

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Quetiapina Viatris 50 mg comprimidos de liberación prolongada EFG  
Quetiapina Viatris 200 mg comprimidos de liberación prolongada EFG  
Quetiapina Viatris 300 mg comprimidos de liberación prolongada EFG  
Quetiapina Viatris 400 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de 50 mg contiene 50 mg de quetiapina (como fumarato de quetiapina)  
Cada comprimido de 200 mg contiene 200 mg de quetiapina (como fumarato de quetiapina)  
Cada comprimido de 300 mg contiene 300 mg de quetiapina (como fumarato de quetiapina)  
Cada comprimido de 400 mg contiene 400 mg de quetiapina (como fumarato de quetiapina)

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido de liberación prolongada

50 mg: Comprimidos recubiertos con película, de color marrón, biconvexos, oblongos y marcados con "Q 50" en una cara.

200 mg: Comprimidos recubiertos con película, de color amarillo, biconvexos, oblongos y marcados con "Q 200" en una cara.

300 mg: Comprimidos recubiertos con película, de color amarillo claro, biconvexos, oblongos y marcados con "Q 300" en una cara.

400 mg: Comprimidos recubiertos con película, de color blanco, biconvexos, oblongos y marcados con "Q 400" en una cara.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Quetiapina Viatris está indicado para:

- El tratamiento de la esquizofrenia.
- El 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.
  - Para la prevención de la recurrencia de episodios maníacos o depresivos en pacientes con trastorno bipolar que previamente ha respondido al tratamiento con quetiapina.
- El tratamiento adicional de los episodios depresivos mayores en pacientes con Trastorno Depresivo Mayor (TDM) que no han tenido una respuesta óptima al tratamiento con antidepresivos en monoterapia (ver sección 5.1). Antes de iniciar el tratamiento, los médicos deben considerar el perfil de seguridad de quetiapina (ver sección 4.4).

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

Existen pautas posológicas diferentes para cada indicación. Por tanto, se debe asegurar que los pacientes reciban una clara información sobre la dosificación adecuada para su enfermedad.

*Adultos:*

**Para el tratamiento de la esquizofrenia y de los episodios maníacos de moderados a graves en el trastorno bipolar**

Quetiapina debe ser administrado al menos una hora antes de una comida. La dosis diaria al comienzo del tratamiento es de 300 mg el día 1 y 600 mg el día 2. La dosis diaria recomendada es de 600 mg, no obstante, si está justificado clínicamente puede aumentarse la dosis hasta 800 mg al día. Se debe ajustar la dosis dentro del intervalo de dosis eficaz de 400 mg a 800 mg al día, dependiendo de la respuesta clínica y la tolerabilidad del paciente. No es necesario un ajuste de la dosis para el tratamiento de mantenimiento en la esquizofrenia.

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

Quetiapina debe ser administrado al acostarse. La dosis total diaria durante los cuatro primeros días de tratamiento es de 50 mg (día 1), 100 mg (día 2), 200 mg (día 3) y 300 mg (día 4). La dosis diaria recomendada es de 300 mg. En los ensayos clínicos, no se observó un beneficio adicional en el grupo de 600 mg en comparación con el grupo de 300 mg (ver sección 5.1). Algunos pacientes pueden beneficiarse de una dosis de 600 mg. Las dosis superiores a 300 mg deben ser iniciadas por médicos 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 para el tratamiento a corto plazo del trastorno bipolar deben continuar con quetiapina a la misma dosis administrada al acostarse. La dosis de quetiapina se puede ajustar dependiendo de la respuesta clínica y tolerabilidad de cada paciente dentro del intervalo de dosis de 300 a 800 mg/día. Es importante que para el tratamiento de mantenimiento se utilice la dosis eficaz más baja.

**Para el tratamiento adicional de los episodios depresivos mayores en el TDM:**

Quetiapina debe administrarse antes de la hora de acostarse. La dosis diaria al inicio del tratamiento es de 50 mg los días 1 y 2, y 150 mg los días 3 y 4. Se observó un efecto antidepresivo con 150 y 300 mg/día en los ensayos a corto plazo como tratamiento adicional (con amitriptilina, bupropión, citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, paroxetina, sertralina y venlafaxina - ver sección 5.1) y con 50 mg/día en los ensayos a corto plazo en monoterapia. A dosis más altas, existe un aumento del riesgo de reacciones adversas. Los médicos deben, por tanto, asegurar que se utiliza para el tratamiento la dosis eficaz más baja, comenzando con 50 mg/día. La necesidad de aumentar la dosis de 150 a 300 mg/día debe basarse en la evaluación de cada paciente.

*Cambio de tratamiento desde quetiapina comprimidos de liberación inmediata:*

Para conseguir una administración más cómoda, los pacientes que estén siendo tratados en la actualidad con dosis divididas de los comprimidos de liberación inmediata de quetiapina, pueden pasar a recibir quetiapina a la dosis diaria total equivalente administrada una vez al día. Pueden requerirse ajustes individuales de la dosis.

*Pacientes de edad avanzada:*

Como con otros antipsicóticos y antidepresivos, quetiapina se debe emplear con precaución en los pacientes de edad avanzada, especialmente durante el periodo inicial de tratamiento. La velocidad de ajuste de la dosis de quetiapina quizá tenga que ser más lenta, y la dosis terapéutica diaria menor que la empleada en pacientes más jóvenes. El aclaramiento plasmático medio de quetiapina se redujo entre un 30 % y un 50

% en pacientes de edad avanzada en comparación con pacientes más jóvenes. Los pacientes de edad avanzada deben comenzar con 50 mg/día. Se puede aumentar la dosis en incrementos de 50 mg/día hasta una dosis eficaz, dependiendo de la respuesta clínica y la tolerabilidad de cada paciente.

En los pacientes de edad avanzada con episodios depresivos mayores en el TDM, la administración debe comenzar con 50 mg/día los días 1-3, aumentando a 100 mg/día el día 4 y a 150 mg/día el día 8. Debe utilizarse la dosis eficaz más baja, comenzando desde 50 mg/día. Si tras la evaluación individualizada del paciente es necesario aumentar la dosis a 300 mg/día, no debe efectuarse antes del día 22 de tratamiento.

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

#### *Población pediátrica:*

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

#### *Insuficiencia renal:*

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

#### *Insuficiencia hepática:*

Quetiapina es ampliamente metabolizada por el hígado. Por tanto, quetiapina se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática conocida, especialmente durante el periodo inicial de tratamiento. Los pacientes con insuficiencia hepática deben iniciar el tratamiento con 50 mg/día. Se puede aumentar la dosis en incrementos de 50 mg/día hasta una dosis eficaz, dependiendo de la respuesta clínica y la tolerabilidad de cada paciente.

### **Forma de administración**

Quetiapina se debe administrar una vez al día, sin alimentos. Los comprimidos se deben tragar enteros, sin partir, masticar ni triturar.

### **4.3. Contraindicaciones**

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

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

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

Dado que quetiapina tiene varias indicaciones, debe considerarse el perfil de seguridad con respecto al diagnóstico individual del paciente y a la dosis administrada.

No se ha evaluado la eficacia y seguridad a largo plazo como tratamiento adicional en pacientes con TDM, sin embargo, se ha evaluado la eficacia y seguridad a largo plazo de la monoterapia en pacientes adultos (ver sección 5.1).

#### *Población pediátrica*

Quetiapina no está recomendado para el uso en menores de 18 años de edad, debido a la falta de datos para avalar su uso en este grupo de edad.

Los ensayos clínicos con quetiapina han mostrado que además del conocido perfil de seguridad identificado en adultos (ver sección 4.8), ciertas reacciones adversas se produjeron con una mayor frecuencia en niños y adolescentes en comparación con los adultos (aumento del apetito, elevaciones de la prolactina sérica, vómitos, rinitis y síncope) o podrían tener diferentes implicaciones en niños y adolescentes (síntomas extrapiramidales e irritabilidad) y se identificó uno que no se había observado previamente en los estudios en adultos (aumentos de la presión arterial). Se han observado también cambios en las pruebas de la función tiroidea en niños y adolescentes.

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

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

#### *Suicidio/pensamientos de suicidio o empeoramiento clínico*

La depresión se asocia a 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 monitorizar estrechamente a los pacientes hasta que se produzca tal mejoría. Es común en la práctica clínica que el riesgo de suicidio aumente en las fases iniciales de la recuperación.

