Muy raras:* rhabdomyolysis

### Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales

Frecuencia no conocida: síndrome de retirada en neonatos (ver sección 4.6)

### Trastornos del aparato reproductor y de la mama

*Poco frecuentes:* disfunción sexual

*Raras:* priapismo, galactorrea, hinchazón de las mamas, trastorno menstrual

### Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

*Muy frecuentes:* síntomas de retirada (discontinuación)<sup>1,10</sup>

*Frecuentes:* astenia leve, edema periférico, irritabilidad

*Raros:* síndrome neuroléptico maligno<sup>1</sup>

### Exploraciones complementarias

*Muy frecuentes;* aumento de los niveles séricos de triglicéridos<sup>11</sup>, aumento en el colesterol total (predominantemente colesterol LDL)<sup>12</sup>, disminución de colesterol HDL<sup>18</sup>, aumento de peso<sup>9</sup>

*Frecuentes:* elevación de las transaminasas séricas (ALT, AST)<sup>3</sup>, disminución del recuento de neutrofilos, aumento de la glucosa sérica hasta niveles hiperglucémicos.

*Poco frecuentes:* elevación de los niveles de gamma-GT<sup>3</sup>, disminución del recuento plaquetario<sup>14</sup>, prolongación de QT<sup>1,13,19</sup>

*Raros:* aumento en la creatina fosfoquinasa sanguínea<sup>15</sup>,

- (1) Ver sección 4.4.
- (2) Se puede producir somnolencia, generalmente durante las dos primeras semanas de tratamiento y que se resuelve con la administración continuada de quetiapina.
- (3) En algunos pacientes tratados con quetiapina se han observado aumentos asintomáticos 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 alfa1 adrenérgica, quetiapina puede inducir hipotensión ortostática, asociada a mareos, taquicardia y, en algunos pacientes, síncope, especialmente durante el periodo inicial de ajuste de dosis (ver sección 4.4.).
- (5) En muy raras ocasiones, se han notificado casos de exacerbación de la diabetes preexistente.
- (6) El cálculo de la frecuencia de estas reacciones adversas se ha realizado a partir de los datos de post-comercialización.
- (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) Se observó un aumento de la tasa de disfagia con quetiapina frente a placebo solamente en los ensayos clínicos en depresión bipolar.
- (9) Aumento del peso corporal  $> 7\%$  desde el inicio del tratamiento. Se produce predominantemente durante las primeras semanas de tratamiento.
- (10) Se han observado, más frecuentemente en ensayos clínicos en fase aguda, controlados con placebo, en monoterapia, que evaluaron los siguientes síntomas de retirada: insomnio, náuseas, cefalea, diarrea, vómitos, mareo, e irritabilidad. La incidencia de estas reacciones disminuyó significativamente después de una semana de retirada.
- (11) Triglicéridos  $\geq 200$  mg/dL ( $\geq 2,258$  mmol/L) (en pacientes  $\geq$  de 18 años) o  $\geq 150$  mg/dL ( $\geq 1.694$  mmol/L) (en pacientes  $<$  de 18 años) en al menos una ocasión.
- (12) Colesterol  $\geq 240$  mg/dL ( $\geq 6,2064$  mmol/L) (en pacientes  $\geq$  de 18 años) o  $\geq 200$  mg/dL ( $\geq 5.172$  mmol/L) (en pacientes  $<$  de 18 años) en al menos una ocasión. Se ha observado con frecuencia un aumento de LDL colesterol de  $\geq 30$  mg/dL ( $\geq 0.769$  mmol/L). El valor medio entre los pacientes que tuvieron este incremento fue de 41.7 mg/dL ( $\geq 1.07$  mmol/L).
- (13) Ver el texto más abajo.
- (14) Plaquetas  $\leq 100 \times 10^9/L$  en al menos una ocasión.
- (15) Basado en los efectos adversos observados en los ensayos clínicos de aumento de creatina-fosfoquinasa en sangre sin asociarse con el síndrome neuroléptico maligno.
- (16) Niveles de prolactina (pacientes  $>$  de 18 años de edad):  $> 20$   $\mu\text{g/L}$  ( $>869,56$  pmol/L), hombres; 30  $\mu\text{g/L}$  ( $>1304,34$  pmol/L) mujeres de cualquier edad.
- (17) Podría conducir a caídas.
- (18) Colesterol HDL:  $<40$  mg/dL (1,025 mmol/L) hombres,  $< 50$  mg/dL (1,282 mmol/L) mujeres de cualquier edad.
- (19) Incidencia de pacientes que tienen alteración del intervalo QTc de  $<450$  msec a  $\geq 450$  msec con un incremento de  $\geq 30$  msec. En estudios controlados con placebo con quetiapina la alteración media y la incidencia de pacientes que tienen un cambio a un nivel clínicamente significativo es similar entre quetiapina y placebo.
- (20) Cambio de  $>132$  mmol/L a  $\leq 132$  mmol/L en al menos una ocasión.

