



FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Quetiapina ARAFARMA GROUP 25 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Quetiapina ARAFARMA GROUP 100 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Quetiapina ARAFARMA GROUP 150 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Quetiapina ARAFARMA GROUP 200 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Quetiapina ARAFARMA GROUP 300 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Quetiapina ARAFARMA GROUP 25 mg comprimidos recubiertos con película:
Cada comprimido contiene fumarato de quetiapina equivalente a 25 mg de quetiapina.
Cada comprimido contiene 1 mg de lactosa monohidrato.

Quetiapina ARAFARMA GROUP 100 mg comprimidos recubiertos con película:
Cada comprimido contiene fumarato de quetiapina equivalente a 100 mg de quetiapina.
Cada comprimido contiene 4 mg de lactosa monohidrato.

Quetiapina ARAFARMA GROUP 150 mg comprimidos recubiertos con película:
Cada comprimido contiene fumarato de quetiapina equivalente a 150 mg de quetiapina.
Cada comprimido contiene 6 mg de lactosa monohidrato.

Quetiapina ARAFARMA GROUP 200 mg comprimidos recubiertos con película:
Cada comprimido contiene fumarato de quetiapina equivalente a 200 mg de quetiapina.
Cada comprimido contiene 8 mg de lactosa monohidrato.

Quetiapina ARAFARMA GROUP 300 mg comprimidos recubiertos con película:
Cada comprimido contiene fumarato de quetiapina equivalente a 300 mg de quetiapina.
Cada 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 ARAFARMA GROUP 25 mg comprimidos recubiertos con película:
Comprimidos recubiertos con película redondos, biconvexos, de color rosa claro, con la inscripción "QE" en una de las caras y "25" en la otra.

Quetiapina ARAFARMA GROUP 100 mg comprimidos recubiertos con película:
Comprimidos recubiertos con película redondos, biconvexos, de color amarillo, con la inscripción "QE" en una de las caras y "100" en la otra.

Quetiapina ARAFARMA GROUP 150 mg comprimidos recubiertos con película:
Comprimidos recubiertos con película redondos, biconvexos, de color amarillo pálido, con la inscripción "QE" en una de las caras y "150" en la otra.



Quetiapina ARAFARMA GROUP 200 mg comprimidos recubiertos con película:
Comprimidos recubiertos con película redondos, biconvexos, de color blanco, con la inscripción “QE” en una de las caras y “200” en la otra.

Quetiapina ARAFARMA GROUP 300 mg comprimidos recubiertos con película:

Comprimidos recubiertos con película de forma capsular, biconvexos, de color blanco, con la inscripción "QE" en una de las caras y "300" en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la esquizofrenia.

Tratamiento del episodio maníaco moderado a grave. No se ha demostrado que quetiapina evite las recurrencias de los episodios maníacos o depresivos (ver sección 5.1).

4.2. Posología y forma de administración

Quetiapina ARAFARMA GROUP se administrará dos veces al día, con o sin alimentos.

Adultos:

Para el tratamiento de la esquizofrenia:

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).

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

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

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/día. La dosis efectiva usual está en el rango de 400 a 800 mg/día.

Ancianos:

Como con otros antipsicóticos, quetiapina deberá emplearse con precaución en ancianos, especialmente durante el periodo inicial de tratamiento. El periodo de titulación de dosis puede necesitar ser más lento 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%-50% en sujetos ancianos en comparación con pacientes más jóvenes.

Niños y adolescentes:

La seguridad y eficacia de quetiapina no se han evaluado en niños y adolescentes.

Pacientes con alteración renal:

No se requiere ajuste posológico en pacientes con alteración renal.

Alteración hepática:

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

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes de este producto. 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.

Enfermedad cardiovascular:

Quetiapina ARAFARMA GROUP 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 una titulación más gradual.

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, la incidencia de síntomas extrapiramidales no fue diferente de la de placebo dentro del rango de dosis terapéutico recomendado.

Discinesia tardía:

Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía, se deberá considerar la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento con quetiapina (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 y se administrará el tratamiento médico apropiado.

Interacciones:

Ver también sección 4.5.

El empleo concomitante de quetiapina con un inductor potente de enzimas hepáticos, tal 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 hepáticos, 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 hepáticos. 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).