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

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

Se sabe que los pacientes con antecedentes de acontecimientos relacionados con el suicidio, o los que presentan un grado significativo de ideación suicida antes del comienzo del tratamiento tienen un mayor riesgo de pensamientos suicidas o intentos de suicidio, y se deben monitorizar estrechamente durante el tratamiento. Un metanálisis de ensayos clínicos controlados con placebo de medicamentos antidepresivos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos mostró un aumento del riesgo de comportamiento suicida con los antidepresivos en comparación con placebo en pacientes menores de 25 años.

El tratamiento farmacológico se debe acompañar de una estrecha supervisión de los pacientes y, en particular de los de alto riesgo, especialmente al inicio del tratamiento y tras cambios en la dosis. Los pacientes (y sus cuidadores) deben ser alertados sobre la necesidad de vigilar cualquier empeoramiento clínico, comportamientos o pensamientos suicidas y cambios inusuales en el comportamiento y de buscar inmediatamente asesoramiento médico si se presentan estos síntomas.

En estudios clínicos a más corto plazo controlados con placebo en 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). En estudios clínicos en pacientes con TDM la incidencia de acontecimientos relacionados con el suicidio observada en pacientes adultos jóvenes (menores de 25 años de edad) fue del 2,1 % (3/144) con quetiapina y del 1,3 % (1/75) con placebo. Un estudio de población retrospectivo de quetiapina en el tratamiento de pacientes con trastorno depresivo mayor, mostró un aumento del riesgo de autolesión y suicidio en pacientes de 24 a 64 años, sin antecedentes de autolesiones durante el uso de quetiapina con otros antidepresivos.

#### *Riesgo metabólico*

Dado el riesgo de empeoramiento del perfil metabólico observado en los estudios clínicos, por ejemplo, cambios de peso, glucemia (ver hiperglucemia) y lípidos, se deben evaluar los parámetros metabólicos de los pacientes al inicio del tratamiento y controlar regularmente los cambios en dichos parámetros durante este. El empeoramiento de estos parámetros se debe tratar según proceda clínicamente (ver sección 4.8).

#### *Síntomas extrapiramidales*

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

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

#### *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).

#### **Somnolencia y mareo**

El tratamiento con quetiapina se ha asociado con somnolencia y síntomas relacionados, como sedación (ver sección 4.8). En ensayos clínicos para el tratamiento de pacientes con depresión bipolar y trastorno depresivo mayor, su comienzo tuvo lugar por lo general en los 3 primeros días de tratamiento y fue predominantemente de intensidad leve a moderada. Los pacientes que experimenten somnolencia de intensidad fuerte podrían requerir un contacto más frecuente durante un mínimo de 2 semanas desde el comienzo de la somnolencia, o hasta que mejoren los síntomas y quizá se deba considerar la interrupción del tratamiento.

#### *Hipotensión ortostática*

El tratamiento con quetiapina se ha asociado a hipotensión ortostática y mareo asociado (ver sección 4.8) que, como la somnolencia, comienza normalmente durante el período inicial de ajuste de la dosis. Esto podría aumentar la incidencia de lesiones accidentales (caídas), especialmente en los pacientes de edad avanzada. Por lo tanto, debe advertirse a los pacientes de que actúen con precaución hasta que se familiaricen con los posibles efectos de la medicación.

Quetiapina se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular, enfermedad cerebrovascular u otras enfermedades conocidas que predispongan a la hipotensión. En caso de hipotensión

ortostática, se debe considerar la reducción de la dosis o un ajuste más lento de esta, especialmente en pacientes con enfermedad cardiovascular subyacente.

### ***Síndrome de apnea del sueño***

Se ha comunicado síndrome de apnea del sueño en pacientes que utilizan quetiapina. Quetiapina debe utilizarse con precaución en pacientes que reciben de forma concomitante depresores del sistema nervioso central y que tienen antecedentes o riesgo de apnea del sueño, como aquellos con sobrepeso/obesos o que son varones.

### ***Convulsiones***

En ensayos clínicos controlados, no hubo diferencia en la incidencia de convulsiones en pacientes tratados con quetiapina o con placebo. No se dispone de datos sobre la incidencia de convulsiones en pacientes con antecedentes de trastorno convulsivo. Al igual que con otros antipsicóticos, se recomienda precaución cuando se traten pacientes con antecedentes de convulsiones (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 debe interrumpir el tratamiento con quetiapina y proporcionar el tratamiento médico apropiado.

### ***Síndrome serotoninérgico***

La administración concomitante de quetiapina y otros medicamentos serotoninérgicos, como los inhibidores de la MAO, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), los inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN) o los antidepresivos tricíclicos puede provocar un síndrome serotoninérgico, una afección potencialmente mortal. (ver sección 4.5).

Si el tratamiento concomitante con otros serotoninérgicos está justificado clínicamente, se aconseja una observación cuidadosa del paciente, especialmente durante el inicio del tratamiento y los aumentos de dosis.

Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden incluir cambios en el estado mental, inestabilidad autonómica, anomalías neuromusculares y/o síntomas gastrointestinales. Si se sospecha un síndrome serotoninérgico, se debe considerar una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento en función de la gravedad de los síntomas.

### ***Neutropenia grave y agranulocitosis***

En los ensayos clínicos con quetiapina se ha notificado de 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 evidente con la dosis. Durante la experiencia poscomercialización, algunos casos fueron fatales. Los posibles factores de riesgo de neutropenia son un recuento bajo preexistente de glóbulos blancos (RGB) y antecedentes de neutropenia farmacógena. Sin embargo, algunos casos ocurrieron en pacientes sin factores de riesgo preexistentes. 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 para detectar 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).

Se debe considerar la posibilidad de neutropenia en pacientes que presenten infección o fiebre, particularmente en ausencia de factores predisponentes obvios, y se debe tratar de manera clínicamente apropiada.

Se debe indicar a los pacientes que notifiquen de forma inmediata la aparición de signos/síntomas indicativos de agranulocitosis o infección (p. ej., fiebre, debilidad, letargo o dolor de garganta) en cualquier momento durante el tratamiento con quetiapina. Se debe investigar el recuento de LEU y recuento absoluto de neutrófilos (RAN) de estos pacientes a la mayor brevedad, especialmente en ausencia de factores predisponentes.

#### ***Efectos anticolinérgicos (muscarínicos)***

Norquetiapina, un metabolito de quetiapina, tiene afinidad, de moderada a alta, a varios subtipos de receptores muscarínicos. Esto contribuye a RAs que reflejan efectos anticolinérgicos cuando se utiliza quetiapina a las dosis recomendadas, cuando se utiliza de forma concomitante con otros medicamentos que presentan efectos anticolinérgicos y en casos de sobredosis. Quetiapina debe utilizarse con precaución en pacientes en tratamiento con medicamentos que presentan efectos anticolinérgicos (muscarínicos). Quetiapina debe utilizarse con precaución en pacientes con diagnóstico actual o con antecedentes de retención urinaria, hipertrofia prostática clínicamente significativa, obstrucción intestinal o condiciones relacionadas, presión intraocular elevada o glaucoma de ángulo estrecho (ver Secciones 4.5, 4.8, 5.1 y 4.9).

#### ***Interacciones***

Ver sección 4.5.

La utilización concomitante de quetiapina con un inductor potente de las enzimas hepáticas, como carbamazepina o fenitoína, disminuye sustancialmente las concentraciones plasmáticas de quetiapina, lo que puede afectar a la eficacia del tratamiento con esta. En pacientes que reciben un inductor de enzimas hepáticas, el tratamiento con quetiapina se debe 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, se reemplace por un no inductor (p. ej., valproato de sodio).

#### ***Peso***

Se ha notificado aumento de peso en pacientes tratados con quetiapina, y deben ser monitorizados y tratados según proceda clínicamente y conforme a las guías para el uso de antipsicóticos (ver secciones 4.8 y 5.1).

#### ***Hiperglucemia***

Raramente se ha notificado hiperglucemia y/o aparición o exacerbación de diabetes a veces 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 una monitorización clínica adecuada de acuerdo con las guías para el uso de antipsicóticos. Se debe observar a los pacientes tratados con cualquier antipsicótico, incluido quetiapina, para detectar signos y síntomas de hiperglucemia (como polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad) y se debe monitorizar periódicamente a los pacientes con diabetes mellitus o con factores de riesgo de diabetes mellitus, para detectar un empeoramiento del control de glucosa. Debe controlarse regularmente el peso.