Con el uso de antipsicóticos se han notificado casos de prolongación del QT, arritmia ventricular (VF, VT), muerte súbita inexplicada, paro cardíaco y torsades de pointes, y se consideran efectos de clase.

En los ensayos clínicos controlados con placebo, a corto plazo, 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). En los ensayos clínicos 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, aunque la incidencia de las reacciones adversas individuales (por ejemplo, acatisia, trastorno extrapiramidal, temblor, discinesia, distonía, inquietud, contracciones musculares involuntarias, hiperactividad psicomotora y rigidez muscular) fue generalmente baja y no superó el 4% en ningún grupo de tratamiento.

El tratamiento con quetiapina se ha asociado a descensos ligeros, relacionados con la dosis, de los niveles de hormonas tiroideas, en especial T<sub>4</sub> total y T<sub>4</sub> libre. La reducción en T<sub>4</sub> total y libre fue máxima en el plazo de las primeras dos a cuatro semanas del tratamiento con quetiapina, sin que se produjera una reducción adicional durante el tratamiento a largo plazo. En casi la totalidad de los casos, el cese del tratamiento con quetiapina se asoció a una reversión de los efectos sobre T<sub>4</sub> total y libre, independientemente de la duración del tratamiento. Se observaron descensos más ligeros en T<sub>3</sub> total y T<sub>3</sub> inversa solamente con dosis más altas. Los niveles de TBG no se modificaron y, en general, no se observó un aumento recíproco de TSH, sin indicios de que quetiapina cause hipotiroidismo de importancia clínica.

### **Población pediátrica (10 a 17 años de edad)**

Las mismas reacciones adversas descritas previamente para adultos se deben considerar para niños y adolescentes. A continuación se resumen las reacciones adversas (RA) que se producen en mayor frecuencia en niños y adolescentes (10-17 años de edad) que en la población adulta o reacciones adversas que no han sido identificados en la población adulta.

Se utilizan las siguientes frecuencias para evaluar las reacciones adversas:

<u>Muy frecuentes:</u>	( $\geq 1/10$ )
<u>Frecuentes:</u>	( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )
<u>Poco frecuentes:</u>	( $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$ )
<u>Raras:</u>	( $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$ )
<u>Muy raras:</u>	( $< 1/10.000$ )
<u>Frecuencia no conocida:</u>	no pueden estimarse a partir de los datos disponibles

#### Trastornos del metabolismo y de la nutrición

*Muy Frecuentes:* aumento del apetito

#### Trastornos del sistema nervioso

*Muy frecuentes:* síntomas extrapiramidales<sup>3</sup>

#### Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

*Frecuentes:* irritabilidad<sup>4</sup>

#### Exploraciones complementarias

*Muy frecuentes;* aumento de la prolactina<sup>1</sup>, incremento en la presión sanguínea<sup>2</sup>

- (1) Niveles de prolactina (pacientes <de 18 años de edad):  $>20$   $\mu\text{g/L}$  ( $>869,56$   $\text{pmol/L}$ ), hombres;  $>26$   $\mu\text{g/L}$  ( $>1130,428$   $\text{pmol/L}$ ) mujeres de cualquier edad. Menos de un 1 % de pacientes tuvo un incremento hasta un nivel de prolactina de  $>100$   $\mu\text{g/L}$ .
- (2) Basado en los cambios por encima de los umbrales clínicamente significativos (adaptados a los criterios del National Institutes of Health) o aumentos  $>20$  mm Hg para la presión sistólica ó  $>10$  mm Hg para la diastólica en cualquier momento en dos ensayos clínicos agudos (3-6 semanas) controlados con placebo en niños y adolescentes.
- (3) Ver sección 5.1.
- (4) Nota: la frecuencia coincide con la observada en adultos, pero la irritabilidad podría estar asociada con diferentes implicaciones clínicas en niños y adolescentes si lo comparamos con adultos.