Debe evitarse el uso concomitante con fármacos neurolépticos.

Hiperglucemia:



Muy raramente, se han comunicado casos de hiperglucemia o exacerbación de la diabetes preexistente durante el tratamiento con quetiapina. Es aconsejable una monitorización clínica apropiada en pacientes diabéticos y en pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus (ver sección 4.8).

Prolongación del intervalo QT

En ensayos clínicos y en la práctica médica acorde con la ficha técnica, quetiapina no se ha asociado a un aumento persistente de los intervalos QT absolutos. Sin embargo, en casos de sobredosis (ver sección 4.9) se ha observado una prolongación del intervalo QT.

Como ocurre con otros antipsicóticos, se deben tomar precauciones cuando se prescriba quetiapina junto con medicamentos que se sabe aumentan el intervalo QT, especialmente en pacientes de edad avanzada, en pacientes con síndrome QT congénito prolongado, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, hipocalcemia o hipomagnesemia, o en pacientes con historia familiar de prolongación del intervalo QT.

Reacciones agudas de retirada:

Tras la interrupción brusca del tratamiento con fármacos antipsicóticos, incluyendo quetiapina, se han descrito síntomas agudos de retirada, como náuseas, vómitos e insomnio. Se aconseja una retirada gradual.

Pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia:

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

En los ensayos frente a placebo en pacientes con demencia tratados con antipsicóticos atípicos se incrementó en tres veces el número de acontecimientos adversos cerebrovasculares.

El mecanismo para este aumento de riesgo es desconocido. No puede excluirse este riesgo aumentado para otros antipsicóticos u otro tipo de pacientes. Quetiapina debe utilizarse con precaución en pacientes con factores de riesgo de ictus.

En un meta-análisis con fármacos antipsicóticos atípicos se observó un aumento de riesgo de muerte en pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia en comparación con placebo.

Si embargo, en los estudios de quetiapina frente a placebo de 10 semanas de duración (n = 710; edad media: 83 años, rango: 56-99 años) la incidencia de mortalidad en pacientes tratados con quetiapina fue del 5,5% frente al 3,2% en el grupo placebo. Los pacientes de estos ensayos fallecieron por causas varias, todas consistentes con lo esperado para esta población. Los datos no establecen una relación causal entre el tratamiento con quetiapina y la muerte de pacientes ancianos con demencia.

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 sección 4.8.). Los datos mostraron un efecto aditivo en la semana 3. Un segundo estudio no demostró un efecto aditivo en la semana 6. No se dispone de datos sobre el tratamiento en combinación más allá de la semana 6 de tratamiento.

Intolerancia a la lactosa:

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.

Los comprimidos de Quetiapina ARAFARMA GROUP 25 mg pueden producir reacciones alérgicas porque contiene el colorante amarillo anaranjado S E110. Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico

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 ARAFARMA GROUP será empleado con precaución en combinación con otros fármacos de acción central y alcohol.



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 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 aclaramiento altamente incrementado de quetiapina en 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. 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 fármacos habitualmente utilizados en enfermedades cardiovasculares. Se recomienda precaución si se administra conjuntamente con otros medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT, como por ejemplo otros neurolépticos, antiarrítmicos de clase IA y III, halofantrina, acetato de levometadilo, mesoridazina, tioridazina, pimosida, sparfloxacino, gatifloxacino, moxifloxacino, mesilato de dolansetron, mefloquina, sertindol o cisaprida. Se aconseja precaución si se administra conjuntamente con otros productos que pueden causar alteraciones electrolíticas, como por ejemplo diuréticos tiazídicos (hipocaliemia), ya que pueden aumentar el riesgo de arritmia maligna.

4.6. 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 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 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 maquinaria hasta que se conozca la susceptibilidad individual.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentemente comunicadas 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.

La siguiente clasificación de frecuencias estimadas se utiliza para analizar las reacciones adversas:

Muy frecuentes: ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Muy raras ($< 1/10.000$), incluyendo casos aislados.

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente en gravedad.