#### ***Lípidos***

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

#### ***Prolongación del QT***

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

#### *Miocardopatía y miocarditis*

Se han notificado miocardopatías y miocarditis en ensayos clínicos y durante la experiencia poscomercialización (ver sección 4.8). En pacientes con presunta miocardopatía o miocarditis se debe considerar la suspensión de quetiapina.

#### ***Reacciones Adversas Cutáneas Graves***

Durante el tratamiento con quetiapina se han notificado muy raramente reacciones adversas cutáneas graves (SCARs), incluido síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólisis epidérmica tóxica (TEN), pustulosis exantemática generalizada aguda (AGEP), eritema multiforme (EM) y reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), que pueden poner en peligro la vida o ser mortales. Las SCARs se presentan comúnmente con uno o más de los siguientes síntomas: erupción cutánea extensa que puede ser prurítica o asociada con pústulas, dermatitis exfoliativa, fiebre, linfadenopatía y posible eosinofilia o neutrofilia. La mayoría de estas reacciones se produjeron dentro de las 4 semanas tras el inicio del tratamiento con quetiapina; algunas reacciones DRESS se produjeron dentro de las 6 semanas tras el inicio del tratamiento con quetiapina. Si aparecen síntomas o signos sugerentes de reacciones cutáneas graves, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con quetiapina y debe considerarse un tratamiento alternativo.

#### *Retirada*

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

#### ***Mal uso y abuso***

Se han reportado casos de mal uso y abuso. Debe tenerse precaución cuando se prescriba quetiapina a pacientes con antecedentes de abuso de alcohol o drogas.

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

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

Con algunos antipsicóticos atípicos, en ensayos clínicos aleatorizados control-placebo realizados en población de pacientes con demencia, se ha observado un aumento de aproximadamente 3 veces en el riesgo de acontecimientos adversos cerebrovasculares. Se desconoce el mecanismo de este aumento del riesgo. No se puede descartar un aumento del riesgo con otros antipsicóticos o en otras poblaciones de pacientes. Quetiapina debe utilizarse con precaución en pacientes con factores de riesgo de accidente cerebrovascular.

En un metanálisis de antipsicóticos atípicos, se ha notificado que los pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia presentan un mayor riesgo de muerte en comparación con placebo. En

dos estudios con 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 pacientes tratados con quetiapina fue del 5,5 % frente al 3,2 % en el grupo con placebo. Los pacientes de estos ensayos fallecieron debido a diferentes causas acordes con las expectativas para esta población.

#### ***Pacientes de edad avanzada con enfermedad de Parkinson (EP)/parkinsonismo***

Un estudio de población retrospectivo de quetiapina en el tratamiento de pacientes con TDM, mostró un aumento del riesgo de muerte durante el uso de quetiapina en pacientes de edad >65 años. Esta asociación no se presentó cuando los pacientes con EP se excluyeron del análisis. Se debe tener precaución si se prescribe quetiapina a pacientes de edad avanzada con EP.

#### ***Disfagia***

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

#### ***Estreñimiento y obstrucción intestinal***

El estreñimiento representa un factor de riesgo de obstrucción intestinal. Ha habido notificaciones de estreñimiento y obstrucción intestinal con quetiapina (ver sección 4.8). Esto incluye informes mortales en pacientes que tienen un alto riesgo de obstrucción intestinal, incluyendo los que reciben múltiples tratamientos concomitantes que disminuyen la motilidad intestinal y/o no notifican síntomas de estreñimiento. El manejo de los pacientes con obstrucción intestinal/íleo debe ser mediante monitorización estrecha y atención inmediata.

#### ***Tromboembolismo venoso (TEV)***

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

#### **Pancreatitis**

Se ha notificado pancreatitis en ensayos clínicos y durante la experiencia poscomercialización. En los informes posteriores a la comercialización, aunque no en todos los casos los pacientes presentaban factores de riesgo, muchos de ellos tenían factores asociados con pancreatitis, como aumento de triglicéridos (ver sección 4.4), cálculos biliares y consumo de alcohol.

#### ***Información adicional***

Los datos de quetiapina en combinación con valproato semisódico o litio en los episodios maníacos agudos de 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.

#### **Sodio**

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimidos; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

### **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 se debe utilizar con precaución en combinación con otros medicamentos de acción central y con el alcohol.

La quetiapina se debe utilizar con precaución en combinación con medicamentos serotoninérgicos, como los inhibidores de la MAO, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), los inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN) o los antidepresivos tricíclicos, ya que aumenta el riesgo de síndrome serotoninérgico, una afección potencialmente mortal (ver sección 4.4).

Debe tenerse precaución al tratar pacientes que reciben otros medicamentos que presentan efectos anticolinérgicos (muscarínicos) (ver sección 4.4).

El citocromo P450 (CYP) 3A4 es la enzima 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 del CYP3A4, produjo un aumento de 5 a 8 veces en el AUC de quetiapina. Sobre la base de este resultado, está contraindicado el uso concomitante de quetiapina con inhibidores del CYP3A4. Tampoco se recomienda consumir zumo de pomelo durante el tratamiento con quetiapina.

En un estudio de dosis múltiples en pacientes para evaluar la farmacocinética de quetiapina administrada antes y durante el tratamiento con carbamazepina (un conocido inductor de enzimas hepáticas), la coadministración de carbamazepina incrementó significativamente el aclaramiento de quetiapina. Este incremento en el aclaramiento redujo la exposición sistémica a quetiapina (determinada mediante el AUC) hasta un promedio de 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 coadministración de quetiapina y fenitoína (otro inductor de enzimas microsomales) causó un aclaramiento mucho mayor de quetiapina, de aproximadamente el 450 %. En pacientes que reciben un inductor de enzimas hepáticas, el tratamiento con quetiapina se debe 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 (p. ej., 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 del CYP 2D6) o fluoxetina (un conocido inhibidor del CYP 3A4 y del 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 coadministración con cimetidina.

La farmacocinética del litio no se alteró con la coadministración de quetiapina.

En un estudio aleatorizado de 6 semanas de litio y quetiapina de liberación prolongada frente a placebo y quetiapina de liberación prolongada en pacientes adultos con manía aguda, se observó una mayor incidencia de acontecimientos extrapiramidales relacionados (en particular, temblor), somnolencia y aumento de peso en el grupo con litio añadido en comparación con el grupo con placebo añadido (ver sección 5.1).

La farmacocinética de valproato de sodio y quetiapina no se alteró de forma clínicamente relevante cuando se administraron simultáneamente. En un estudio retrospectivo en niños y adolescentes que recibieron

valproato, quetiapina, o ambos, se observó una mayor incidencia de leucopenia y neutropenia en el grupo que recibió la combinación frente a los grupos que recibieron monoterapia.

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

Se debe tener precaución cuando se emplee quetiapina de forma concomitante con medicamentos que causan desequilibrios electrolíticos o aumentan el intervalo QT.

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**

##### **Embarazo**

###### *Primer trimestre*

Existen algunos datos en mujeres embarazadas (datos en entre 300-1.000 embarazos), procedentes de notificaciones individuales y algunos estudios observacionales, que indican que quetiapina no aumenta el riesgo de malformaciones. Sin embargo, basándose en todos los datos disponibles no se pueden extraer conclusiones. Los estudios en animales han demostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Por tanto, quetiapina solamente se debe utilizar durante el embarazo si los beneficios justifican los riesgos potenciales.

###### *Tercer trimestre*

Los recién nacidos expuestos a antipsicóticos (incluyendo quetiapina) durante el tercer trimestre del embarazo presentan riesgo de reacciones adversas incluyendo síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia que pueden variar en gravedad y duración tras el parto. Ha habido notificaciones de agitación, hipertonia, hipotonía, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria o trastorno alimenticio. En consecuencia, los recién nacidos deben ser estrechamente monitorizados.

##### **Lactancia**

Según los escasos datos de los informes publicados sobre la excreción de quetiapina en la leche materna, la excreción de quetiapina a dosis terapéuticas parece ser variable. Debido a la falta de datos sólidos, se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o el tratamiento con quetiapina, tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

##### **Fertilidad**

No se han evaluado los efectos de quetiapina sobre la fertilidad en seres humanos. Se observaron efectos relacionados con el aumento de la concentración de prolactina en ratas, aunque no son directamente relevantes para el ser humano (ver sección 5.3).