## **4.9 Sobredosis**

Se ha notificado un desenlace mortal en ensayos clínicos tras una sobredosis aguda de 13,6 gramos y en la post-comercialización con 6 gramos de quetiapina. Sin embargo, también se ha notificado supervivencia tras sobredosis agudas de hasta 30 gramos. En la experiencia post-comercialización, se han producido casos muy raros de sobredosis con quetiapina que causaron muerte o coma, o prolongación de QT.

Los pacientes con enfermedad cardiovascular grave pre-existente pueden presentar un mayor riesgo de sobredosis. (Ver sección 4.4: Cardiovascular).

En general, los signos y síntomas comunicados fueron los resultantes de una exageración de los efectos farmacológicos conocidos del medicamento, es decir, adormecimiento y sedación, taquicardia e hipotensión.

No existe un antídoto específico para quetiapina. En casos de signos graves, se deberá considerar la posible implicación de varios medicamentos, 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. Aunque no se dispone de datos sobre la prevención de la absorción en la sobredosis, se deberá considerar el lavado gástrico en intoxicaciones graves y si fuera posible realizarlo en la hora tras la ingestión. (Tras la intubación, si el paciente está inconsciente) y la administración de carbón activo junto a un laxante.

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

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antipsicóticos, diazepinas, oxazepinas, y tiazepinas

Código ATC: N05A H04

#### Mecanismo de acción

Quetiapina es un medicamento antipsicótico atípico que interacciona con un amplio rango de receptores de neurotransmisión. Quetiapina muestra afinidad por la serotonina cerebral (5HT<sub>2</sub>) y los receptores D<sub>1</sub> y D<sub>2</sub> de la dopamina. Se cree que esta combinación del antagonismo del receptor con una mayor selectividad para 5HT<sub>2</sub> relativa a los receptores D<sub>2</sub> contribuye a las propiedades antipsicóticas y a la baja incidencia de efectos secundarios extrapiramidales de quetiapina. Quetiapina también posee una alta afinidad por los receptores  $\alpha$ -1 adrenérgicos e histaminérgicos y una baja por los  $\alpha$ -2 adrenérgicos, pero sin una afinidad apreciable por los receptores muscarin-colinérgicos o benzodiazepínicos. Quetiapina es activa en los tests de actividad antipsicótica, tales como evitación condicionada. También bloquea la acción de los agonistas de dopamina, determinada ya sea mediante el comportamiento o electrofisiológicamente. Además, eleva las concentraciones del metabolito de dopamina, un índice neuroquímico de bloqueo del receptor D<sub>2</sub>.

#### Efectos farmacodinámicos

En los tests pre-clínicos predictivos de efectos secundarios extrapiramidales motores, quetiapina no es similar a los antipsicóticos estándares 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>. Después de la administración crónica de quetiapina, demuestra selectividad por el sistema límbico produciendo unbloqueo de despolarización de las neuronas mesolímbicas, pero no de las nigro-estriada que contienen dopamina. Quetiapina muestra una carga distónica mínima en los monos Cebus sensibilizados a haloperidol o no tratados con el medicamento tras la administración aguda y crónica. Los resultados de estos tests predicen que quetiapina probablemente poseerá una carga mínima de efectos secundarios extrapiramidales y se ha formulado la hipótesis de que los medicamentos con esta carga menor de efectos secundarios extrapiramidales también pueden poseer una tendencia menor para producir discinesia tardía. (Ver sección 4.8).

#### Eficacia clínica y seguridad

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 efectos secundarios extrapiramidales 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 efectos secundarios extrapiramidales o en el empleo concomitante de anticolinérgicos.

En cuatro ensayos clínicos controlados con placebo 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 valproato de semisodio, no se produjeron diferencias en la incidencia de SEP o uso concomitante de anticolinérgicos entre los grupos de tratamiento con quetiapina y placebo.

En ensayos controlados con placebo en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia, la incidencia de los efectos adversos cardiovasculares por 100 pacientes/año no fue más alta en quetiapina que en pacientes tratados con 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 valproato de semisodio o litio en los episodios maníacos 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 de tratamiento. Un segundo estudio no demostró un efecto aditivo a la semana 6 de tratamiento.