Trastornos del sistema sanguíneo y linfático

Frecuentes: Leucopenia³

Poco frecuentes: Eosinofilia

Muy raros: Neutropenia³

Trastornos del sistema inmunitario

Poco frecuentes: Hipersensibilidad

Trastornos del metabolismo y nutricionales

Muy raros: Hiperglucemia^{1,6,7}, Diabetes Mellitus^{1,6,7}

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Mareo⁵, somnolencia², cefalea

Frecuentes: Síncope⁵

Poco frecuentes: Convulsiones¹

Muy raros: Discinesia tardía⁷

Trastornos cardíacos

Frecuentes: Taquicardia⁵

Trastornos vasculares

Frecuentes: Hipotensión ortostática⁵

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos



Frecuentes: Rinitis



Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Sequedad de boca, estreñimiento, dispepsia

Trastornos hepato-biliares

Raros: Ictericia⁷

Muy raros: Hepatitis⁷

Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo

Muy raros: Angioedema⁷, síndrome de Stevens-Johnson⁷

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Raros: Priapismo

Trastornos generales y afecciones en la zona de administración

Frecuentes: Astenia leve, edema periférico

Raros: Síndrome neuroléptico maligno¹

Investigaciones

Frecuentes: Aumento de peso, elevación de las transaminasas séricas (ALT, AST)⁴

Poco frecuentes: Elevación de los niveles de gamma-GT⁴, elevación de los niveles de triglicéridos séricos en periodos de no ayuno, elevación del colesterol total

- (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) No se comunicaron casos de neutropenia grave persistente o agranulocitosis en los ensayos clínicos controlados con quetiapina. Durante la experiencia de post-comercialización, tras la suspensión de la terapia con quetiapina, se ha observado la resolución de la leucopenia y/o neutropenia. Los posibles factores de riesgo para la leucopenia y/o neutropenia incluyen un recuento bajo preexistente de glóbulos blancos y un historial de leucopenia y/o neutropenia inducidas por fármacos.
- (4) En algunos pacientes tratados con quetiapina, se han observado aumentos asintomáticos en los niveles de transaminasas séricas (ALT, AST) o de gamma-GT. Estos aumentos fueron habitualmente reversibles durante el tratamiento continuado con quetiapina.
- (5) 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.).
- (6) Muy raramente, se han comunicado casos de hiperglucemia o exacerbación de la diabetes preexistente.
- (7) El cálculo de la frecuencia de estas RAs se ha realizado solamente a partir de los datos de post-comercialización.

El tratamiento con quetiapina se ha asociado a descensos ligeros, relacionados con la dosis, de los niveles de hormonas tiroideas, en especial T4 total y T4 libre. La reducción en T4 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 T4 total y libre, independientemente de la duración del



tratamiento. Se observaron descensos más ligeros en T3 total y T3 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.

Con el uso de neurolépticos se han notificado casos de prolongación del intervalo QT, arritmia ventricular, muerte súbita, síncope y Torsade de pointes, lo que se considera un efecto de clase.

4.9. Sobredosis

La experiencia obtenida en ensayos clínicos con quetiapina en sobredosificación es limitada. Se han tomado dosis estimadas de quetiapina de hasta 20 g, sin desenlaces mortales. Los pacientes se recuperaron sin secuelas. En la experiencia post-comercialización, se han producido notificaciones muy raras de sobredosis sólo con quetiapina que causaron fallecimiento o coma, o prolongación de QT.

En general, los signos y síntomas comunicados fueron los resultantes de una exageración de los efectos farmacológicos conocidos del fármaco, 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 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.

Ya que no se ha investigado la prevención de la absorción en la sobredosis, se deberá considerar el lavado gástrico (tras la intubación, si el paciente está inconsciente) y la administración de carbón activado 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, diacepinas, oxacepinas y tiacepinas.

Código ATC: N05A H04

Mecanismo de acción:

Quetiapina es un agente antipsicótico atípico. Quetiapina y el metabolito activo N-desalquil quetiapina interaccionan con un amplio rango de receptores de neurotransmisión. Quetiapina y N-desalquil quetiapina muestran afinidad por los receptores de la serotonina cerebral (5HT₂) y los receptores D₁ y D₂ de la dopamina. Se cree que esta combinación del antagonismo del receptor con una mayor selectividad para 5HT₂ relativa a los receptores D₂ contribuye a las propiedades antipsicóticas y a la baja incidencia de efectos secundarios extrapiramidales (SEP) de quetiapina. Además, la N-desalquil quetiapina tiene una alta afinidad por los receptores 5HT₁ de la serotonina.