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

Quetiapina actúa sobre el sistema nervioso central y puede producir: somnolencia, mareos, alteraciones visuales y disminución de la capacidad de reacción. Estos efectos, así como la propia enfermedad, hacen que sea recomendable tener precaución a la hora de conducir vehículos o manejar maquinaria peligrosa, especialmente mientras no se haya establecido la sensibilidad particular de cada paciente al medicamento.

#### 4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) más frecuentemente notificadas con quetiapina ( $\geq 10\%$ ) son somnolencia, mareo, cefalea, xerostomía, síntomas de abstinencia (interrupción), elevación de los niveles de triglicéridos séricos, elevación del colesterol total (predominantemente de colesterol LDL), disminución del colesterol HDL, aumento de peso, disminución de la hemoglobina y síntomas extrapiramidales.

Las incidencias de las RAM asociadas al tratamiento con quetiapina se han tabulado a continuación (Tabla 1) según el formato recomendado por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS Grupo de Trabajo III; 1995).

**Tabla 1 RAMs asociadas al tratamiento con quetiapina**

Las frecuencias de las reacciones adversas se clasifican de la forma siguiente: 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 ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

SOC	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	Disminución de hemoglobina <sup>22</sup>	Leucopenia <sup>1,28</sup> , disminución del recuento de neutrófilos, aumento de eosinófilos <sup>27</sup>	Neutropenia, <sup>1</sup> trombocitopenia, anemia, disminución del recuento de plaquetas <sup>13</sup>	Agranulocitosis <sup>26</sup>		
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>			Hipersensibilidad (incluyendo reacciones alérgicas en la piel)		Reacción anafiláctica <sup>5</sup>	
<i>Trastornos endocrinos</i>		Hiperprolactinemia <sup>15</sup> , disminución de T <sub>4</sub> total <sup>24</sup> , disminución de T <sub>4</sub> libre <sup>24</sup> , disminución de T <sub>3</sub> total <sup>24</sup> , aumento de TSH <sup>24</sup>	Disminución de T <sub>3</sub> libre <sup>24</sup> , hipotiroidismo <sup>21</sup>		Secreción inapropiada de la hormona antidiurética	
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Elevación de los niveles de triglicéridos séricos <sup>10,30</sup> , elevación del colesterol total (predominantemente colesterol LDL) <sup>11,30</sup> , disminución de colesterol HDL <sup>17,30</sup> , aumento de peso <sup>8,30</sup>	Aumento del apetito, aumento de glucosa en sangre a niveles hiperglucémicos <sup>6,30</sup>	Hiponatremia <sup>19</sup> , diabetes Mellitus <sup>1,5</sup> , exacerbación de diabetes preexistente	Síndrome metabólico <sup>29</sup>		
<i>Trastornos psiquiátricos</i>		Sueños anormales y pesadillas, ideación suicida y comportamiento suicida <sup>20</sup>		Sonambulismo y reacciones relacionadas como somnolencia y desorden		

				alimenticio relacionado con el sueño		
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Mareo <sup>4,16</sup> , somnolencia <sup>2,16</sup> , cefalea, síntomas extrapiramidales <sup>1,21</sup>	Disartria	Convulsiones <sup>1</sup> , síndrome de las piernas inquietas, discinesia tardía <sup>1,5</sup> , síncope <sup>4,16</sup> , estado confusional			
<i>Trastornos oculares</i>		Visión borrosa				
<i>Trastornos cardíacos</i>		Taquicardia <sup>4</sup> , palpitaciones <sup>23</sup>	Prolongación del QT <sup>1,12,18</sup> , bradicardia <sup>32</sup>			<i>Cardiomiopatía, miocarditis</i>
<i>Trastornos vasculares</i>		Hipotensión ortostática <sup>4,16</sup>		Tromboembolia venosa <sup>1</sup>		Ictus <sup>33</sup>
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>		Disnea <sup>23</sup>	Rinitis			
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Xerostomía	Estreñimiento, dispepsia, vómitos <sup>25</sup>	Disfagia <sup>7</sup>	Pancreatitis <sup>1</sup> , obstrucción intestinal/fíleo		
<i>Trastornos hepato biliares</i>		Elevación de la alanina aminotransferasa sérica (ALT) <sup>3</sup> , elevación de los niveles de gamma-GT <sup>3</sup>	Elevación de la aspartato transaminasa sérica (AST) <sup>3</sup>	Ictericia <sup>5</sup> , hepatitis		
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>					Angioedema <sup>5</sup> , síndrome de Stevens-Johnson <sup>5</sup>	Necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, Erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), vasculitis cutánea, pustulosis exantemática generalizada aguda (AGEP)
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>					Rabdomiólisis	
<i>Trastornos renales y urinarios</i>			Retención urinaria			
<i>Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales</i>						Síndrome de abstinencia neonatal de fármacos <sup>31</sup>
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>			Disfunción sexual	Priapismo, galactorrea, hinchazón de las mamas, trastorno menstrual		
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Síntomas de abstinencia (interrupción) <sup>1,9</sup>	Astenia leve, edema periférico, irritabilidad, pirexia		Síndrome neuroléptico maligno <sup>1</sup> , hipotermia		

Exploraciones complementarias				Elevación de creatina-fosfocinasa en sangre <sup>14</sup>		
-------------------------------	--	--	--	---	--	--

1. Ver sección 4.4.
2. Se puede producir somnolencia, habitualmente durante las dos primeras semanas de tratamiento y generalmente se resuelve con la administración continuada de quetiapina.
3. En algunos pacientes tratados con quetiapina, se han observado aumentos asintomáticos (cambio desde valores normales a  $>3$  x LSN en cualquier momento) en los niveles de transaminasas séricas (ALT, AST) o de gamma-GT. Estas elevaciones fueron habitualmente reversibles durante el tratamiento continuado con quetiapina.
4. Al igual que 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 ajuste de la dosis (ver sección 4.4).
5. El cálculo de la frecuencia de estas RAM se ha realizado solamente a partir de los datos poscomercialización con la formulación de liberación inmediata de quetiapina.
6. Glucemia 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.
7. Se observó un aumento de la tasa de disfagia con quetiapina en comparación con placebo solamente en los ensayos clínicos en depresión bipolar.
8. Basado en un aumento  $>7$  % del peso corporal desde el valor inicial. Ocurre predominantemente durante las primeras semanas de tratamiento en adultos.
9. En ensayos clínicos a corto plazo, controlados con placebo, en monoterapia, que evaluaron los síntomas tras la retirada, se observaron con la mayor frecuencia los siguientes síntomas de abstinencia: insomnio, náuseas, cefalea, diarrea, vómitos, mareo e irritabilidad. La incidencia de estas reacciones había disminuido significativamente 1 semana después de la retirada.
10. Triglicéridos  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 2,258$  mmol/l) (pacientes  $\geq 18$  años de edad) o  $\geq 150$  mg/dl ( $\geq 1,694$  mmol/l) (pacientes  $<18$  años de edad) en al menos una ocasión.
11. Colesterol  $\geq 240$  mg/dl ( $\geq 6,2064$  mmol/l) (pacientes  $\geq 18$  años de edad) o  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 5,172$  mmol/l) (pacientes  $<18$  años de edad) en al menos una ocasión. Se ha observado muy frecuentemente un aumento del colesterol LDL de  $\geq 30$  mg/dl ( $\geq 0,769$  mmol/l). El cambio medio en los pacientes que tuvieron este aumento fue de 41,7 mg/dl ( $\geq 1,07$  mmol/l).
12. Véase el texto más abajo.
13. Plaquetas  $\leq 100 \times 10^9/l$  en al menos una ocasión.
14. Sobre la base de las notificaciones de reacciones adversas en ensayos clínicos, el aumento de creatina-fosfocinasa en sangre no se asoció con el síndrome neuroléptico maligno.
15. Niveles de prolactina (pacientes  $>18$  años de edad):  $>20$   $\mu\text{g/l}$  ( $>869,56$  pmol/l) en varones;  $>30$   $\mu\text{g/l}$  ( $>1.304,34$  pmol/l) en mujeres en cualquier momento.
16. Podría dar lugar a caídas.
17. Colesterol HDL:  $<40$  mg/dl (1,025 mmol/l) en varones;  $<50$  mg/dl (1,282 mmol/l) en mujeres en cualquier momento.
18. Incidencia de pacientes que presentan un cambio del QTc de  $<450$  ms a  $\geq 450$  ms con un aumento de  $\geq 30$  ms. En los ensayos con quetiapina controlados con placebo, el cambio medio y la incidencia de pacientes con un cambio hasta un nivel clínicamente significativo es similar entre quetiapina y placebo.
19. Cambio de  $>132$  mmol/l a  $\leq 132$  mmol/l en al menos una ocasión.
20. Se han notificado casos de ideación suicida y comportamientos suicidas durante el tratamiento con quetiapina o poco después de la interrupción del tratamiento (ver secciones 4.4 y 5.1).
21. Ver sección 5.1.

22. Se produjo una disminución de hemoglobina a  $\leq 13$  g/dl (8,07 mmol/l) en varones, y  $\leq 12$  g/dl (7,45 mmol/l) en mujeres, al menos en una ocasión, en el 11 % de los pacientes con quetiapina en todos los ensayos incluidos los períodos de extensión abiertos. Para estos pacientes, la disminución máxima media de hemoglobina en cualquier momento fue de -1,50 g/dl.
23. Estas notificaciones se produjeron a menudo en el marco de taquicardia, mareo, hipotensión ortostática y/o enfermedad cardíaca/respiratoria subyacente.
24. Basado en los cambios desde el valor basal normal hasta un valor potencialmente importante desde el punto de vista clínico en cualquier momento posbasal en todos los ensayos. Los cambios en T4 total, T4 libre, T3 total y T3 libre se definen como  $< 0,8 \times \text{LIN}$  (pmol/l) y el cambio en TSH es  $> 5$  mUI/l en cualquier momento.
25. Basado en el aumento de la tasa de vómitos en los pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años de edad).
26. Basado en el cambio en los neutrófilos desde  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  en el momento basal hasta  $< 0,5 \times 10^9/l$  en cualquier momento durante el tratamiento y basado en los pacientes con neutropenia grave ( $< 0,5 \times 10^9/l$ ) e infección en todos los ensayos clínicos con quetiapina (ver sección 4.4).
27. Basado en los cambios desde el valor basal normal hasta un valor potencialmente importante desde el punto de vista clínico en cualquier momento posbasal en todos los ensayos. Los cambios en los eosinófilos se definen como  $> 1 \times 10^9$  células/l en cualquier momento.
28. Basado en los cambios desde el valor basal normal hasta un valor potencialmente importante desde el punto de vista clínico en cualquier momento posbasal en todos los ensayos. Los cambios en los glóbulos blancos se definen como  $\leq 3 \times 10^9$  células/l en cualquier momento.
29. Basado en informes de reacciones adversas del síndrome metabólico de todos los ensayos clínicos con quetiapina.
30. En algunos pacientes, se observó en estudios clínicos un empeoramiento de más de uno de los factores metabólicos de peso, glucosa en sangre y lípidos (ver sección 4.4).
31. Ver sección 4.6.
32. Podría ocurrir al inicio del tratamiento o poco después y estar asociada a hipotensión y/o síncope. La frecuencia está basada en informes de reacciones adversas de bradicardias y acontecimientos relacionados observados en todos los ensayos con quetiapina.
33. Basado en un estudio epidemiológico retrospectivo no aleatorizado.

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (SCARs, por sus siglas en inglés), incluido síndrome de Stevens-Johnson (SJS, por sus siglas en inglés), necrólisis epidérmica tóxica (NET) y erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), relacionada con el tratamiento con quetiapina.

Con el uso de neurolépticos se han notificado casos de prolongación del QT, arritmia ventricular, muerte súbita inexplicada, paro cardíaco y *torsades de pointes*, y se consideran efectos de clase.

### **Población pediátrica**

Las mismas RAM descritas anteriormente para adultos deben ser consideradas para niños y adolescentes. La siguiente tabla resume las RAM que se producen con una mayor categoría de frecuencia en niños y adolescentes (10-17 años de edad) que en la población adulta o las RAM que no han sido identificadas en la población adulta.

### **Tabla 2 RAMs asociadas al tratamiento con quetiapina que ocurren con mayor frecuencia en niños y adolescentes que en adultos, o no identificadas en la población adulta**

Las frecuencias de las reacciones adversas se clasifican de la forma siguiente: Muy frecuentes (>1/10), frecuentes (>1/100, <1/10), poco frecuentes (>1/1.000, <1/100), raras (>1/10.000, <1/1.000) y muy raras (<1/10.000).

SOC	Muy frecuentes	Frecuentes
<i>Trastornos endocrinos</i>	Elevación de la prolactina <sup>1</sup>	
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Aumento del apetito	
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Síntomas extrapiramidales <sup>3</sup>	Síncope
<i>Trastornos vasculares</i>	Aumentos de la presión arterial <sup>2</sup>	
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>		Rinitis
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Vómitos	
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>		Irritabilidad <sup>3</sup>

1. Niveles de prolactina (pacientes <18 años de edad): >20 µg/l (>869,56 pmol/l) en varones; >26 µg/l (>1130,428 pmol) en mujeres en cualquier momento. Menos del 1 % de los pacientes tuvo un aumento hasta un nivel de prolactina >100 µg/l.

2. Basado en los cambios por encima de los umbrales clínicamente significativos (adaptado a partir de los criterios de los "National Institutes of Health") o aumentos >20 mm Hg de la presión arterial sistólica o >10 mm Hg de la diastólica en cualquier momento en dos ensayos controlados con placebo, a corto plazo (3-6 semanas) en niños y adolescentes.

3. Nota: La frecuencia concuerda con la observada en adultos, pero puede estar asociada a implicaciones clínicas diferentes en niños y adolescentes en comparación con adultos.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

## 4.9. Sobredosis

### Síntomas

En general, los signos y síntomas notificados fueron los resultantes de una exageración de los efectos farmacológicos conocidos del principio activo, es decir, somnolencia y sedación, taquicardia hipotensión y efectos anticolinérgicos. Una sobredosis puede dar lugar a una prolongación del QT, convulsiones, estado epiléptico, rabdomiólisis, depresión respiratoria, retención urinaria, confusión, delirio y/o agitación, coma y muerte. Los pacientes con enfermedad cardiovascular grave preexistente podrían presentar un mayor riesgo de efectos de sobredosis (ver sección 4.4: Hipotensión ortostática).

### Manejo de la sobredosis

No existe un antídoto específico para quetiapina. En caso de signos graves, se debe considerar la posible implicación de varios medicamentos, y se recomiendan 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.

Sobre la base de la literatura publicada, los pacientes con delirio y agitación y un claro síndrome anticolinérgico pueden ser tratados con fisostigmina, 1-2 mg (bajo monitorización ECG continua). Esto no está recomendado como tratamiento estándar, debido al potencial efecto negativo de fisostigmina sobre la conductividad cardíaca. Se puede utilizar fisostigmina si no hay aberraciones en el ECG. No use fisostigmina en caso de arritmias, cualquier grado de bloqueo cardíaco o ampliación del QRS.

Si bien no se ha investigado la prevención de la absorción en la sobredosis, el lavado gástrico puede estar indicado en intoxicaciones graves y, si fuera posible, debe hacerse en una hora tras la ingestión. Se debe considerar la administración de carbón activado.

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

En caso de sobredosis con quetiapina de liberación prolongada, se retarda el pico de sedación y el pico del pulso y se prolonga la recuperación, comparado con la sobredosis con Quetiapina IR.

En caso de sobredosis con quetiapina de liberación prolongada, se ha notificado la formación de bezoar gástrico y se recomienda un diagnóstico por imagen apropiado para decidir el tratamiento del paciente. El lavado gástrico de rutina puede no ser efectivo en la eliminación del bezoar debido a la consistencia pegajosa tipo goma de la masa.

La eliminación endoscópica del farmacobezoar se ha realizado con éxito en algunos casos”.

Se debe 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 agente antipsicótico atípico. Quetiapina y el metabolito plasmático humano activo, norquetiapina, interaccionan con una amplia variedad de receptores de neurotransmisión. Quetiapina y norquetiapina muestran afinidad por los receptores cerebrales de serotonina (5HT<sub>2</sub>) y por los D<sub>1</sub> y D<sub>2</sub> de dopamina. Se cree que esta combinación de antagonismo de receptores con una mayor selectividad para los receptores 5HT<sub>2</sub> que para los D<sub>2</sub> contribuye a las propiedades antipsicóticas clínicas y al bajo riesgo de reacciones adversas extrapiramidales (SEP) con quetiapina en comparación con los antipsicóticos típicos. Quetiapina y norquetiapina no tienen afinidad apreciable por los receptores de benzodiazepinas, pero sí una alta afinidad por los receptores alfa-1 adrenérgicos e histaminérgicos, con afinidad moderada por los receptores alfa-2 adrenérgicos. Quetiapina también tiene afinidad baja o nula por los receptores muscarínicos, mientras que norquetiapina tiene afinidad de moderada a alta por varios receptores muscarínicos, lo cual podría explicar los efectos anticolinérgicos (muscarínicos).

La inhibición del transportador de norepinefrina y el agonismo parcial en los sitios del 5HT<sub>1A</sub> podrían contribuir a la eficacia terapéutica de quetiapina como antidepresivo.

#### **Efectos farmacodinámicos:**

Quetiapina es activa en las pruebas de actividad antipsicótica, como evitación condicionada. También bloquea la acción de los agonistas de la dopamina, determinado ya sea mediante el comportamiento o

electrofisiológicamente, y eleva las concentraciones de los metabolitos de la dopamina, un índice neuroquímico de bloqueo del receptor D<sub>2</sub>.

En las pruebas preclínicas predictivas de SEP, quetiapina es diferente de los antipsicóticos típicos y posee un perfil atípico. Quetiapina no produce supersensibilidad al receptor dopaminérgico D<sub>2</sub> tras la administración prolongada. Quetiapina solamente origina una catalepsia débil a dosis eficaces de bloqueo del receptor dopaminérgico D<sub>2</sub>. Después de la administración prolongada, quetiapina presenta selectividad por el sistema límbico produciendo un bloqueo de la despolarización de las neuronas dopaminérgicas mesolímbicas, pero no de las nigroestriadas. Quetiapina muestra un riesgo mínimo de distonía en los monos capuchinos gráciles (*Cebus*) sensibilizados a haloperidol o no tratados previamente tras la administración a corto y largo plazo. (ver sección 4.8).

### **Eficacia clínica:**

#### **Esquizofrenia**

La eficacia de quetiapina de liberación prolongada en el tratamiento de la esquizofrenia se demostró en un ensayo controlado con placebo de 6 semanas de duración en pacientes que cumplieran los criterios del DSM-IV de la esquizofrenia, y en un estudio controlado con comparador activo de cambio de tratamiento de quetiapina de liberación inmediata a quetiapina de liberación prolongada en pacientes ambulatorios con esquizofrenia clínicamente estables.

En el ensayo controlado con placebo, la variable de evaluación primaria fue el cambio en la puntuación total de la PANSS desde el inicio hasta la valoración final. Quetiapina de liberación prolongada 400 mg/día, 600 mg/día y 800 mg/día se asoció con mejorías estadísticamente significativas en los síntomas psicóticos, en comparación con placebo. La dimensión del efecto de las dosis de 600 mg y de 800 mg fue mayor que la de la dosis de 400 mg.

En el estudio controlado con comparador activo de cambio de formulación, de 6 semanas de duración, la variable de evaluación primaria fue la proporción de pacientes que mostraron falta de eficacia, es decir, que interrumpieron el tratamiento del estudio por falta de eficacia o aquellos cuya puntuación total de la PANSS aumentó un 20 % o más desde la aleatorización hasta cualquier visita. En pacientes estabilizados con quetiapina de liberación inmediata de 400 mg a 800 mg, se mantuvo la eficacia cuando se cambiaron a una dosis diaria equivalente de quetiapina de liberación prolongada administrada una vez al día.

En un estudio de larga duración en pacientes esquizofrénicos estables que se habían mantenido en tratamiento con quetiapina de liberación prolongada durante 16 semanas, quetiapina de liberación prolongada fue más eficaz que placebo en la prevención de recaídas. Los riesgos estimados de recaídas tras tratamientos de 6 meses fueron del 14,3 % en el grupo de tratamiento con quetiapina de liberación prolongada frente al 68,2 % con placebo. La dosis promedio fue de 669 mg. No hubo hallazgos de seguridad adicionales asociados al tratamiento de hasta 9 meses con quetiapina de liberación prolongada (mediana de 7 meses). En particular, con el tratamiento a largo plazo con quetiapina de liberación prolongada no aumentaron las notificaciones de reacciones adversas relacionadas con SEP ni aumentos de peso.

#### **Trastorno bipolar**

En el tratamiento de los episodios maníacos de 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. Se demostró además la eficacia de quetiapina de liberación prolongada de forma significativa frente a placebo en un estudio adicional de 3 semanas. Quetiapina de liberación prolongada se administró en el intervalo de 400 a 800 mg/día y la dosis media fue aproximadamente de 600 mg/día. Los datos de

quetiapina en combinación con valproato semisódico o litio en los episodios maníacos agudos de 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 en la semana 3. Un segundo estudio no demostró un efecto aditivo en la semana 6.

En un ensayo clínico, en pacientes con episodios depresivos en el trastorno bipolar I o bipolar II, 300 mg/día de quetiapina de liberación prolongada mostraron una eficacia superior a placebo en la reducción de la puntuación total de la MADRS.

En 4 ensayos clínicos adicionales con quetiapina, con una duración de 8 semanas en pacientes con episodios depresivos de moderados a graves en el trastorno bipolar I o bipolar II, quetiapina de liberación inmediata 300 mg y 600 mg fue significativamente superior al tratamiento de pacientes con placebo en cuanto a los criterios de valoración relevantes: mejoría media en la MADRS y respuesta, definida como al menos una mejoría del 50 % en la puntuación total de la MADRS desde el valor inicial. No hubo diferencia en la magnitud del efecto entre los pacientes que recibieron 300 mg de quetiapina 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 de liberación inmediata 300 o 600 mg fue eficaz en comparación al tratamiento con placebo con respecto a los síntomas depresivos, pero no con respecto a los síntomas maníacos.

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

En un estudio aleatorizado de 6 semanas, de litio y quetiapina de liberación prolongada frente a placebo y quetiapina de liberación prolongada en pacientes adultos con manía aguda, la diferencia en la media de la escala YMRS significó una mejoría de 2,8 puntos entre el grupo de litio y el grupo placebo, y la diferencia en el porcentaje de respondedores (definido como el 50 % de mejoría desde la línea basal en la escala YMRS) fue del 11% (79% en el grupo de litio frente al 68% en el grupo placebo).

En un estudio a largo plazo (hasta 2 años de tratamiento) que evaluó la prevención de la recurrencia en pacientes con episodios del estado de ánimo maníacos, depresivos o mixtos, quetiapina fue superior a placebo en el aumento del tiempo hasta la recurrencia de cualquier acontecimiento del estado de ánimo (maníaco, mixto o depresivo), en pacientes con trastorno bipolar I. El número de pacientes con un acontecimiento del estado de ánimo fue de 91 (22,5 %) en el grupo con quetiapina, 208 (51,5 %) en el grupo con placebo y 95 (26,1 %) en el grupo de tratamiento con litio, respectivamente. En los pacientes que respondieron a quetiapina, cuando se comparó 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.

### **Episodios depresivos mayores en el TDM**

Dos estudios a corto plazo (6 semanas) incluyeron pacientes con una respuesta inadecuada a al menos un antidepresivo. Quetiapina 150 mg/día y 300 mg/día, administrado como tratamiento adicional al tratamiento antidepresivo en curso (amitriptilina, bupropión, citalopram, duloxetina, escitalopram,

fluoxetina, paroxetina, sertralina o venlafaxina) demostró superioridad sobre el tratamiento antidepresivo en monoterapia en la reducción de los síntomas depresivos, medida mediante la mejoría en la puntuación total de la MADRS (cambio medio de los mínimos cuadrados frente a placebo de 2-3,3 puntos).

No se ha evaluado la eficacia y seguridad a largo plazo como tratamiento adicional en pacientes con TDM, sin embargo, se ha evaluado la eficacia y seguridad en monoterapia a largo plazo en pacientes adultos (ver a continuación).

Los siguientes estudios se llevaron a cabo con quetiapina de liberación prolongada como tratamiento en monoterapia, no obstante, quetiapina de liberación prolongada está indicado solamente para su uso como tratamiento adicional:

En tres de los cuatro estudios en monoterapia a corto plazo (hasta 8 semanas) en pacientes con trastorno depresivo mayor, quetiapina de liberación prolongada 50 mg/día, 150 mg/día y 300 mg/día demostró una eficacia superior a placebo en la reducción de los síntomas depresivos, medida mediante la mejoría en la puntuación total de la Escala de Puntuación de Depresión Montgomery-Åsberg (MADRS) (cambio medio de mínimos cuadrados frente a placebo de 2-4 puntos).

En un estudio de prevención de recaídas en monoterapia, los pacientes con episodios depresivos estabilizados en tratamiento abierto con quetiapina de liberación prolongada durante al menos 12 semanas fueron aleatorizados para recibir quetiapina de liberación prolongada una vez al día, o placebo, durante un máximo de 52 semanas. La dosis media de quetiapina de liberación prolongada durante la fase aleatorizada fue de 177 mg/día. La incidencia de recaídas fue del 14,2 % en los pacientes tratados con quetiapina de liberación prolongada y del 34,4 % en los pacientes tratados con placebo.

En un estudio a corto plazo (9 semanas), en pacientes de edad avanzada sin demencia (66 a 89 años de edad) con trastorno depresivo mayor, quetiapina de liberación prolongada administrado de forma flexible en el intervalo de 50 mg/día a 300 mg/día demostró una eficacia superior a placebo en la reducción de los síntomas depresivos, medida mediante la mejoría en la puntuación total de la MADRS (cambio medio de mínimos cuadrados frente a placebo de -7,54). En este estudio, los pacientes aleatorizados a quetiapina de liberación prolongada recibieron 50 mg/día los días 1-3; la dosis podía ser aumentada hasta 100 mg/día el día 4, 150 mg/día el día 8 y hasta 300 mg/día dependiendo de la respuesta clínica y la tolerabilidad. La dosis media de quetiapina de liberación prolongada fue de 160 mg/día. Aparte de la incidencia de síntomas extrapiramidales (ver sección 4.8 y “Seguridad clínica” a continuación) la tolerabilidad de quetiapina de liberación prolongada, una vez al día, en los pacientes de edad avanzada fue comparable a la observada en adultos (18-65 años de edad). La proporción de pacientes aleatorizados con edad superior a 75 años fue del 19 %.

### **Seguridad clínica:**

En ensayos clínicos, a corto plazo, controlados con placebo en esquizofrenia y manía bipolar la incidencia global de síntomas extrapiramidales fue similar a la de placebo (esquizofrenia: 7,8 % con quetiapina y 8,0 % con placebo; manía bipolar: 11,2 % con quetiapina y 11,4 % con placebo). Se observaron mayores tasas de síntomas extrapiramidales en pacientes tratados con quetiapina en comparación con los tratados con placebo en los ensayos clínicos controlados con placebo, a corto plazo, en el TDM y la depresión bipolar. En los ensayos controlados con placebo, a corto plazo, en depresión bipolar, la incidencia global de síntomas extrapiramidales fue del 8,9 % con quetiapina en comparación con el 3,8 % con placebo. En los ensayos clínicos, a corto plazo, controlados con placebo en monoterapia, en el trastorno depresivo mayor, la incidencia global de síntomas extrapiramidales fue del 5,4 % con quetiapina de liberación prolongada y del 3,2 % con placebo. En un ensayo a corto plazo, controlado con placebo en monoterapia, en pacientes de

edad avanzada con trastorno depresivo mayor, la incidencia global de síntomas extrapiramidales fue del 9,0 % con quetiapina de liberación prolongada y del 2,3 % con placebo. Tanto en depresión bipolar como en el TDM, la incidencia de reacciones adversas individuales (p. ej., acatisia, trastorno extrapiramidal, temblor, discinesia, distonía, inquietud, contracciones musculares involuntarias, hiperactividad psicomotora y rigidez muscular) no superó el 4 % en ningún grupo de tratamiento.

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

Un estudio aleatorizado de 6 semanas, de litio y quetiapina de liberación prolongada frente a placebo y quetiapina de liberación prolongada en pacientes adultos con manía aguda indicó que la combinación de quetiapina de liberación prolongada con litio da lugar a más reacciones adversas (63 % frente al 48 % con quetiapina de liberación prolongada en combinación con placebo). Los resultados de seguridad mostraron una mayor incidencia de notificación de síntomas extrapiramidales en los pacientes en el grupo con litio (16,8 %) que en el grupo con placebo (6,6 %); la mayoría de los cuales consistió en temblor, notificado en un 15,6 % de los pacientes del grupo con litio y en un 4,9 % en el grupo con placebo. La incidencia de somnolencia fue superior en el grupo con quetiapina de liberación prolongada con litio (12,7 %) comparado con el grupo de quetiapina de liberación prolongada con placebo (5,5 %). Además, un porcentaje superior de pacientes del grupo con litio (8,0 %) habían aumentado de peso ( $\geq 7$  %) al final del tratamiento en comparación con los pacientes en el grupo con placebo (4,7 %).

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

En estudios controlados con placebo en pacientes de edad avanzada con psicosis asociada a demencia, la incidencia de acontecimientos adversos cerebrovasculares por cada 100 pacientes-año no fue mayor en pacientes tratados con quetiapina que en pacientes tratados con placebo.

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

El tratamiento con quetiapina se asoció a descensos, relacionados con la dosis, de los niveles de hormonas tiroideas. La incidencia de cambios en TSH fue del 3,2 % para quetiapina frente al 2,7 % para placebo. La incidencia de cambios recíprocos, potencialmente significativos desde el punto de vista clínico, de ambas T<sub>3</sub> o T<sub>4</sub> y TSH fue rara en estos ensayos, y los cambios observados en los niveles de hormonas tiroideas no se asociaron a hipotiroidismo clínicamente sintomático. La reducción en T<sub>4</sub> total y libre fue máxima en las seis primeras semanas del tratamiento con quetiapina, sin que se produjera una reducción adicional durante el tratamiento a largo plazo. En aproximadamente 2/3 de todos los casos, el cese del tratamiento con quetiapina se asoció a una reversión de los efectos sobre T<sub>4</sub> total y libre, independientemente de la duración del tratamiento.

### **Cataratas/opacidades del cristalino**

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

### **Población pediátrica**

#### Eficacia clínica

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

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

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

En un tercer estudio controlado con placebo, en monoterapia a corto plazo con quetiapina de liberación prolongada en niños y adolescentes (10-17 años de edad) con depresión bipolar, la eficacia no fue demostrada.

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

### Seguridad clínica

En los ensayos pediátricos a corto plazo con quetiapina descritos anteriormente, las tasas de SEP en el grupo activo frente a placebo fueron del 12,9 % frente al 5,3 % en el ensayo de esquizofrenia, del 3,6 % frente al 1,1 % en el ensayo de manía bipolar, y del 1,1 % frente al 0 % en el ensayo de depresión bipolar. Las tasas de aumento de peso  $\geq 7$  % del peso corporal inicial en el grupo activo frente a placebo fueron del 17 % frente al 2,5 % en los ensayos de esquizofrenia y manía bipolar, y del 13,7 % frente al 6,8 % en el ensayo de depresión bipolar. Las tasas de acontecimientos relacionados con el suicidio en el grupo activo frente a placebo fueron del 1,4 % frente al 1,3 % en el ensayo de esquizofrenia, del 1,0 % frente al 0 % en el ensayo de manía bipolar, y del 1,1 % frente al 0 % en el ensayo de depresión bipolar. Durante una fase de seguimiento postratamiento extendida del ensayo de depresión bipolar, hubo dos acontecimientos relacionados con el suicidio en dos pacientes; uno de esos pacientes recibía quetiapina en el momento del acontecimiento.

### Seguridad a largo plazo

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

Respecto al aumento de peso, al ajustar teniendo en cuenta el crecimiento normal a largo plazo, se utilizó un aumento de al menos 0,5 desviaciones estándar a partir de los valores basales en el Índice de Masa Corporal (IMC) como medida de un cambio clínicamente significativo; el 18,3 % de los pacientes que fueron tratados con quetiapina durante al menos 26 semanas cumplieron este criterio.

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

Quetiapina se absorbe bien tras la administración oral. Quetiapina de liberación prolongada alcanza concentraciones plasmáticas máximas de quetiapina y de norquetiapina aproximadamente 6 horas después de la administración ( $T_{m\acute{a}x}$ ). Las concentraciones molares máximas en el estado de equilibrio del metabolito activo norquetiapina son el 35 % de las observadas con quetiapina.

La farmacocinética de quetiapina y norquetiapina es lineal y proporcional a la dosis con dosis de hasta 800 mg administradas una vez al día. Cuando se compara quetiapina de liberación prolongada administrado una vez al día con la misma dosis diaria total de fumarato de quetiapina de liberación inmediata (quetiapina de liberación inmediata) administrada dos veces al día, el área bajo la curva (AUC) de la concentración plasmática en función del tiempo es equivalente, pero la concentración plasmática máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) es un 13 % inferior en el estado de equilibrio. Cuando se compara quetiapina de liberación prolongada con quetiapina liberación inmediata, el AUC del metabolito norquetiapina es un 18 % inferior.

En un estudio en el que se evaluaron los efectos de los alimentos sobre la biodisponibilidad de quetiapina, se observó que una comida rica en grasas producía aumentos estadísticamente significativos en la  $C_{m\acute{a}x}$  y en el AUC de quetiapina de liberación prolongada de aproximadamente el 50 % y el 20 %, respectivamente. No se puede descartar que el efecto de una comida rica en grasas sobre la formulación pudiera ser mayor. En cambio, una comida baja en grasas no tuvo un efecto significativo ni en la  $C_{m\acute{a}x}$  ni en el AUC de quetiapina. Se recomienda que quetiapina de liberación prolongada se tome una vez al día sin alimentos.

### Distribución

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

### Biotransformación

Quetiapina se metaboliza ampliamente en el hígado, representando el compuesto original menos del 5 % del material relacionado con el medicamento inalterado en orina o en heces tras la administración de quetiapina radiomarcada.

Los estudios *in vitro* establecieron que el CYP3A4 es la enzima principal responsable del metabolismo de quetiapina mediado por el citocromo P450. Norquetiapina se forma y elimina principalmente a través del CYP3A4.

Se observó que quetiapina y varios de sus metabolitos (incluyendo norquetiapina) son inhibidores débiles de las actividades *in vitro* de los citocromos humanos P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4. La inhibición *in vitro* del CYP solo se observa a concentraciones de aproximadamente 5 a 50 veces mayores que las observadas en un intervalo de dosis en humanos de 300 a 800 mg/día. Sobre la base de 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 del citocromo P450. Sin embargo, en un estudio específico de interacción en pacientes psicóticos, no se observó un aumento en la actividad del citocromo P450 tras la administración de quetiapina.

### Eliminación

Las semividas de eliminación de quetiapina y de norquetiapina son de aproximadamente 7 y 12 horas, respectivamente.

Aproximadamente el 73 % del medicamento radiomarcado se excretó en orina y el 21 % en heces, representando el material relacionado con el medicamento inalterado menos del 5 % de la radiactividad total. La fracción de dosis molar promedio de quetiapina libre y del metabolito plasmático humano activo norquetiapina se excreta en la orina en una cantidad <5 %.

### Poblaciones especiales

#### Sexo

La farmacocinética de quetiapina no difiere entre hombres y mujeres.

#### Pacientes de edad avanzada

El aclaramiento medio de quetiapina en pacientes de edad avanzada es de aproximadamente un 30 % a un 50 % inferior al observado en adultos de 18 a 65 años de edad.

#### Insuficiencia renal

El aclaramiento plasmático medio de quetiapina se redujo en aproximadamente un 25 % en sujetos con insuficiencia 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 intervalo para sujetos normales.

#### Insuficiencia hepática

El aclaramiento plasmático medio de quetiapina se reduce en aproximadamente un 25 % en personas con insuficiencia hepática conocida (cirrosis alcohólica estable). Dado que quetiapina es metabolizada ampliamente por el hígado, se esperan niveles plasmáticos elevados en la población con insuficiencia hepática. En estos pacientes pueden ser necesarios ajustes de dosis (ver sección 4.2).

### **Población pediátrica**

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

No se dispone de información de quetiapina de liberación prolongada en niños y adolescentes.

### **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, que no se han confirmado aún en la investigación clínica a largo plazo:

En ratas, se han observado depósitos de pigmento en la glándula tiroidea; en macacos (*cynomolgus*), se han observado hipertrofia de las células foliculares del tiroides, un descenso en los niveles plasmáticos de  $T_3$ , una disminución de la concentración de hemoglobina y un descenso en el recuento de eritrocitos y leucocitos; y en perros, opacidad del cristalino y cataratas. (Para cataratas/opacidades del cristalino ver sección 5.1).

En un estudio de toxicidad embriofetal en conejos, la incidencia de la flexión del carpo/tarso fetal se vio incrementada. Este efecto se produjo en presencia de efectos maternos evidentes como la reducción de ganancia de peso corporal. Estos efectos fueron evidentes en los niveles de exposición materna similares o ligeramente superiores a los de los humanos a la dosis terapéutica máxima. La relevancia de este hallazgo para los humanos es desconocida.

En un estudio de fertilidad en ratas se observó una reducción marginal de la fertilidad de los machos y pseudogestación, prolongación de los periodos de diestro, aumento del intervalo precoital y reducción de la tasa de gestación. Estos efectos están relacionados con niveles elevados de prolactina, y no son directamente relevantes para los humanos debido a las diferencias en cuanto al control hormonal de la reproducción entre las especies.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

#### **Núcleo**

Hipromelosa 2910 (E-464)

Hipromelosa 2208 (E-464)

Celulosa microcristalina (E-460i)

Citrato de sodio anhidro

Estearato de magnesio (E-572)

#### **Recubrimiento**

Dióxido de titanio (E-171)

Hipromelosa 2910 (E-464)

Macrogol 400

Polisorbato 80 (E-433)

Óxido de hierro amarillo (E-172) (50 mg, 200 mg y 300 mg solamente)

Óxido de hierro rojo (E-172) (50 mg, 200 mg y 300 mg solamente)

Óxido de hierro negro (E-172) (50 mg y 300 mg solamente)

## 6.2. Incompatibilidades

No procede.

## 6.3. Periodo de validez

Blísteres de Aluminio

3 años

Envases de HDPE

2 años

## 6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje exterior para protegerlo de la humedad.

## 6.5. Naturaleza y contenido del envase

50 mg:

Blísteres continuos PVC/PVDC – Blísteres de aluminio en estuche de cartón con 10, 30 y 60 comprimidos de liberación prolongada.

Blíster perforado unidosis PVC/PVDC – Blísteres de aluminio en estuche de cartón con 10, 30 y 60 comprimidos de liberación prolongada.

200 mg:

Blísteres continuos PVC/PVDC – Blísteres de aluminio en estuche de cartón con 10, 30, 60 y 100 comprimidos de liberación prolongada.

Blíster perforado unidosis PVC/PVDC – Blísteres de aluminio en estuche de cartón con 10, 30, 60 y 100 comprimidos de liberación prolongada.

300 mg:

Blísteres continuos PVC/PVDC – Blísteres de aluminio en estuche de cartón con 10, 30, 60 y 100 comprimidos de liberación prolongada.

Blíster perforado unidosis PVC/PVDC – Blísteres de aluminio en estuche de cartón con 10, 30, 60 y 100 comprimidos de liberación prolongada.

400 mg:

Blísteres continuos PVC/PVDC – Blísteres de aluminio en estuche de cartón con 10, 30, 60 y 100 comprimidos de liberación prolongada.

Blíster perforado unidosis PVC/PVDC – Blísteres de aluminio en estuche de cartón con 10, 30, 60 y 100 comprimidos de liberación prolongada.

Envases de HDPE que contienen 60 comprimidos.

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**

Viartis Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart, Dublín 15  
Dublín  
Irlanda

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

Quetiapina Viartis 50 mg comprimidos de liberación prolongada EFG: 79160  
Quetiapina Viartis 200 mg comprimidos de liberación prolongada EFG: 79157  
Quetiapina Viartis 300 mg comprimidos de liberación prolongada EFG: 79158  
Quetiapina Viartis 400 mg comprimidos de liberación prolongada EFG: 79159

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

Fecha de la primera autorización: 24/julio/2015

Fecha de la última renovación: 15/febrero/2019

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

07/2024