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 en comprimidos de liberación inmediata de 300 mg y 600 mg fue significativamente superior al tratamiento de pacientes con placebo en cuanto a los resultados obtenidos relevantes: 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 en comprimidos de liberación inmediata 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 en comprimidos de liberación inmediata de 300 ó 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 sobre el 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 cambio en el 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 cambio en el 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 semivida farmacocinética de aproximadamente 7 horas; además, esto está 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.

No se ha comprobado en estudios clínicos cerrados la eficacia a largo plazo con quetiapina en comprimidos de liberación inmediata para la prevención de las recaídas de la esquizofrenia. En ensayos abiertos en pacientes con esquizofrenia, quetiapina fue eficaz manteniendo la mejora clínica durante la continuación del tratamiento en pacientes que mostraron una respuesta al tratamiento, sugiriendo una eficacia a largo plazo.

En 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 1,72% en pacientes tratados con quetiapina en comparación con un 0,73% 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  $<0,5 \times 10^9/L$  fue de un 0,21% en pacientes tratados con quetiapina y un 0% en pacientes tratados con placebo y la incidencia fue de  $\geq 0,5$ - $< 1,0 \times 10^9/L$  fue un 0,75% en pacientes tratados con quetiapina y 0,11% en pacientes tratados con placebo.

#### Población pediátrica (niños 10 a 17 años de edad)

La eficacia y seguridad de quetiapina se ha estudiado en un estudio de 3 semanas controlado con placebo para el tratamiento de la manía (n=284 pacientes de US, de 10 a 17 años). Alrededor del 45% de los pacientes tenía un diagnóstico adicional de TDAH. Adicionalmente, se llevó a cabo un estudio de 6 semanas controlado con placebo para el tratamiento de la esquizofrenia (n=222 pacientes, de 13 a 17 años de edad). En ambos estudios, los pacientes con una falta de respuesta a la quetiapina conocida fueron excluidos. El tratamiento con quetiapina se inició con una dosis de 50 mg/día y en el día 2 se aumentó a 100 mg/día; posteriormente la dosis se ajustó hasta una dosis definida (manía 400-600 mg/día; esquizofrenia 400-800 mg/día) con incrementos de 100 mg/día dos o tres veces al día.

En el estudio de manía, la diferencia en cambio medio LS desde el valor basal en la puntuación total YMRS (placebo mínimo activo) fue de -5,21 para quetiapina 400 mg/día y -6,56 para quetiapina 600 mg/día. Las tasas de respuesta (mejora YMRS  $\geq 50\%$ ) fue de 64% para quetiapina 400 mg/día, 58% para 600 mg/día y 37% en el grupo de placebo.

En el estudio en esquizofrenia, la diferencia en cambio medio LS desde el valor basal en la puntuación total PANSS (placebo mínimo activo) fue de -8,16 para quetiapina 400 mg/día y -9,29 para quetiapina 800 mg/día. Ni el régimen de dosis bajas (400 mg/día) ni en el de dosis altas (800 mg/día) quetiapina fue superior a placebo con respecto al porcentaje de pacientes que alcanzaron la respuesta, definido como  $\geq 30\%$  de reducción desde el valor basal en la puntuación PANSS. Tanto en manía como en esquizofrenia, las dosis mayores resultaron en tasas de respuesta numericamente menores.

No hay datos disponibles en el mantenimiento del efecto o la prevención de la recurrencia en este grupo de edad.

Estudios abiertos de 26 semanas de duración (n=380 pacientes), con dosis flexibles de quetiapina de 400-800 mg/día, dieron datos adicionales de seguridad. Los aumentos en la presión sanguínea se notificaron en niños y adolescentes y aumento del apetito, síntomas extrapiramidales y aumentos en la prolactina sérica se notificaron con mayor frecuencia en niños y adolescentes que en pacientes adultos (ver secciones 4.4 y 4.8)

#### *Síntomas extrapiramidales*

En un estudio a corto plazo controlado con placebo en monoterapia en pacientes adolescentes (13-17 años) con esquizofrenia, la incidencia agregada de síntomas extrapiramidales fue de 12,9% para quetiapina y de 5,3% para placebo, aunque la incidencia de las reacciones adversas individuales (por ejemplo acatisia, temblores, desorden extrapiramidal, hipocinesia, inquietud, hiperactividad psicomotora, rigidez muscular, discinesia) no excedió el 4,1 % en ninguno de los grupos de tratamiento. En un estudio a corto plazo en monoterapia, controlado con placebo en pacientes niños y adolescentes, (10-17 años de edad) con manía bipolar, la incidencia agregada de síntomas extrapiramidales fue de un 3,6% para quetiapina y 1,1% para placebo. En un estudio abierto a largo plazo de esquizofrenia y manía bipolar, la incidencia agregada del tratamiento para la EPS emergente fue de un 10%.

#### *Aumento de peso*

En ensayos clínicos a corto plazo en pacientes pediátricos (10-17 años de edad), un 17% de pacientes tratados con quetiapina y un 2,5% de pacientes tratados con placebo ganaron  $\geq 7\%$  de su peso corporal. Cuando se ajusta para un crecimiento normal a largo plazo, se utilizó un incremento de al menos un 0,5 de desviación estándar del valor basal del 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 cumplían este criterio.

#### *Suicidio/ pensamientos suicidas o empeoramiento clínico*

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

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

Quetiapina, administrada oralmente, es adecuadamente absorbida y se metaboliza extensamente. Los principales metabolitos plasmáticos humanos no poseen actividad farmacológica significativa. La biodisponibilidad de quetiapina no está significativamente afectada por la administración de alimentos. La semivida de eliminación de quetiapina es de aproximadamente 7 horas y se une en un 83% aproximadamente a proteínas plasmáticas.

La farmacocinética de quetiapina es lineal, y no difiere entre varones y mujeres. El aclaramiento medio de quetiapina en los pacientes de edad avanzada es de aproximadamente un 30 a un 50% inferior que el observado en adultos de 18 a 65 años de edad.

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.

Quetiapina se metaboliza extensamente en el hígado, representando el compuesto original menos del 5% del material relacionado con el medicamento sin alterar en orina o heces tras la administración de quetiapina radiomarcada. Aproximadamente el 73% de la radiactividad se excreta en orina y el 21% en heces. El aclaramiento plasmático medio de quetiapina se reduce en aproximadamente un 25% en sujetos 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, pudiéndose requerir un ajuste posológico en estos pacientes (ver sección 4.2.).

Los estudios *in vitro* establecieron que CYP3A4 es el enzima principal responsable del metabolismo de quetiapina mediado por el citocromo P450. Se detectó que quetiapina y varios de sus metabolitos son inhibidores débiles de las actividades de los isoenzimas de los citocromos humanos P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4, pero sólo a concentraciones de al menos 10 a 50 veces mayores que las observadas en el rango de dosis efectivo habitual en humanos de 300 a 450 mg/día. En base a estos resultados *in vitro*, no es probable que la coadministración de quetiapina con otros medicamentos dé como resultado una inhibición clínicamente significativa del metabolismo de otro medicamento mediado por el citocromo P450. A partir de los estudios en animales, parece que quetiapina puede inducir enzimas citocromos 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.

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

Los datos de farmacocinética se tomaron en 9 niños de 10-12 años de edad y 12 adolescentes a tratamiento con 400 mg de quetiapina dos veces al día. En este estado, los niveles plasmáticos a dosis normalizadas del compuesto original, quetiapina, en niños y adolescentes (10-17 años de edad) fueron en general similares a los adultos, aunque C<sub>max</sub> en niños se encontraba en el extremo superior del rango observado en adultos. El AUC y C<sub>max</sub> para el metabolito activo, norquetiapina, fue mayor, aproximadamente 62% y 49% en niños (10-12 años) respectivamente y 28% y 14% en adolescentes (13-17 años de edad) respectivamente, comparado con 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 junto con un descenso en los niveles T3 plasmáticos, disminución de la concentración de hemoglobina y un descenso en el recuento de glóbulos rojos y blancos y en perros, opacidad de los cristalinos y cataratas. Teniendo en cuenta estos hallazgos, los beneficios del tratamiento con quetiapina necesitan ser sopesados frente a los riesgos de seguridad para el paciente. Los adenocarcinomas de las glándulas mamarias en todas las ratas hembra tratadas con dosis que suponen 0,3, 0,9, y 3.0 veces la dosis máxima recomendada para humanos sobre una base de mg/m<sup>2</sup>, estuvieron aumentados de una forma significativa estadísticamente. Los valores en suero en un estudio de toxicidad de un año mostraron que quetiapina aumenta los niveles medios de prolactina en suero a un máximo de 32 y 13 veces respectivamente en las ratas macho y hembra. Se han observado aumentos en los neoplasmas mamarios en roedores tras la administración crónica de otros medicamentos antipsicóticos y se considera que están mediados por la prolactina. Se desconoce la relevancia para los humanos de este aumento en la incidencia de tumores glandulares mamarios mediados por prolactina en las ratas.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

#### Quetiapina Sandoz 25 mg

##### *Núcleo del comprimido:*

Hidrógenofosfato de calcio anhidro

Lactosa monohidrato

Celulosa microcristalina

Carboximetilalmidón sódico (tipo A) (procedente de almidón de patata)

Povidona

Estearato de magnesio

##### *Recubrimiento del comprimido:*

Hypromelosa

Dióxido de titanio (E 171)

Macrogol 400

Óxido de hierro amarillo (E-172)

Óxido de hierro rojo (E-172)

#### Quetiapina Sandoz 100 mg

##### *Núcleo del comprimido:*

Hidrógenofosfato de calcio anhidro

Lactosa monohidrato

Celulosa microcristalina

Carboximetilalmidón sódico (tipo A) (procedente de almidón de patata)

Povidona

Estearato de magnesio

##### *Recubrimiento del comprimido:*

Hypromelosa

Dióxido de titanio (E 171)

Macrogol 400

Óxido de hierro amarillo (E-172)

#### Quetiapina Sandoz 200 mg

##### *Núcleo del comprimido:*

Hidrógenofosfato de calcio anhidro

Lactosa monohidrato

Celulosa microcristalina

Carboximetilalmidón sódico (tipo A) (procedente de almidón de patata)

Povidona



Estearato de magnesio

*Recubrimiento del comprimido:*

Hypromelosa  
Dióxido de titanio (E 171)  
Macrogol 400

Quetiapina Sandoz 300 mg

*Núcleo del comprimido:*

Hidrógenofosfato de calcio anhidro  
Lactosa monohidrato  
Celulosa microcristalina  
Carboximetilalmidón sódico (tipo A) (procedente de almidón de patata)  
Povidona  
Estearato de magnesio

*Recubrimiento del comprimido:*

Hypromelosa  
Dióxido de titanio (E 171)  
Macrogol 400

**6.2 Incompatibilidades**

No aplicable.

**6.3 Periodo de validez**

4 años.

**6.4 Precauciones especiales de conservación**

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

**6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Blister de PVC/PE/PVDC/Alu  
Frascos de HDPE

Tamaños de envase:

Quetiapina Sandoz 25 mg comprimidos recubiertos con película  
1, 3, 6, 10, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98, 100, 120, 180, 240 comprimidos ( blister)  
30x1, 100x1 comprimidos (blister unidosis)  
60, 100 comprimidos (frascos de HDPE)

Quetiapina Sandoz 100 mg comprimidos recubiertos con película  
1, 3, 6, 10, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98, 100, 120, 180, 240 comprimidos (blister)  
30x, 50x1, 100x1 comprimidos (blister unidosis)  
60, 100 comprimidos (frascos de HDPE)

Quetiapina Sandoz 200 mg comprimidos recubiertos con película  
1, 3, 6, 10, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98, 100, 120, 180, 240 comprimidos (blister)  
30x1, 50x1, 100x1 comprimidos (blister unidosis)  
60, 100 comprimidos (frascos de HDPE)

Quetiapina Sandoz 300 mg comprimidos recubiertos con película  
1, 3, 6, 10, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98, 100, 120, 180, 240 comprimidos (blister)  
30x1, 50x1, 100x1 comprimidos (blister unidosis)

60, 100 comprimidos (frascos de HDPE)

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

#### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial.

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

Sandoz Farmacéutica, S.A.  
Centro Empresarial Osa Mayor  
Avda. Osa Mayor, nº4  
28023 (Aravaca) Madrid

#### **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Quetiapina Sandoz 25 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 70.137  
Quetiapina Sandoz 100 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 70.138  
Quetiapina Sandoz 200 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 70.141  
Quetiapina Sandoz 300 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 70.135

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

Octubre de 2008

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

Septiembre de 2012