Quetiapina y N-desalquil quetiapina también poseen una alta afinidad por los receptores α_1 adrenérgicos e histaminérgicos y una baja afinidad por los α_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, y eleva las concentraciones del metabolito de dopamina, un índice neuroquímico de bloqueo del receptor D₂. Se desconoce en qué medida el metabolito N-desalquil quetiapina contribuye a la actividad farmacológica de quetiapina en seres humanos.

Efectos farmacodinámicos:

En los tests pre-clínicos predictivos de SEP, quetiapina no es similar a los antipsicóticos estándares y posee un perfil atípico. Quetiapina no produce supersensibilidad al receptor D₂ de



dopamina tras la administración crónica. Quetiapina solamente origina una catalepsia ligera a dosis efectivas de bloqueo del receptor D_2 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. Los resultados de estos tests predicen que quetiapina poseerá una carga mínima de SEP y se ha formulado la hipótesis de que los agentes con esta carga menor de SEP también pueden poseer una tendencia menor para producir discinesia tardía. (Ver sección 4.8).

Eficacia clínica:

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.

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. La ausencia de inducción de SEP se considera una característica de los antipsicóticos atípicos.

En estudios controlados con placebo en pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia, la incidencia de accidentes cerebrovasculares por 100 pacientes no fue superior en el grupo de pacientes tratados con quetiapina que el grupo tratado con placebo.

Al contrario que muchos otros antipsicóticos, quetiapina no produce elevaciones mantenidas de prolactina, lo que se considera una característica de los antipsicóticos atípicos. En un ensayo clínico de dosis fija múltiple, en pacientes con esquizofrenia, no existieron diferencias en los niveles de prolactina al final del estudio para quetiapina a lo largo del rango de dosis recomendado ni para el 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. Un segundo estudio no demostró un efecto aditivo a la semana 6. No se dispone de datos sobre el tratamiento en combinación más allá de 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.

Los ensayos clínicos han demostrado que quetiapina es efectivo cuando se administra dos veces al día, aunque quetiapina posee una vida media 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 5HT₂ y D₂ 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 verificado en ensayos clínicos ciegos la eficacia a largo plazo de quetiapina en la prevención de las recaídas. 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 inicial al tratamiento, lo que sugiere una eficacia a



largo plazo.



5.2. Propiedades farmacocinéticas

Quetiapina, administrada oralmente, es adecuadamente absorbida y se metaboliza extensamente.

La biodisponibilidad de quetiapina no está significativamente afectada por la administración de alimentos. Quetiapina se une en un 83% aproximadamente a las proteínas plasmáticas. El pico estacional de las concentraciones molares del metabolito activo N-desalquil quetiapina es el 35 % del visto para quetiapina.

La vida media de eliminación de quetiapina y N-desalquil quetiapina es de aproximadamente 7 horas y 12 horas respectivamente.

La farmacocinética de quetiapina y N-desalquil quetiapina es lineal dentro del rango de dosis aprobado, y no difiere entre varones y mujeres.

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.

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 m²), pero los valores individuales de aclaramiento se encuentran dentro del rango para sujetos normales. La fracción dosis molar media de la quetiapina libre y del metabolito activo N-desalquil quetiapina se elimina menos del 5% por la orina.

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. 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.).

Las investigaciones "in vitro" establecieron que CYP3A4 es el enzima principal responsable del metabolismo de quetiapina mediado por el citocromo P450. N-desalquil quetiapina se forma y se elimina principalmente vía CYP3A4.

Se detectó que quetiapina y varios de sus metabolitos (incluido N-desalquil quetiapina) son inhibidores débiles de las actividades *in vitro* de los citocromos humanos P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4, pero sólo a concentraciones de aproximadamente 5 a 50 veces mayores que las observadas en el rango de dosis efectivo habitual en humanos de 300 a 800 mg/día. En base a estos resultados *in vitro*, no es probable que la coadministración de quetiapina con otros fármacos de 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 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.

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 T3 plasmáticos, disminución de la concentración de hemoglobina y un descenso en el recuento de glóbulos rojos y blancos. En perros se observó opacidad en el cristalino 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 aumentaron de una manera estadísticamente significativa en las hembras de rata a todas las dosis ensayadas de 0,3, 0,9 y 3,0 veces la dosis máxima recomendada en humanos en base a mg/m². Las medidas séricas en un estudio de toxicidad de un año mostraron que quetiapina aumentó los niveles séricos medios de prolactina a un máximo de 32 y 13 veces en machos y hembras, respectivamente. Se han encontrado neoplasias mamarias en roedores tras la administración crónica de otros fármacos antipsicóticos que se consideran mediadas por prolactina. La relevancia de este aumento de incidencia en tumores mamarios mediados por prolactina en ratas frente al riesgo en humanos es desconocida.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Quetiapina ARAFARMA GROUP 25 mg comprimidos recubiertos con película

Núcleo:

Lactosa monohidratada
Celulosa microcristalina
Hidrógenofosfato de calcio dihidrato
Hidroxiopropilcelulosa
Carboximetilalmidón sódico de patata sin gluten
Talco
Silice coloidal anhidra
Estearato magnésico

Recubrimiento:

Lactosa monohidratada
Hipromelosa
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol 4000
Amarillo anaranjado S (E110)
Óxido de hierro rojo (E172)

Quetiapina ARAFARMA GROUP 100 mg comprimidos recubiertos con película

Núcleo:

Lactosa monohidratada
Celulosa microcristalina
Hidrógenofosfato de calcio dihidrato
Hidroxiopropilcelulosa
Carboximetilalmidón sódico de patata sin gluten
Talco
Silice coloidal anhidra
Estearato magnésico

Recubrimiento:

Lactosa monohidratada
Hipromelosa
Dióxido de titanio (E171)



Macrogol 4000
Óxido de hierro amarillo (E172)



Quetiapina ARAFARMA GROUP 150 mg comprimidos recubiertos con película

Núcleo:

Lactosa monohidratada
Celulosa microcristalina
Hidrógenofosfato de calcio dihidrato
Hidroxipropilcelulosa
Carboximetilalmidón sódico de patata sin gluten
Talco
Silice coloidal anhidra
Estearato magnésico

Recubrimiento:

Lactosa monohidratada
Hipromelosa
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol 4000
Óxido de hierro amarillo (E172)

Quetiapina ARAFARMA GROUP 200 mg comprimidos recubiertos con película

Núcleo:

Lactosa monohidratada
Celulosa microcristalina
Hidrógeno fosfato de calcio dihidrato
Hidroxipropilcelulosa
Carboximetilalmidón sódico de patata sin gluten
Talco
Silice coloidal anhidra
Estearato magnésico

Recubrimiento:

Lactosa monohidratada
Hipromelosa
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol 4000

Quetiapina ARAFARMA GROUP 300 mg comprimidos recubiertos con película

Núcleo:

Lactosa monohidratada
Celulosa microcristalina
Hidrógenofosfato de calcio dihidrato
Hidroxipropilcelulosa
Carboximetilalmidón sódico de patata sin gluten
Talco
Silice coloidal anhidra
Estearato magnésico

Recubrimiento:



Lactosa monohidratada
Hipromelosa
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol 4000

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster de PVC/PVDC/aluminio.

Quetiapina ARAFARMA GROUP 25 mg comprimidos EFG: 6, 20, 30, 50, 60, 90 ó 100 comprimidos.

Quetiapina ARAFARMA GROUP 100 mg comprimidos EFG: 6, 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120, 180 ó 240 comprimidos.

Quetiapina ARAFARMA GROUP 150 mg comprimidos EFG: 6, 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120, 180 ó 240 comprimidos.

Quetiapina ARAFARMA GROUP 200 mg comprimidos EFG: 6, 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120, 180 ó 240 comprimidos.

Quetiapina ARAFARMA GROUP 300 mg comprimidos EFG: 6, 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120, 180 ó 240 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

ARAFARMA GROUP, S.A.
C/ Fray Gabriel de San Antonio 6-10
Pol. Ind. del Henares
19180 Marchamalo (Guadalajara). España.
Tel: 949 22 56 22
Fax: 949 22 82 25

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Marzo 2009



10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO